

Министерство образования Республики Беларусь
Учреждение образования
«Международный государственный экологический
институт имени А. Д. Сахарова»
Белорусского государственного университета



САХАРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2024 ГОДА: ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ XXI ВЕКА

SAKHAROV READINGS 2024: ENVIRONMENTAL PROBLEMS OF THE XXI CENTURY

Материалы 24-й международной научной конференции

23-24 мая 2024 г.
г. Минск, Республика Беларусь

В двух частях
Часть 1

Минск
«ИВЦ Минфина»
2024

УДК 504.75(043)
ББК 20.18
С22

Материалы конференции изданы при поддержке
Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований
и Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь

Редколлегия:

Батян А. Н., доктор медицинских наук, профессор, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ;
Головатый С. Е., доктор сельскохозяйственных наук, профессор, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ;
Довгулевич Н. Н., кандидат филологических наук, доцент, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ;
Зафранская М. М., доктор медицинских наук, профессор, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ;
Пашинский В. А., кандидат технических наук, доцент, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ;
Пупликов С. И., кандидат экономических наук, доцент МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ;
Пухтеева И. В., МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ;
Тушин Н. Н., кандидат технических наук, доцент МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ;
Шалькевич П. К., кандидат технических наук, доцент, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ;
Шахаб С. Н., кандидат химических наук, доцент, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ

Под общей редакцией:

доктора биологических наук, доцента *О. И. Родькина*,
кандидата технических наук, доцента *М. Г. Герменчук*

Сахаровские чтения 2024 года: экологические проблемы XXI века = Sakharov readings 2024 : environmental problems of the XXI century : материалы 24-й международной научной конференции, 23–24 мая 2024 г., г. Минск, Республика Беларусь : в 2 ч. / Междунар. гос. экол. ин-т им. А. Д. Сахарова Бел. гос. ун-та; редкол.: А. Н. Батян [и др.] ; под ред. д-ра б. н., доцента О. И. Родькина, к. т. н., доцента М. Г. Герменчук. – Минск : ИВЦ Минфина, 2024. – Ч. 1. – 424 с.
ISBN 978-985-880-457-2.

В сборник включены материалы докладов по вопросам социально-экономических проблем современности, по медицинской экологии и биоэкологии, экологической химии и биохимии, биофизики и молекулярной биологии. Рассматриваются актуальные аспекты радиобиологии, радиоэкологии и радиационной безопасности, информационных систем и технологий в экологии и здравоохранении, философских и социально-экологических проблем современности; подготовки специалистов экологического профиля к профессиональной и межкультурной коммуникации. Особое внимание уделено экологическому мониторингу и менеджменту.

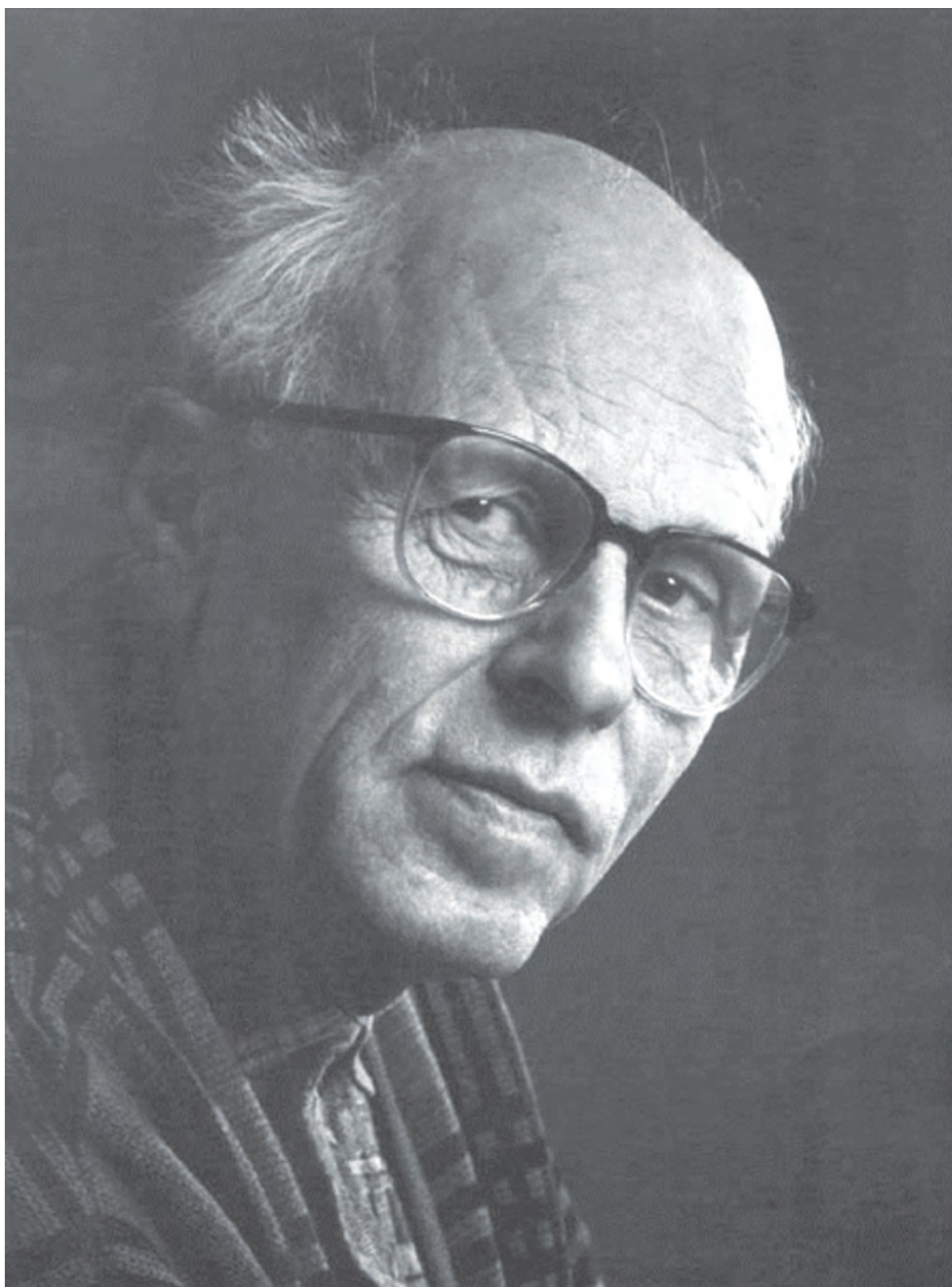
Сборник индексируется в библиографической базе данных научных публикаций – РИНЦ. Представленные в нем материалы имеют цифровой идентификатор – DOI.

Публикации рассчитаны на широкий круг специалистов в области экологии и смежных наук, преподавателей, аспирантов и студентов высших и средних учреждений образования.

УДК: 504.75(043)
ББК 20.18

ISBN 978-985-880-457-2 (ч. 1)
ISBN 978-985-880-456-5 (общ.)

© МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, 2024



АНДРЕЙ ДМИТРИЕВИЧ САХАРОВ
(21 мая 1921–14 декабря 1989 г.)



Уважаемые читатели!

Настоящий сборник содержит материалы докладов участников 24-ой Международной научной конференции «Сахаровские чтения 2024 года: экологические проблемы XXI века». Каждый год учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова» Белорусского государственного университета в 3-й декаде мая проводит эту конференцию, которая является национальным и интернациональным экологическим форумом для обсуждения наиболее важных проблем не только Республики Беларусь, но и стран как ближнего, так и дальнего зарубежья. Для противодействия глобальным экологическим угрозам необходима кооперация всех ученых и экспертов. В конференции 2024 года приняли участие, кроме отечественных авторов, докладчики из России, Казахстана, Сербии, Узбекистана, Таджикистана, Турции.

Как и в прошлые годы, программа конференции включает обширный спектр актуальных экологических проблем в областях радиационной биологии и радиоэкологии, медицинской экологии и эпидемиологии, медицинской физики, экологической химии и биохимии, биофизики и молекулярная биологии, реабилитации экосистем и экологического мониторинга, промышленной и аграрной экологии, мониторинга, управления отходами, ядерных технологий и радиационной безопасности и защиты, энергоэффективных технологий и энергетического менеджмента, информационных систем и технологий в оценке и управлении качеством окружающей среды, философских и социально-экологических проблем современности, подготовки специалистов экологического профиля к профессиональной и межкультурной коммуникации.

Организаторы конференции выражают признательность Белорусскому государственному университету, Министерству образования Республики Беларусь, Министерству природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь, Департаменту по ядерной и радиационной безопасности Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь, Национальной академии наук Беларуси, унитарному предприятию «Кока-Кола Бевриджиз Белоруссия», ОАО «Белагропромбанк», ОАО «Кондитерская фабрика «Слодыч» за моральную и материальную поддержку, без которой невозможно проведение международной научной конференции «Сахаровские чтения: экологические проблемы XXI века».

Хочу пригласить всех, кто заинтересован в решении проблем экологической безопасности как важнейшего фактора, определяющего устойчивое развитие человеческого сообщества в XXI веке, участвовать в будущем в международной научной конференции «Сахаровские чтения: экологические проблемы XXI века».

Директор учреждения образования «Международный
государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова»
Белорусского государственного университета, доктор биологических наук

О.И. Родкин

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ И РАДИОЭКОЛОГИЯ

АНАЛИЗ РАКОВО-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ЗАВЕРШИВШИХ КУРС ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ANALYSIS OF CANCER-SPECIFIC SURVIVAL IN PATIENTS COMPLETING A COURSE OF EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY FOR PROSTATE CANCER

П. Д. Демешко¹, А. Н. Батян², Е. В. Гончарова^{1,2}

P. D. Demeshko¹, A. N. Batyan², E. V. Hancharova^{1,2}

¹РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова,
п. Лесной, г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
katsiaryna.hancharova@gmail.com

¹State Institution "N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus", Lesnoy, Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

Исследование основано на анализе данных лечения пациентов с гистологически верифицированной аденокарциномой предстательной железы, проходивших лучевое лечение в период с 2008 по 2016 год. Использовались данные о длительности перерывов в радиотерапии, возрасте пациентов, стадии заболевания, сумме Глисона и уровне ПСА. Всего анализировались 360 пациентов, прошедших курс лучевой терапии. Результаты однофакторного анализа показали, что длительность перерывов и сумма Глисона имеют прогностическое значение для раково-специфической выживаемости. Многофакторный анализ выявил, что сумма Глисона имеет наибольшее влияние на выживаемость. Дополнительный анализ методом Каплана-Майера для разных групп риска подтвердил статистически значимое улучшение раково-специфической выживаемости при продолжительности перерыва в лучевой терапии менее 3 недель у пациентов с высоким и крайне высоким риском рецидива заболевания.

This study is based on the analysis of treatment data for patients with histologically verified adenocarcinoma of the prostate who underwent radiation therapy between 2008 and 2016. The analysis considered data on the duration of breaks in radiotherapy, patients' age, disease stage, Gleason score, and PSA level. A total of 360 patients who completed a course of radiation therapy were included in the analysis. Results of the univariate analysis indicated that the duration of breaks and Gleason score have prognostic significance for cancer-specific survival. Multifactorial analysis revealed that the Gleason score has the greatest impact on survival. Additional Kaplan-Meier analysis for different risk groups confirmed a statistically significant improvement in cancer-specific survival with a break duration in radiation therapy of less than 3 weeks for patients with high and very high risk of disease recurrence.

Ключевые слова: лучевая терапия, расщеплённый курс лучевой терапии, аденокарцинома предстательной железы, перерывы в лечении, раково-специфическая выживаемость.

Keywords: radiation therapy, split course of radiation therapy, prostate adenocarcinoma, treatment interruptions, cancer-specific survival.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-6-9>

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым заболеванием и занимает второе место по смертности среди мужчин пожилого возраста. В настоящее время в Республике Беларусь РПЖ занимает лидирующее место по темпам прироста среди всех злокачественных новообразований у мужчин.

По данным материалов Белорусского канцер-регистра о заболеваемости и смертности от РПЖ за 20 лет, в 2010 году РПЖ в структуре заболеваемости Республики Беларусь составил 14% и занимал второе ранговое место среди других злокачественных новообразований у мужчин. За период с 1990 года по 2010 год результаты анализа свидетельствуют о неуклонном росте этого заболевания.

Интенсивный показатель заболеваемости на 100 000 мужского населения увеличился с 11,5 до 66,0 ($R^2=0,913$). Рост этого показателя в значительной мере определен неблагоприятным направлением демографических процессов в Беларуси и обусловлен старением населения.

Стандартизированный показатель, позволяющий нивелировать влияние старения населения на рост заболеваемости, свидетельствующий об увеличении влияния экологических и других факторов риска, увеличился среди мужчин с 10,5 до 46,2 ($R^2=0,899$).

Опухоли предстательной железы редко возникают в молодом возрасте. Увеличение вероятности их возникновения начинается с 50–54 лет. Основную часть среди заболевших раком предстательной железы составляют лица в возрасте 60 лет и старше. Тем не менее, по сравнению с 1990–1994 гг., наблюдается увеличение в 2,5 раза заболеваемости и среди лиц моложе 50 и 60 лет.

В 1990–1994 годах по Республике Беларусь в I стадии выявлялось 3,3% случаев РПЖ, в 2006–2010 годах этот показатель составил 3,4%. Это говорит об отсутствии тенденции к более раннему выявлению РПЖ. При этом выявление пациентов с III увеличилось с 28,1% до 39,6%, а пациентов с IV стадиями с 20,8% до 23,0%. Доля пациентов с неустановленной стадией снизилась с 15,2% до 1,6%. Что говорит об улучшении методов диагностики (трансректальное ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография).

Несмотря на медленные темпы прироста заболеваемости, уровень смертности за данный период увеличился почти в 3 раза. Однако, соотношение показателей смертности и заболеваемости уменьшилось. В 1990 году оно составляло 0,66, а в 2010 году – 0,31. Это говорит о существенных успехах в результатах лечения и значительном отставании смертности от роста заболеваемости. Основной причиной ранней смерти пациентов является «запущенность опухолевого процесса при выявлении заболевания».

Указанные факты обосновывают необходимость проведения подробного анализа отдаленных результатов в зависимости от различных факторов прогноза у пациентов с РПЖ без отдаленных метастазов.

Применение лучевой терапии (ЛТ) в лечении рака простаты имеет более чем столетнюю историю. В 1910 году была предпринята первая попытка использования радия путем его введения в простатическую часть уретры. В 1928 году началось применение дистанционной ЛТ в виде низкоэнергетического киловольтного излучения. Значительным шагом в современной эпохе ЛТ стало изобретение линейного ускорителя электронов в конце 1950-х годов, что является началом современного использования ионизирующего излучения (ИИ) при облучении пациентов с нерезектируемыми опухолями.

Дистанционная ЛТ является ключевым методом лечения РПЖ. При лучевом лечении применяют стандартные дозы излучения (70–76 Гр). Однако при высоком онкологическом риске для обеспечения долгосрочных результатов конформную ЛТ проводят с суммарной дозой 76 Гр. В этом случае 5-летняя выживаемость без биохимического прогрессирования наблюдается у 26% пациентов. Эскалация дозы до 78 Гр для пациентов с клинически локализованным РПЖ и уровнем простат-специфического антигена (ПСА) >10 нг/мл приводит к статистически значимому повышению 6-летней выживаемости до биохимического рецидива до 62% [1].

Для преодоления радиорезистентности аденокарциномы простаты используют эскалацию дозы ИИ. Риск биохимического рецидива снижается на 1,8% при увеличении дозы на 1 Гр. Таким образом для достижения 100%-ного долгосрочного биохимического контроля в когорте пациентов с промежуточным и высоким риском необходимо применять суммарные дозы, равные 90,4 Гр и 95,5 Гр соответственно.

Однако увеличение дозы ЛТ связано с повышением риска лучевых реакций в нормальных тканях [2]. Например, эскалация дозы с 70 Гр до 78 Гр приводит к снижению частоты рецидивов, но сопровождается увеличением частоты поздних лучевых реакций II степени тяжести и выше со стороны прямой кишки на 30%.

Для снижения негативных последствий использования более высоких доз, используют современные методики ЛТ, такие как методика модулированной интенсивности и объемно-модулированной ЛТ. Применение этих методов может снизить токсичность для здоровых тканей, так что процент поздней токсичности со стороны прямой кишки и мочевого пузыря в группе IMRT/VMAT составляет 5,8% и 29,7% соответственно.

Дистанционное облучение РПЖ осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей (4–23 МВ) с использованием техники 3D-CRT, IMRT или VMAT. Лучевая нагрузка на критические органы при проведении лучевой терапии в программах радикального лечения должна удовлетворять дозо-объемным ограничениям для органов риска.

3D-CRT – размеры поля облучения и их конфигурация формируются с помощью многопластинчатой диафрагмы и соответствует контуру мишени в плоскости, перпендикулярной центральной оси пучка фотонов для данного поля облучения.

IMRT – характеризуется изменяющейся мощностью поглощенной дозы излучения по полю облучения с каждого направления пучка фотонов.

VMAT – комплексная методика ротационного динамического облучения, где при помощи объемной модуляции интенсивности фотонного излучения за один или несколько полных оборотов штатива линейного ускорителя к мишени подводится запланированная доза излучения.

Эффективность лечения рака зависит от соотношения α/β для клеток опухоли и критических органов. Предстательная железа считается относительно радиорезистентным органом [3]. Гипофракционные режимы облучения эффективны при лучевом лечении рака простаты из-за низкого α/β для клеток опухоли [4]. Однако при высоком α/β и гипоксии опухолей, например для более развитых опухолей ($\alpha/\beta \approx 8,3$ Гр и PSA >20 нг/мл) такие режимы могут привести к менее эффективному контролю над опухолью по сравнению с традиционными режимами облучения.

После облучения в СОД 45–50 Гр при отсутствии РПЖ, уровень ПСА в среднем снижается до 0,5 нг/мл. В ответ на ионизирующее излучение ткани подвергаются патологическим изменениям, таким как атрофия железистых структур, фиброз, и характерные радиационно-индуцированные сосудистые нарушения. После

подверженности высоким дозам излучения примерно у 50% пациентов отмечается существенное уменьшение объема предстательной железы. Эти изменения обычно не сопровождаются выраженными нарушениями мочеиспускания, но в некоторых случаях возможно затруднение, требующее проведения трансуретральной резекции. Структура уретры как осложнение является редким случаем и обычно проявляется у пациентов, перенесших трансуретральную резекцию до начала лучевой терапии.

Токсичные эффекты при ЛТ, в основном, ориентированы на мочевой пузырь и прямую кишку, но также при планировании учитывается дозовая нагрузка на головки бедренных костей.

Острые лучевые реакции мочевого пузыря, проявляющиеся во время лечения и в течение 1-6 месяцев после его завершения, могут вызывать никтuriю, дизурию, учащение мочеиспускания, спастические явления, а также гематурию и недержание мочи. Болезненная эякуляция может возникнуть во второй половине курса ДЛТ.

Острая токсичность прямой кишки может проявляться учащением стула, болями при дефекации, тенезмами и кровотечением из прямой кишки. Эти реакции, как правило, разрешаются или ослабевают в первые 1-3 месяца после окончания лучевой терапии. В отдельных случаях возникают поздние лучевые реакции, особенно у пациентов с выраженной острой токсичностью, которые могут привести к геморрагическому циститу и рецидивирующим ректальным кровотечениям. Тяжелые послеобразовательные изменения, требующие хирургического вмешательства, в настоящее время редки.

Существует мало данных о влиянии общего времени лучевой терапии на локальный контроль после облучения опухолей, которые обычно считаются медленно пролиферирующими, и зачастую они довольно противоречивы [5].

В идеале предписанная общая доза излучения должна быть реализована в течение определенного времени. Однако в повседневной клинической практике предсказуемы перерывы в лучевой терапии, которые могут приводить к увеличению общего времени курса ЛТ.

Целью исследования являлся анализ раково-специфической выживаемости у пациентов, завершивших радикальное лучевое лечение аденокарциномы предстательной железы, с учетом продолжительности перерывов в адаптивном курсе лучевой терапии. Также рассматривались другие независимые факторы, такие как возраст, сумма Глисона и уровень простат-специфического антигена.

Материалом исследования послужили данные о лечении пациентов, прошедших курс ЛТ по радикальной программе, по поводу гистологически верифицированной аденокарциномы предстательной железы, получавших лучевое лечение в 2012-2016 годах в Брестском областном онкологическом диспансере и в 2008-2012 годах в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Схемы лечения были восстановлены из баз данных планирующей системы Eclipse и сверены с реально реализованными на аппаратах ЛТ. Таким образом, были получены данные о фактических датах начала и окончания лечения на радиотерапевтических аппаратах, о длительности перерывов между этапами расщепленного курса ЛТ. Также интерес представляли возраст пациентов, стадия заболевания, сумма Глисона, ПСА.

Всего 360 пациентов удовлетворяли условиям отбора: проходили только ЛТ при классическом фракционировании (2 Гр на очаг опухолевого поражения за сеанс, 5 сеансов облучения в неделю). Медиана возраста пациентов составила 71 (36–89) год, распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 3.1. ЛТ с перерывом в лучевой терапии менее 3 недель получили 191 пациент, у 169 пациентов перерыв в лечении составил более 3 недель. Медианное значение длительности перерыва составило 3 недели (разброс значений от 0 до 11 недель), а длительности наблюдения 60 месяцев (диапазон значений от 6 до 131 месяца).

Однофакторный анализ показал, что продолжительность перерывов в лучевой терапии и сумма Глисона имеют прогностическое значение для раково-специфической выживаемости (уровень значимости, $p_{\text{Cox}} < 0,05$). Та же тенденция прослеживается для уровня ПСА и возраста пациентов (< 70 против ≥ 70 лет). Между клиническими стадиями статистически значимой разницы не наблюдалось.

В многофакторный анализ были включены те показатели, которые оказали наиболее сильное влияние на выживаемость, а именно продолжительность перерывов в лучевой терапии и сумма Глисона.

Многофакторный анализ показал, что наибольшую связь с раково-специфической выживаемостью имеет сумма Глисона (уровень значимости, $p_{\text{Cox}} < 0,05$).

Несмотря на то, что длительность перерыва в лучевой терапии при многофакторном анализе не показала статистически значимого влияния на выживаемость пациентов, был проведен дополнительный анализ методом Каплана-Мейера отдельно для двух групп пациентов для того, чтобы определить влияние этого параметра в условиях, когда сумма Глисона, ПСА и стадии заболевания оказывают одинаковый эффект на отдаленные результаты лечения – при стадировании пациентов.

К первой группе были отнесены пациенты низкого и промежуточного риска рецидива заболевания. Ко второй группе – высокого и крайне высокого. В Группе пациентов с низким и промежуточным риском зафиксировано наступление 7 событий. В группе высокого и крайне высокого риска – 20 событий.

Накопленные данные о раково-специфической выживаемости в группе пациентов с низким и промежуточным риском рецидива, завершивших лучевое лечение с перерывом менее 3 недель, не показали статистически значимых различий по сравнению с теми, у кого перерыв был более 3 недель (89,2% против 92,5%, $p_{\text{loglog rank}} = 0,612$). Однако в группе пациентов с высоким и крайне высоким риском отмечается статистически значимое улучшение раково-специфической выживаемости при продолжительности перерыва в ЛТ менее 3 недель, по сравнению с перерывом более 3 недель (96,1% против 89,1%, $p_{\text{loglog rank}} = 0,026$).

Таким образом, при планировании ЛТ пациентам групп высокого и крайне высокого риска для получения лучших результатов контроля над опухолью необходимо соблюдать дозо-временные характеристики и по возможности исключить, либо минимизировать последствия влияния перерывов в курсе ЛТ. В случае необходимости перерыва в лучевом лечении, целесообразно провести оценку снижения эффективности подведенной к опухоли дозы излучения, используя теорию линейно-квадратичной радиобиологической модели в качестве инструмента оценки.

Результаты данного исследования могут иметь важные клинические и практические применения в области лучевого лечения аденокарциномы предстательной железы. Учет продолжительности перерывов в курсе ЛТ и суммы Глисона может способствовать разработке индивидуализированных терапевтических стратегий, на основании принятия более обоснованных решений, учитывающих прогностические факторы конкретного пациента. Исследование подчеркивает важность адаптивных стратегий в ЛТ. Более гибкое управление перерывами в курсе ЛТ и индивидуальный подход при выборе схем лучевого лечения могут стать ключевыми направлениями будущих клинических практик и исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prostate cancer radiation dose-response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial / A. Pollack [et al.] // *Int J Radiat. Oncol. Bio. Phys.* – 2002. – Vol. 53. – P. 1097-1105.
2. Батян, А.Н. Радиационные эффекты на различных уровнях организации биологических систем: монография / А.Н. Батян [и др.]. – Минск : ИВЦ Минфина, 2024. – 200 с.
3. Демешко, П.Д. Лучевая диагностика и лучевая терапия рака предстательной железы / П.Д. Демешко, С.А. Красный, Е.А. Леусик – Минск: Бизнесофсет, 2016. – 160 с.
4. Поляков С.Л., Комплексное лечение рака предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов / С.Л. Поляков, П.Д. Демешко, С.А. Красный. – Минск : Профессиональные издания, 2021. – 112 с.
5. Демешко П.Д., Батян А.Н., Гончарова Е.В. Методы оценки отдалённых результатов лучевой терапии злокачественных новообразований с высоким и низким пролиферативным потенциалом. // 21-я международная научная конференция «Сахаровские чтения 2021 года: экологические проблемы XXI века», 20–21 мая 2021 года, Минск: ИВЦ Минфина, 2021. – Ч.1. – С. 249–252.

ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЛЕГКОГО В РЕЧИЦКОМ РАЙОНЕ И РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ LUNG CANCER INCIDENCE TRENDS IN THE RECHITSA DISTRICT AND THE REPUBLIC OF BELARUS

А. А. Туханович, В. В. Шилов
A. Tihanovich, V. Shylau

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
tihanovich2001@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

Рак легкого в настоящее время является важной проблемой для всего человечества. Уже который год заболевание лидирует как по количеству случаев, так и по показателям смертности среди всех онкологических заболеваний. Целью исследования является изучение динамики заболеваемости раком легкого в Речицком районе и Республике Беларусь, а также и их связь с мировыми тенденциями в развитии этого заболевания.

Lung cancer is currently an important problem for all mankind. The disease has been leading both in the number of cases and mortality rates among all oncologic diseases for a number of years already. The aim of the study is to examine the dynamics of lung cancer incidence in Rechitsa district and the Republic of Belarus, as well as their relationship with global trends in the development of this disease.

Ключевые слова: рак легкого, заболеваемость раком легкого, статистика заболеваемости раком легкого

Keywords: lung cancer, lung cancer morbidity, statistics of lung cancer morbidity

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-9-13>

Каждый год в мире диагностируется около 2,2 миллиона случаев рака легкого, или 11,4% от всех выявленных злокачественных новообразований, что ставит его на второе место после рака молочной железы. У мужчин рак легких занимает первое место и составляет 14,3% от всех случаев опухолевых заболеваний. Среди женщин встречается реже – 8,4% и занимает третье место по распространенности после рака молочной железы и толстой кишки. В среднем по миру к 74 годам с раком легкого столкнутся 4 из 100 мужчин и 2 из 100 женщин. Мужчины болеют в несколько раз чаще чем женщины что связано с популярностью курения среди мужчин.

Национальные канцер-регистры играют ключевую роль при оценке текущего состояния медицинской онкологической помощи в странах. Белорусский канцер-регистр содержит персонифицированные данные по заболеваемости, смертности и выживаемости онкологических пациентов начиная с 1990 г. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности рассчитаны с применением мирового стандарта и указаны на 100 000 населения.

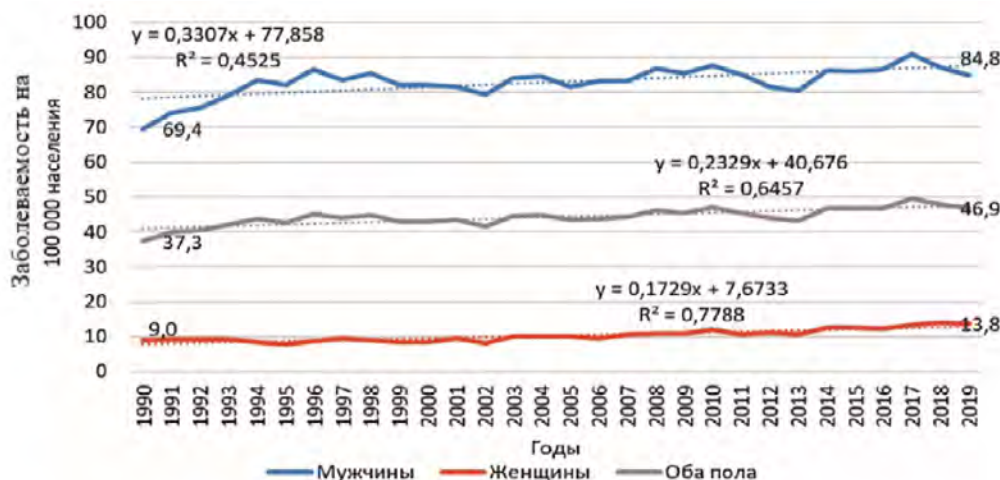


Рисунок 1 – Динамика показателей первичной заболеваемости раком лёгкого в Беларуси на 100 000 населения за период 1990–2019 гг.

С 1990 по 1996 гг. в Республике Беларусь отмечался рост числа заболевших мужчин с 3 315 до 4 121 случаев (темп прироста 24,3%). В последующем к 2002 г. число заболевших снизилось до 3 674 человек. Вплоть до 2013 г. ежегодные абсолютные значения колебались в пределах от 5,1% до -3,6% с последующим увеличением до 3742 в 2019 г. За весь период наблюдений темп прироста заболеваемости у мужчин составил 12,9%. У женщин отмечался медленный, но устойчивый тренд роста числа заболевших с 3799 до 4498 случаев (темп прироста 18,4%)

По данным Белорусского канцер-регистра, в 2019 г. было выявлено 4 438 случаев рака легкого, что соответствует 3 ранговому месту (8,2%) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, из них у мужчин выявлено 3 742 случая рака легкого. В структуре смертности от рака легкого занимает первое место, на его долю приходится 21,5%. Заболеваемость и смертность от рака легкого составили 25,6 и 18,3 случая на 100 000 населения, у мужчин – 54,6 и 40,7 случая, у женщин – 6,4 и 3,7 случая на 100 000 населения соответствующего пола [1]

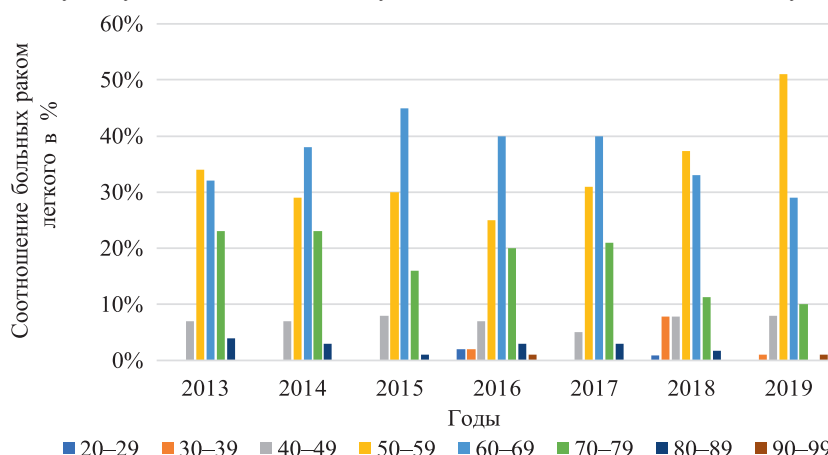


Рисунок 2 – Распределение больных раком легкого по возрасту в Беларуси за период 2013-2019 гг., в %

Установлено, что за период 1990-2019 гг. абсолютное число впервые выявленных случаев заболевания раком легкого среди всего населения республики увеличилось ($R^2 = 0,64$), главным образом за счет женского населения ($R^2 = 0,78$). При этом в заболеваемости мужского населения за исследованный за период времени эта тенденция прослеживалась менее значительно ($R^2 = 0,45$). В наиболее развитых странах (США, Великобритания)

заболеваемость раком легких у мужчин начала снижаться с середины 1990-х гг., в тоже время, она продолжает увеличиваться у женщин [2,3]. Причиной является более раннее возникновения пика табакокурения у мужчин с последующим снижением доли курящих на фоне распространения программ контроля употребления табака. Особенности табачной эпидемии среди полов приводят к сближению показателей заболеваемости раком легких. Более того, в США заболеваемость раком легких у молодых женщин превысила этот показатель у молодых мужчин [4, 5].

Проанализировав возраст пациентов, болеющих раком легкого в Республике Беларусь, было установлено, что пик заболеваемости приходится на возраст 50-59, 60-69 и 70-79 лет.

Проведенный анализ статистических данных о числе случаев раком легкого у пациентов Речицкого района за 2018–2023 гг. свидетельствует о том, что в последние годы наблюдается тенденция к снижению заболеваемости раком легкого (рисунок 3). Коэффициент детерминации данного показателя составлял 0,93. Наиболее высокие значения заболеваемости раком легкого отмечались в 2019 году и составили 0,71 случая на 1000 населения, а наиболее низкие в 2021 г. - 0,38 случая и 2023 г. - 0,36 случая на 1000 населения, что, возможно, связано с пандемией COVID – 19. Смертность от рака легкого также снижалась за исследованный период времени (коэффициент детерминации $R^2=0,53$). В 2019 году она была максимальной - 0,62 случая на 1000 населения и минимальной в 2021 г. - 0,27 случая и 2023 г. - 0,29 случая на 1000 населения.

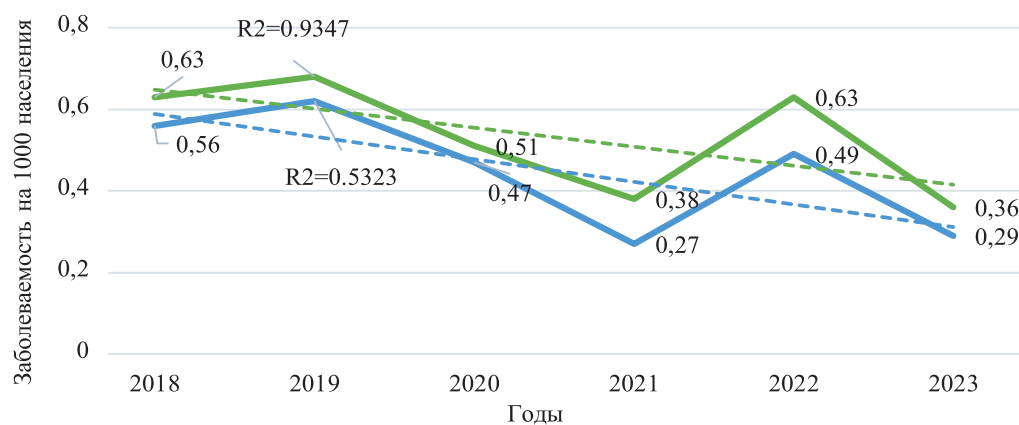


Рисунок 3 – Динамика первичной заболеваемости раком легкого в Речицком районе на 1000 населения за период 2018-2023 гг.

Следует отметить также высокую выявляемость случаев рака легкого на профосмотрах (рисунок 4). Однако, при этом от 50% до 70% случаев выявлялись только на 3-4 стадиях заболевания, что может свидетельствовать о слишком поздней диагностике, что определяет и высокие показатели смертности. Все это свидетельствует о том, что стратегия профосмотров показывает очень малую эффективность. Рак легкого отличается от других форм онкопатологии высокой степенью метастазирования, обусловленная мигрированием злокачественных клеток из малого круга кровообращения через артериальную систему по всему организму. Нередко эти метастазы развиваются значительно быстрее, чем первичный очаг опухоли.

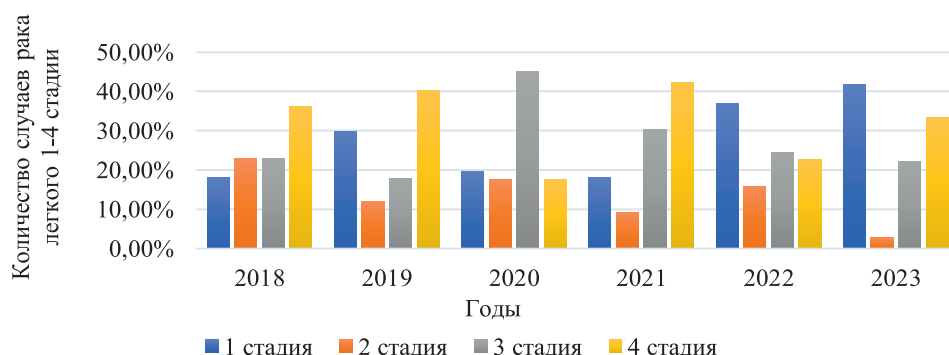


Рисунок 4 – Количество выявленных случаев рака легкого по стадиям в Речицком районе за период 2018-2023гг., в %

Осложняет проблему невозможность обнаружения опухоли на ранних стадиях и выявляемость ее уже на поздних стадиях, когда появляются первые симптомы что, обуславливает тяжелое течение заболевания и высокую смертность.

Так же нами было изучено распределение пациентов Речицкого района, болеющих раком легкого по возрасту. Общемировые тенденции свидетельствуют о том основная заболеваемость раком легкого приходится на период с 55 до 80 лет, а пик отмечается в возрастных группах 60-64 и 65-69.

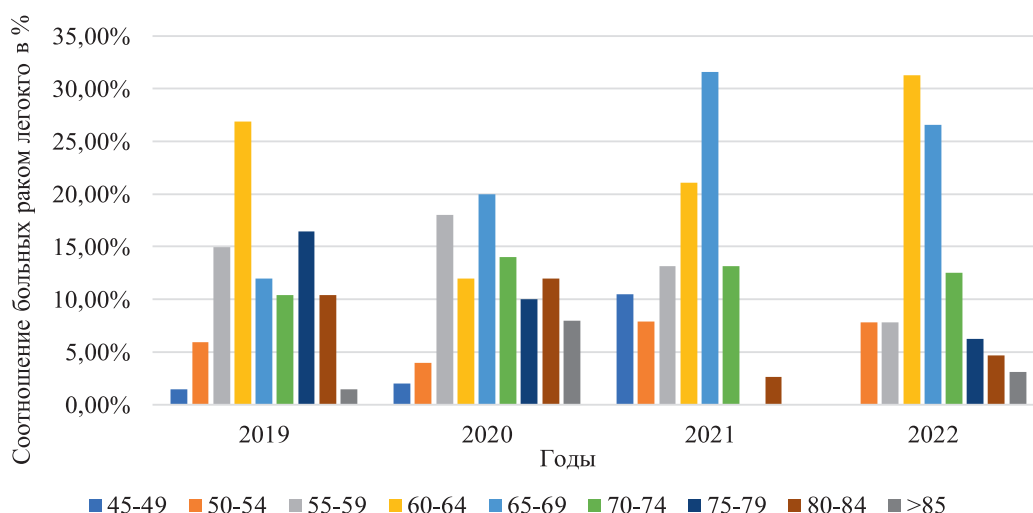


Рисунок 5 – Распределение больных раком легкого по возрасту в Речицком районе за период 2019–2022 гг., в %

В Речицком районе за исследованный период с 2019 по 2022 год отмечалось снижение заболеваемости в возрастных группах 55-59, 75-79, 80-84, и стабильное увеличение заболеваемости в возрастной группе 65-69 лет, что может свидетельствовать о демографическом старении населения. Кроме того, можно отметить появление случаев заболевания в возрастных группах 45-49 и 50-54 что может говорить о том, что заболеваемость раком легкого “молодеет”.

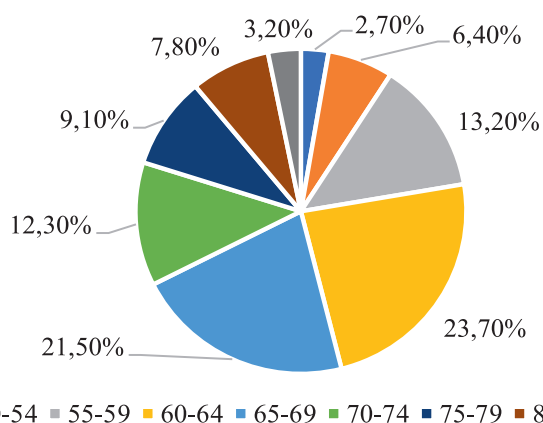


Рисунок 6 – Возрастная структура больных раком легкого в Речицком районе за период 2019-2022 гг., в %

При исследовании возрастной структуры больных раком легкого можно отметить большое число заболевавших в группе 60-64 лет (23,7%) и 65-69 (21,5%) лет, а наименьшее в группах молодых 45-49 лет (2,7%) и >85 лет (3,2%) и, вероятно, связано с меньшим количеством населения в данных возрастных группах (рис. 6).

Таким образом в Речицком районе, в отличие всей Республики Беларусь, в последние годы наблюдается тенденция к снижению заболеваемости раком легкого. Средний возраст заболевших находится в диапазоне от 55 до 75 лет. При этом за период 2019-2022 годов отмечается рост заболеваемости раком легкого в возрастной группе 65-69 лет. Так же можно отметить общемировой тренд по среднему возрасту заболевших в диапазоне от 50 до 80 лет. Система профосмотров позволяет выявить до 70% случаев рака легких. Тем не менее рак легких долгое время не дает никакой симптоматики и очень быстро распространяет метастазы, поэтому большая часть выявленных случаев приходится на 3-4 стадии, с чем связаны низкие показатели операбельности и резектабельности. Все вышесказанное свидетельствует о недостаточной эффективности системы профосмотров, а также ставит вопрос о необходимости внедрения новых способов диагностики рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов А.Е. / 25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990–2014 годы / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, А.А. Евмененко // РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. – Минск: ТУ РНМБ – 2016. – 415 с.
2. Jemal A. / Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States / Jemal A. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2018 – Vol. 378 – P. 1999-2009.
3. Sung H. / Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries/ Sung H. [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2021 – T. 71, N 3 – P. 209-249.

4. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon and aging, changing nation / B.D. Smith [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2009. - Vol. 27, № 17. - P. 2758-2765.
5. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, 3rd ed. – WHO, 2019 – 121 p.

ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ ПОЧВ ^{137}Cs И ^{90}Sr ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЗЕРНА И КАРТОФЕЛЯ НА ПИЩЕВЫЕ ЦЕЛИ, ОТВЕЧАЮЩИХ РЕФЕРЕНТНЫМ УРОВНЯМ

MAXIMUM PERMISSIBLE SOIL POLLUTION IS ^{137}Cs AND ^{90}Sr FOR PRODUCTION OF GRAIN AND POTATOES FOR FOOD PURPOSES CORRESPONDING TO REFERENCE LEVELS

Н. Н. Цыбулько¹, Е. В. Гавриленко¹, И. И. Жукова²

N. N. Tsybulka¹, E. V. Gavrilenko¹, I. I. Zhukova²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь, nik.nik1966@tut.by

²Белорусский государственный педагогический университет им. Максима Танка,
г. Минск, Республика Беларусь, inn0707@bspu.by

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Pedagogical University named after Maxim Tanka,
Minsk, Republic of Belarus

Представлены результаты прогнозной оценки предельных плотностей загрязнения ^{137}Cs и ^{90}Sr почв разного гранулометрического состава в зависимости от обеспеченности их подвижным калием (K_2O) и степени кислотности (pH_{KCl}), при которых возможно возделывание зерновых, зернобобовых, крупяных культур и картофеля с целью получения продукции на пищевые цели, соответствующей референтным уровням по содержанию радионуклидов.

The results of a predictive assessment of the limiting densities of ^{137}Cs and ^{90}Sr contamination of soils of different granulometric composition, depending on their availability of mobile potassium (K_2O) and degree of acidity (pH_{KCl}), at which it is possible to cultivate cereals, legumes, cereals and potatoes in order to obtain products for food purposes corresponding to reference levels for the content of radionuclides, are presented.

Ключевые слова: плотность загрязнения, ^{137}Cs , ^{90}Sr , содержание, почвы, зерно, картофель, референтные уровни.

Keywords: pollution density, ^{137}Cs , ^{90}Sr , content, soils, grain, potatoes, reference levels.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-13-16>

Введение. Гигиеническая регламентация содержания радионуклидов в пищевых продуктах, питьевой воде, сельскохозяйственном сырье – одна из основных краткосрочных и долгосрочных мер по радиационной защите населения после чернойбыльской катастрофы. Допустимые уровни содержания ^{137}Cs и ^{90}Sr изменялись в соответствии с годовыми квотами на внутреннее облучение и на разных этапах развития аварийной и послеаварийной ситуации в соответствии с улучшением радиационной обстановки, естественных процессов радиоактивного распада и закрепления радионуклидов в почвенном комплексе периодически пересматривались в сторону ужесточения [1].

Расчет допустимого содержания радионуклидов в пищевых продуктах проводился исходя из законодательно принятого предела дозы облучения для населения – 1 мЗв в год, рациона питания жителей, вклада основных компонентов рациона в поступление радионуклидов в организм, международных коэффициентов перехода от поступления к эффективной дозе внутреннего облучения [2].

Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 29 ноября 2022 г. № 829 «Об изменении постановления Совета Министров Республики Беларусь от 25 января 2021 г. № 37» утвержден Гигиенический норматив «Критерии оценки радиационного воздействия», который устанавливает референтные уровни содержания ^{137}Cs и ^{90}Sr в пищевых продуктах. Данный гигиенический норматив регламентирует содержание ^{137}Cs в 14 группах пищевых продуктов, содержание ^{90}Sr – в 10 группах. Референтный уровень содержания ^{137}Cs в хлебе и хлебобулочных изделиях составляет 40 Бк/кг в муке и крупах – 60 Бк/кг, картофеле – 80 Бк/кг. Предельное содержание ^{90}Sr в зерне на пищевые цели, хлебе и хлебобулочных изделиях, клубнях картофеля равно 11 и 5 Бк/кг, соответственно [3].

Цель работы – установление допустимой плотности загрязнения ^{137}Cs и ^{90}Sr почв разного гранулометрического состава в зависимости от обеспеченности их подвижным калием (K_2O) и степени кислотности (pH_{KCl}) для возделывания сельскохозяйственных культур и получения товарной продукции растениеводства, отвечающей референтным уровням на пищевые цели.

Объекты и методы. Объектами исследований являлись загрязненные радионуклидами (^{137}Cs и ^{90}Sr) дерново-подзолистые почвы разного гранулометрического состава (суглинистые, супесчаные, песчаные), а также зерновые (пшеница, рожь, тритикале, ячмень, овсе), зернобобовые (горох), крупяные (гречиха, просо) культур и картофель.

Допустимую плотность загрязнения почв радионуклидами (ДП) для возделывания сельскохозяйственных культур на пищевые цели и получения продукции, отвечающей референтным уровням (РУ), определяли по формуле [4]:

$$\text{ДП} = \frac{\text{РУ}}{\text{К}_\text{п} \times 37} \quad \text{ДП} = \frac{\text{РУ}}{\text{К}_\text{п} \times 37},$$

где, ДП - допустимая плотность загрязнения почвы радионуклидом, Ки/км², РУ – референтный уровень содержания радионуклида в продукции, Бк/кг, $\text{K}_\text{п}$ – коэффициент перехода радионуклида из почвы в растениеводческую продукцию, Бк/кг:кБк/м², 37 – коэффициент пересчета нКи/кг в Бк/кг.

Результаты и обсуждение. Накопление радионуклидов в растениях зависит от плотности радиоактивного загрязнения почв, типа, гранулометрического состава, агрохимических свойств почв, а также биологических особенностей сельскохозяйственных культур. Прогнозная оценка загрязнения продукции растениеводства позволяет заблаговременно планировать специализацию производства, набор культур для возделывания на загрязненных радионуклидами землях с учетом различного целевого использования получаемой продукции (продукты питания, фураж, промышленная переработка и др.). В условиях радиоактивного загрязнения земель наиболее «жестко» нормируются по содержанию радионуклидов сельскохозяйственные культуры, возделываемые для получения пищевой продукции: зерновые (рожь, пшеница, ячмень, овес), зернобобовые (горох), крупяные (гречиха, просо), картофель.

Возделывание озимой пшеницы, озимого тритикале и озимой ржи на пищевые цели с содержанием ^{137}Cs до 60 Бк/кг практически не ограничено плотностью загрязнения суглинистых и супесчаных почв. На песчаных почвах при очень низком содержании в почве K_2O плотность загрязнения не должна превышать 32 Ки/км². На суглинистых почвах нет ограничений по загрязнению ^{137}Cs для возделывания яровой пшеницы и ячменя на пищевые цели. На песчаных и супесчаных почвах ограничено возделывание ячменя при низком содержании подвижного калия в пахотном слое плотностью загрязнения соответственно 18,0 и 25,7 Ки/км². При возделывании овса на продовольственные цели имеются существенные ограничения по размещению на песчаных и супесчаных почвах, особенно при низкой их обеспеченности подвижным калием (табл. 1).

Таблица 1

Допустимые плотности загрязнения дерново-подзолистых почв ^{137}Cs для возделывания зерновых, зернобобовых, крупяных культур и картофеля на пищевые цели, Ки/км²

Культуры	Гранулометрический состав почв	Содержание подвижного калия, мг/кг почвы				
		<80	81-140	141-200	201-300	> 300
Озимая пшеница	Суглинистые	-	-	До 40	До 40	До 40
	Супесчаные	-	-	До 40	До 40	До 40
Озимая рожь	Суглинистые	До 40	До 40	До 40	До 40	До 40
	Супесчаные	До 40	До 40	До 40	До 40	До 40
	Песчаные	32,4	До 40	До 40	До 40	До 40
Озимое тритикале	Суглинистые	-	До 40	До 40	До 40	До 40
	Супесчаные	32,4	До 40	До 40	До 40	До 40
	Песчаные	-	До 40	До 40	До 40	До 40
Яровая пшеница	Суглинистые	-	-	До 40	До 40	До 40
	Супесчаные	-	-	До 40	До 40	До 40
Ячмень	Суглинистые	32,4	До 40	До 40	До 40	До 40
	Супесчаные	25,7	30,6	37,7	До 40	До 40
	Песчаные	18,0	20,3	23,2	До 40	До 40
Овес	Суглинистые	9,0	27,0	До 40	До 40	До 40
	Супесчаные	7,4	19,8	29,5	До 40	До 40
	Песчаные	4,9	16,2	20,3	23,2	32,4
Горох	Суглинистые	4,2	4,5	5,6	7,4	14,7
	Супесчаные	3,2	3,6	4,6	5,8	9,0
	Песчаные	2,3	2,5	3,1	4,1	7,7
Гречиха	Супесчаные	5,9	8,0	9,0	10,5	12,0
	Песчаные	5,5	7,8	9,0	10,0	11,0
Просо	Суглинистые	-	-	18,5	29,0	37,0
	Супесчаные	-	-	16,5	21,0	29,5
	Песчаные	--	-	14,8	24,5	29,0
Картофель	Суглинистые	-	До 40	До 40	До 40	До 40
	Супесчаные	-	38,6	До 40	До 40	До 40
	Песчаные	-	27,0	37,9	До 40	До 40

Зернобобовые культуры отличаются более высокими параметрами накопления радионуклидов, особенно ^{137}Cs , по сравнению с зерновыми культурами. Так, в зависимости от обеспеченности почв K_2O горох можно возделывать на пищевые цели на суглинистых почвах при плотности загрязнения ^{137}Cs от 4,2 до 14,7 Ки/км², на супесчаных почвах – от 3,2 до 9,0 Ки/км² и на песчаных почвах – от 2,3 до 7,7 Ки/км².

Гречиха характеризуется более низкими параметрами накопления радионуклидов, особенно ^{137}Cs , по сравнению с зернобобовыми культурами. В зависимости от обеспеченности почв подвижным калием ее можно возделывать на супесчаных почвах при плотности загрязнения ^{137}Cs от 5,9 до 12,0 Ки/км², на песчаных почвах – от 5,5 до 11,0 Ки/км². Просо можно размещать на суглинистых почвах при плотности загрязнения ^{137}Cs от 18,5 до 37,0 Ки/км², на супесчаных почвах – от 16,5 до 29,5 Ки/км², на песчаных почвах – от 14,8 до 29,0 Ки/км².

Нет ограничений по плотности загрязнения суглинистых и супесчаных почв ^{137}Cs для возделывания картофеля на пищевые цели. На песчаных почвах допустимая плотность загрязнения при низком и среднем содержании в почве K_2O составляет соответственно 27,0 и 37,9 Ки/км².

На минеральных почвах количественные параметры поступления ^{90}Sr в растения значительно выше по сравнению с поступлением ^{137}Cs , что объясняется содержанием его в почвах в доступных (подвижных) формах.

На землях, загрязненных ^{90}Sr , для производства продовольственного зерна озимой пшеницы с содержанием радионуклида менее 11 Бк/кг (норматив на пищевые цели) допустимые плотности загрязнения суглинистых почв в зависимости от степени их кислотности (pH_{KCl}) колеблются от 0,27 до 0,38 Ки/км², супесчаных почв – от 0,24 до 0,35 Ки/км². Допустимые плотности загрязнения суглинистых почв для возделывания озимой ржи в зависимости от степени их кислотности изменяется в пределах 0,29–0,46 Ки/км², супесчаных почв – 0,30–0,48 Ки/км² и песчаных почв – 0,20–0,42, а для размещения озимого тритикале соответственно 0,30–0,57 Ки/км², 0,23–0,51 и 0,25–0,41 Ки/км².

Яровую пшеницу и ячмень на загрязненных ^{90}Sr суглинистых и супесчаных почвах рекомендуется размещать для производства зерна на пищевые цели при плотностях загрязнения не выше соответственно 0,27–0,38 и 0,19–0,25 Ки/км². Для возделывания овса при оптимальных уровнях кислотности почв предельные плотности загрязнения составляют 0,20–0,30 Ки/км² (табл. 2)

Таблица 2

Допустимые плотности загрязнения дерново-подзолистых почв ^{90}Sr для возделывания зерновых, зернобобовых, крупяных культур и картофеля на пищевые цели, Ки/км²

Культуры	Гранулометрический состав почв	Уровень кислотности почвы, pH_{KCl}					
		<4,5	4,6-5,0	5,1-5,5	5,6-6,0	6,1-7,0	>7,0
Озимая пшеница	Суглинистые	-	-	0,27	0,29	0,33	0,38
	Супесчаные	-	-	0,24	0,27	0,33	0,35
Озимая рожь	Суглинистые	0,29	0,30	0,34	0,36	0,40	0,46
	Супесчаные	0,30	0,35	0,37	0,41	0,43	0,48
	Песчаные	0,20	0,22	0,25	0,27	0,30	0,42
Озимое тритикале	Суглинистые	-	-	0,30	0,35	0,44	0,57
	Супесчаные	-	0,23	0,26	0,33	0,40	0,51
	Песчаные	-	-	0,25	0,27	0,30	0,41
Яровая пшеница	Суглинистые	-	-	0,27	0,27	0,37	0,38
	Супесчаные	-	-	0,27	0,27	0,34	0,37
Ячмень	Суглинистые	-	0,20	0,21	0,23	0,23	0,25
	Супесчаные	-	0,20	0,21	0,23	0,23	0,25
	Песчаные	0,11	0,14	0,16	0,17	0,17	0,19
Овес	Суглинистые	0,17	0,21	0,23	0,25	0,25	0,27
	Супесчаные	0,21	0,25	0,27	0,30	0,30	0,30
	Песчаные	0,14	0,17	0,19	0,20	0,21	0,23
Горох	Суглинистые	-	0,13	0,19	0,21	0,21	0,23
	Супесчаные	-	0,12	0,17	0,19	0,20	0,21
	Песчаные	-	0,07	0,10	0,11	0,12	0,12
Гречиха	Супесчаные	0,16	0,21	0,30	0,32	0,32	-
	Песчаные	0,15	0,16	0,25	0,27	0,27	-
Просо	Суглинистые	-	0,39	0,54	0,74	0,99	-
	Супесчаные	-	0,35	0,48	0,67	0,90	-
Картофель	Суглинистые	0,33	0,35	0,43	0,50	1,00	1,25
	Супесчаные	0,25	0,33	0,40	0,50	1,00	1,00
	Песчаные	0,16	0,22	0,27	0,31	0,50	0,66

На загрязненных ^{90}Sr почвах при оптимальном и повышенном уровне pH_{KCl} горох на пищевые цели возможно возделывать при плотности загрязнения 0,15-0,20 Ки/км², гречиху на супесчаных почвах – при плотности загрязнения 0,30-0,32 Ки/км², на песчаных почвах – 0,25-0,27 Ки/км², просо на суглинистых почвах при плотности загрязнения 0,54-0,99 Ки/км², на супесчаных почвах – 0,48-0,90 Ки/км². Продовольственный картофель с допустимым содержанием ^{90}Sr возможно производить при оптимальном уровне их кислотности при плотности загрязнения от 0,31 до 0,50 Ки/км².

Таким образом, оценка радиологической пригодности почв, различающихся по гранулометрическому составу и показателям плодородия, на основе определения предельно допустимой плотности загрязнения их ^{137}Cs или ^{90}Sr , позволяет оптимизировать структуру посевов, размещение сельскохозяйственных культур по полям и рабочим участкам с целью получения продукции, отвечающей нормативным требованиям по содержанию радионуклидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кенигсберг, Я.Э. Гигиенические нормативы содержания цезия-137 и стронция-90 в продуктах питания: чернобыльский опыт Беларуси / Я.Э. Кенигсберг // Радиационная гигиена. – 2008. – № 1. – С. 28–31.
2. Цыбулько, Н.Н. Система радиационной защиты населения после аварии на Чернобыльской АЭС / Н.Н. Цыбулько, В.В. Журавков, М.Г. Герменчук // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2023. – № 4. – С. 16–28.
3. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 29 ноября 2022 г. № 829 «Об изменении постановления Совета Министров Республики Беларусь от 25 января 2021 г. № 37» // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь, 07.12.2022, 5/51037.
4. Рекомендации по ведению сельскохозяйственного производства на территории радиоактивного загрязнения Республики Беларусь на 2021-2025 годы/ Н.Н. Цыбулько [и др.]; Национальная академия наук Беларуси, Министерство сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь, Институт почвоведения и агрохимии. – Минск: ИВЦ Минфина, 2021. – 144 с.

КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА СТРУКТУРНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО И БЕЛКОВОГО КОМПОНЕНТА ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН ТИМОЦИТОВ

COMBINED EFFECT OF GLUCOCORTICOID HORMONES AND OXIDATIVE STRESS ON STRUCTURAL STATE OF LIPID AND PROTEIN COMPONENTS OF THYMOCYTES PLASMATIC MEMBRANES

М. Д. Гиль, И. В. Пухтеева, Н. В. Герасимович

M. D. Gil, I. V. Puhteeva, N.V. Gerasimovich

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
margoppear@mail.ru*

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

В работе установлено, что глюкокортикоидные гормоны на фоне оксидативного стресса, взаимодействуя с мембранами тимоцитов, вызывают изменение их физико-химических характеристик: показателей полярности и микровязкости липидов плазматических мембран. Наиболее выраженные изменения наблюдались в области аннулярных липидов и липидного бислоя. Это может быть связано с тем, что накопление перекиси водорода активирует перекисное окисление липидов, вследствие чего и наблюдается частичная дезинтеграция биологических мембран.

In this research, it was found that glucocorticoid hormones against the background of oxidative stress, interacting with thymocytes membranes, cause a change in their physicochemical characteristics: indicators of polarity and microviscosity of plasma membrane lipids. The most pronounced changes were observed in the area of annular lipids and the lipid bilayer. This may be due to the fact that the accumulation of hydrogen peroxide activates lipid peroxidation, as a result of which partial disintegration of biological membranes is observed.

Ключевые слова: дексаметазон, окислительный стресс, плазматическая мембрана, тимоциты, пирен.

Keywords: dexamethasone, oxidative stress, plasmatic membrane, thymocytes, pyrene.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-16-20>

Глюкокортикоиды играют важную роль в обеспечении жизнедеятельности организма, регулируя обмен веществ, пищевое поведение, активность сердечно-сосудистой системы. Кроме иммуносупрессивного действия, они потенцируют защитную реакцию иммунной системы.

Эти гормоны индуцируют апоптоз клеток лимфоидной ткани (в тимусе, селезенке, лимфоузлах); угнетают рост фибробластов в культуре и при заживлении ран; подавляют воспалительную реакцию, вызванную бактериальными и химическими агентами, блокируют выход лизосомных ферментов из лейкоцитов [1].

ГК принимают участие, как в регуляции синтеза катехоламинов, так и в реализации их действия; стимулируют синтез гормона роста, а также липокиринов, что вызывает снижение выработки простагландинов.

Также играют важную роль в адаптации организма к различным стрессовым воздействиям, таким как травмы, тяжелые инфекционные заболевания, интоксикации и т.п. Во многих случаях ГК выступают в роли факторов, способствующих дифференцировке различных тканей [1].

Глюкокортикоиды – мощные регуляторы углеводного обмена и белкового обмена. Они вызывают повышение количества гликогена в печени и концентрации глюкозы в крови; тормозят синтез белка в лимфоидной ткани, мышцах и соединительной ткани (катаболический эффект), но стимулируют синтез белка в печени (анаболический эффект). ГК обладают также слабовыраженной минералокортикоидной активностью. Кроме того, повышают резистентность организма к различным раздражителям (адаптивный эффект), а также в больших дозах обладают противовоспалительным действием и десенсибилизирующим действием.

Глюкокортикоиды – это первичные посредники, которые переносятся посредством кровотока от органа, где они производятся к органу, который они регулируют и в отличие от многих других гормонов, способны проникать внутрь клетки. Их действие в клетке реализуется через связывание с белком-рецептором глюкокортикоидов – транскрипционным фактором из суперсемейства ядерных рецепторов. Что в конечном итоге вызывает быстрое открытие ионного канала и вход ионов в клетку.

Термин «окислительный стресс» используется для обозначения «чрезмерного» образования активных форм кислорода в клетке. Такое повышение концентрации может быть вызвано активацией систем генераций активных форм кислорода (АФК) или снижением активности антиоксидантной системы. В литературе описано множество заболеваний, при которых окислительный стресс наблюдается на начальных стадиях или имеет место в течение всего периода протекания заболевания. Важнейшими АФК считаются: супероксидный радикал, синглетный кислород, гидроксильный и пероксидный радикалы, перекись водорода, пероксидный ион, гипохлорит ион [2].

К генерации перекиси водорода в клетке способны митохондрии, микросомы, пероксисомы и цитоплазматические ферменты. В последнее время в литературе появилось много данных о митохондриальных ферментах, способных генерировать АФК. Однако основную роль в этом процессе в митохондриях отводят ферментам дыхательной цепи. Генерация перекиси водорода чувствительна к состоянию дыхательной цепи. Если в митохондриях присутствуют субстраты окисления, кислород и аденозиндифосфат (АДФ), дыхание активируется, так как электрохимический градиент постоянно тратится на образование АТФ. При этом генерация перекиси не происходит. Когда АДФ исчерпывается, дыхание замедляется, уровень восстановленности никотинамидадениндинуклеотида увеличивается и происходит генерация H_2O_2 [3].

В связи с вышесказанным, целью работы является исследование структурных изменений плазматических мембран клеток иммунной системы при комбинированном действии дексаметазона и перекиси водорода.

Объектом исследования выступали тимоциты крыс. Выделение тимоцитов проводили по методу, как описано в работе [4].

С помощью флуоресцентного зонда пирена (Sigma) проводили исследование липидной фазы мембран. В данном случае анализировалась степень эксимеризации пирена, эффективность тушения пиреном триптофановой флуоресценции, полярность окружения зонда в приобъемном липиде и липидном бислое мембран. Внедрение зонда осуществляли, как описано в работе [5] путем прединкубации его спиртового раствора с суспензией клеток (10^6 кл/мл), находящихся в фосфатном буфере (рН 7,4). Конечная концентрация зонда в среде инкубации составляла 4 мкм/л. Регистрацию спектров флуоресценции осуществляли на спектрофлуориметре CM 2203 при длинах волн возбуждения 337 и 286 нм.

Для исследования влияния глюкокортикоидов на клетки тимуса к суспензии клеток добавляли синтетический аналог глюкокортикоидных гормонов дексаметазон в концентрациях 0,1, 1, 2 мкмоль/л; 1, 10 нмоль/л. Время инкубации суспензии клеток с раствором глюкокортикоида составляло 0, 15, 30, 60 минут, процедура проводилась при 37°C. Через указанные промежутки времени производили оценку выживаемости клеток тимуса, а также состояние плазматических мембран клеток.

Окислительный стресс моделировали следующим образом: H_2O_2 добавляли к суспензии тимоцитов в диапазоне концентраций $5 \cdot 10^{-9}$ – $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л. Определение процента погибших клеток, а также регистрация изменений структурного состояния плазматических мембран проводились через каждые 15 минут в течение часа инкубации.

Для моделирования комбинированного действия препаратов осуществляли следующие операции: клетки предварительно инкубировали с дексаметазоном в течение 30 минут, затем добавляли перекись водорода в концентрациях 10^{-6} и $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л и инкубировали в течение 30 минут. Затем производили отмывку суспензии клеток от действующих веществ и оценивали состояние плазматических мембран.

Результаты экспериментов выражали в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего, а достоверность различий в группах оценивали по t-критерию Стьюдента. При этом различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

В работе было проанализировано влияние синтетического аналога глюкокортикоидных гормонов, дексаметазона, на состояние липидного компонента мембран тимоцитов крыс. Для того что бы оценить, как именно влияет данный гормон на физико-химические характеристики структурного состояния мембран, были оценены такие свойства как микровязкость, полярность и степень тушения белковой флуоресценции (Таблица 1).

Таблица 1

Физико-химические характеристики структурного состояния липидного компонента мембран тимоцитов крыс при действии глюкокортикоидного гормона дексаметазона

Концентрация дексаметазона, мкМ	Полярность, отн.ед.		Микровязкость, отн.ед.		Степень тушения белковой флуоресценции, %
	аннулярного	липидного бислоя	аннулярного липида	липидного бислоя	
Контроль	0,57 ± 0,02	0,61 ± 0,02	0,42 ± 0,05	0,38 ± 0,05	35,4 ± 1,12
0,5	0,68* ± 0,04	0,57* ± 0,01	0,30* ± 0,02	0,27* ± 0,02	25,1* ± 1,30
1	0,70* ± 0,04	0,65* ± 0,01	0,63* ± 0,05	0,55* ± 0,08	38,2* ± 1,61
2	0,73* ± 0,03	0,68* ± 0,02	0,70* ± 0,04	0,67* ± 0,02	38,1* ± 1,44

*Отличия от контроля достоверны, $p \leq 0,05$.

Как видно из представленных данных полярность аннулярных липидов увеличивалась при всех тестируемых концентрациях дексаметазона, при этом наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя в зависимости от концентрации в среде инкубации с дексаметазоном. При самой низкой концентрации (0,5 мкМ/л) полярность аннулярных липидов увеличилась на 19% по сравнению с контролем. При увеличении концентрации вдвое данная величина возрастала на 22%. Когда концентрация дексаметазона в среде инкубации составила 2 мкМ/л, полярность аннулярного липида увеличилась на 28% по сравнению с контролем.

Изменения полярности липидного бислоя носили иной характер. При концентрации дексаметазона 0,5 мкмоль/л этот показатель незначительно снижался (на 7% от контрольной величины). При концентрации гормона 1 мкМ/л величина полярности липидного бислоя увеличилась на 7%, а при 2 мкмоль/л увеличение данного показателя достигло 11% по сравнению с контролем.

Микровязкости аннулярного липида при действии дексаметазона в концентрации 0,5 мкМ/л снизилась на 29% от контрольной величины. Но увеличилась в 1,5 раза (на 50%), когда концентрация дексаметазона составила 1 мкМ/л и на 66% при концентрации 2 мкМ/л.

Микровязкость липидного бислоя претерпела такие же изменения, т.е. при концентрации 0,5 мкМ/л она снизилась на 29%, увеличилась на 44% при концентрации 1 мкМ/л и на 76% увеличилась, когда концентрация дексаметазона составила 2 мкМ/л.

Степень тушения белковой флуоресценции в условиях эксперимента не значительно изменилась в зависимости от концентрации дексаметазона. Данные, которые получены при действии дексаметазона в концентрации 1 мкМ/л и 2 мкМ/л, одинаковые и больше контрольного числа всего на 8%. При самой низкой концентрации степень тушения белковой флуоресценции снизилась на 29%.

Изучение влияния минимальной концентрации H_2O_2 ($5 \cdot 10^{-9}$ моль/л) на изменение структурного состояния плазматических мембран тимоцитов показало, что через 30 минут после начала инкубации происходит увеличение показателей микровязкости не более чем на 10% по отношению к контролю (табл.2). Показатели полярности в этом случае были выше контрольных значений в 1,3 раза. Степень тушения белковой флуоресценции увеличилась на 17%. Анализ данных показателей в случае действия перекиси водорода в концентрации 10^{-6} моль/л показал, что наиболее существенные изменения регистрируются для показателей микровязкости. Этот показатель в области аннулярных липидов увеличился в 2 раза по отношению к контролю, а в области липидного бислоя – в 1,7 раза. Значения показателей полярности возросли на 25%, а степень тушения белковой флуоресценции была выше в 2 раза по отношению к контролю.

Таблица 2

Влияние различных концентраций перекиси водорода на физико-химические характеристики структурного состояния плазматических мембран тимоцитов крыс

Условия	Полярность		Микровязкость		Степень тушения белковой флуоресценции, %
	аннулярного липида	липидного бислоя	аннулярного липида	липидного бислоя	
Контроль	0,59 ± 0,03	0,62 ± 0,04	0,28 ± 0,03	0,37 ± 0,02	37 ± 1,6
1 нмоль/л H_2O_2 , 30 минут	0,72 ± 0,03*	0,70 ± 0,02	0,42 ± 0,02*	0,50 ± 0,04*	40 ± 1,7*
1 мкмоль/л H_2O_2 , 30 минут	0,80 ± 0,03*	0,78 ± 0,03*	0,51 ± 0,02*	0,65 ± 0,03*	62 ± 2*

* Значения достоверны при $p \leq 0,05$

Данные результаты доказывают, что при воздействии экзогенной перекиси водорода на клетки тимуса происходит активация процессов перекисного окисления липидов в результате чего и изменяются показатели в области липидного бислоя и аннулярных липидов [47].

Далее была проведена серия опытов, направленная на изучение сочетанного влияния данных чужеродных агентов на физико-химические характеристики структурного состояния мембран тимоцитов с прединкубацией дексаметазоном в течении 30 минут. Результаты данного исследования приведены в таблице 3.

Таблица 3

Сочетанное влияние различных концентраций дексаметазона и перекиси водорода на физико-химические характеристики структурного состояния плазматических мембран тимоцитов крыс (прединкубация дексаметазоном в течение 30 минут)

Условия	Полярность		Микровязкость		Степень тушения белковой флуоресценции, %
	аннулярного липида	липидного бислоя	аннулярного липида	липидного бислоя	
Контроль	0,59 ± 0,03	0,62 ± 0,04	0,28 ± 0,03	0,37 ± 0,02	37 ± 1,6
1нмоль/л дексаметазона и 1нмоль/л H ₂ O ₂ , 30 минут	0,63 ± 0,03	0,69 ± 0,04	0,35 ± 0,04	0,40 ± 0,03	38 ± 1,8
1мкмоль/л дексаметазона и 1мкмоль/л H ₂ O ₂ , 30 минут	0,84 ± 0,02*	0,78 ± 0,03*	0,67 ± 0,03*	0,73 ± 0,03	63 ± 2
1нмоль/л дексаметазона и 1мкмоль/л H ₂ O ₂ , 30 минут	0,77 ± 0,03*	0,75 ± 0,02*	0,52 ± 0,03*	0,49 ± 0,03*	40 ± 1,5
1мкмоль/л дексаметазона и 1нмоль/л H ₂ O ₂ , 30 минут	0,81 ± 0,03*	0,76 ± 0,02*	0,56 ± 0,03*	0,66 ± 0,03*	52 ± 1,8*

* Значения достоверны при $p \leq 0.05$

Исследование структурного состояния мембран клеток тимуса после предварительного внесения максимальной концентрации дексаметазона и последующего добавления такого же количества перекиси водорода вызывало значительное изменение всех анализируемых показателей. Так, микровязкость липидной фазы мембран увеличилась при этом почти в 3 раза по отношению к контролю, а полярность – на 23,5%. При использовании минимальной концентрации дексаметазона для предварительной обработки клеток и последующее взаимодействие с экзогенной H₂O₂ в концентрации $5 \cdot 10^{-9}$ моль/л было зарегистрировано увеличение всех показателей не более чем на 10% по отношению к контролю.

Таким образом, можно предположить, что высокие дозы дексаметазона вызывают модификацию регуляторных механизмов в обработанных клетках и затем при добавлении перекиси водорода происходит усиление степени повреждающего воздействия данного агента на клетки.

Тогда как, сочетанное действие дексаметазона и перекиси водорода в малых дозах существенно модифицируют структурное состояние мембран клеток, что, по-видимому, является первым этапом реализации механизмов действия данных экзогенных агентов через системы гомеостаза внутриклеточного кальция.

Далее было проведена серия экспериментов по изучению структурного состояния мембран тимоцитов при действии дексаметазона на фоне оксидативного стресса, вызванного прединкубацией суспензии клеток перекисью водорода в течении 30 минут. Полученные результаты отображены в таблице 4.

Таблица 4

Влияние различных концентраций дексаметазона на физико-химические характеристики структурного состояния плазматических мембран тимоцитов крыс (прединкубация с перекисью водорода в течение 30 минут)

Условия	Полярность		Микровязкость		Степень тушения белковой флуоресценции, %
	аннулярного липида	липидного бислоя	аннулярного липида	липидного бислоя	
Контроль	0,59 ± 0,03	0,62 ± 0,04	0,28 ± 0,03	0,37 ± 0,02	37 ± 1,6
1нмоль/л H ₂ O ₂ и 1нмоль/л дексаметазона, 30 минут	0,82 ± 0,02*	0,77 ± 0,03*	0,42 ± 0,03*	0,27 ± 0,02*	18 ± 2*
1мкмоль/л H ₂ O ₂ и 1мкмоль/л дексаметазона, 30 минут	0,83 ± 0,02*	0,76 ± 0,02*	0,35 ± 0,03	0,22 ± 0,02*	25 ± 2*
1мкмоль/л H ₂ O ₂ и 1нмоль/л дексаметазона, 30 минут	0,83 ± 0,03*	0,75 ± 0,02*	0,48 ± 0,03*	0,25 ± 0,03*	22 ± 2*
1нмоль/л H ₂ O ₂ и 1мкмоль/л дексаметазона, 30 минут	0,87 ± 0,02*	0,76 ± 0,03*	0,41 ± 0,03*	0,23 ± 0,03*	24 ± 2*

* Значения достоверны при $p \leq 0.05$

Как видно из данной таблицы, минимальная концентрация синтетического аналога глюкокортикоидных гормонов после прединкубации минимальной концентрацией перекиси водорода вызывал изменение всех тестиру-

емых нами показателей в мембранах тимокитов контрольных животных. Полярность аннулярных липидов возросла почти на 40%, а липидного бислоя – только на 25%. Показатели микровязкости аннулярного липида увеличивались примерно на 50%, а микровязкость липидного бислоя уменьшилась на 27% по сравнению с контролем.

Влияние максимальных концентраций данных агентов на клетки тимуса экспериментальных животных имело наиболее выраженный эффект в отношении показателя микровязкости липидного бислоя в сравнении с контрольными значениями. Данный показатель был меньше контрольных значений на 40%. А показатель микровязкости в области аннулярных липидов увеличился на 25%. Степень тушения белковой флуоресценции в тимокитах после инкубации с перекисью водорода и дексаметазоном уменьшилась на 50%.

При изучении влияния минимальной концентрации дексаметазона после полчасовой инкубации с максимальной концентрацией перекиси водорода было отмечено увеличение показателей микровязкости мембран в области аннулярных липидов было зарегистрировано увеличение показателя на 10%, а в области липидного бислоя уменьшение на 40%. Показатель полярности в области липидного бислоя составлял 0,75 а в области аннулярных липидов – 0,83. Степень тушения белковой флуоресценции составляла 22%.

Далее было проведено исследование изменений физико-химических характеристик структурного состояния мембран тимокитов при действии дексаметазона в максимальной концентрации на фоне прединкубации минимальной концентрацией перекиси водорода. Как видно из таблицы, при этом отмечалось достоверное увеличение показателей, характеризующих полярность, так в области аннулярных липидов данный показатель увеличился на 47%, а в области липидного бислоя на 22%, микровязкость в области липидного бислоя уменьшилась почти на 40%, а в области аннулярного липида увеличилась более чем на 45%. Также было отмечено изменение степени тушения белковой флуоресценции, она уменьшилась на 35%.

Подводя итог данной серии экспериментов, необходимо отметить, что уменьшение показателей микровязкости липидного бислоя в данных опытах наблюдалось в следствие мембранопосредованного действия перекиси водорода, т.к. данное вещество активирует процессы перекисного окисления липидов [3].

Таким образом, доказано, что сочетанное действие перекиси водорода и глюкокортикоидных гормонов способно вызывать модификацию физико-химических параметров плазматических мембран тимокитов крыс, что, в свою очередь, может изменять состояние мембраносвязанных белков, а также белок-липидных взаимодействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Носарева, О.Л. Биохимические функции гормонов / О.Л. Носарева, Е.А. Степовая, Е.В. Шахристова. – Томск : Издательство СибГМУ, 2021. – 73 с.
2. Матусевич, А. К. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии / А. К. Матусевич, К. А. Карузин // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – № 2. – С. 5 – 29.
3. Жигулина, В. В. Биохимический ответ организма на стресс (обзор литературы) / В. В. Жигулина // Верхневолжский мед. журнал. – 2014. – № 4 – С. 25 – 30.
4. Клаус, Дж. Лимфоциты (методы) / Дж. Клаус. – СССР : Мир, 1990. – 256 с.
5. Владимиров, Ю.А. / Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран / Ю. А. Владимиров, Г.Е. Добрецов. – Москва : Наука, 1980. – 320с.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PREVALENCE OF MAIN CLINICAL FORMS OF CORONARY HEART DISEASE AMONG POPULATION OF GOMEL REGION

Д. Ю. Кузьменко, И. В. Пухтеева

D. Y. Kuzmenko, I. V. Puhteeva

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени
А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
dashakuzmenko400@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В работе проведен эпидемиологический анализ распространенности ишемической болезни сердца и ее клинических форм среди населения Гомельской области. Установлено, что с 2019 по 2020 год имела тенденция к резкому повышению смертности от ишемической болезни сердца, которая, вероятно, была вызвана осложнениями коронавирусной инфекции. По данным о смертности от данной патологии за 2020 год около

85% приходилось на случаи ишемической болезни сердца, развитой на фоне артериальной гипертензии. В случае ишемической болезни сердца, развитой на фоне стенокардии, не было выявлено резкого подъема уровня смертности в период 2013-2020 года.

An epidemiological analysis of the prevalence of coronary heart disease and its clinical forms among the population of the Gomel region was carried out. It was established that from 2019 to 2020, there was a trend towards a sharp increase in mortality from coronary heart disease, which was probably caused by complications of coronavirus infection. According to mortality data from this pathology for 2020, about 85% accounted for cases of coronary heart disease developed against the background of arterial hypertension. In the case of coronary heart disease developed against the background of angina, there was no sharp increase in the mortality rate in the period 2013-2020

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эпидемиологический анализ, артериальная гипертензия, стенокардия.

Keywords: coronary artery disease, epidemiological analysis, arterial hypertension, angina pectoris.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-20-23>

Ишемическая болезнь сердца – поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям.

ИБС является самой частой причиной обращаемости взрослых в медицинские учреждения – 28 % случаев.

Коронарная недостаточность – патологическое состояние, при котором коронарный кровоток частично снижается или полностью прекращается. Как следствие, сердечная мышца будет получать недостаточное количество питательных веществ и кислорода. Это состояние является наиболее частым проявлением ИБС. Чаще всего за инфарктом сердечной мышцы стоит острая коронарная недостаточность.

Известно, что до 60 % сердечно-сосудистой смертности зависит от распространенности в популяции так называемых факторов риска. В связи с независимым влиянием на заболеваемость и смертность необходимо изучение этих факторов и контроль над ними на локальном, региональном и национальном уровнях в силу особенностей каждого из уровней. Факторы риска – особенности организма, внешние воздействия и/или их взаимодействия, приводящие к увеличению риска возникновения заболевания, его прогрессированию и неблагоприятному исходу. Сейчас известно более 300 факторов риска ССЗ, включая как классические, причинно связанные с заболеванием, так и новые. Факторы риска – ещё не причины заболевания. Возможно, они отражают какую-то неизвестную на данном этапе развития науки связь с более определёнными причинными факторами [1].

К этой группе относятся ситуации, в которых миокард нуждается в большем количестве кислорода, чем обычно (или снижается доставка кислорода без увеличения его потребления): дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточный вес и гиподинамия, вредное и нерациональное питание, стресс и психологические расстройства, курение и употребление алкоголя, сопутствующие заболевания.

Вероятность появления ишемической болезни сердца у женщин существенно возрастает с наступлением климакса.

Кроме представленных факторов, традиционно выделяют факторы экзогенные (внешнесредовые), эндогенные (наследственные) и социальные. В то же время на распространение сердечно-сосудистых заболеваний влияют образ жизни и физиологические особенности человека. Большинство заболеваний такого рода можно предотвратить принятием мер в отношении таких факторов риска, как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, отсутствие физической активности и вредное потребление алкоголя, т.е. с помощью стратегий, охватывающих всё население [2].

Общая цель профилактики ишемической болезни сердца, как у больных с ее клиническим проявлениями или другими атеросклеротическими заболеваниями, так и у лиц с высоким риском заболеваемости, одна и та же: снизить риск развития основных форм ишемической болезни сердца или других форм атеросклеротических заболеваний, что позволяет снизить показатели преждевременной инвалидизации, смертности; увеличить выживаемость.

Таким образом, целью данной работы является эпидемиологический анализ заболеваемости ишемической болезнью сердца и ее клиническими формами среди населения Гомельской области за 2013-2022 годы.

Для проведения исследования была выбрана группа людей мужского и женского пола, возрастной категории старше 18-ти лет, проживающих в Гомельской области, находящихся на стационарном лечении в УЗ «Гомельский областной клинический кардиологический центр», в период 2013-2022 гг. Число лиц, чьи данные были взяты для анализа, превышало 9 тыс., основными клиническими диагнозами были: ишемическая болезнь сердца и ее клинические формы (артериальная гипертензия и стенокардия).

Были рассчитаны и проанализированы показатели заболеваемости, смертности, по возрасту показатели, показатель стандартизованного соотношения заболеваемости (SIR) и оценка его статистической значимости на основании закона распределения Пуассона.

В ходе проведения исследования были изучены статистические данные, касающиеся различных сторон проявления ишемической болезни сердца пациентов и смертности.

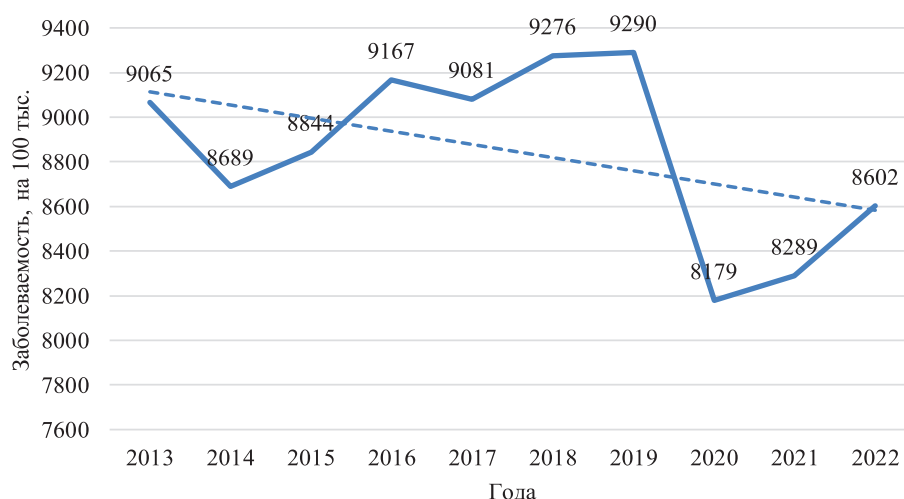


Рисунок 1 – Динамика распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди населения Гомельской области за 2013–2022 гг.

На рисунке 1 показана динамика распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, в список которых включены: хронические ревматические болезни сердца, болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, острый субэндокардиальный инфаркт миокарда, другие формы острой ишемической болезни сердца.

Так, динамика увеличения количества заболевших до 2019 года сохранялась стабильно, но с 2020-го наблюдается резкий спад. Это, вероятно, связано с особенностями функционирования системы здравоохранения в годы пандемии коронавируса. Так как в данный период был повышен уровень летальности от осложнений коронавирусной инфекции (в том числе и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний), не все население Республики Беларусь могло пройти плановую диспансеризацию, что и повлекло за собой затруднение в диагностировании сердечно-сосудистых заболеваний. С 2020 по 2022 гг. показатели вновь стали расти. Эффект коронавирусной инфекции показывает недостоверное общее снижение заболеваемости ССС за десятилетний период наблюдения.

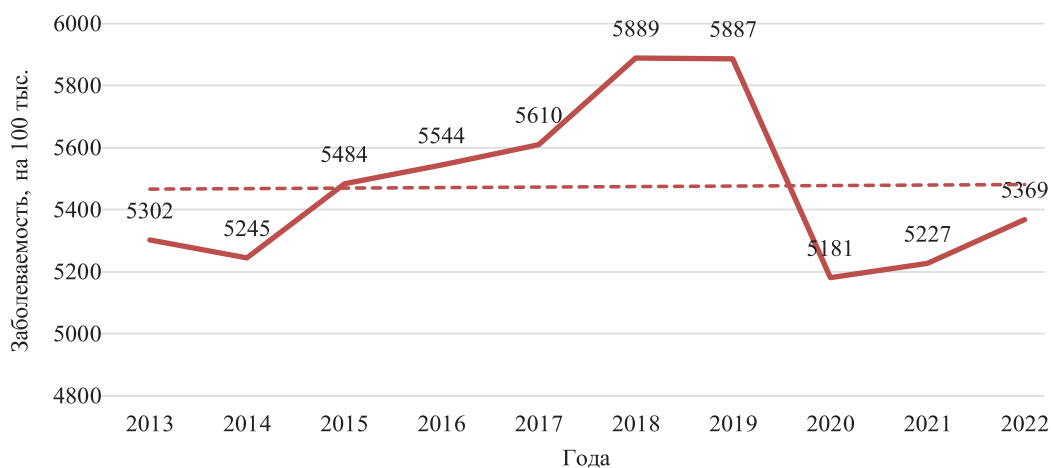


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости ишемической болезнью сердца среди населения Гомельской области за 2013–2022 гг.

Исходя из рисунка 2, отмечается четкая тенденция роста заболеваемости ИБС вплоть до 2019 года, далее происходит резкий спад числа пациентов с данной патологией: за период 2019–2020 гг. число случаев заболеваемости снизилось в 1,15 раз. Число случаев заболеваемости за период 2020–2022 гг. возросло в 1,05 раз.

На основании данных, представленных на рисунке 3, было отмечено, что количество случаев заболевания ишемической болезнью сердца составляет более 50% среди всех заболеваний системы кровообращения.

На рисунке 4 представлены данные о причинах смертности населения Гомельской области за исследуемый период.

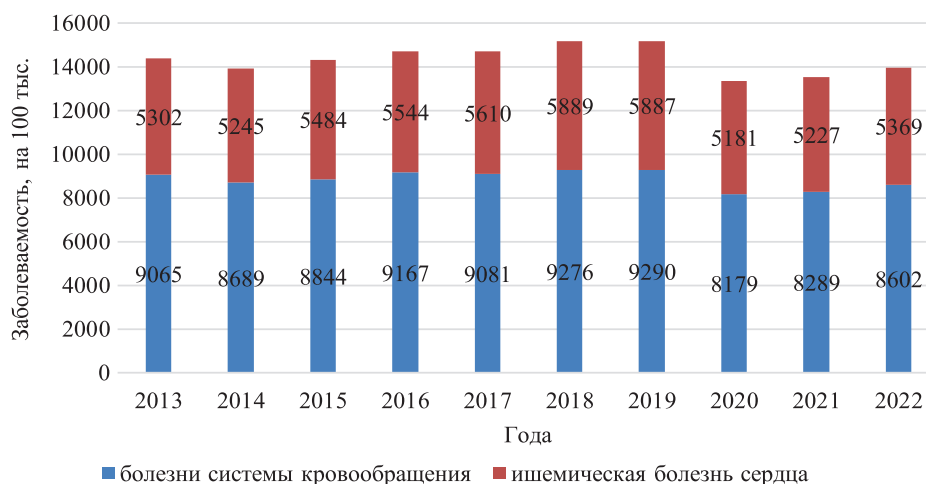


Рисунок 3 – Доля заболеваний ишемической болезни сердца среди основных болезней системы кровообращения у населения Гомельской области за 2013-2022 гг.

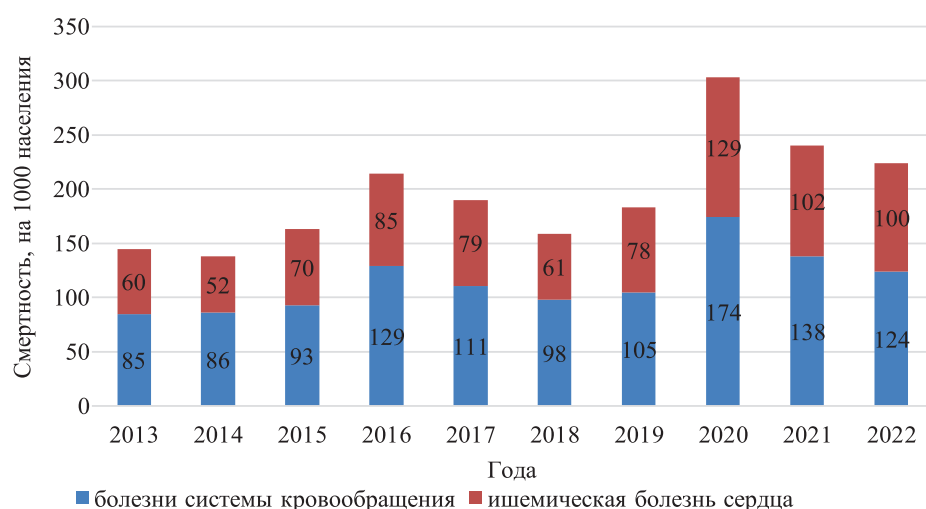


Рисунок 4 – Доля ишемической болезни сердца как причины смерти населения Гомельской области от болезней системы кровообращения за 2013-2022 гг.

Исходя из представленных данных установлено, что количество летальных случаев у пациентов с ишемической болезнью сердца составляет более 70% от всех случаев смерти по причине болезней системы кровообращения.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что заболеваемость пациентов с диагнозом болезни системы кровообращения и конкретно ишемической болезни сердца оставалась относительно стабильной в период 2013-2022 гг., однако с 2020 года уровень показателя резко снизился. Это явилось результатом объявленной ВОЗ пандемии коронавирусной инфекции. При этом была приостановлена плановая диспансеризация, что и повлекло за собой затруднение в диагностировании сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серозин, Н. А. Острые формы ишемической болезни сердца в пожилом и старческом возрасте: анализ заболеваемости, летальности и диагностики по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) / Н. А. Серозин [и др.] // Клиническая геронтология. – 2011. – №. 1-2. – С. 73-78.
2. Капакова, М. А. Эпидемиологические показатели ишемического инсульта у больных с ишемической болезнью сердца / М. А. Капакова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 4. – С. 149-150.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

AN ALYSIS OF INDICATORS CHARACTERIZING REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN OF FERTILE AGE IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Ю. В. Чижевская, Н. Е. Порада
Y. Chizhevskaya, N. Porada

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени
А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
yuliyasinkevich@mail.ru*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

Показателем, характеризующим физическое состояние женщин репродуктивного возраста, является заболеваемость беременных. В настоящее время у каждой четвертой беременной женщины в Беларуси возможно прекращение беременности из-за различных патологий, осложняющих ее течение и ведущих к прерыванию беременности на различных сроках. Основными формами патологии в период беременности являются инфекции мочеполовых путей, анемии, болезни системы кровообращения, гестозы. Оценка здоровья беременных женщин имеет особо важное значение. Неблагоприятные последствия осложнений беременности и родов представляют риск как для самой женщины, так и ребенка.

Проанализированы показатели заболеваемости женщин фертильного возраста в период беременности патологиями, осложнившими роды и послеродовый период, в 2015-2022 гг.

The indicator characterizing the physical condition of women of reproductive age is the morbidity of pregnant women. Currently, one in four pregnant women in Belarus may terminate pregnancy due to various pathologies that complicate its course and lead to termination of pregnancy at various terms. The main forms of pathology during pregnancy are urinary tract infections, anemia, diseases of the circulatory system, gestosis. The assessment of the health of pregnant women is particularly important. The adverse effects of pregnancy and childbirth complications pose a risk to both the woman and the child.

The indicators of morbidity of women of fertile age during pregnancy with pathologies that complicated childbirth and the postpartum period in 2015-2022 were analyzed.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, фертильный возраст, анемия, болезни системы кровообращения, сахарный диабет, отеки, протеинурия, гипертензивные расстройства, инфекции мочеполовых путей, венозные осложнения, кровотечение, нарушение родовой деятельности

Keywords: reproductive health, fertile age, anemia, circulatory system diseases, diabetes mellitus, edema, proteinuria, hypertensive disorders, urinary tract infections, venous complications, bleeding, obstructed labor

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-24-27>

Репродуктивное здоровье выступает важнейшей составляющей общего здоровья населения, занимает центральное место в развитии каждого человека, являясь не только отражением здоровья в детском и подростковом возрасте. Оно создает основу для обеспечения здоровья по прошествии репродуктивных лет жизни, определяет последствия, передаваемые от поколения к поколению [2]. Почти каждый четвертый житель Республики Беларусь – женщина фертильного возраста (15-49 лет) [4]. Это возрастной период, когда женщина способна к деторождению. Показателем, характеризующим физическое состояние женщин репродуктивного возраста, является заболеваемость беременных. Основными формами патологии, осложняющими течение беременности, являются инфекции мочеполовых путей, анемии, болезни системы кровообращения, гестозы.

Множество факторов может оказывать негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин. К ним относятся инфекции, передающиеся половым путем; генетически наследуемые заболевания; генитальные и экстрагенитальные, эндокринные заболевания; ожирение или недостаточный вес (анорексия); аборт. К факторам риска репродуктивному здоровью можно также отнести факторы, связанные с экологической обстановкой; профессиональные вредности; вредные привычки у женщины, такие как табакокурение, злоупотребление спиртными напитками, прием наркотических веществ; стрессы, чувство тревоги и постоянное напряжение могут привести к неблагоприятному исходу беременности [1].

В Республике Беларусь беременной женщине гарантируется медицинское наблюдение в государственных организациях здравоохранения, стационарная медицинская помощь во время и после родов, а также медицин-

ская помощь и медицинское наблюдение за новорожденными. Практически все женщины реализуют предоставленную государством возможность получить в женской консультации дородовое и послеродовое медицинское обслуживание [5].

Целью настоящей работы было проанализировать динамику заболеваемости женщин в период беременности патологиями, осложнившими роды и послеродовый период, в 2015-2022 гг. Объектом исследования явились официальные статистические данные о заболеваниях, зарегистрированных у женщин, закончивших беременность в период с 2015 по 2022 гг. Были проанализированы относительные интенсивные и экстенсивные коэффициенты заболеваемости женщин в период беременности по годам, проведен расчет ошибки и оценка достоверности относительных величин, использован метод анализа многолетней динамики заболеваемости [3].

Одним из основных показателей репродуктивного здоровья, рассчитываемый сегодня в Республике Беларусь, является количество родов. В период наблюдения выявлено устойчивое снижение ($R^2 = 0,9382$) показателя, отражающего число родов, приходящихся на 1000 женщин фертильного возраста. Случаи родов у женщин фертильного возраста уменьшились с 51,7 на 1000 женщин в 2015 г. до 37,1 на 1000 женщин в 2021 г., или на 28,2 %.

На основании статистических данных был проведен структурный анализ зарегистрированных осложнений периода беременности и послеродового периода у женщин Республики Беларусь в 2015-2022 гг. Из общего числа зарегистрированных патологий, осложнивших течение беременности, инфекции мочеполовых путей составили в среднем 26,5%. Остальные выявленные патологии по среднегодовому значению удельного веса распределились в ранговом порядке следующим образом: анемии (23,1%), болезни системы кровообращения (6,9%), венозные осложнения (4,45%), отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства (4,1%), сахарный диабет (2,0%).

Была изучена динамика заболеваемости женщин фертильного возраста формами патологии, которые осложнили роды и послеродовый период в 2015-2022 гг. Показатель заболеваемости представляет собой число зарегистрированных заболеваний, осложнивших роды, в расчете на 1000 родов.

Инфекции мочеполовых путей занимали первое ранговое место в структуре заболеваемости и осложнений у беременных женщин. Проведенный анализ не выявил какую-либо направленность в динамике заболеваемости инфекциями мочеполовых путей, осложнивших роды женщин в 2015-2022 гг. ($R^2=0,2$). Среднегодовое значение A_0 распространенности осложнений инфекциями мочеполовых путей составило 158,1 случаев на 1000 родов. Наиболее низкий показатель заболеваемости инфекциями отмечен в 2016 году – 145,9 случаев на 1000 родов, в 2017 г. показатель увеличился на 13% и находился на уровне 165,0 случаев на 1000 родов. В 2018-2019 гг. распространенность инфекций мочеполовых путей у женщин в период беременности сохранялся в этих же пределах. В 2020 г. показатель снизился на 10,3% по отношению к уровню 2019 г. В 2022 г. отмечен рост на 13,6% и осложнения родов инфекциями мочеполовых путей достигли значения 168,1 случаев на 1000 родов. В целом за этот период число заболеваний инфекциями мочеполовой системы, осложнивших роды (на 1000 родов) увеличилось на 12,6%. Среднегодовой темп прироста - 1,9%.

За период наблюдения выявлена устойчивая тенденция к росту случаев анемии на 1000 родов, которые осложнили роды и послеродовый период у женщин фертильного возраста. Заболеваемость анемиями увеличилась с 167,1 случаев на 1000 родов в 2015 г. до 279,1 случаев заболеваний на 1000 родов в 2022 г., или на 67,1%. Коэффициент детерминированности составил $R^2=0,85$. Ежегодный показатель тенденции A_1 равен 14,2 заболеваний на 1000 родов. Среднегодовой показатель заболеваемости анемиями женщин фертильного возраста в Республике Беларусь за 2015-2022 гг. составил 203,6 заболеваний на 1000 родов. Среднегодовой темп прироста составил 7,76%.

Осложнения периода беременности и послеродовых состояний женщин фертильного возраста болезнями системы кровообращения в Республике Беларусь находятся на третьем месте по распространенности в годы наблюдения. Установлено, что заболеваемость характеризуется устойчивой тенденцией к росту. Коэффициент детерминированности составил $R^2=0,8$. Ежегодный показатель тенденции - 4,98 заболеваний на 1000 родов. Распространенность осложнений беременности и послеродового периода болезнями системы кровообращения за период с 2015 по 2022 год выросла на 60,3% с 76,0 заболеваний на 1000 родов в 2015 г. до 121,9 на 1000 родов в 2022 г. Среднегодовой показатель заболеваемости женщин фертильного периода болезнями системы кровообращения за 2015-2022 гг. составил 91,9 случаев на 1000 родов. Среднегодовой темп прироста заболеваемости - 7,26%.

Осложнение родов и послеродового периода сахарным диабетом у женщин в Республике Беларусь в исследуемые годы имеет устойчивую тенденцию роста. Коэффициент детерминированности составил $R^2=0,8$. За этот период показатель случаев данного осложнения вырос с 12,1 на 1000 родов в 2015 г. до 53,4 на 1000 родов в 2022 г. Заболеваемость увеличилась в 4,4 раза. Ежегодный показатель тенденции равен 5,35 заболеваний на 1000 родов. Среднегодовое значение показателя заболеваемости сахарным диабетом, осложнившим роды и послеродовый период у женщин фертильного возраста в Республике Беларусь в 2015-2022 гг. составил 24,2 случаев на 1000 родов. Ежегодный темп прироста заболеваемости был в среднем 25,16%.

Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства у женщин фертильного возраста как осложнение родов и послеродовых состояний, по распространенности находятся на четвертом месте среди прочих осложнений. В динамике показателей этих осложнений в расчете на 1000 родов в 2015-2022 гг. направленность тенденции носит неясный характер. Коэффициент детерминированности составил $R^2=0,007$ Среднегодовой показатель составил 90,9 случаев на 1000 родов. Выраженное снижение количества отеков, протеинурии и гипертензивных

расстройств было зарегистрировано в 2020 г. до уровня 84,4 случаев на 1000 родов. В последующие годы отмечен рост показателя и в 2022г. он составил 96,7 случаев осложнений родов и послеродового периода отеками, протеинурией и гипертензивными расстройствами на 1000 родов. Среднегодовой темп прироста составил 0,63%.

Венозные осложнения периода родов и послеродовых состояний у женщин в Республике Беларусь составляют в среднем 4,5% в структуре всех ежегодно регистрируемых осложнений. За изучаемый период количество венозных осложнений выросло на 58,3% (с 27,5 случаев на 1000 родов в 2015 г. до 45,0 случаев на 1000 родов в 2022 г.). Среднегодовой показатель составил 36,9 случаев венозных осложнений на 1000 родов. Динамика венозных осложнений в период родов и послеродовом состоянии беременных женщин характеризуется выраженной устойчивой тенденцией к росту. Коэффициент детерминированности составил $R^2=0,9$. Ежегодный показатель тенденции – 2,5 случаев на 1000 родов. Среднегодовой темп прироста венозных осложнений у женщин составил 7,7%.

Наиболее опасным осложнением послеродового периода является кровотечение. В 2015-2022 гг. наблюдается рост случаев кровотечения в послеродовом и послеродовом периоде с 7,0 на 1000 родов до 11,0 на 1000 родов, или на 57,1%. Среднегодовой показатель составил 8,1 случаев кровотечения на 1000 родов. Многолетняя динамика развития данного осложнения характеризуется выраженной устойчивой тенденцией к росту. Коэффициент детерминированности составил $R^2=0,7$. Ежегодный показатель тенденций равен 0,48 случаев кровотечения на 1000 родов. Среднегодовой темп прироста - 7,23%.

Распространенным патологическим состоянием является нарушение родовой деятельности. Из-за серьезной угрозы здоровью роженицы и плода нарушения родовой деятельности рассматриваются как одна из важнейших проблем здравоохранения и современного акушерства. В числе возможных осложнений – гипоксия плода, родовые травмы, инфекции, массивные кровотечения и гибель плода.

Нарушение родовой деятельности у женщин в Республике Беларусь за период с 2015 по 2022 гг. характеризуется невыраженной тенденцией к снижению. Коэффициент детерминированности составил $R^2=0,3$. Ежегодный показатель тенденции A_1 равен 1,3 случаев нарушений родовой деятельности на 1000 родов. Количество случаев нарушения родовой деятельности в 2015-2022 гг. снизилось на 20,1% (с 68,9 на 1000 родов в 2015г. до 55,3 на 1000 родов в 2022г.). Среднегодовой показатель A_0 данного осложнения у женщин равен 57,5 случаев на 1000 родов.

Был проведен количественный анализ распространенности осложнений у женщин фертильного возраста в период родов и послеродовом периоде по отдельным формам патологии в 2015-2022 гг. Показатели количественной оценки представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели количественной оценки распространенности осложнений у женщин фертильного возраста в период родов и послеродовом периоде по формам патологии в 2015-2022 гг.

Осложнения, на 1000 родов	A_0 , на 1000 родов	A_1 , на 1000 родов	R^2	Направленность тенденции
Анемии	203,6	14,2	0,85	Рост
Болезни системы кровообращения	91,9	4,98	0,76	Рост
Сахарный диабет	24,2	5,36	0,85	Рост
Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства	90,9	-0,14	0,008	Не выражена
Инфекции мочеполовых путей	158,1	1,70	0,2	Не выражена
Венозные осложнения	36,9	2,6	0,9	Рост
Кровотечения в послеродовом и послеродовом периодах	8,1	0,48	0,8	Рост
Нарушения родовой деятельности	57,5	-1,3	0,3	Слабо выраженное снижение

Количественный анализ показал, что наиболее частыми осложнениями в период беременности, родов и послеродовом периоде в 2015-2022 гг., были анемии, инфекции мочеполовых путей, болезни системы кровообращения, отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства. Частота нарушений родовой деятельности, венозных осложнений, сахарного диабета и кровотечений в послеродовом и послеродовом периодах была значительно ниже вышеперечисленных проблем периода беременности, родов и послеродового периода, но тяжесть состояния, серьезность последствий для здоровья и жизни матери и ребенка, требует постоянного учета и анализа причин развития данных осложнений.

Тенденция к росту выявлена в динамике распространенности осложнений беременности, родов и послеродового периода анемиями, болезнями системы кровообращения, сахарным диабетом, венозными осложнениями и кровотечениями в послеродовом и послеродовом периодах.

Слабо выраженное снижение отмечено в динамике показателей распространенности нарушений родовой деятельности.

Определить направленность тенденции в динамике показателей распространенности инфекций мочеполовых путей, отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств не представилось возможным.

Была проведена оценка достоверности разности показателей заболеваемости женщин фертильного возраста в период беременности, родов и послеродовом периоде, в конце изучаемого периода по отношению к начальному году исследования по формам патологии в 2015 -2022гг. (таблица 2).

Таблица 2

Оценка достоверности различий показателей распространенности осложнений у женщин фертильного возраста в период беременности, родов и послеродовом периоде в 2015-2022 гг.

Осложнения	$P_{2015} \pm m$, на 1000 родов	$P_{2022} \pm m$, на 1000 родов	$t_{2022-2015}$	Статистическая значимость
Анемии	167,1 $\pm$ 1,1	279,1 $\pm$ 1,6	16,11	$p < 0,001$
Болезни системы кровообращения	76,0 $\pm$ 0,7	121,9 $\pm$ 1,2	9,85	$p < 0,001$
Сахарный диабет	12,1 $\pm$ 0,3	53,4 $\pm$ 0,8	14,81	$p < 0,001$
Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства	93,7 $\pm$ 0,8	96,7 $\pm$ 1,1	2,2	$p < 0,05$
Инфекции мочеполовых путей	149,7 $\pm$ 1,0	168,1 $\pm$ 1,4	3,18	$p < 0,01$
Венозные осложнения	27,5 $\pm$ 0,5	45,0 $\pm$ 0,7	9,10	$p < 0,001$
Кровотечения в последовом и послеродовом периодах	7,0 $\pm$ 0,24	11,0 $\pm$ 0,4	2,84	$p < 0,05$
Нарушения родовой деятельности	68,9 $\pm$ 0,7	55,3 $\pm$ 0,8	3,80	$p < 0,001$

Различия показателей заболеваемости, осложнившей роды и послеродовый период у женщин фертильного возраста в 2015-2022гг.по рассмотренным патологиям в конце изучаемого периода по отношению к начальному году исследования носят статистически значимый характер.

Улучшение показателей репродуктивного здоровья населения - одно из важнейших направлений в решении проблемы охраны материнства и детства. Качество репродуктивного здоровья женщины-матери и ее ребенка – важнейший интегральный показатель благосостояния страны, индикатор ее потенциальных возможностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айларова, Н. Р. Профилактика и лечение осложнений беременности, индуцированных повреждающими факторами окружающей среды / Н. Р. Айларова // Молодой ученый. – 2019. – № 2 (240). – С. 48-50.
2. Ларченко, А. В. Репродуктивное здоровье населения: Трактовка и оценки / А.В. Ларченко // Экономика и управление. – 2011.– № 4. – С. 1-15.
3. Павлович, Т. П. Основы статистики / Т. П. Павлович. – Минск: БГМУ, 2018 – 71 с.
4. Статистический ежегодник Республики Беларусь, 2023.– Минск: Национальный статистический комитет Республики Беларусь, 2023. – 322 с.
5. Шаршакова, Т.М. Организация медицинской помощи женщинам и детям / Т.М. Шаршакова, Я.И. Будник, И.Н. Струповец. – Гомель: ГомГМУ, 2017. – 72 с.

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

CAUSES OF NOSOCOMIAL INFECTIONS

А. С. Бабич, Е. Г. Бусько

A. S. Babich, E. G. Busko

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
nyuta.0908@mail.ru*

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

В статье раскрыты причины возникновения внутрибольничных инфекций и рассмотрены механизмы передачи, описаны этиологическая структура и основные возбудители. Установлено, что в 2012-2019 годы годовые темпы прироста заболеваемости внутрибольничными инфекциями жителей города Могилева и Могилевского района показали спад уровня заражения внутрибольничными инфекциями. На этом фоне

ежегодный темп прироста заболеваемости гнойно-септическими инфекциями у жителей года Могилева и Могилевского района за 2012-2019 годы показывает нестабильную динамику с подъемом уровня заболеваемости в 2015, 2017 и особенно в 2019 годах.

The article reveals the causes of nosocomial infections and considers the mechanisms of transmission, describes the etiological structure and the main pathogens. It has been established that in 2012-2019, the annual growth rate of the incidence of nosocomial infections among residents of the city of Mogilev and the Mogilev district showed a decline in the level of nosocomial infections. Against this background, the annual growth rate of the incidence of purulent-septic infections among residents of Mogilev and Mogilev district for 2012-2019 shows unstable dynamics with an increase in the incidence rate in 2015, 2017 and especially in 2019.

Ключевые слова: Внутрибольничные инфекции, занос, источник инфекции, резервуар возбудителей. пути передачи.

Keywords: Nosocomial infections, introduction, source of infection, reservoir of pathogens. transmission routes.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-27-31>

В 1979 году Европейским бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) было предложено наиболее удачное и полное определение: внутрибольничная инфекция (нозокомиальная, больничная, ВБИ) –любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое поражает больного в результате его поступления в больницу или обращения в нее за лечебной помощью, или инфекционное заболевание сотрудника больницы вследствие его работы в данном учреждении, вне зависимости от проявления симптомов заболевания во время или после пребывания в больнице.

Одним из критериев качества оказания медицинской помощи в медицинских организациях является показатель заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи.

Следует уточнить, что к ВБИ также относятся случаи суперинфицирования в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ); носительство возбудителей традиционных инфекций, если доказано, что его не было у пациента до поступления в стационар.

К ВБИ не относятся:

- случаи поступления пациента в стационар в инкубационном периоде инфекции;
- инфекции, являющиеся закономерным развитием основного заболевания;
- случаи внутриутробной инфекции и инфицирования новорожденного при прохождении через родовые пути матери.

По данным ВОЗ, 6–7 % больных, обращающихся за медицинской помощью в ЛПУ, заболевают ВБИ [1].

Что касается сотрудников больниц, то если инфекционное заболевание наступило как результат работы в лечебном учреждении, то их также относят к рассматриваемой категории заболеваний [1-3].

Некоторые группы пациентов особенно уязвимы: новорожденные дети, пожилые люди, пациенты с тяжелым течением основной патологии и множественными сопутствующими заболеваниями, пациенты, подвергающиеся агрессивным и инвазивным медицинским манипуляциям, трансплантации органов и т.п. В этих группах показатели заболеваемости ИСМП значительно выше[4].

Причины широкого распространения ВБИ разнообразны, они носят медицинский, биологический и социальный характер. Одним из предрасполагающих медицинских факторов, способствующих возникновению и развитию эпидемического процесса той или иной интенсивности, является специфичность пациентов и условий их пребывания в стационарах лечебно-профилактических организаций.

Наличие многопрофильных стационаров (хирургических, травматологических, ожоговых, ортопедических, урологических, онкологических, гематологических, родильных, новорожденных, реанимационных и др.) способствует концентрации большого числа ослабленных основным заболеванием или физиологическим состоянием (послеродовый период у родильниц, период новорожденности у детей) пациентов в замкнутой больничной экосистеме.

На фоне достижений реанимационных мероприятий увеличивается доля лиц с тяжелой патологией и вторичными иммунодефицитными состояниями, у которых ВБИ возникают как в силу наличия входных ворот для инфекционного начала (послеоперационные и травматические раны, ожоги), так и в силу необходимости проведения большого числа инвазивных диагностических, а также лечебных процедур по поддержанию жизнедеятельности организма [3].

В результате формируется мощный искусственный механизм передачи возбудителей, связанный с выполнением инъекций, хирургических вмешательств, эндоскопических исследований, установкой катетеров. Кроме того, в большинстве ЛПО сегодня трудно обеспечить качественную и надежную дезинфекцию и стерилизацию используемого при этом многокомпонентного оборудования (эндоскопическая, наркозно-дыхательная аппаратура, аппараты гемодиализа, искусственной вентиляции легких, искусственного кровообращения и др.) [4].

Этиологическая структура ВБИ, вызываемой различными микроорганизмами, меняется в зависимости от профиля больницы и контингента больных.

Этиологическую структуру ВБИ одновременно с бактериями формируют грибки и вирусы. Среди многочисленных микроорганизмов встречаются патогенные и условно патогенные микроорганизмы. В этиологии ВБИ

могут участвовать около 2000 микроорганизмов, большинство которых являются условно патогенными микроорганизмами (УПМ). УПМ обычно в соответствующих условиях вызывают заболевания [7].

Ослабление иммунитета организма по той или иной причине, сопутствующие заболевания, длительное употребление различных лекарственных препаратов (кортикостероиды, цитостатики, антибиотики) могут причинами развития заболеваний, вызванных УПМ [5].

В лечении пациентов антибактериальными препаратами необходимо соблюдать рекомендованные дозы и сроки лечения. Этиологическая структура внутрибольничных инфекций не ограничивается указанными микроорганизмами. Среди этиологических факторов ВБИ одновременно с бактериями определенное место принадлежит грибкам и вирусам.

Одной из биологических причин, способствующих возникновению и распространению ВБИ, является формирование госпитальных экочувствительных микроорганизмов, обладающих повышенной устойчивостью к дезинфицирующим (антибиотики, антисептики, дезинфектанты, стерилизаторы) факторам больничной среды и элиминирующим (микробы-антагонисты, неспецифический и специфический иммунитет) факторам организма человека. В процессе формирования госпитальных экочувствительных бактерий реализуется 2 механизма: первый – селективное давление антимикробных препаратов на популяцию бактерий, второй – высокая частота [4].

Попав в стационар, больной может получить новое, не связанное с основным и более опасное заболевание. В «стерильных» условиях отделений больниц возникают мутации микроорганизмов, дающие толчок к селекции новых штаммов. Условнопатогенные микроорганизмы (стрептококки, стафилококки, синегнойные палочки, грибы), обитающие в обычных условиях на коже, во рту, в кишечнике и никакой опасности не представляющие, обретают особые свойства «госпитальных» штаммов, устойчивых к антибиотикам и дезинфектантам.

Рост ВБИ связан с созданием крупных больничных комплексов, бурным развитием реанимационной техники, новых видов терапевтического и диагностического оборудования, применением новейших препаратов, обладающих иммунодепрессивными свойствами, то есть с причинами, усиливающими угрозу распространения инфекций среди больных и персонала лечебных учреждений.

Наиболее часто выделяемыми нозокомиальными патогенными микроорганизмами являются *Escherichiacoli* и *Staphylococcusaureus*. Примерно 1/10 всех случаев инфекций составляет *Pseudomonas aeruginosa*. Реже встречаются *Clostridium Difficile*, различные виды *Enterococcus* и *Enterobacter*, *Candida Albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, грамположительные анаэробы, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus*, в единичных случаях – другие виды *Candida*, другие грибы, *Acinetobacter*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, другие грамположительные аэробы, вирусы, *Bacillus fragilis* и др.

Другая большая группа ВБИ – кишечные инфекции, среди которых преобладают сальмонеллезы. Значимую роль во внутрибольничной патологии, в том числе и заболеваний медицинского персонала, играют гемоконтактные вирусные гепатиты В, С, D. Характер инфекционных заболеваний значительно отличается в зависимости от типа больниц и клинических отделений. Возникновение ВБИ в значительной мере обуславливается опасными. Причины, возникновения ВБИ можно разделить на объективные и субъективные [1,3].

С медицинскими вмешательствами, такими как хирургические операции и применение инвазивных устройств. Частота ВБИ также зависит от наличия при них медицинского училища или вуза: первичная инфекция кровотока (сепсис) чаще наблюдается в «обучающих» больницах. Самым уязвимым звеном по распространению ВБИ признаны родильные отделения и учреждения родовспоможения. На родильные дома приходится более 40% всех регистрируемых заболеваний.

Официальной регистрации подлежат гнойно-септические заболевания, возникающие среди новорожденных и родильниц, к которым относятся такие тяжелые инфекции бактериальной природы, как бактериальный менингит, сепсис, остеомиелит новорожденных, а также перитонит, сепсис, эндометрит у рожениц. На втором месте после роддомов по частоте встречаемости ВБИ находятся хирургические стационары, на третьем - поликлиники. Следует отметить, что в отдельных регионах самой распространенной ВБИ нередко выступают гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, что прямо указывает на извращенный характер учета внутрибольничной заболеваемости [2].

Основными причинами возникновения внутрибольничных инфекций являются нарушения санитарно-противоэпидемического режима в лечебных учреждениях, проведение ремонтных работ без закрытия стационаров, несвоевременность изоляции заболевших, несоблюдение цикличности заполнения палат, позднее проведение противоэпидемических мероприятий, неудовлетворительное качество проведения дезинфекционных и стерилизационных мероприятий [1].

Эпидемиологическая характеристика популяций возбудителей ВБИ неоднородна. В настоящее время описано около 100 нозологических форм ВБИ, этиологически связанных более чем с 200 видами микроорганизмов (бактерии – 90%; вирусы, плесневые и дрожжеподобные грибы, простейшие – 10%).

По типу инфицирования ВБИ различают: экзогенные, эндогенные, истинные госпитальные инфекции. Если инфекция развивается при участии факторов передачи, то есть если возбудитель был занесен в организм извне, она является экзогенной в организм извне, она является экзогенной [5].

Наконец, третий тип внутрибольничных инфекций – истинные госпитальные инфекции.

Таким образом, целью работы являлась оценка динамики возникновения внутрибольничных инфекций в УЗ «Могилевская городская больница скорой медицинской помощи».

В процессе работы были рассчитаны показатели заболеваемости и охарактеризован темп прироста числа ВБИ.

На рисунке 1 представлены значения динамики заболеваемости внутрибольничными инфекциями жителей города Могилева и Могилевского района за 2012-2019 годы.

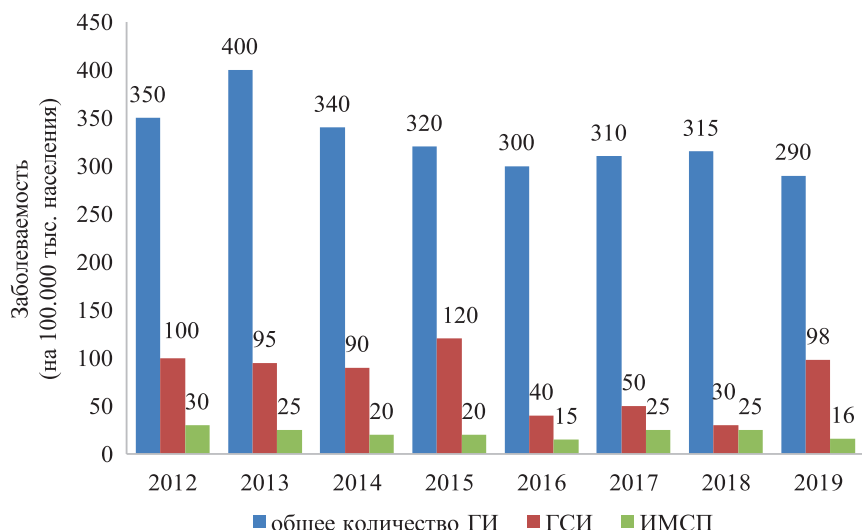


Рисунок 1 – Распределение заносных случаев госпитальных инфекций по нозологическим формам, зарегистрированных в организациях здравоохранения г. Могилева и Могилевского района за 2012–2019 гг.

ГИ – 2625

ГСИ – 623

ИМСП – 176

Установлено, что в 2012-2019 годы годовые темпы прироста заболеваемости внутрибольничными инфекциями жителей города Могилева и Могилевского района показали спад уровня заражения внутрибольничными инфекциями.

Таблица 1

Ежегодный темп прироста общего уровня заболеваемости внутрибольничными инфекциями у жителей города Могилева и Могилевского района за 2012-2019 годы, %

Годы	Темпы прироста
2013	14,2
2014	-15
2015	-5,8
2016	-6,2
2017	3,3
2018	1,61
2019	-7,9

Как видно из данных таблицы 1 ежегодный темп прироста общего уровня заболеваемости внутрибольничными инфекциями у жителей города Могилева и Могилевского района за 2012-2019 годы показывает нестабильный спад.

Таблица 2

Ежегодный темп прироста заболеваемости гнойно-септическими инфекциями у жителей города Могилева и Могилевского района за 2012-2019 годы, %

Годы	Темпы прироста
2013	-5
2014	-5,26
2015	33,33
2016	-66,6
2017	25
2018	-40
2019	226,6

Исходя из данных таблицы 2, ежегодный темп прироста заболеваемости гнойно-септическими инфекциями у жителей города Могилева и Могилевского района за 2012-2019 годы показывает нестабильную динамику с подъемом уровня заболеваемости в 2015, 2017 и особенно в 2019 годах.

Таблица 3

Ежегодный темп прироста заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи у жителей города Могилева и Могилевского района за 2012-2019 годы, %.

Годы	Темпы прироста
2013	-16,66
2014	-20
2015	0
2016	-25
2017	66,66
2018	0
2019	-36

По данным таблицы 3 установлено, что ежегодный темп прироста заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи у жителей города Могилева и Могилевского района за 2012-2019 годы нестабилен, хотя на рисунке 1 отмечается тенденция к снижению.

Основными причинами возникновения внутрибольничных инфекций являются нарушения санитарно-противоэпидемического режима в лечебных учреждениях, проведение ремонтных работ без закрытия стационаров, несвоевременность изоляции заболевших, несоблюдение цикличности заполнения палат, позднее проведение противоэпидемических мероприятий, неудовлетворительное качество проведения дезинфекционных и стерилизационных мероприятий.

Таким образом, актуальность проблемы ВБИ обусловлена повсеместным распространением и высокой частотой их выявления: по данным выборочных исследований ВБИ развиваются у 6-12% всех госпитализированных, в том числе, примерно у половины больных они развиваются после оперативных вмешательств. Распространение ВБИ приводит к увеличению летальности. ВБИ являются причиной смерти около 4-7% госпитализированных больных. При отдельных нозоформах летальность от ВБИ составляет от 3,5 до 60%. ВБИ увеличивают затраты на лечение и продолжительность пребывания больного в стационаре. Продолжительность срока госпитализации больных с ВБИ удлиняется в среднем на 5 дней, а у оперированных – на 15-18 дней. Как правило, все ВБИ характеризуются продолжительным течением, склонностью к хронизации патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атакишезаде, С.А. Этиологические факторы внутрибольничных инфекций / С.А. Атакишезаде, З.О. Караев // Биомедицина. – 2015. – № 4. – 1–4 с.
2. Атакишизаде, С.А. Этиологические факторы внутрибольничных инфекций / С.А. Атакишизаде, З.О. Караев. – Баку – Азербайджанский Медицинский Университет, 2015. – 45–263 с.
3. Григорьев, К.И. Внутрибольничные инфекции и их значение в общеклинической практике / К.И. Григорьев, А.И. Курбанов, А.М. Гржибовский. – Москва : Российский государственный медицинский университет, 2013. – 1–6 с.
4. Цыркунов, В.М. Инфекционные болезни и профилактика внутрибольничных инфекций / В.М. Цыркунов. – Гродно : Гродненский государственный университет, 2012. – 34–76 с.
5. Широкова, Н.В. Профилактика внутрибольничных инфекций: образовательный аспект 2015. – 15–26 с.
6. Семина, Н. А., Ковалева, Е. П., Акимкин, В. Г. и др. // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2009. – № 2. – 16–21 с.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ БРОНХОВ И ЛЕГКОГО

A ANALYSIS OF LUNG AND BRONCHUS CANCER INCIDENCE IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Е. Мартынова, М. Дубина
E. Martynova, M. Dubina

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова
БГУ, Минск, Республика Беларусь, Limart30@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В работе представлен анализ заболеваемости населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями легкого и бронхов за период с 1990 по 2018 год. В результате исследования было выявлено выраженное снижение стандартизированных показателей заболеваемости среди мужчин, проживающих в городах, тогда как среди мужчин, проживающих в селах, заболеваемость за исследуемый период увеличилась. Среди женского населения отмечена тенденция роста заболеваемости, как в городах, так и в сельской местности. Также отмечено значительное превышение заболеваемости сельского населения по сравнению с городским, причем эти различия со временем нарастают.

The analysis of lung and bronchus cancer incidence in the Republic of Belarus for 1990-2018 is presented. The crude intensive and standardized (ASR World) incidence rates are calculated. The study revealed a pronounced decrease in standardized incidence rates among men living in cities, while among men living in rural areas the increased incidence rate over the study period was noted. Among the female population, a tendency towards an increase in the incidence rate was noted both in cities and in rural areas. A significant increase in the incidence rate of the rural population compared with the urban population was also noted, and these differences increase over time.

Ключевые слова: злокачественные новообразования бронхов и легкого, заболеваемость, факторы риска

Keywords: malignant bronchi and lung neoplasm, incidence rate, risk factors

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-32-35>

Злокачественные новообразования бронхов и легкого – наиболее часто встречающиеся опухоли, как в большинстве стран мира, так и в Республике Беларусь. Доля пациентов со злокачественными новообразованиями легких составляла 8,5% (2018) среди всех злокачественных опухолей и 85,3% среди новообразований грудной клетки и органов дыхания. В Республике Беларусь за период исследования было зарегистрировано 124 969 случаев заболеваний ЗНБЛ.

По данным IARC основной причиной развития рака легкого является курение, на его долю приходится более 2/3 случаев смертей от этого заболевания в мире [1]. Второй причиной рака легкого считается воздействие радона (при увеличении его содержания на 100 Бк/м³ риск развития рака легкого возрастает на 816 %). Помимо вышеперечисленных причин, развитию данного заболевания способствует загрязнение воздушной среды стационарными и мобильными источниками, влияние асбеста, ионизирующего излучения и пылевых частиц на организм человека. Эпидемиологические особенности заболеваний раком легкого и бронхов свидетельствуют о сложных причинно-следственных связях между частотой развития злокачественных опухолей и признанными факторами риска их развития.

Таким образом, вопросы, касающиеся изучения роли факторов риска в развитии новообразований легкого и их взаимодействия остаются актуальными в современной медицине.

Анализ динамики заболеваемости населения Республики Беларусь ЗНБЛ (Рис. 1) за период с 1990 по 2018 год выявил рост грубых интенсивных показателей заболеваемости. Среднегодовой уровень составил 44,3 на 100 тыс. населения, а ежегодный показатель прироста – +0,24 на 100 тыс. населения.

Однако при анализе стандартизированных показателей была отмечена динамика к снижению заболеваемости населения республики ЗНБЛ.

На протяжении исследуемого периода разрыв в значениях грубых интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости увеличивался. Таким образом, рост грубых интенсивных показателей заболеваемости ЗНБЛ в Беларуси на протяжении 29 лет обусловлен изменением возрастной структуры населения на фоне реального снижения влияния этиологических факторов риска.

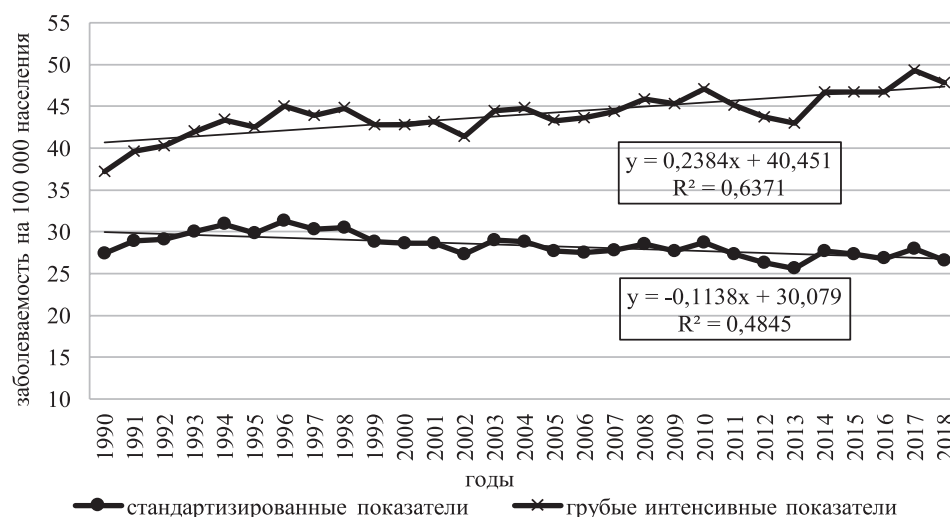


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями бронхов и легкого на 100 000 населения, 1990-2018 годы

Анализ заболеваемости населения республики в зависимости от места жительства (Рис. 2) показал, что заболеваемость ЗНБЛ сельских жителей была выше, чем городских в среднем в 1,7 раза (по значениям грубых интенсивных показателей) и в 1,2 раза (по значениям стандартизованных показателей) в среднем за период с 1990 по 2018 год.

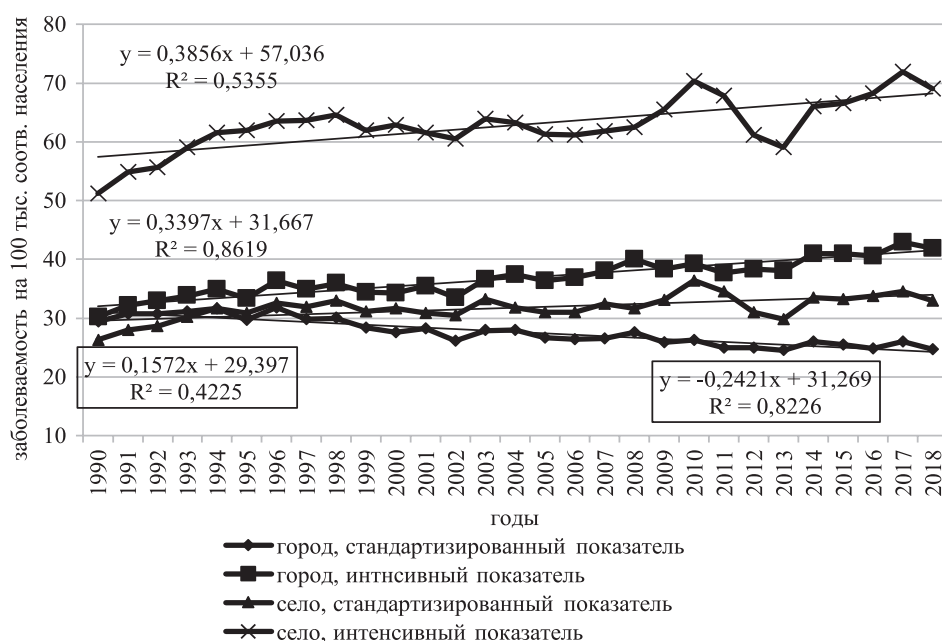


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости городского и сельского населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями бронхов и легкого на 100 000 населения, 1990-2018 годы

Анализ заболеваемости городского населения республики выявил выраженный рост грубых интенсивных показателей. Однако при анализе стандартизованных показателей была отмечена динамика к снижению заболеваемости городского населения республики раком бронхов и легкого.

При этом важно отметить, что заболеваемость сельского населения демонстрирует динамику к росту, как в грубых интенсивных показателях, так и в стандартизованных.

Таким образом, выраженное снижение заболеваемости (стандартизованные показатели) отмечено среди мужчин, проживающих в городах, тогда как среди мужчин, проживающих в селах, заболеваемость за исследуемый период показала заметную тенденцию к росту. Среди женского населения тенденция роста заболеваемости отмечена как в городах, так и в сельской местности. Поскольку курение ассоциируется с высоким риском развития рака легкого, а привычка курения среди женщин более распространена в городах, можно предполагать, что на женщин села (помимо курения) влияют другие неблагоприятные факторы.

Другой особенностью, выявленной в исследовании, является значительное превышение заболеваемости сельского населения над городским, причем различия в уровнях заболеваемости со временем увеличивались. Значительное превышение уровня заболеваемости сельских жителей не укладывается в общепринятые представления о негативном влиянии «городских» экологических факторов риска, в частности техногенных загрязнений воздушной среды.

При территориальном сравнительном анализе уровней заболеваемости (по стандартизированным показателям) за два периода (начало и конец исследования: 1990-1994 гг. и 2015-2018 годы) были выявлены следующие особенности (Рис. 3): отмечено статистически значимое снижение заболеваемости в Витебской, Минской, Могилевской областях и в г. Минске, а также в целом по стране. Напротив, в Гомельской области (в отличие от всех других областей) отмечен статистически значимый рост заболеваемости.

Причина этого остается неустановленной, однако в качестве рабочей гипотезы для последующих исследований целесообразно учитывать радиационное загрязнение территории радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС.

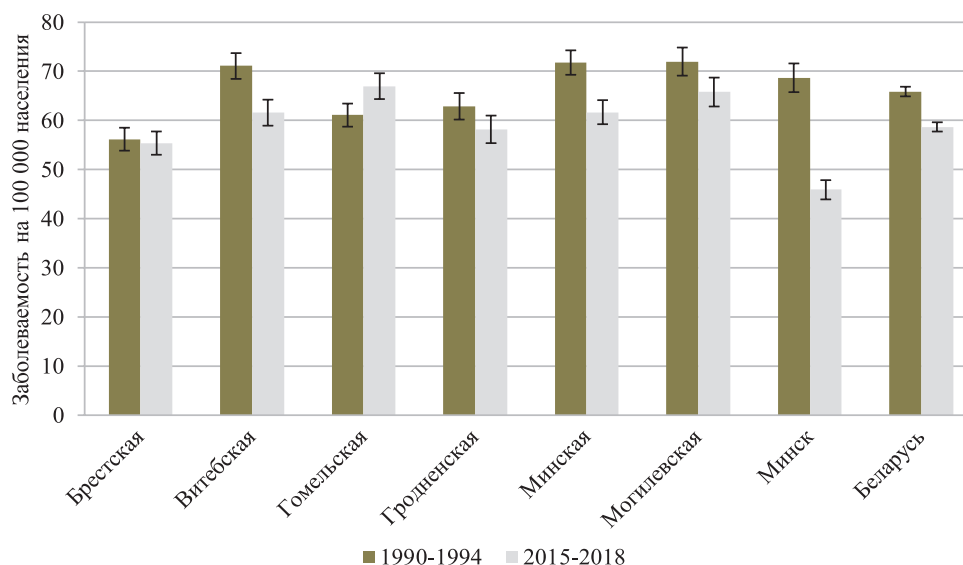


Рисунок 3 – Заболеваемость мужского населения злокачественными новообразованиями бронхов и легкого по областям Республики Беларусь (среднегодовые стандартизированные World показатели на 100 000 населения и 95% доверительные интервалы), 1990-1994/2015-2018 годы

Что касается женского населения (Рис. 4), то статистически значимый рост заболеваемости ЗНБЛ был отмечен в Витебской, Гомельской областях и в целом по стране. Наиболее высокий уровень заболеваемости фиксировался в г. Минске, который почти за 30 лет практически не изменился. Самый высокий прирост заболеваемости по сравнению с исходным уровнем отмечен в Гомельской области.

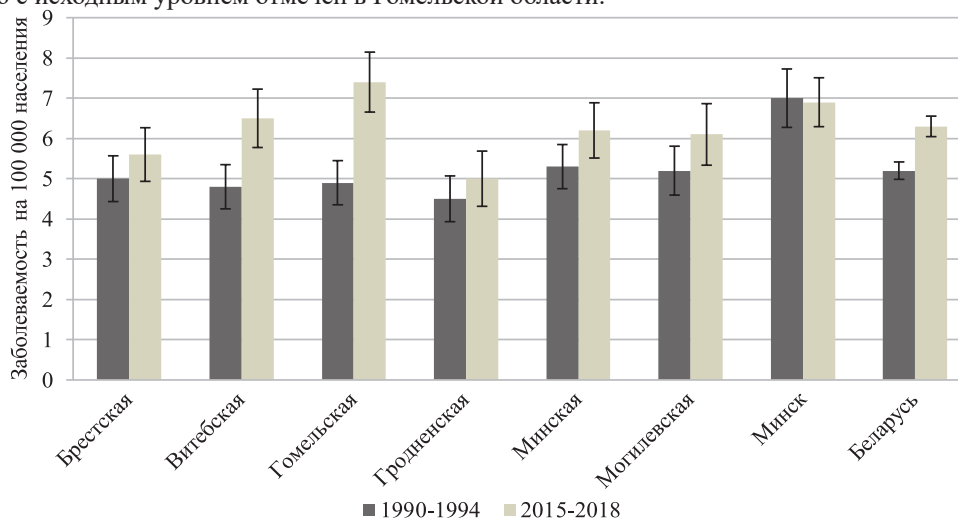


Рисунок 4 – Заболеваемость женского населения злокачественными новообразованиями бронхов и легкого по областям Республики Беларусь (среднегодовые стандартизированные World показатели на 100 000 населения и 95% доверительные интервалы), 1990-1994/2015-2018 годы

Таким образом, можно сделать предположение о том, что многие факты многочисленных статистических исследований не в полной мере согласуются с признанными этиологическими причинами распространения рака бронхов и легкого, что актуализирует проведение специальных эпидемиологических исследований для оценки возможностей профилактики данного заболевания.

Возможными причинами наблюдаемых различий, исходя из известных факторов риска, может быть работа в условиях повышенной запыленности у работников сельского хозяйства (полеводов, механизаторов), особенно в сочетании с курением (крепких сортов табака и сигарет без фильтров), воздействие дыма при печном отоплении, а также отсутствие адекватной терапии хронической воспалительной патологии легких в сельской местности.

Инкорпорация длительно живущих радионуклидов с пылью, по аналогии с радоном, также может повышать риск развития рака легкого, особенно у жителей сельской местности на загрязненных радионуклидами территориях. Хотя, по данным канцер-регистра уровни заболеваемости сельского населения Гомельской (наиболее загрязненной радионуклидами) и Витебской (наименее загрязненной) областей статистически значимо не различаются, скорость роста заболеваемости в Гомельской области значительно выше. Факт отсутствия различий в заболеваемости населения, проживающего на территориях с различным уровнем загрязнения радионуклидами, частично может быть обусловлен миграционными процессами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hecht S. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. Nature Reviews. Cancer (Nature Publishing Group) 2003. Vol.3 (10) P. 733 – 744.

ОЦЕНКА РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ ПРИ ЗАГРЯЗНЕНИИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ КУЛЬТУР В РЕЗУЛЬТАТЕ КРАТКОВРЕМЕННОГО ВЫБРОСА ОКСИДА ТРИТИЯ A SSESMENT OF RADIOECOLOGICAL RISKS IN CASE OF CONTAMINATION OF CROPS AS A RESULT OF SHORT-TERM RELEASE OF TRITIUM OXIDE

Е. С. Сысоева¹, Е. Н. Поливкина¹, Е. В. Романенко¹, А. В. Паницкий¹
Ye. S. Syssoyeva¹, E. N. Polivkina¹, Ye. V. Romanenko¹, A. V. Panitskiy¹

Филиал «Институт радиационной безопасности и экологии» РГП НЯЦ РК
г. Курчатов, Республика Казахстан
syssoeva@nnc.kz

Branch «Institute of Radiation Safety and Ecology» RSE NNC RK
Kurchatov Republic of Kazakhstan

Для оценки накопления трития растениеводческой продукцией в случае кратковременного аварийного выброса оксида трития проведена серия экспериментов с культурой *Lactuca sativa*, *Solanum lycopersicum* и *Phaseolus vulgaris*. Распределение неорганической формы трития в нелистных культурах имело следующий вид: «листья > стебли > плоды». Удельная активность трития в органическом веществе надземных органов на порядок ниже по сравнению с концентрацией неорганической формы. Установлено, что накопление органической формы трития в урожае после выброса зависит от внешних факторов, определяющих фотосинтез. Вклад трития в дозу внутреннего облучения с растениеводческой продукцией, загрязненной в результате кратковременного аварийного выброса оксида трития в большей степени зависит от морфологических особенностей растений, и будет пренебрежимо мал.

To assess the accumulation of tritium by crop products in the event of a short-term emergency release of tritium oxide, a series of experiments with *Lactuca sativa*, *Solanum lycopersicum* and *Phaseolus vulgaris* cultures was conducted. The distribution of the inorganic form of tritium in non-leaf crops had the following form: “leaves > stems > fruits”. The specific activity of tritium in the organic matter of aboveground organs is an order of magnitude lower than the concentration of the inorganic form. It has been established that the accumulation of the organic form of tritium in the crop after release depends on external factors determining photosynthesis. The contribution of tritium to the dose of internal irradiation with crop products contaminated as a result of a short-term emergency release of tritium oxide depends to a greater extent on the morphophysiological characteristics of plants, and will be negligible. The results obtained can be taken into account when predicting tritium concentrations in the plants in case of accidental releases.

Ключевые слова: тритий, НТО, тритий свободной воды тканей, органически-связанный тритий, индекс транслокации, доза внутреннего облучения.

Keywords: tritium, НТО, tissue free water tritium, organically bound tritium, translocation index, internal radiation dose.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-35-38>

Введение. Тритий – радиоактивный изотоп водорода, который применяется как важнейший компонент в реакциях термоядерного синтеза, а также в химических, биологических и гидрологических исследованиях. При этом сбросы и выбросы в штатном режиме не представляют значительных рисков для человека и биоты в целом. Основные формы поступления радионуклида во время выбросов – это тритированный водород (НТ, Т₂) и тритированная вода (НТО, Т₂О), но особый интерес для ядерной безопасности представляют именно биодоступные формы, в особенности ОСТ. Данная форма представляет собой связанный с углеродом тритий, который первоначально образовался в живых системах в результате естественных экологических или биологических процессов из тритированной воды (НТО) или тритиевого газа (НТ). Таким образом, тритий, поступая в окружающую среду в форме НТО, легко включается в трофическую структуру экосистемы, конечным звеном которой может являться человек [1]. При этом, концентрация ОСТ в сельскохозяйственных культурах является наиболее важным параметром для оценки дозы облучения населения. В ходе ранее проведенных исследований рядом авторов установлено, что вклад ОСТ в дозу внутреннего облучения населения в случае кратковременных аварийных выбросов будет незначительным [2-3]. В данном аспекте значительное внимание уделяется исследованию процессов инкорпорирования трития и его возможного вклада в дозовую нагрузку на человека при поступлении внутрь с растениеводческой продукцией. Таким образом, цель проведенного исследования заключалась в консервативной оценке возможного вклада ОСТ в дозу внутреннего облучения человека при употреблении овощей (салат, томат, фасоль), подвергшихся кратковременному воздействию НТО при аэральном поглощении.

Материалы и методы исследования. В качестве экспериментальных растений выбраны широко культивируемые сельскохозяйственные культуры: салат (*Lactuca sativa*), томат (*Solanum lycopersicum*) и фасоль (*Phaseolus vulgaris*). Растения предварительно выращивали в пластиковых вегетационных сосудах (V=35 л) на фоновой светлокаштановой суглинистой почве до стадии созревания. Согласно литературным данным [2], концентрация ОСТ в урожае достигает максимума при воздействии в период активного формирования плода сельскохозяйственных культур. Посев производили сухими семенами, практически не отличающимися по размеру и массе. Полив растений осуществляли бидистиллированной водой, поддерживая оптимальную влажность на уровне 60% от полной влагоемкости почвы.

Экспозицию НТО проводили в местах проведения подземных ядерных испытаний, характеризующихся высокой концентрацией НТО в приземном воздухе [4]. Длительность экспозиции растений составляла 6 часов, для исключения корневого поглощения трития почву в сосудах закрывали полиэтиленовой пленкой.

В течение экспериментов измеряли температуру, относительную влажность, атмосферное давление с использованием термогигрометра «ИВА-6» (Россия). Фотосинтетически активную радиацию (ФАР) измеряли с использованием спектрометра ТЭК (Россия).

Отбор проб растений (листья, стебли, соцветия, плоды) проводили спустя 6 часов экспозиции в трехкратной повторности. Масса каждого растительного образца в среднем составляла 100-150 г. Для предотвращения потери трития пробы растений немедленно упаковывали в zip-пакеты и помещали в морозильную камеру (-20С⁰). Пробы воздуха отбирали с использованием тритиевого коллектора «OS 1700» (АМТЕК, США).

Выделение свободной воды из растительных образцов для измерения активности трития производили посредством специальной установки [5], при этом объем конденсата в среднем составлял 10-15 мл.

После извлечения свободной воды пробы сушили до постоянной массы и сжигали на установке «Sample Oxidizer» (PerkinElmer, США). Масса сжигаемого образца составляла 1-2 г. В воде, полученной после сжигания сухого растительного образца, измеряли удельную активность ОВТ.

Удельную активность трития измеряли методом жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии с использованием спектрометра «QUANTULUS 1220» (Perkin Elmer, США). Предварительно перед измерением пробы фильтровали для удаления механических примесей, затем отбирали аликвоту объемом 3 мл в пластиковую вials объемом 20 мл и добавляли сцинтилляционный коктейль Ultima Gold LLT для природных образцов (эффективность регистрации для трития в диапазоне 0-18 КэВ порядка 60%) в пропорции 1:4 (отношение «образец-сцинтиллятор»). Время измерения составляло не менее 120 минут, обработку бета-спектров и расчёт удельной активности трития проводили с использованием программы «Quanta Smart». Минимально-детектируемая активность трития составила – 0,7 Бк/л.

Объемную активность трития в каждой пробе воздуха определяли как среднее арифметическое из результатов измерений 3 счетных образцов, подготовленных из исходной пробы.

Транслокацию органических производных трития (TLI - translocation index) в съедобную часть растений оценивали по формуле [3]:

$$TLI = (C_{\text{ОСТ плод}}) / (C_{\text{ТСВ лист}}) 100\%. \quad (1)$$

где С_{ост} – удельная активность ОСТ в плодах, Бк/л; С_{тсв} – удельная активность ТСВ в листьях.

Возможный вклад в дозу внутреннего облучения от перорального поступления трития в форме НТО и ОСТ при употреблении 1 кг загрязненных овощей, рассчитывали исходя из усредненной удельной активности радионуклида в плодах по формуле:

$$E_{\text{ingi}} = A_i \times e_{\text{ingi}}. \quad (2)$$

где A_i – удельная активность i-го радионуклида в продуктах питания, Бк/кг;

e_{ingi} – дозовый коэффициент i-го радионуклида при поступлении его через пищеварительный тракт (№ КР ДСМ-71 от 02.08.22). Так как в данном исследовании рассматривался только радионуклид тритий, но в двух

разных формах возможного поступления, при расчете в качестве A_{mi} принимали удельную активность форм трития (НТО и ОСТ) в съедобных органах.

Годовое поступление искусственных радионуклидов определяли по содержанию радионуклидов в овощах рациона и величине годового потребления этих продуктов:

$$E_{ingi} = A_i \times V_p. \quad (3)$$

где V_p – годовое потребление пищевого продукта (р) питания, кг/год.

В качестве V_p использовали рациональные среднелюдовые нормы потребления овощей (Приказ Министерства национальной экономики Республики Казахстан от 9 декабря 2016 года № 503 «Рациональные среднелюдовые нормы потребления продуктов питания»).

Результаты и обсуждение. Значения параметров окружающей среды во время экспозиции исследуемых культур представлены в таблице 1.

Таблица 1

Значения факторов окружающей среды во время экспозиции растений

Культура	ϕ , %	t, C°	PPDF, мкмоль/с/м ²	Удельная активность трития в воздухе, Бк/л
<i>Lactuca sativa</i> (2021)	56	21	870	1234,2
<i>Lactuca sativa</i> (2020)	28	35	1485	4071,4
<i>Solanum lycopersicum</i>	56	21	870	1234,2
<i>Phaseolus vulgaris</i>	56	21	870	1234,2

Примечание: «–» - данные отсутствуют.

Так, экспозиция растений проводилась при температуре 21-35 C°, относительной влажности воздуха 28-56% и уровне фотосинтетически активной радиации 870-1485 мкмоль/с/м² (таблица 1). Удельная активность трития в воздухе составила 1234-4071 Бк/л.

Концентрация трития в экспериментальных растительных образцах представлена в таблице 1.

Таблица 2

Удельная активность трития в растительных образцах

Культура	Удельная активность трития, Бк/л					
	Листья		Стебли		Плоды	
	ТСВ	ОСТ	ТСВ	ОСТ	ТСВ	ОСТ
<i>Lactuca sativa</i> (2021)	865±130	77±13	–	–	–	–
<i>Lactuca sativa</i> (2020)	2300±333	69±15	–	–	–	–
<i>Solanum lycopersicum</i>	733±77	157±42	80±10	98±30	15±2	56±24
<i>Phaseolus vulgaris</i>	275±30	1452±150	148±20	777±95	210±30	754±94

Примечание: «–» - данные отсутствуют.

Согласно данным таблицы 2, распределение ТСВ для нелистовых культур можно представить в виде следующего убывающего ряда: «листья > стебли > плоды». Максимум ТСВ в листьях, очевидно, обусловлен постоянной диффузией НТО с парами воды в мезофилл листа. Удельная активность ОСТ надземных органах на порядок ниже по сравнению с ТСВ, что обусловлено биохимическим путем образования данной формы радионуклида в растениях [2].

Для оценки способности к аккумуляции трития в продовольственной части растений рассчитаны относительные концентрации форм трития (таблица 3)

Таблица 3

Относительное содержание форм ³H в овощных культурах

Культура	Относительная концентрация ТСВ	Относительная концентрация ОСТ	Индекс транслокации (TLI)
<i>Lactuca sativa</i> (1.)	0,7	0,09	8,9
<i>Lactuca sativa</i> (2)	0,6	0,03	3,0
<i>Solanum lycopersicum</i>	0,01	0,08	7,6
<i>Phaseolus vulgaris</i>	0,2	<п.о.	–

п.о. – предел обнаружения; «–» - данные не получены.

Как видно из таблицы 3, в конце 6-часовой экспозиции только в листьях салата достигнуто равновесие между концентрацией трития в водяных парах приземного воздуха и свободной водой растений, что согласуется с лите-

ратурными данными [2, 3]. В плодах фасоли и томата равновесие не достигалось к концу воздействия, что вполне объяснимо отдаленным расположением данных компартментов относительно листьев, через которые происходит поглощение трития. Таким образом, в случае аварийного выброса окиси трития в атмосферу употребление загрязненных листовых культур будет представлять большую опасность по сравнению с нелистовыми овощами.

Сравнительный анализ значений относительного содержания ОСТ и индекса транслокации показал, что, на накопление изотопа в органической фракции съедобной части культур при аэральном поглощении окиси трития в большей степени влияют внешние факторы, определяющие интенсивность фотосинтеза.

Органически связанная форма трития характеризуется более серьезными факторами риска, по сравнению с НТО [1]. Дозовый коэффициент для трития, поступившего с пищей в виде неорганических соединений (НТО в составе свободной воды тканей) составляет $4,8 \times 10^{-11}$ Зв/Бк, а для трития, поступившего с пищей в виде органических соединений (ОСТ) – $1,2 \times 10^{-10}$ Зв/Бк ((№ КР ДСМ-71 от 02.08.22)).

В таблице 3 представлены результаты расчета дозы внутреннего облучения от употребления сельскохозяйственной продукции, загрязненной тритием.

Таблица 3

Результаты консервативной оценки дозы внутреннего облучения от употребления загрязненной растениеводческой продукции

Культура	Доза внутреннего облучения при употреблении 1 кг овощей, нЗв		Доза внутреннего облучения за год при среднестатистической норме потребления овощей, нЗв	
	ТСВ	ОСТ	ТСВ	ОСТ
<i>Lepidium sativum</i> (1)	42	6	208	28
<i>Lepidium sativum</i> (2)	110	5	552	25
<i>Solanum lycopersicum</i>	1	7	8	74
<i>Phaseolus vulgaris</i>	6	–	14	–

«–» - данные не получены.

Согласно расчетам, вклад в дозу внутреннего облучения от перорального поступления трития при употреблении 1 кг овощей, загрязненных в результате кратковременного выброса окиси трития, исходя из абсолютной активности форм радионуклида, составит для НТО: салат – 42 и 110 нЗв; томат – 1 нЗв; фасоль – 6 и 14 нЗв соответственно. Для ОСТ: салат – 6 и 5 нЗв; томат – 7 нЗв соответственно. Учитывая, что предел годового поступления с пищей свободного и органически-связанного трития для населения составляет $2,1 \cdot 10^7$ Бк в год и $8,3 \cdot 10^6$ Бк в год соответственно, а среднее потребление данных видов растениеводческой продукции (салат, томат, фасоль) составляет 5, 11 и 2,4 кг в год, возможный вклад трития в дозу внутреннего облучения будет пренебрежимо мал.

Заключение. Таким образом, вклад техногенного трития в дозу внутреннего облучения с растениеводческой продукцией, загрязненной в результате кратковременного аварийного выброса окиси трития в большей степени зависит от морфофизиологических особенностей растений, и будет пренебрежимо мал. Полученные результаты могут учитываться при прогнозировании концентраций трития в продовольственной части растений в случае аварийных выбросов.

Данное исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки Республики Казахстан в рамках научного гранта №AP19675034.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балонов, М.И. Оценка дозы от поступления окиси трития в организм человека: роль включения трития в органическое вещество тканей / М.И. Балонов, Л.А. Чипига // Радиационная гигиена. – 2016. – Т. 9. – No. 4. No. – С. 16-25. DOI: 10.21514/1998-426X-2016-9-4-16-25.
2. Boyer, C. Tritium in plants: a review of current knowledge / C. Boyer, L. Vichot, M. Fromm, et al. // Environmental and Experimental Botany. – 2009. – V. 67. – No. 1. – P. 34–51.
3. Поливкина, Е.Н. Инкорпорирование трития культурами перца и баклажана при кратковременном воздействии окиси трития / Е.Н. Поливкина, Е.С. Сысоева, Е.В. Романенко, Л.Ф. Субботина, А.В. Паницкий, Ф.Ф. Жамалдинов, Л.Б. Кенжина // Радиационная гигиена. – 2022. – V. 15. – No. 4. – P. 97–105.
4. Lyakhova, O.N. Contamination mechanisms of air basin with tritium in venues of underground nuclear explosions at the former Semipalatinsk test site / O.N. Lyakhova, S.N. Lukashenko, N. V. Larionova., et al. // Journal of Environmental Radioactivity. – 2012. – V. 113. – P. 98-107.
5. Лукашенко, С. Н. Инновационный патент РК. № 29721. Установка для извлечения воды из образцов / С. Н. Лукашенко, Н. В. Ларионова, В. П. Зарембо // Электронный бюллетень. Астана, 2015. бюл. No. 4. [Электронный ресурс] URL: <http://kzpatents.com/4-ip29721-ustrojstvo-dlya-izvlecheniya-vody-iz-obrazcov.html> (дата обращения 25.12.2019)

АНАЛИЗ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ПОДРОСТКОВ К АДДИКТИВНОМУ ПОВЕДЕНИЮ

A ANALYSIS OF PREDISPOSITION OF ADOLESCENTS TO ADDICTIVE BEHAVIOR

Д. А. Букача, М. А. Дубина
D. Bukata, M. Dubina

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
bukata.dominika@yandex.by*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Аддитивное поведение очень тесно связано с проблемой здоровья. Актуальность этой проблемы следует из того эмпирического факта, что сейчас человек погибает не столько от инфекций, сколько от болезней, вызванных социальными причинами – неправильным образом жизни, тяжёлыми переживаниями, разнообразными фобиями. Зависимое поведение личности представляет собой серьёзную проблему, поскольку в выраженной форме может иметь такие негативные последствия, как утрата работоспособности, конфликты с окружающими, ухудшение здоровья. Всё вышесказанное отражает актуальность проведённого исследования, целью которого являлся анализ результатов анкетного опроса по теме: «Предрасположенность подростков к аддитивному поведению».

Addictive behavior is very closely related to the health problem. The urgency of this problem follows from the empirical fact that now a person dies not so much from infections as from diseases caused by social causes - wrong way of life, heavy experiences, various phobias. Dependent behavior of a person is a serious problem, since in a pronounced form it can have such negative consequences as loss of working capacity, conflicts with others, deterioration of health. All the above reflects the thematic justification, the purpose of which was to analyze the results of a questionnaire survey on the topic: "Predisposition of adolescents to addictive behavior."

Ключевые слова: аддикция, аддитивное поведение, виды аддикций, анкетирование.

Keywords: addiction, addictive behavior, types of addictions, questioning.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-39-42>

Аддитивное поведение тесно связано со здоровьем подростков. Сейчас человек погибает не столько от инфекций, сколько от болезней, вызванных социальными причинами – неправильным образом жизни, тяжёлыми переживаниями, разнообразными фобиями. Зависимое поведение личности представляет собой серьёзную проблему, поскольку в выраженной форме может иметь такие негативные последствия, как утрата работоспособности, конфликты с окружающими, ухудшение здоровья [1-3].

Аддитивное поведение в широком смысле объединяет большую группу людей и связано с химической зависимостью и злоупотреблением психоактивных веществ (табакокурение, алкоголизм, токсикомания и наркомания) и нехимической зависимостью, не связанной с употреблением психоактивных веществ (компьютерная, или кибергаддикция, игромания, трудовголизм и аддикция к пище и т.д.). Молодежный возраст является критическим для формирования патологических зависимостей и асоциального поведения. Более чем у 55% людей, страдающих алкоголизмом, табакокурением, наркоманией зависимость начала формироваться в возрасте 12-15 лет. Зависимое поведение предполагает общественную изоляцию. Человек попадает в замкнутую цепь, а это в свою очередь, усугубляет эмоциональное и коммуникативное отчуждение. Происходит нарушение отношений в значимых сферах жизни. Опасность заключается в закреплении негативных поведенческих паттернов и деформации личностных компонентов, мировоззрения.

На основании анализа теоретической литературы по теме исследования нами было дано определение понятию «аддиктивность», которое в рамках настоящей работы мы рассматриваем как синонимичное понятию «аддитивное поведение», или «зависимое поведение». Так, мы придерживаемся позиции И. А. Фурманова, А. Н. Сизанова и В. А. Хриптович, согласно которой под аддитивным поведением следует понимать одну из форм деструктивного поведения, которая выражается в стремлении к уходу от реальности путем изменения своего психического состояния посредством приема некоторых веществ или постоянной фиксации внимания на определенных предметах или активностях (видах деятельности), что сопровождается развитием интенсивных эмоций.

К внешним факторам были отнесены такие, как: технический прогресс в области пищевой промышленности и фармацевтической индустрии; влияние молодежной субкультуры; влияние семьи.

В свою очередь, в качестве внутренних факторов мы рассматривали психофизиологические особенности человека.

Данная работа посвящена анализу предрасположенности подростков к аддиктивному поведению.

В работе были проанализированы результаты анкетного опроса по теме «Предрасположенность подростков к аддиктивному поведению», проведенного среди 165 учащихся 9-11 классов СШ №190 г. Минска в 2018 году и 165 учащихся 9-11 классов СШ №190 г. Минска в 2023 году.

Респондентами была заполнена анкета, разработанная на основе диагностической методики склонности к 13 видам зависимостей (аддикций) Лозовой Г. В., адаптированной к подростковой возрастной группе.

Анкета состоит из двух частей: общей информационной части А (вопросы, характеризующие социальное положение подростка) и части Б, содержащей утверждения, которые респонденты должны оценить по степени соответствия их образу жизни.

Согласно заполненной первой части анкеты (часть А), было отмечено, что в 2018 и 2023 годах в анкетировании приняло участие по 165 человек, почти с равным распределением юношей и девушек. Данные таблицы 1 свидетельствуют, что в 2023 году в исследовании приняли участие 85 юношей и 80 девушек, в 2018 году – 83 юноши и 82 девушки.

Таблица 1

Распределение учеников по половому признаку в 2018 и 2023 годах

Группа анкетированных	Количество учеников		
	Всего	Юноши	Девушки
Ученики 2018 год, чел.	165	82	83
Ученики 2023 год, чел.	165	85	80

Проанализировав ответы учащихся на вопросы общей информационной части, было установлено, что в исследовании 2023 года приняло участие 3 совершеннолетних ученика. Отклонение респондентов по возрасту в 2018 и 2023 годах было незначительно, преимущественно в семьях респондентов было 2 ребенка (в 2023 году увеличилось количество семей с 1-им ребенком и с 3-мя детьми, сократилось количество семей с 2-мя детьми).

Также в 2023 году увеличилось число респондентов, которые проживают в полных семьях/ с другими родственниками. Количество респондентов, которые проживают только с матерью или только с отцом сократилось.

По данным опроса установлено, что в 2023 году число респондентов с высокой и низкой успеваемостью сократилось, а число респондентов со средней успеваемостью увеличилось.

Установлено, что в 2023 году сократилось число семей, в которых работают оба родителя, увеличилось количество семей, где работает только мать или только отец или оба родителя не работают.

Часть Б анкеты предполагала оценку респондентами предложенных утверждений по степени соответствия их образу жизни и убеждений. Анализ и обработка результатов данной части анкеты дает представление о склонности учеников к различным видам аддикций.

Так, в работе был проведен сравнительный анализ результатов анкетирования учеников в 2018 и 2023 годах по 14-ти видам зависимостей.

В 2023 году сократилось число учеников с низкой степенью алкогольной зависимости на 5 % и высокой степенью алкогольной зависимости – на 1 %, увеличилось число учеников со средней степенью алкогольной зависимости на 6 %.

Также в 2023 году увеличилось число учеников с низкой степенью телевизионной зависимости на 14 %, сократилось число учеников со средней степенью телевизионной зависимости на 13 % и высокой степенью зависимости – на 1 %.

Отмечено, что в 2023 году число учеников с низкой степенью любовной зависимости не изменилось, сократилось число учеников со средней степенью любовной зависимости на 2 % и увеличилось число учеников с высокой степенью зависимости на 2 %.

Установлено, что в 2023 году число учеников с низкой степенью игровой зависимости сократилось на 14 %, увеличилось число учеников со средней степенью игровой зависимости на 13 % и увеличилось число учеников с высокой степенью зависимости на 1 %.

В 2023 году число учеников с низкой степенью зависимости от межполовых отношений не изменилось, сократилось число учеников со средней степенью зависимости от межполовых отношений на 1 % и увеличилось число учеников с высокой степенью зависимости на 1 %.

Число учеников с низкой степенью игровой зависимости в 2023 году сократилось на 3 %, увеличилось число учеников со средней степенью игровой зависимости на 3 % и не изменилось число учеников с высокой степенью зависимости.

В 2023 году число учеников с низкой степенью религиозной зависимости увеличилось на 3 %, сократилось число учеников со средней степенью религиозной зависимости на 3 % и не изменилось число учеников с высокой степенью зависимости.

Отмечено, что в 2023 году число учеников с низкой степенью трудовой зависимости сократилось на 18 %, увеличилось число учеников со средней степенью трудовой зависимости на 18 %, число учеников с высокой степенью трудовой зависимости отсутствует.

В 2023 году число учеников с низкой степенью лекарственной зависимости сократилось на 4 %, увеличилось число учеников со средней степенью лекарственной зависимости на 4 % и не изменилось число учеников с высокой степенью зависимости.

Число учеников с низкой степенью зависимости от компьютера в 2023 году сократилось на 4 %, увеличилось число учеников со средней степенью зависимости от компьютера на 3 % и увеличилось число учеников с высокой степенью зависимости на 1 %.

В 2023 году число учеников с низкой степенью зависимости от курения сократилось на 8 %, сократилось число учеников со средней степенью зависимости от курения на 4 % и увеличилось число учеников с высокой степенью зависимости на 12 %.

В 2023 году число учеников с низкой степенью зависимости от здорового образа жизни сократилось на 5 %, увеличилось число учеников со средней степенью зависимости на 2 % и увеличилось число учеников с высокой степенью зависимости на 3 %.

Число учеников с низкой степенью наркотической зависимости в 2023 году увеличилось на 3 %, сократилось число учеников со средней степенью наркотической зависимости на 3 % и не изменилось число учеников с высокой степенью зависимости.

В 2023 году число учеников с низкой степенью к общей склонности к зависимостям сократилось на 3 %, увеличилось число учеников со средней степенью к общей склонности к зависимостям на 4 % и сократилось число учеников с высокой степенью зависимости на 1 %.

Таким образом, можно говорить о том, что для подростков 9-11 классов характерна в большей степени (среди анализируемых зависимостей) предрасположенность к любовной зависимости (первое ранговое место – у 58 подростков в 2018 году и 61 подросток в 2023 году из 165 – высокая степень зависимости); к пищевой зависимости (второе ранговое место – у 40 подростков в 2018 году и 39 подростков в 2023 году из 165 – высокая степень зависимости); к здоровому образу жизни (третье ранговое место – у 28 подростков в 2018 году и 33 подростка в 2023 году из 165 – высокая степень зависимости); к зависимости от межполовых отношений (четвертое ранговое место – у 13 подростков в 2018 году и 15 подростков в 2023 году из 165 – высокая степень зависимости); и к компьютерной зависимости (пятое ранговое место – у 10 подростков в 2018 году и 12 подростков в 2023 году из 165 – высокая степень зависимости).

Процентное соотношение юношей и девушек, характеризующихся высокой степенью предрасположенности к зависимостям, занимающим первые ранговые места среди анализируемых видов аддикций представлено в таблице 2.

Таблица 2

Удельный вес юношей и девушек среди учеников, характеризующихся высокой степенью предрасположенности к зависимостям, %

Зависимость	Доля учеников, %			
	2018 год		2023 год	
	юноши	девушки	юноши	девушки
Любовная	58	42	60	40
Пищевая	25	75	28	72
От здорового образа жизни	44	56	42	58
От межполовых отношений	92	8	89	11
Компьютерная	50	50	50	50

Всё это указывает на серьёзную проблему в обществе – зависимое (аддиктивное) поведение человека. Проблема аддиктивного поведения является одной из актуальными не только для Беларуси, но для всего мира.

Аддиктивное поведение очень тесно связано с проблемой здоровья. Актуальность этой проблемы следует из того эмпирического факта, что сейчас человек погибает не столько от инфекций, сколько от болезней, вызванных социальными причинами – неправильным образом жизни, тяжёлыми переживаниями, фрустрирующими факторами, разнообразными фобиями, психо-травматизацией.

Согласно данным геронтологов 90% индивидуумов уходят из жизни в силу их болезней и только 2% – по причине старости. Современный человек умирает преждевременно из-за психосоматических заболеваний – болезней души и тела. Основная причина психосоматической патологии коренится в дезадаптации человека, когда нарушается его приспособляемость к усложняющейся социальной жизни, предъявляющей к человеку постоянно возрастающие требования, а также к ускоряющимся темпам цивилизационных изменений. Как оказалось, если условно принять уровень здоровья за 100%, то 20% зависят от наследственных факторов, 20% – от условий внешней среды (экологии), 10% - от работы системы здравоохранения, а остальные 50% зависят от образа жизни человека в социальной среде.

Аддиктивное поведение в широком смысле объединяет большую группу людей и связано с химической зависимостью и злоупотреблением психоактивных веществ (табакокурение, алкоголизм, токсикомания и наркомания) и нехимической зависимостью, не связанной с употреблением психоактивных веществ

(компьютерная, или кибергаддикция, игромания, трудоголизм и аддикция к пище и т.д.). Молодежный возраст является критическим для формирования патологических зависимостей и асоциального поведения. Более чем у 55% людей, страдающих алкоголизмом, табакокурением, наркоманией зависимость начала формироваться в возрасте 12-15 лет. Зависимое поведение предполагает общественную изоляцию. Человек попадает в замкнутую цепь, а это в свою очередь, усугубляет эмоциональное и коммуникативное отчуждение. Происходит нарушение отношений в значимых сферах жизни. Опасность заключается в закреплении негативных поведенческих паттернов и деформации личностных компонентов, мировоззрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева, Т.В. Профилактика зависимости от психоактивных веществ. Особенности работы с подростками группы риска: методич. пособие / Т.В. Воробьева, А.В. Ялтонская. – М.: «Верди», 2008. – 24 с.
2. Гоголева, А.В. Аддиктивное поведение и его профилактика / А.В. Гоголева. – М.: Моск. Псих.-соц. институт, Воронеж: Изд-во НПО «МОДЭК», 2007. – 240 с.
3. Фетискин, Н. П. Психология аддиктивного поведения: научно-метод. издание / Н. П. Фетискин. Кострома: КГУ, 2008. – 272 с.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НАСЕЛЕНИЯ Г. МИНСКА ANA LYSIS OF INCIDENCE OF DIABETES MELLITUS IN POPULATION OF MINSK

М. Д. Земцова, С. А. Лаптёнок
M. D. Ziamtsova, S. A. Laptенок

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
zemtso.zemtsova@yandex.ru*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

Сахарный диабет является одной из важнейших медико-социальных проблем современного мира. В ходе исследования проведен анализ заболеваемости сахарным диабетом населения г. Минска за период 2015-2022 гг. Установлена тенденция к увеличению, как общей, так и первичной заболеваемости населения города Минска во всех возрастных группах. Наибольшие показатели заболеваемости СД 2 типа отмечаются у взрослого населения, а СД 1 типа у детей и подростков.

Рост заболеваемости сахарным диабетом в Республике Беларусь, как и во все мире, ставит перед системой здравоохранения республики ряд важных вопросов, в том числе: точная и своевременная диагностика, организация адекватной медицинской помощи, обеспечение жизненно важными лекарственными средствами, профилактика развития осложнений.

Diabetes mellitus is one of the most important medical and social problems of the modern world. The study analyzed the incidence of diabetes mellitus in the population of Minsk for the period 2015-2022. There is a tendency to increase both the general and primary morbidity of the population of Minsk in all age groups. The highest incidence rates of type 2 diabetes are observed in adults, and type 1 diabetes in children and adolescents.

The increase in the incidence of diabetes mellitus in the Republic of Belarus, as in the rest of the world, poses a number of important issues to the healthcare system of the republic, including: accurate and timely diagnosis, organization of adequate medical care, provision of vital medicines, prevention of complications.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, заболеваемость, динамика, профилактика.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, morbidity, dynamics, prevention.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-42-45>

Сахарный диабет является одно из важнейших медико-социальных проблем современного мира, которая охватывает практически все страны. По данным ВОЗ в мире число заболевших составляет 422 млн человек. Это составляет 5% населения земли. За последние сорок лет заболеваемость возросла в 4 раза, т. е. каждые десять лет получают диагноз 10 млн человек. При этом почти 50% больных находятся в возрастном диапазоне 40–59 лет. Республика Беларусь находится на третьем месте среди стран СНГ по распространенности этого заболевания. Если темпы роста заболеваемости не будут снижены, к 2030 году больными окажутся более 500 млн людей планеты. По прогнозу ВОЗ к 2030 г. причиной каждой 7 смерти в мире будет это заболевание.

Исходя из этого, целью данной работы является анализ заболеваемости населения города Минска сахарным диабетом в 2015-2022 гг.

Объект исследования были официальные данные о числе случаев сахарного диабета в городе Минск за период с 2015 по 2022 гг.

В ходе проведения анализа были использованы следующие методы исследования: расчет относительных показателей, расчет экстенсивных коэффициентов, вычисление многолетней тенденции по параболе первого порядка, расчет темпа прироста заболеваемости, расчет повозрастных показателей.

На основании данных о числе случаев заболеваемости населения города Минска был проведен анализ структуры заболеваемости сахарным диабетом населения города Минска в 2015 и 2022 гг. В Минске в 2015 году в структуре типов сахарного диабета на первом месте оказался сахарный диабет второго типа (93%), второе место занял сахарный диабет первого типа (6%), на третьем месте – сахарный диабет других типов (1%).

В 2022 году по-прежнему первое место занимал сахарный диабет второго типа (94%). На втором месте оказался сахарный диабет первого типа (5%), на третьем – сахарный диабет других типов (1%).

Далее был проведен анализ многолетней динамики общей и первичной заболеваемости населения города Минска сахарным диабетом различных типов за 2015-2022 гг. Были проанализированы показатели заболеваемости как для населения города Минска в целом, так и отдельно для взрослого и детского населения, а также построены линейные графики и уравнения тенденций (рисунок 1,2,3).

Показатель общей заболеваемости населения в 2015 году составил 3142,5 на 100 000 населения, а к 2022 году он увеличился на 34% и достиг 4224 на 100 000 населения. Этот показатель демонстрирует устойчивую тенденцию к росту (коэффициент детерминации $R^2=0,97$). Показатель первичной заболеваемости также увеличился на 38% (в 2015 году – 272,2 ‰, в 2022 – 376,3 ‰). За изучаемый период отмечается тенденция к повышению, как в общей, так и в первичной заболеваемости населения города Минска. Среднегодовой показатель общей заболеваемости (A_0) составил 529,9 ‰, ежегодный показатель тенденции $A_1 = -26,6$ на 100 тысяч населения.

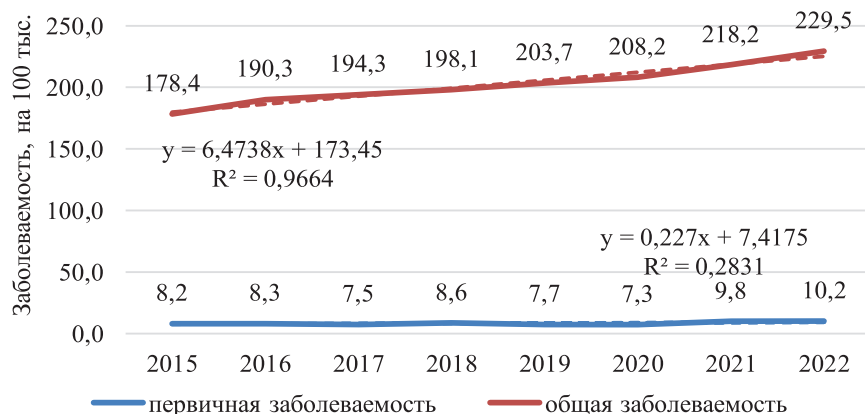


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости населения города Минска сахарным диабетом первого типа в 2015-2022 гг.

Среди населения наблюдается наибольший показатель как первичной, так и общей заболеваемости сахарным диабетом первого типа в 2022 году, а наименьший показатель – в 2015 году.

Среднегодовой показатель первичной заболеваемости составил 8,4 случая на 100 000 населения, для общей заболеваемости – 202,5 случая на 100 000 населения.

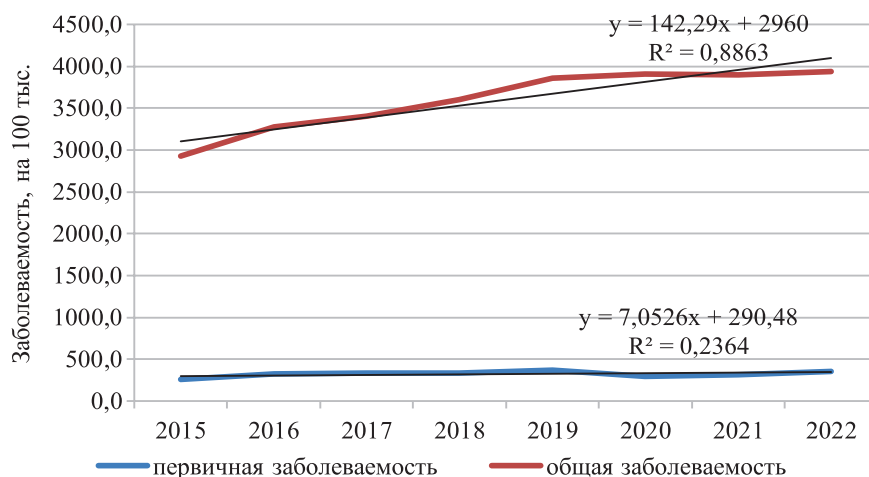


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости населения города Минска сахарным диабетом второго типа в 2015-2022 гг.

Среди заболевших сахарным диабетом второго типа наблюдается наибольший показатель первичной заболеваемости в 2019 году, а общей заболеваемости в 2022 году, а наименьший показатель как для первичной, так и для общей заболеваемости зарегистрирован в 2015 году.

Среднегодовой показатель первичной заболеваемости составил 322,2 случая на 100 000 населения, для общей заболеваемости – 3600,2 случая на 100 000 населения.

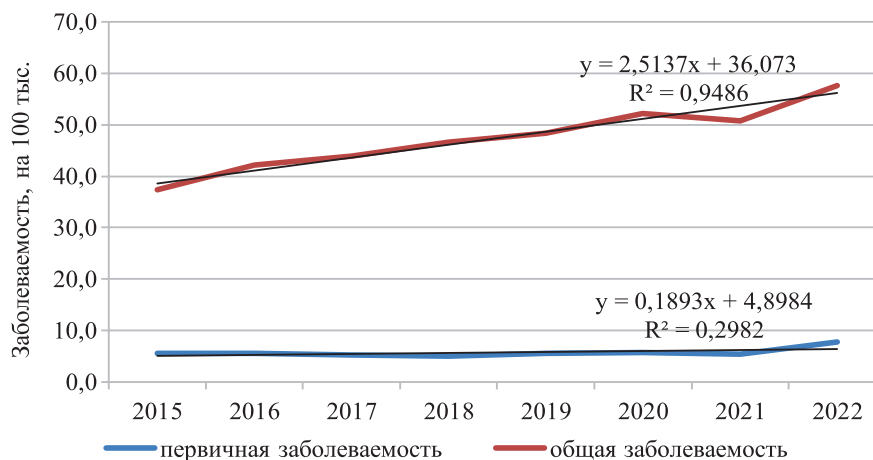


Рисунок 3 – Динамика заболеваемости населения города Минска сахарным диабетом других типов в 2015-2022 гг.

Среди больных сахарным диабетом других типов наблюдается наибольший показатель первичной и общей заболеваемости в 2022 году, наименьший показатель первичной заболеваемости отмечен в 2018 году, а общей заболеваемости – в 2015 году.

Среднегодовой показатель первичной заболеваемости составил 5,7 случая на 100 000 населения, для общей заболеваемости – 47,3 случая на 100 000 населения.

Кроме этого, был проведен анализ структуры заболеваемости сахарным диабетом в зависимости от пола на протяжении изучаемого периода (рисунок 4, 5).

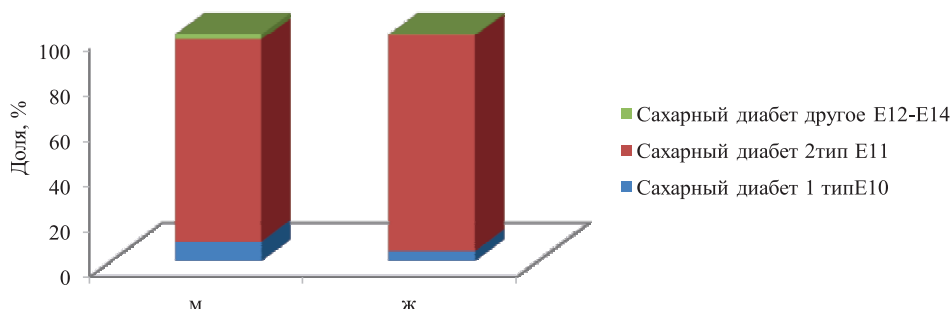


Рисунок 4 – Структура заболеваемости сахарным диабетом по полу населения города Минска в 2015 году

В структуре заболеваемости в 2015 году большая часть заболевших приходится на сахарный диабет второго типа, причём удельный вес женского населения (95,3%) больше, чем мужского (89,2 %). Сахарным диабетом первого и других типов болеет больше мужское население (8,4 % сахарный диабет первого типа, 2,4% – сахарный диабет других типов среди мужчин).

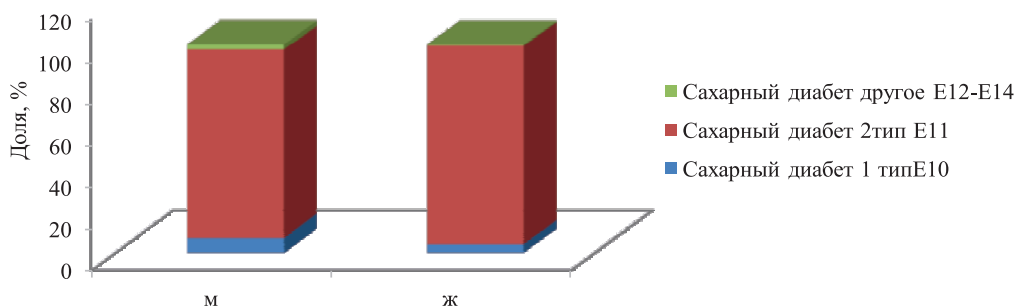


Рисунок 5 – Структура заболеваемости сахарным диабетом по полу населения города Минска в 2022 году

В структуре заболеваемости в 2022 году большая часть заболевших приходится на сахарный диабет второго типа, причём удельный вес женского населения остался таким же (95,3%), а удельный вес мужского населения

изменился незначительно и составил 90,5 %. Сахарным диабетом первого и других типов болеет также больше мужское население (7,1 % – сахарный диабет первого типа, 2,5% – сахарный диабет других типов среди мужчин).

Таким образом, в результате проведенных исследований были сделаны следующие выводы:

1. Наибольшее распространение среди взрослого населения г. Минска имеет сахарный диабет 2 типа, среди детей и подростков – сахарный диабет 1 типа.

2. За изучаемый период отмечено увеличение как первичной, так и общей заболеваемости сахарным диабетом взрослого и детского населения города Минска.

3. Заболеваемость женщин сахарным диабетом 2 типа больше заболеваемости этим типом диабета среди мужчин. В тоже время заболеваемость мужчин сахарным диабетом 1 типа и других типов выше, чем заболеваемость женщин этими же типами.

В заключении следует отметить, сахарный диабет в последнее время стал изучаться как медико-социальная проблема и становится все более актуальной. Это связано с тем, что происходит увеличение количества людей, страдающих сахарным диабетом, хроническим характером течения болезни, развитием разного рода осложнений, которые приводят к снижению качества жизни, инвалидизации и сокращению продолжительности жизни.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

EPI DEMIOLOGICAL ANALYSIS OF HIV-INFECTIVE DISEASE IN POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS

Е. А. Барташевич, М. А. Дубина

E. A. Bartashevich, M. A. Dubina

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
liza-bartashevich@mail.ru*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

ВИЧ-инфекция – это тема, которая вызывает серьезное беспокойство в мировом сообществе здравоохранения. Проведенный анализ заболеваемости и смертности ВИЧ-инфекцией населения Республики Беларусь за период 2009-2022 гг. показал, что в течение изучаемого промежутка времени имеется тенденция к росту удельного веса заболеваемости ВИЧ-инфекцией. По состоянию на 01.04.2023 года в Республике Беларусь проживают с ВИЧ-положительным статусом 350,0 на 100 тыс. чел. населения. Гомельская и Минская области являются ведущими областями по заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Именно в этих двух областях наблюдается превышение средней заболеваемости по стране. С 2009 по 2022 год в республике регистрировался как положительный, так и отрицательный прирост количества новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции с максимальным темпом прироста в 2015 году (+27,28%). Наибольшая часть ВИЧ-положительных людей находится в возрасте старше 30 лет.

HIV infection is a topic of serious concern for the global health community. The analysis of morbidity and mortality of HIV-infected population of the Republic of Belarus for the period 2009-2022 has shown that during the period under study there is a tendency to an increase in the specific weight of HIV-infection morbidity. As of 01.04.2023, 350.0 per 100 thousand people live in the Republic of Belarus with HIV-positive status. Gomel and Minsk regions are the leading regions in terms of HIV incidence. It is in these two regions that the average incidence rate in the country exceeds the national average. From 2009 to 2022, both positive and negative growth in the number of newly detected cases of HIV infection was registered in the Republic, with the maximum growth rate in 2015 (+27.28%). The largest proportion of HIV-positive people is at the age of over 30 years

Ключевые слова: заболеваемость, ВИЧ-инфекция, структура, тенденции.

Keywords: morbidity, HIV-infection, structure, trends.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-45-49>

Состояние здоровья населения – один из важнейших показателей общественного развития. Оно составляет экономический, трудовой и культурный потенциал общества, отражает социально-экономическое и гигиеническое состояние страны. Следовательно, особое внимание необходимо уделять изучению закономерностей его формирования.

ВИЧ-инфекция – длительно прогрессирующее заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека. В настоящее время выявлено, что самый эффективный метод обработки информации – статистический. Он позволяет выявить закономерности заболеваемости, смертности, рождаемости, физического развития различных групп населения в разных условиях труда, жизни и быта.

Здоровье населения, снижение количества заражений ВИЧ-инфекцией ведет к улучшению качества жизни народа. Также это влияет на экономическое развитие страны, т.к. здоровые люди являются важным социально-экономическим ресурсом, что подтверждается регулярным созданием государственных программ по формированию здорового образа жизни.

Наиболее распространенным способом борьбы с ВИЧ-инфекцией в наши дни является антиретровирусная терапия.

Достижения антиретровирусной терапии привели к тому, что ВИЧ-инфекция в течении короткого интервала времени преобразовалась из заболевания со смертельным исходом в сдерживаемую, на некоторое время, инфекцию. Использование ВААРТ дает возможность существенно увеличить длительность жизни ВИЧ-инфицированных лиц, приблизить ее качество к удовлетворительному и ограничить распространение выше упомянутой инфекции. Текущие схемы по контролю развития ВИЧ-инфекции в организме содержат обычно от трех до пяти препаратов, действие которых на разные мишени – вирусные ферменты обратную транскриптазу, протеиназу и интегразу, а также белки оболочки; все они дают возможность добиться уменьшения уровня вирусной нагрузки до неопределяемого, однако в реальности достичь этого получается не всегда [1,2].

Однозначной и окончательной причины неуспешного лечения ВААРТ некоторых лиц не выявлено, и в каждом частном случае ею оказывается совокупность факторов, как со стороны хозяина, так и со стороны вируса. Одним из таких факторов является резистентность ВИЧ, причины которой многочисленны

Цель работы: анализ статистических данных Министерства здравоохранения Республики Беларусь государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» о заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения Республики Беларусь в 2009 – 2022 гг.

Объект исследования: статистические данные Министерства здравоохранения Республики Беларусь государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» о заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения Республики Беларусь.

Методы исследования: расчет экстенсивных и интенсивных показателей, расчет темпа прироста.

На основании данных о числе случаев заболеваемости населения Республики Беларусь был проведен анализ удельного веса заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2009-2022 гг. В течение изучаемого промежутка времени (2009-2022 гг.) была выявлена устойчивая тенденция к росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Республике Беларусь. Ведущие позиции по числу новых зараженных ВИЧ-инфекцией в 2022 году, как и в 2009 заняли Гомельская и Минская области, а также город Минск. Именно на данных территориях наблюдается превышение средней заболеваемости по стране в изучаемый период.

Был проведен ретроспективный анализ заболеваемости населения Республики Беларусь раком ВИЧ-инфекцией в 2009-2022 гг. На рисунке 1 отображена относительная динамика выявленных случаев с ВИЧ-положительным статусом по Республике Беларусь за 2009-2022 года.

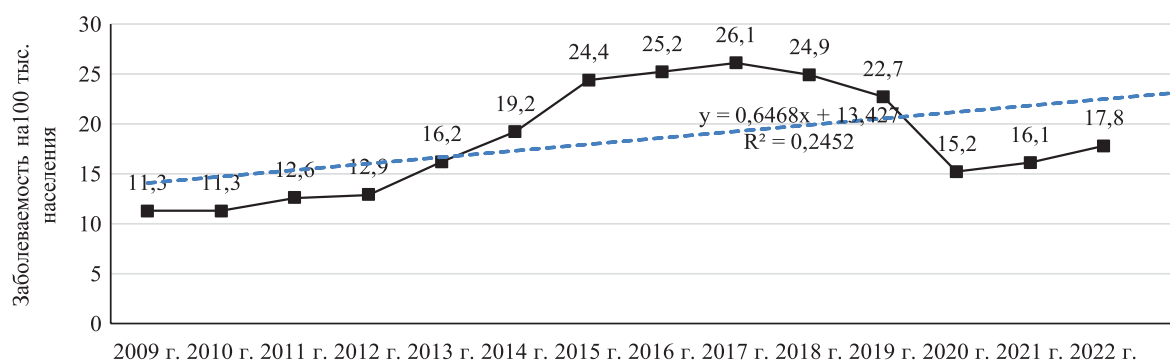


Рисунок 1 – Динамика первичной заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения РБ за 2009-2022 годы по Республике Беларусь (на 100 тыс. чел. населения)

Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в начале периода наблюдения в 2009 г. составлял 11,3 случаев на 100 тыс. населения. К 2022 году показатель заболеваемости возрос и составил 17,8 случаев на 100 тыс. населения.

Среднегодовой показатель частоты заболеваний раком желудка среди населения Республики Беларусь (A_0) составил 29,45 случаев на 100 тыс. населения, ежегодный показатель тенденций (A_1) — 0,65 на 100 тыс. населения.

Заболеваемость населения ВИЧ-инфекцией, в 2017 г. период была выше показателей заболеваемости среди остального исследуемого периода.

В динамике показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией за период 2009-2022 гг. среди населения Республики Беларусь была выявлена тенденция к росту ($R^2 = 0,2452$).

За период с 2009 года по 2022 год наибольший среднегодовой показатель выявленных случаев ВИЧ-инфекции наблюдается в Гомельской области – 65,66 на 100 тыс. чел населения. Город Минск держится на втором месте – среднегодовой показатель равен 36,34 на 100 тыс. чел., а Минская область – на третьем, здесь среднегодовой показатель выявленных ВИЧ-инфицированных равен 34,33 на 100 тыс. человек.

Наименьший среднегодовой показатель выявлен в Гродненской области – 13,08 на 100 тыс. человек населения. Наибольшие относительные показатели количества выявленных людей с ВИЧ-положительным статусом наблюдается в самых населенных областях страны, что может быть связано с нехваткой рабочих мест, недостаточностью денежных средств, для обеспечения достойного существования.

В эпидемический процесс вовлечены все административные территории области. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией на 100 тысяч человек по областям в 2009 и 2022 годах представлены на рисунке 2.

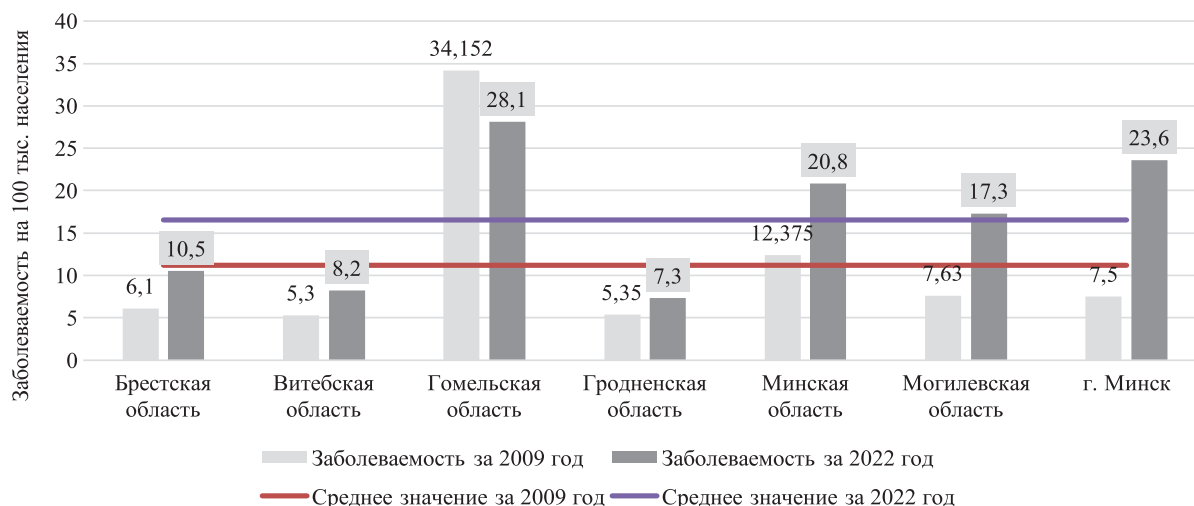


Рисунок 2 – Среднегодовые уровни заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения областей Республики Беларусь, на 100 тыс. населения, 2009 /2022 гг

Проведенный анализ показал, что наибольший показатель заболеваемости выявлен в 2009 году Гомельской области (34,2 случаев на 100 тыс. населения), в 2022 году в городе Минске и Гомельской области (23,6 случаев на 100 тыс. населения и 28,1 случаев на 100 тыс. населения соответственно). Наименьший показатель заболеваемости в 2009 году был выявлен в Витебской и Гродненской областях (5,3 случаев на 100 тыс. населения и 5,4 случаев на 100 тыс. населения соответственно), в 2022 году - выявлен в Гродненской области (7,3 случаев на 100 тыс. населения).

При изучении структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Республике Беларусь необходимо обратить внимание на возраст выявленных инфицированных. Для анализа возрастной структуры были выделены следующие возрастные группы: 0-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40 и старше.

Возрастная динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения РБ за изучаемый период представлена на рисунке 3.

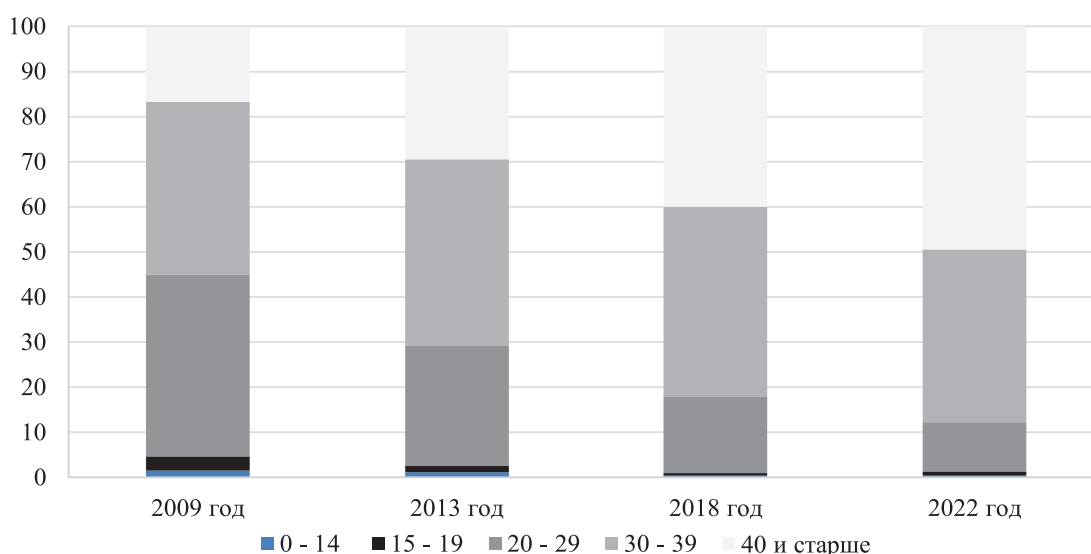


Рисунок 3 – Структура заболеваемости населения РБ ВИЧ-инфекцией (по возрастам), 2009/2013/ 2018/ 2022 гг, %

Исходя из полученных расчетов в 2009 году лидирующими группами являются 20-29, 30-39 (40,39% и 38,34% соответственно), в 2013 году лидирующей группой по-прежнему остается 30-39 (41,29%), второе место занимает группа 40 и старше (29,42%), в 2018 году первое место занимает возрастная группа 30-39 (42,12%), а второе – 40 и старше (39,94%). В 2022 году лидирующее место занимает группа 40 и старше (49,5%), а показатель возрастной группы 30-39 снижается до 38,2%. В исследуемых периодах динамика в возрастных группах 0-14, 15-19, 20-29 значительно снижается.

Анализируя возрастную динамику можно отметить, что количество случаев заражения ВИЧ-инфекцией, приходящееся на 100 тысяч населения в возрастных группах 30-39 и 40 и старше лет значительно увеличилось с начала изучаемого периода, а именно число больных людей в возраст 30-39 лет увеличилось почти в 1,57 раз, а в возрасте 40 лет и старше в 4,67 раз. Число же молодых людей в возрасте 20-29 лет уменьшилось в 2,3 раза, а подростков возраста 15-19 – в 2,7 раз. Количество зараженных детей, приходящихся на 100 тысяч населения, не изменилось. Изменения удельного веса возрастных групп частично можно объяснить взрослением и переходом людей в следующие возрастные группы.

Согласно статистическим данным, в Республике Беларусь за 2009-2022 годы наибольшее количество выявленных ВИЧ-инфицированных было зарегистрировано в возрасте 30 лет и старше. За изучаемый период удельный вес возрастной группы 40 лет и старше возрастал в среднем на 11% процентов за 5 лет. В то время как процент больных в возрасте 20-29 лет уменьшался за такие же временные отрезки на 9,8-12,4%. На протяжении всего изучаемого периода наблюдается стабильное снижения числа ВИЧ-положительных людей в возрасте от 0 до 19 лет.

Ежегодно в нашей стране умирает несколько сотен людей с подтвержденной ВИЧ-инфекцией. За изученный период в Беларуси с данным поставленным диагнозом умерло 8395 людей, из которых 51,7% скончалось на последней стадии развития ВИЧ-инфекции (СПИД).

На рисунках 4 и 5 представлены структуры смертности от ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь за первый и последний годы в исследуемом периоде.



Рисунок 4 – Структура смертности населения РБ с ВИЧ-инфекцией, 2009 год, %



Рисунок 5 – Структура смертности населения РБ с ВИЧ-инфекцией, 2022 год, %

За 2009 год в нашей стране умерло 349 человек с поставленным диагнозом ВИЧ-инфекция. Среди них 223 человека умерло от СПИДа, что составляет 63,9% от общего числа. Остальные же 36,1% вероятнее всего скончались от оппортунистических заболеваний.

Таким образом, общая смертность ВИЧ-инфицированных с 2009 по 2022 увеличилась в 1,67 раз. Из-за общего увеличения числа смертей, удельный вес смертности от СПИДа уменьшился с 63,9% до 39,4%.

В результате проведенных исследований были сделаны следующие выводы:

1. По состоянию на 01.04.2023 года в Республике Беларусь проживают с ВИЧ-положительным статусом 350,0 на 100 тыс. чел. населения. Гомельская и Минская области являются ведущими областями по заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Именно в этих двух областях наблюдается превышение средней заболеваемости по стране.

2. С 2009 по 2022 год в республике регистрировался как положительный, так и отрицательный прирост количества новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции с максимальным темпом прироста в 2015 году (+27,28%).

3. Наибольшая часть ВИЧ-положительных людей находится в возрасте старше 30 лет. На основании изученного периода можно сделать вывод, что число заболевших в возрастной группе 40 лет и старше стабильно растет. Удельный вес возрастной группы 30-39 лет колеблется на уровне 42 -37%, в то время как вес группы 20-29 лет стабильно уменьшается.

4. Удельный вес мужчин в половой структуре ВИЧ-инфицированных за изучаемый период вырос на 10,1%, что может быть связано с увеличением заразившихся посредством гомосексуального контакта.

5. Отмечена тенденция к росту уровня ВИЧ-инфицирования населения республики, несмотря на отдельные колебания показателей.

6. Наблюдается увеличение количества умерших с поставленным диагнозом ВИЧ-инфекции, однако число умерших от СПИДа за 14 лет уменьшилось на 1,62%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе / Е. И. Краснова [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 1. – С. 84-95.
2. Мархоцкий, Я. Л. Профилактика ВИЧ-инфекции: учебное пособие для вузов / Я. Л. Мархоцкий. – 3-е изд., испр. и доп. – Минск: Вышэйшая школа, 2017. – 128 с.

ОЦЕНКА РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КОРНЕВОМ ПОГЛОЩЕНИИ ОКИСИ ТРИТИЯ ОВОЩНЫМИ КУЛЬТУРАМИ A SSESMENT OF RADIOECOLOGICAL RISKS IN CASE OF CONTAMINATION OF CROPS AS A RESULT OF SHORT-TERM RELEASE OF TRITIUM OXIDE

**Е. Н. Поливкина¹, Е. С. Сысоева¹, Е. В. Романенко¹, А. В. Паницкий¹
Ye. N. Polivkina¹, Ye. S. Syssoyeva¹, Ye. V. Romanenko¹, A. V. Panitskiy¹**

*Филиал «Институт радиационной безопасности и экологии» РГП НЯЦ РК,
г. Курчатова, Республика Казахстан
polivkina@nnc.kz
Branch of the Institute of Radiation Safety and Ecology of the National Nuclear Center
the Republic of Kazakhstan, Kurchatov, Republic of Kazakhstan*

Проведена серия экспериментов для оценки накопления трития овощными культурами перца, огурца и фасоли при хроническом поглощении окиси трития в условиях гидропоники. Установлено, что овощные культуры различаются по способности к аккумуляции трития в органическом веществе. Минимальная способность к накоплению органически связанной формы изотопа отмечена для плодов огурца, максимальная – для фасоли, что, очевидно, обусловлено физиологическими особенностями растений. Значения вклада неорганической и органической формы трития в дозу внутреннего облучения в результате употребления растениеводческой продукции, полученной при хроническом корневом поглощении тритированной воды, пренебрежимо малы даже при 3-кратном превышении уровня вмешательства трития в источнике и зависят от морфофизиологических особенностей растений, а также годового потребления овощей.

A series of experiments was conducted to assess tritium accumulation by allotment crops such as pepper, cucumber and haricot on the chronic uptake of tritium oxide under hydroponic conditions. Allotment crops were found to differ in the ability to accumulate tritium in the organic matter. The poorest accumulation ability of the organically bound form of the isotope is noted for cucumber fruits, the best – for haricot, which is evidently attributed to physiological plant features. Values of the contribution by the tritium organic and inorganic forms to the internal dose delivered due to the chronic root uptake of tritiated water from the consumption of crop products are negligible even with a 3-fold excess of the tritium intervention level in the source and depend on morphophysiological plant features as well as the annual intake of vegetables.

Ключевые слова: окись трития, тритий свободной воды тканей, органически связанный тритий, овощные культуры, гидропоника, корневое поглощение, доза внутреннего облучения.

Keywords: tritium oxide, tritium of free tissue water, organically bound tritium, vegetable crops, hydroponics, root absorption, internal radiation dose.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-49-52>

Введение. Тритий – радиоактивный изотоп водорода (Т или ^3H), участвующий в глобальном водородном цикле, а также во всех метаболических процессах. Атомы трития могут замещать атомы водорода в молекулах воды с образованием тритиевой воды (НТО), в органических молекулах с образованием органически связанного трития (ОВТ). Органически связанный тритий является одним из важнейших неизвестных в отношении круговорота трития в окружающей среде, а также воздействия на здоровье человека [1]. Если говорить о влиянии трития на человека при вдыхании или непосредственном воздействии на кожу, так как бета-излучение изотопа не может проникать через дерму или эпидермис (6 мкм по сравнению с толщиной дермы 20-100 мкм и толщиной эпидермиса 1-3 мм). Однако, тритий оказывает длительное воздействие, когда включается в органическое вещество биологической системы, в том числе и человеческого организма [2]. Так, биологический период полураспада НТО у взрослых составляет примерно 10 дней, органически связанный тритий будет оставаться в организме примерно до 40 дней, и некоторое количество органически связанной формы изотопа может оставаться в жировых и коллагеновых тканях даже около 450 дней [2]. В последние десятилетия возрос интерес к вкладу ОВТ в дозу при при-

еме внутрь. Многое из того, что известно о воздействии трития на здоровье человека, основано на исследованиях с использованием животных и методов исследования свободных клеток *in vitro* [1-3]. Эксперименты с кроликами показали, что поглощенная доза радиации была выше в группе, подвергшейся воздействию тритированной пищи, чем в группе, подвергшейся прямому воздействию НТО и расчет поглощенной дозы только на основе трития в воде организма приводит к занижению фактических доз. Результаты оценки дозы облучения при хроническом воздействии тритиевых органических соединений на крыс показали, что вклад органически связанной формы изотопа в общую мощность дозы в тканях был выше, чем после воздействия тритированной воды. Исследования с введением D-меченой глюкозы, аланина, пальмитиновой кислоты или сои в организм многих добровольцев показали, что органически связанный в проглоченных ингредиентах дает более высокие дозы, чем ожидаемые [1-3]. В связи с этим, оценка возможного вклада органически связанных форм трития в составе пищевых продуктов в дозу внутреннего облучения населения сегодня вызывает серьезную озабоченность.

Существующие исследования в основном сосредоточены на поглощении трития овощными культурами при рутинных выбросах НТО и НТ атмосферу [1]. При этом, корневая система, как основной поставщик воды и питательных веществ, для растений будет важнейшим источником НТО в условиях тритиевого загрязнения почвы и воды, что неизбежно при крупных авариях. Каковы риски от употребления растениеводческой продукции в случае пролонгированного воздействия трития в результате тритиевого загрязнения воды для орошения или почвы агроэкосистем пока недостаточно изучены. В данной работе представлены результаты консервативной оценки возможного вклада трития в дозу внутреннего облучения человека при употреблении овощных культур (перец, огурец, фасоль), подвергшихся хроническому загрязнению тритием посредством корневого поглощения в модельном эксперименте.

Материалы и методы. В качестве экспериментальных растений выбраны культуры перца (*Capsicum annuum*), огурца (*Cucumis sativus*) и фасоли (*Phaseolus vulgaris*), культивируемые повсеместно в Республике Казахстан и за его пределами. Кроме того, данные культуры принадлежат к разным семействам, а также имеют плоды, характеризующиеся различным содержанием воды, сахаров, белков и т.д., что с точки зрения аккумуляции ОСТ представляет немаловажное значение.

Пророщенные семена высаживали на гидропонные установки. Минеральное питание растений поддерживали на оптимальном уровне с использованием комплексных удобрений. В гидропонных установках в качестве основы для питательного раствора использовали воду с активностью трития в форме окиси (НТО) 56 кБк/л. Воду для проведения эксперимента отбирали в местах проведения подземных ядерных испытаний из самоизливающейся гидрогеологической скважины. Длительность экспозиции растений составляла полный вегетационный цикл, который в среднем для культуры перца составил – 100-120, для огурца – 45-50, для фасоли – 45-50 суток. Световой поток необходимый для нормальной жизнедеятельности обеспечивали системой искусственного фито-освещения (10 000 Лк). В ходе экспериментов фиксировали температуру и относительную влажность с использованием термогигрометра «ИВА-6» (Россия), освещенность измеряли с помощью люксметра и пересчитывали в мкмоль/с/м².

Отбор проб растений проводили на стадии созревания по органам в 3-4-кратной повторности. Для контроля содержания НТО в воздухе лабораторного помещения периодически пробы воздуха с использованием тритиевого коллектора «OS 1700» (АМЕТЕК, США).

Удельную активность трития в образцах измеряли методом жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии с использованием спектрометра «QUANTULUS 1220» (Perkin Elmer, США). Минимально-детектируемая активность трития при измерении на «QUANTULUS 1220» составила – 0,7 Бк/л.

Возможный вклад в дозу внутреннего облучения от перорального поступления трития в форме НТО и ОСТ при употреблении 1 кг загрязненных овощей, рассчитывали исходя из усредненной удельной активности радионуклида в плодах по формуле:

$$E_{ingi} = A_i \times e_{ingi}. \quad (1)$$

где A_i – удельная активность i -го радионуклида в продуктах питания, Бк/кг;

e_{ingi} – дозовый коэффициент i -го радионуклида при поступлении его через пищеварительный тракт (№ КР ДСМ-71 от 02.08.22). Так как в данном исследовании рассматривался только радионуклид тритий, но в двух разных формах возможного поступления, при расчете в качестве A_{mi} принимали удельную активность форм трития (НТО и ОСТ) в съедобных органах.

Годовое поступление искусственных радионуклидов определяли по содержанию радионуклидов в овощах рациона и величине годового потребления этих продуктов:

$$E_{ingi} = A_i \times V_p. \quad (2)$$

где V_p – годовое потребление пищевого продукта (р) питания, кг/год.

В качестве V_p использовали рациональные среднелюдовые нормы потребления овощей (Приказ Министра национальной экономики Республики Казахстан от 9 декабря 2016 года № 503 «Рациональные среднелюдовые нормы потребления продуктов питания»).

Результаты и обсуждение. В таблице 1 представлены результаты измерения удельной активности трития в форме НТО в питательном растворе гидропонных установок, на которых выращивались овощные культуры.

Таблица 1

Удельная активность ^3H в питательном растворе

Питательный раствор	n	Удельная активность ^3H , Бк/л			V, %
		Ср.геометр.	Медиана	Ст.откл.	
Перец (<i>Capsicum annuum</i>)	101	25091	25700	2789	11
Огурец (<i>Cucumis sativus</i>)	38	25189	25200	643	3
Фасоль (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	12	24913	24800	453	2

Согласно данным таблицы 1, удельная активность трития в питательном растворе гидропонных установок превышала уровень вмешательства (7600 Бк/л) в среднем в 3 раза.

Удельная активность трития в продовольственной части экспериментальных овощных культур, выращенных в условиях искусственно созданного хронического тритиевого загрязнения, представлена в таблице 2. Как видно из таблицы 2, характер распределения трития в свободной воде органов трех культур на стадии созревания не имел четкой закономерности. Так, в перце и огурце максимальная активность ТСВ наблюдалась в стеблях, минимальные – в листьях и плодах, а в органах фасоли имела практически одинаковые значения. Для концентрации органически связанной формы трития отмечено равномерное распределение по органам во всех трех культурах.

Таблица 2

Удельная активность ^3H в свободной воде и органическом веществе экспериментальных культур

Культура	Форма изотопа	Удельная активность ^3H , Бк/л						Ст. откл.	V, %
		Орган	n	Ср. геометр.	Медиана	Минимум	Максимум		
Перец (<i>Capsicum annuum</i>)	ТСВ	лист	21	17750	17000	13000	23000	3369	19
		стеб	21	23653	24000	16000	26000	2542	11
		плод	30	19982	20000	16000	23000	1818	9
	ОСТ	лист	21	2571	2700	1700	3400	450	17
		стеб	21	2831	2950	1800	3300	391	14
		плод	30	2542	2900	1200	3400	708	27
Огурец (<i>Cucumis sativus</i>)	ТСВ	лист	21	17442	18000	12000	21000	2745	16
		стеб	20	22129	22000	20000	24000	988	4
		плод	34	14500	17000	11000	21000	2460	15
	ОСТ	лист	11	3368	3300	2700	4000	413	12
		стеб	9	3120	3300	1700	4300	893	28
		плод	28	3600	3200	1900	4400	715	23
Фасоль (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	ТСВ	лист	14	26048	26000	24000	28000	1141	4
		стеб	14	25174	26000	16000	36000	4146	16
		плод	9	25418	25000	24000	28000	1236	5
	ОСТ	лист	14	5908	5950	5000	7300	521	9
		стеб	14	6632	6750	5000	7200	561	8
		плод	9	6563	6600	6200	6900	245	4

Согласно полученным результатам, удельная активность трития превысила уровень вмешательства только в свободной воде тканей растений в среднем в 3 раза. Значения удельной активности органически связанной формы изотопа уровень вмешательства не превышали и были ниже от 1 до 2 раз.

Для сравнительной оценки способности культур к аккумуляции неорганической и органической форм трития в плодах рассчитаны относительные концентрации изотопа (Таблица 3).

Таблица 3

Относительное содержание форм ^3H продовольственной части овощных культур

Культура	Относительная концентрация ТСВ	Относительная концентрация ОСТ
Перец сладкий (<i>Capsicum annuum</i>)	0,8	0,1
Огурец (<i>Cucumis sativus</i>)	0,6	0,2
Фасоль (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	1,0	0,3

Как видно из таблицы 3, относительное содержание ТСВ в результате хронического поглощения НТО указывает на установившееся равновесие между удельной активностью трития в питательном растворе и свободной

воде тканей. Однако, овощные культуры различаются по способности к аккумуляции трития в органическом веществе. Минимальная способность к накоплению органически связанной формы изотопа отмечена для культуры огурца, максимальная – для фасоли, что, очевидно, обусловлено физиологическими особенностями растений. Как известно, органически связанный тритий образуется в основном в процессе фотосинтеза [1] и, соответственно, первичное тритированное органическое вещество представлено тритированными углеводами, которые транслируются в плоды. Так, максимальным содержанием углеводов характеризуются бобы фасоли – 46,6 г на 100 г плодов, на втором месте – плоды перца (5,3 г), и наименьшее количество в плодах огурца (2,6 г). Таким образом, различная способность к аккумуляции органически связанного трития в плодах вполне объяснима. Во-первых, с точки зрения биохимического происхождения, ОСТ в растениях тесно связан с углеводной фракцией, которая запасается в плодах. Во-вторых, морфофизиологическими особенностями самих растений, которые обуславливают структуру плодов. В данном аспекте, показателем может быть содержание сухого вещества в плодах: в бобах фасоли – 86, в плодах перца – 9, а в плодах огурца – 5%.

Как известно [2], неорганическая и органическая формы трития имеют различные дозовые коэффициенты, а значит и факторы риска. Дозовый коэффициент для трития, поступившего с пищей в виде неорганических соединений (НТО в составе свободной воды тканей) составляет $4,8 \times 10^{-11}$ Зв/Бк, а для трития, поступившего с пищей в виде органических соединений (ОСТ) – $1,2 \times 10^{-10}$ Зв/Бк (№ КР ДСМ-71 от 02.08.22). На основании экспериментальных значений удельной активности трития в плодах овощных культур выполнена консервативная оценка возможного вклада в дозу внутреннего облучения человека в случае употребления загрязненной растениеводческой продукции. Результаты расчета представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты консервативной оценки дозы внутреннего облучения от употребления загрязненной растениеводческой продукции

Культура	Доза внутреннего облучения, мкЗв			
	при употреблении 1 кг плодов		за 1 год при среднелюдской норме потребления	
	ТСВ	ОСТ	ТСВ	ОСТ
Перец сладкий (<i>Capsicum annuum</i>)	0,96	0,32	7,71	2,55
Огурец (<i>Cucumis sativus</i>)	0,70	0,43	9,74	6,05
Фасоль (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	1,22	0,79	2,93	1,89

Учитывая, что предел годового поступления с пищей ТСВ и ОСТ для населения составляет $2,1 \cdot 10^7$ Бк и $8,3 \cdot 10^6$ Бк в год (№ КР ДСМ-71 от 02.08.22), соответственно, вклад трития в дозу внутреннего облучения с растениеводческой продукцией, полученной при хроническом корневом поглощении тритированной воды, будет пренебрежимо мал даже при 3-кратном превышении уровня вмешательства трития в источнике.

Также необходимо отметить, что при употреблении 1 кг загрязненной тритием растениеводческой продукции максимальный вклад в дозу внутреннего облучения человека будет от плодов с более высоким содержанием углеводов и сухого вещества. При этом риски от годового потребления загрязненных овощей в большей степени будут зависеть от среднелюдской нормы потребления продукции.

Заключение. Таким образом, вклад техногенного трития в дозу внутреннего облучения населения с растениеводческой продукцией, загрязненной в результате корневого хронического поглощения НТО, будет определяться одновременно несколькими факторами: уровнем удельной активности в источнике поступления, морфофизиологическими особенностями сельскохозяйственных культур, а также нормами потребления овощей.

Данное исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Республики Казахстан в рамках грантового финансирования (ИРН АР19675034 «Исследование радиоэкологической опасности органически-связанного трития при его накоплении сельскохозяйственными растениями»).

ЛИТЕРАТУРА

- Boyer, C. Tritium in plants: a review of current knowledge / C. Boyer, L. Vichot, M. Fromm, Y. Losset, P. Guetat, P. M. Badot // *Environmental and Experimental Botany*. – 2009. – V. 67, № 1. – P. 34–51
- Балонов, М.И. Оценка дозы от поступления окиси трития в организм человека: роль включения трития в органическое вещество тканей / М.И. Балонов, Л.А. Чипига // *Радиационная гигиена*. – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 16–25.
- Mihok, S. Tritium dynamics in soils and plants grown under three irrigation regimes at a tritium processing facility in Canada / S. Mihok, M. Wilk, A. Lapp, N. St-Amant, N.-O. A. Kwamena, I. D. Clark // *Journal of Environmental Radioactivity*. – 2016. – V. 153 – P. 176–187.
- Лукашенко, С. Н. Установка для извлечения воды из образцов / С. Н. Лукашенко, Ларионова Н. В., Зарембо В. П. // *Электронный бюллетень [Электронный ресурс]*. – 2015. – № 4. – Режим доступа: <http://kzpatents.com/4-ip29721-ustrojstvo-dlya-izvlecheniya-vody-iz-obrazcov.html>. – Дата доступа: 25.12.2019.
- Международный стандарт ISO 9698:2019. Качество воды. Определение объемной активности трития. Метод подсчета сцинтилляций в жидкой среде. – Введ. 30.04.2019 // *КазИнСт*. – Астана, 2019. – 32 с.

**АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЧИСТЫХ КУЛЬТУР
СПОРООБРАЗУЮЩИХ БАКТЕРИЙ РОДА *BACILLUS* В УСЛОВИЯХ
ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ
И ЕСТЕСТВЕННОГО ФОНОВОГО УРОВНЯ**

**AN ALYSIS OF BIOCHEMICAL ACTIVITY OF PURE CULTURES
OF SPORE-FORMING BACTERIA OF GENUS *BACILLUS* UNDER INFLUENCE
OF IONIZING RADIATION AND NATURAL BACKGROUND LEVEL**

**С. В. Мальцева¹, Е. Р. Грицкевич¹, И. Э. Бученков¹, А. Г. Сыса¹, А. Хайдер¹
S. V. Maltseva¹, E. R. Gritskevitch¹, I. E. Buchenkov¹, A. G. Sysa¹, A. Hyder¹**

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
sveta.malceva28@mail.ru, gritskevitchev@mail.ru
butchenkow@list.ru, aliaksei.sysa@iseu.by, haidar.alamer@gmail.com

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

В данной работе представлены результаты исследований биохимической активности бактерий рода *Bacillus* (*Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus mycoides* и *Bacillus cereus*) в условиях воздействия ионизирующего излучения и естественного фонового уровня. Выявлено, что высокий уровень активности ферментов, способных расщеплять крахмал отмечается у микроорганизмов, выделенных из почв ББЗ. В тоже время установлено, что амилолитическая активность изучаемых представителей рода *Bacillus*, выделенных из почв ПГРЭЗ ниже на 58 %, а выделенных из почв БелАЭС, ниже на 45 %. Анализ протеолитической активности основных представителей рода *Bacillus*, выделенных их почв модельных территорий, показал, что наибольший уровень внеклеточных протеолитических ферментов, способных расщеплять казеин, наблюдался у бактерий находящихся в пробах почв ББЗ. Максимальный уровень протеолитической активности отмечен у *Bacillus subtilis* (зона гидролиза казеина $7 \pm 0,02$ мм), выделенный из почв той же местности.

This paper presents the results of studies of the biochemical activity of bacteria of the genus *Bacillus* (*Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus mycoides* and *Bacillus cereus*) under prolonged exposure to ionizing radiation. It was found that a high level of activity of enzymes capable of splitting starch is observed in microorganisms isolated from the soils of the BBZ. At the same time, it was noted that the amylolytic activity of the studied representatives of the genus *Bacillus* isolated from the soils of the PHREZ is 58% lower, and those isolated from the soils of the Belarusian NPP are 45% lower. Analysis of the proteolytic activity of the main representatives of the genus *Bacillus*, isolated from their soils of model territories, showed that the highest level of extracellular proteolytic enzymes capable of cleaving casein was observed in bacteria in samples of BBZ soils. The maximum level of proteolytic activity was observed in *Bacillus subtilis* (casein hydrolysis zone 7 ± 0.02 mm) isolated from soils of the same area.

Ключевые слова: бактерии рода *Bacillus*, ионизирующее излучение, амилолитическая активность, протеолитическая активность, естественный фоновый уровень.

Keywords: bacteria of the genus *Bacillus*, ionizing radiation, amylolytic activity, proteolytic activity, natural background level.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-53-56>

Почва – наиболее значимый источник ионизирующих излучений, создающий дозовую нагрузку на все объекты, расположенные в ее недрах и на поверхности. Она служит основным «депо» долгоживущих радионуклидов естественного и техногенного происхождения, таких как уран-235, торий-232, радий-226 и дочерние продукты их распада, а также калий-40, рубидий – 87. Естественная радиоактивность вызвана распадом ядер в земной коре и космическим излучением. Ее уровни варьируют в географическом разрезе, в зависимости от местных геологических образований. Основными источниками антропогенной радиоактивности являются выпадения в результате испытаний ядерного оружия в атмосфере, сбросы сточных вод предприятий по переработке ядерного топлива и Чернобыльская авария.

Поскольку микроорганизмы составляют основной генофонд почвы, то они очень чутко реагируют на её загрязнение радионуклидами. Следует отметить, что реакции проявляется как на экосистемном, так и на популяционном уровне. На экосистемном они выражаются в изменении количественного и качественного состава

сообщества. Реакции микроорганизмов на популяционном уровне выражаются в изменении кинетики их роста и развития [3].

Спорообразующие бактерии рода *Bacillus* распространены повсеместно, но в большинстве это обитатели почвы. Благодаря вариативности биологических свойств и развитому ферментативному аппарату они играют ключевую роль в деградации сложных соединений органического и неорганического происхождения. Поэтому изучение физиолого-биохимических свойств представителей рода *Bacillus* не теряет своей актуальности на протяжении многих лет [2].

Экспериментальное исследование проводилось на базе научно-практической лаборатории кафедры иммунологии МГЭИ имени А. Д. Сахарова БГУ, в рамках научно-исследовательского проекта «Изучение экологических особенностей функциональной активности почвенных микроорганизмов в условиях длительного воздействия ионизирующего излучения (на примере модельных территорий)» ГПНИ «Природные ресурсы и окружающая среда» Рег. № 20211336. Биохимические свойства (амилолитическая и протеолитическая активность) изучали у следующих представителей рода *Bacillus*: *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus mycoides*. Чистые культуры микроорганизмов были выделены из почв территории Полесского государственного радиационно-экологического заповедника (ПГРЭЗ), находившихся в условиях воздействия ионизирующего излучения, территории Белорусской атомной электростанции (БелАЭС) и территории Березинского биосферного заповедника (естественный фоновый уровень ионизирующего излучения) (ББЗ).

Отбор проб для микробиологического анализа почв исследуемых территорий (25 м² каждый) проводился с использованием метода выделения микроорганизмов по «конверту» (четыре точки по углам и одна в центре).

Выделение культур рода *Bacillus* проводили с использованием дифференциально-диагностической питательной среды (МУР-agar). Идентификацию тестовых культур и тесты на продукцию штаммами амилазы и протеазы проводили согласно [1]. Об изменении биохимических свойств судили по: зоне гидролиза крахмала вокруг колонии тестовой культуры, а также количеству фермента амилазы, содержащегося в 1 мл исследуемого биологического раствора, которое расщепляет амилодекстрин (в мкг) за 1 мин при 37 °С (амилолитическая активность), зоне гидролиза казеина тестовой культурой в мм (протеолитическая активность) [2].

Так же был проведен анализ удельной активности радионуклидов почвенных образцов исследуемых территорий. Следует отметить, что удельная активность радионуклидов в пробе №2 и №3 соответствует фоновым уровням для данных территорий. Удельная активность Cs-137 в исследуемой пробе №1 соответствует уровням загрязнения территории ПГРЭЗ (таблица 1)

Таблица 1

Результаты радиометрического анализа проб почвы

№	Место отбора проб	УА Cs-137, Бк/кг
1	ПГРЭЗ	1330.0±353.00
2	БелАЭС	_*
3	ББЗ	_*

В ходе анализа литической активности бактерий рода *Bacillus*, находившихся в условиях воздействия ионизирующего излучения и естественного фонового уровня было установлено, что высокий уровень активности ферментов, способных расщеплять крахмал отмечается у микроорганизмов, выделенных из почв ББЗ. Максимальный уровень амилолитической активности отмечается у *Bacillus subtilis* (зона гидролиза крахмала 9±0,2 мм на 3 сутки), выделенных из почв ББЗ (рисунок 1). В тоже время отмечалось, что амилолитическая активность изучаемых представителей рода *Bacillus*, выделенных из почв ПГРЭЗ ниже на 58 % (рисунок 2), а выделенных из почв БелАЭС, ниже на 45 % (рисунок 3).

Анализ амилолитической активности бактерий рода *Bacillus*, выделенных из почв ББЗ

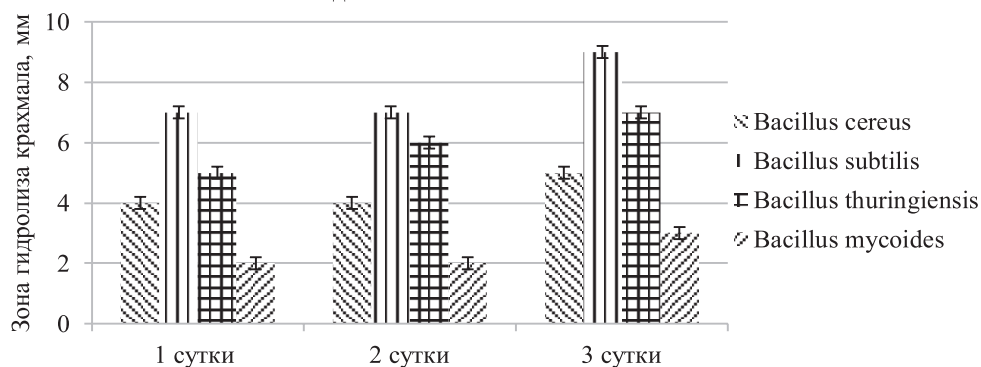


Рисунок 1 – Анализ амилолитической активности бактерий рода *Bacillus*, выделенных из почв ББЗ

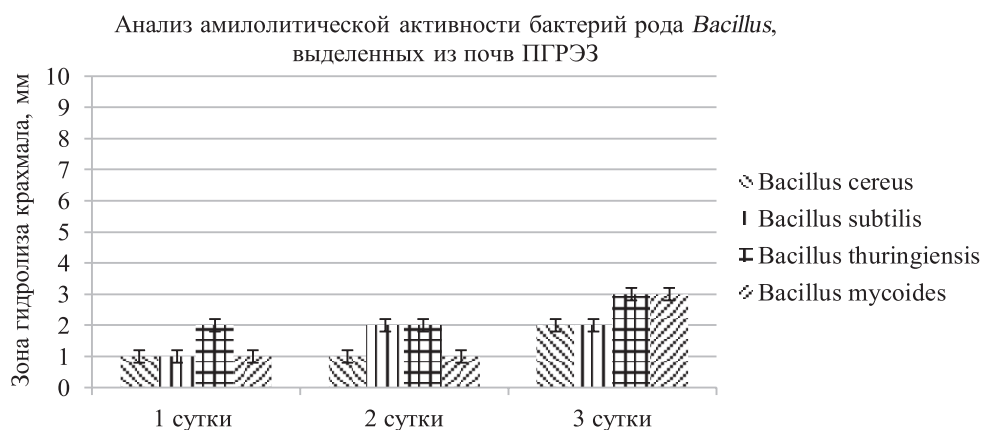


Рисунок 2 – Анализ амилалитической активности бактерий рода *Bacillus*, выделенных из почв ПГРЭЗ

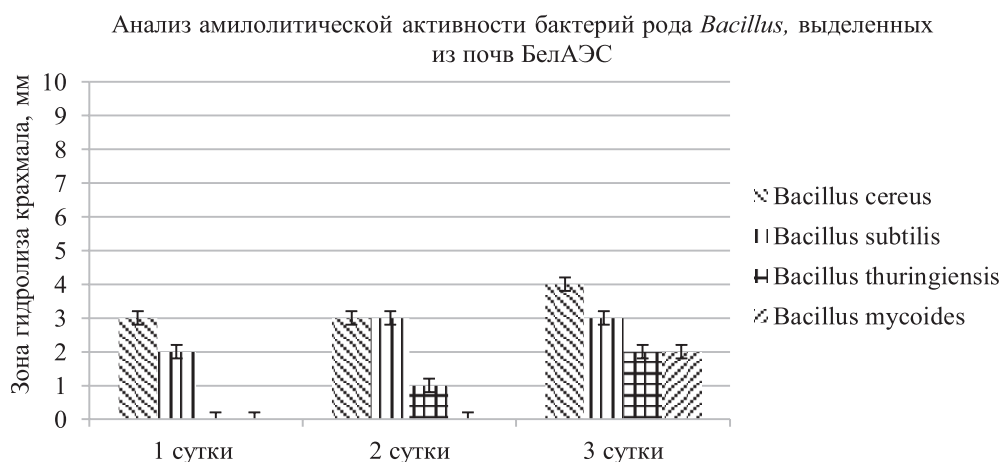


Рисунок 3 – Анализ амилалитической активности бактерий рода *Bacillus*, выделенных из почв БелАЭС

Анализ протеолитической активности основных представителей рода *Bacillus*, выделенных из почв модельных территорий, показал, что наибольший уровень активности внеклеточных протеолитических ферментов, способных расщеплять казеин, наблюдался у бактерий, находящихся в пробах почв ББЗ. Максимальный уровень протеолитической активности наблюдался у *Bacillus subtilis* (зона гидролиза казеина $7 \pm 0,02$), выделенный из почв той же местности (рисунок 4). Следует отметить, что протеолитическая активность изучаемых представителей рода *Bacillus*, выделенных из почв ПГРЭЗ, была ниже на 60 %, а выделенных из почв БелАЭС, была ниже на 35% по сравнению с контрольными образцами, выделенными из экологически чистой зоны (ББЗ).

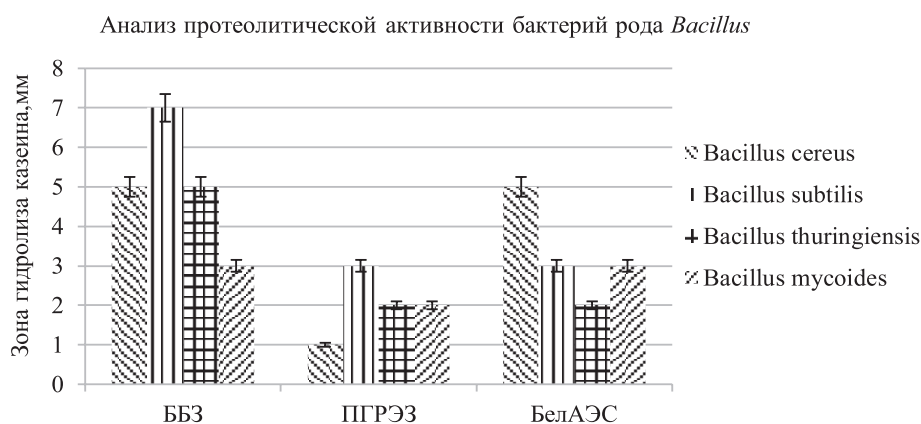


Рисунок 4 – Анализ протеолитической активности бактерий рода *Bacillus*

Таким образом, проведённое исследование свидетельствует, что штаммы бактерий рода *Bacillus*, подвергавшиеся воздействию ионизирующего излучения, значительно быстро изменяют свои физиолого-биохимические свойства и могут выступать как диагностические компоненты микробиоты, быстро реагирующие

на смену экологических условий. Так же, полученные данные о биохимической активности бактерий рода *Bacillus* в условиях воздействия ионизирующего излучения и естественного фонового уровня, позволяют использовать диагностику активности ферментов для разработки стратегии мониторинга санитарного состояния почв регионов, находившихся в условиях радиоактивного загрязнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев, Д. А. Идентификация бактерий *Bacillus cereus* на основе их фенотипической характеристики / Д. А. Васильев, Н. А. Феоктистова, А. В. Алешкин. – Ульяновск : ООО «Колор-Принт», 2013. – 98 с. Алтон, Л.В. Развитие и выживаемость бактерий рода *Bacillus* / Л.В. Алтон. – М.: Колос, 2018. – 35 с.
2. Глазовская, М.А. Проблемы и методы оценки эколого-геохимической устойчивости почв и почвенного покрова к техногенным воздействиям / М.А. Глазовская. – М.: Феникс, 2012. – 114-124 с.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. СЛУЦКА БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ R ETROSPECTIVE ANALYSIS OF PRIMARY INCIDENCE OF RESPIRATORY ORGAN DISEASES IN ADULT POPULATION OF SLUTSK

О. С. Дворецкая, М. А. Дубина
O. S. Dvoretskaya, M. A. Dubina

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
olga.dvoretskaya00@mail.ru*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

Болезни органов дыхания (БОД) – самая распространенная группа заболеваний, которая характеризуется преимущественным поражением респираторного тракта человека вне зависимости от возраста, места проживания и социального статуса. Это объясняется легкостью передачи вируса от человека к человеку, замкнутостью коллективов (школа, институт, офис), отсутствием стойкого иммунитета после перенесенной инфекции и снижением иммунной защиты. БОД продолжают оставаться наиболее массовым заболеванием, вызывающей периодические подъемы, охватывающие до 20–30% детей и до 5–10% взрослых.

Respiratory diseases (RD) are the most common group of diseases, which are characterized by predominant damage to the human respiratory tract, regardless of age, place of residence and social status. This is explained by the ease of transmission of the virus from person to person, the isolation of groups (school, institute, office), the lack of stable immunity after an infection and a decrease in immune defense. AMD continues to be the most widespread disease, causing periodic rises, affecting up to 20–30% of children and up to 5–10% of adults.

Ключевые слова: заболеваемость, динамика, болезни органов дыхания, статистика, этиология, патогенез, профилактика.

Keywords: morbidity, dynamics, respiratory diseases, statistics, etiology, pathogenesis, prevention.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-56-59>

Подъемы заболеваемости болезнями ОД, особенно инфекционной природы, происходят ежегодно в холодное время года: в странах северного полушария – с сентября по март, южного – с июня по сентябрь. Эпидемии возникают с разной периодичностью, обычно каждые 1–3 года. Пандемии наблюдаются 1 раз в 10–20 лет. БОД опасны, прежде всего, развитием осложнений, а учитывая тот факт, что в первую очередь поражают наиболее уязвимые группы населения (детей и пожилых), присоединение вторичной инфекции на фоне ослабленной иммунологической реактивности всегда опасно развитием летального исхода. Своевременная терапия способствует быстрому выздоровлению и предупреждает развитие осложнений.

Терапия БОД должна быть комплексной и начинать ее нужно на ранних этапах заболевания. А это не всегда возможно из-за большого числа респираторных патогенов, обуславливающих развитие болезни, а также их чрезвычайно высокой вариабельности [1, 2]. Имеющиеся противовирусные средств, а зачастую обладают узким спектром действия, имеют неблагоприятный профиль безопасности, что ограничивает их применение.

Таким образом, целью представленной работы явился анализ заболеваемости взрослого населения г. Слуцка БОД за период с 2018 по 2022 год.

Анализ структуры первичной заболеваемости БОД показал, что первые ранговые места в структуре заболеваемости в 2018 году занимали следующие болезни: острые респираторные инфекции ВДП (94,11 %), пневмонии (4,56 %), астма, астматический статус (0,35 %).

В конце исследуемого периода (2022 год) структура первичной заболеваемости не изменилась. На первом ранговом месте также острые респираторные инфекции ВДП, вклад которых в структуру заболеваемости составил 98,88 %; на втором ранговом месте – пневмонии – 0,78 %; на третьем месте астма, астматический статус (0,13 %).

Отдельно была проанализирована и структура заболеваемости населения, старше трудоспособного возраста и населения трудоспособного возраста.

Первые ранговые места в структуре первичной заболеваемости БОД населения, старше трудоспособного возраста в 2018 году занимали острые респираторные инфекции ВДП (90,30 %), пневмонии (7,57 %), другая хроническая обструктивная легочная болезнь (1,18 %). В конце исследуемого периода (2022 год) структура первичной заболеваемости несколько изменилась. На первом ранговом месте также острые респираторные инфекции ВДП, вклад которых в структуру заболеваемости составил 97,97 %; на втором ранговом месте – пневмонии – 1,75 %; на третьем месте астма, астматический статус (0,24 %).

При анализе структуры первичной заболеваемости БОД трудоспособного населения г. Слуцка в 2018 году было отмечено, что первые ранговые места занимали острые респираторные инфекции ВДП (95,13 %), пневмонии (3,75 %), астма, астматический статус (0,31 %). В конце исследуемого периода (2022 год) структура первичной заболеваемости несколько изменилась. На первом ранговом месте также острые респираторные инфекции ВДП, вклад которых в структуру заболеваемости составил 99,05 %; на втором ранговом месте – пневмонии – 10,6 %; на третьем месте другая хроническая обструктивная легочная болезнь (0,12 %).

В работе была также проанализирована динамика первичной заболеваемости БОД взрослого населения (как в целом, так и отдельных возрастных групп) г. Слуцка за период с 2018 по 2022 год.

При анализе динамики первичной заболеваемости взрослого населения БОД была отмечена выраженная тенденция к росту заболеваемости.

Среднегодовой показатель первичной заболеваемости взрослого населения (A_0) составлял 44412,99 на 100 тыс. населения. Ежегодный показатель тенденций (A_1) – 9808,4 на 100 тыс. населения.

При анализе динамики первичной заболеваемости населения, старше трудоспособного возраста и трудоспособного населения БОД также была отмечена устойчивая тенденция к росту заболеваемости.

Среднегодовой показатель (A_0) заболеваемости населения, старше трудоспособного возраста составлял 52592,78 на 100 тыс. населения. Ежегодный показатель тенденций (A_1) – 11039 на 100 тыс. населения. Среднегодовой показатель (A_0) заболеваемости трудоспособного населения составлял 27104,38 на 100 тыс. населения. Ежегодный показатель тенденций (A_1) – 5431,2 на 100 тыс. населения (Рисунок 1).

Также было отмечено, что заболеваемость трудоспособного населения была ниже заболеваемости населения, старше трудоспособного возраста в среднем в 2 раза за период исследования.

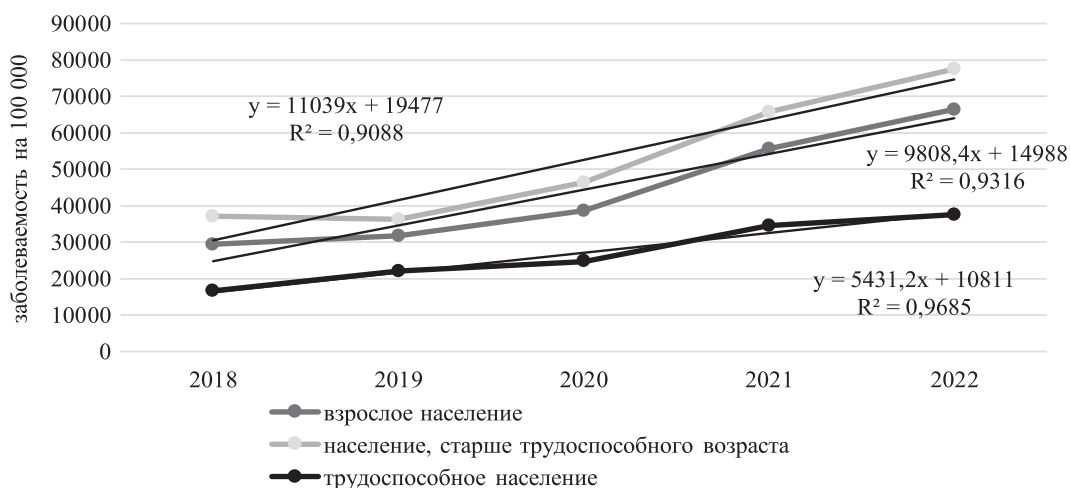


Рисунок 1 – Динамика первичной заболеваемости взрослого населения г. Слуцка БОД, 2018-2022 гг., на 100000 населения

В работе была проанализирована динамика заболеваемости взрослого населения г. Слуцка БОД болезнями, занимающими первые ранговые места в структуре первичной заболеваемости БОД.

Анализ динамики первичной заболеваемости взрослого населения по классу «Острые респираторные инфекции ВДП» в целом и отдельных возрастных групп показал устойчивый рост заболеваемости.

При анализе динамики первичной заболеваемости взрослого населения пневмониями в целом и населения, старше трудоспособного возраста, показал устойчивое снижение заболеваемости (Рисунок 2).

При анализе первичной заболеваемости трудоспособного населения пневмониями не было выявлено выраженного изменения в сторону роста или снижения заболеваемости, однако, в 2020 году наблюдался пик заболеваемости, показатель в данном году превышал среднее значение за весь период изучения почти в 2 раза (причиной данного наблюдения может быть эпидемия «COVID -19»).

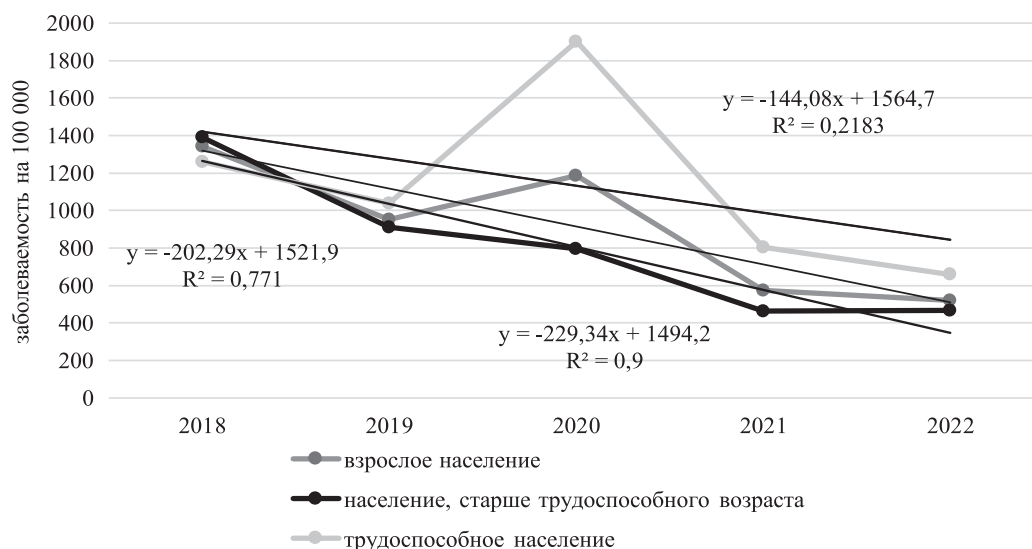


Рисунок 2 – Динамика первичной заболеваемости взрослого населения г. Слуцка пневмониями, 2018 -2022 гг., на 100000 населения

Анализ динамики первичной заболеваемости взрослого населения бронхитом хроническим и неуточненным, эмфиземой легких в целом и отдельных возрастных групп не показал устойчивого изменения в сторону роста или снижения заболеваемости.

Стоит отметить, что в 2020 году наблюдался пик первичной заболеваемости трудоспособного населения бронхитом хроническим и неуточненным, эмфиземой легких, причиной которого может быть, как и случае с заболеваемостью пневмонией, эпидемия «COVID -19».

Анализ динамики первичной заболеваемости взрослого населения другой обструктивной болезнью легких в целом не показал устойчивого изменения в сторону роста или снижения заболеваемости. Однако при анализе заболеваемости трудоспособного населения было установлено устойчивое снижение заболеваемости, в то время как заболеваемость населения, старше трудоспособного населения за период с 2018 по 2022 год характеризовалась устойчивым ростом.

Так, в начале изучаемого периода, в 2018 году, заболеваемость трудоспособного населения превышала заболеваемость населения, старше трудоспособного возраста в 12 раз, в 2022 году случаев заболеваемости другой обструктивной болезнью легких среди трудоспособного населения не регистрировалось.

Анализ динамики первичной заболеваемости взрослого населения астмой, астматическим статусом в целом и отдельных возрастных групп не показал устойчивого изменения в сторону роста или снижения заболеваемости.

Выявлены изменения в сторону снижения заболеваемости при анализе динамики первичной заболеваемости взрослого населения хроническими болезнями миндалин и аденоидов, перитонзиллярным абсцессом. Заболеваемость населения г. Слуцка, старше трудоспособного возраста хроническими болезнями миндалин и аденоидов, перитонзиллярным абсцессом за период с 2018 по 2022 год характеризовалась устойчивым снижением, а при анализе заболеваемости трудоспособного населения не удалось выявить выраженного изменения в сторону роста или снижения заболеваемости.

Так, за исследуемый период был отмечен устойчивый рост первичной заболеваемости взрослого населения в целом и населения отдельных возрастных групп г. Слуцка болезнями органов дыхания.

Отмечен устойчивый рост первичной заболеваемости острыми респираторными инфекциями населения всех возрастных групп и другими хроническими обструктивными болезнями легких населения, старше трудоспособного возраста (заболеваемость трудоспособного населения данной патологией характеризовалось устойчивым снижением).

Для полного понимания сложившейся картины заболеваемости населения г. Слуцка БОД за период с 2018 по 2022 год была проведена количественная оценка показателей общей и первичной заболеваемости взрослого населения в целом, отдельных возрастных групп и по отдельным заболеваниям. Результаты представлены в таблице.

Таблица

Количественные показатели заболеваемости БОД взрослого населения (2018 – 2022 гг.)

Заболеваемость	A ₀	A ₁	R ²	Направленность
Первичная	44412,99	9808,4	0,93	Устойчивый рост
Первичная заболеваемость				
острые респираторные инфекции ВДП	43218,58	10047	0,93	Устойчивый рост
пневмонии	915,05	-202,29	0,78	Устойчивое снижение
бронхит хронический и неуточненный, эмфизема легких	42,65	0,267	0,003	Отсутствие тенденции
другая хроническая обструктивная легочная болезнь	65,75	-3,18	0,21	Отсутствие тенденции
астма, астматический статус	72,17	-1,3	0,007	Отсутствие тенденции
хронические болезни миндалин и аденоидов, перитонзиллярный абсцесс	49,14	-13,02	0,65	Снижение

Выраженное снижение первичной заболеваемости взрослого населения в целом и населения, старше трудоспособного возраста пневмонией и хроническими болезнями миндалин и аденоидов, перитонзиллярным абсцессом было отмечено при анализе заболеваемости за период с 2018 по 2022 г.

При анализе динамики первичной заболеваемости населения болезнями, занимающим первые ранговые места в структуре заболеваемости БОД было определено, что, наиболее выраженный рост был характерен для острых респираторных инфекций ($A_1 = 10047$ на 100 тыс. населения, $R^2 = 0,93$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Котешева, И. А. Лечение и профилактика заболеваний органов дыхания / И. А. Котешева. – Москва: ЭКС-МО, 2003. – 352 с.
2. Трухан, Д. И. Болезни органов дыхания: учеб.пособ. / Д. И. Трухан, И. А. Викторова; под ред. Т. Н. Чернышева – Изд. СпецЛит, 2013–45с.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АЛКОГОЛИЗМОМ И АЛКОГОЛЬНЫМ ПСИХОЗОМ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF ALCOHOLISM AND ALCOHOL PSYCHOSIS IN THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS

В. А. Алеюн, М. А. Дубина
V. A. Aleyun, M. A. Dubina

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
vika_aleyun@mail.ru

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

Тема зависимостей, таких как алкоголизм, находится в центре внимания международного сообщества здравоохранения, и это вызывает серьезное беспокойство. Проведенный анализ заболеваемости алкоголизмом и алкогольными психозами в течение периода с 2000 по 2021 годы в Республике Беларусь показал, что за этот промежуток времени наблюдается тенденция к снижению темпов роста данных заболеваний. Средний показатель заболеваемости по всей стране составляет 248,5 случаев на 100 тысяч населения в год в указанном временном диапазоне. Однако, следует отметить, что Минская область является лидером по количеству зарегистрированных больных алкогольной зависимостью и алкогольными психозами, со значением 271,7 случаев на 100 тысяч населения в год. Также выше среднего показателя заболеваемости находятся Гродненская область (268,8 случаев), Могилёвская область (259,5 случаев) и Витебская область (253,7 случаев).

The topic of addictions, such as alcoholism, is in the center of attention of the international health community and causes serious concern. Analyses of the incidence of alcoholism and alcoholic psychosis over the period from 2000 to 2021 in the Republic of Belarus have shown that there has been a downward trend in the growth rate of these

diseases over this time period. The average incidence rate for the whole country is 248.5 cases per 100,000 population per year in this time frame. However, it should be noted that the Minsk region is the leader in the number of registered patients with alcohol dependence and alcoholic psychosis, with a value of 271.7 cases per 100 thousand population per year. Also, Grodno region (268.8 cases), Mogilev region (259.5 cases) and Vitebsk region (253.7 cases) are above the average incidence rate.

Ключевые слова: заболеваемость, алкоголизм, алкогольный психоз, динамика, тенденции.

Keywords: morbidity, alcoholism, alcoholic psychosis, dynamics, trends.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-59-62>

Избыточное употребление алкоголя часто является основной причиной серьезных заболеваний и социальных проблем. Республика Беларусь относится к странам с высоким уровнем потребления алкоголя и сталкивается с проблемами пьянства и алкоголизма.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, Республика Беларусь была признана самой пьющей страной в 2016 году. В среднем каждый житель потребляет 17,5 литров спиртного в год, а женщины употребляют в среднем 7 литров. Эти цифры являются официальными, но предполагается, что реальные показатели значительно выше.

Проблема алкоголизма оказывает значительное влияние на здоровье и благополучие населения. В связи с высоким уровнем потребления алкоголя в Республике Беларусь проводятся поиски новых мер для профилактики алкоголизма и алкогольных психозов.

Употребление алкоголя является причиной более чем 200 нарушений здоровья, связанных с болезнями и травмами. Риск развития таких проблем, как психические и поведенческие расстройства, включая алкогольную зависимость, тяжелые неинфекционные заболевания (например, цирроз печени, некоторые виды рака и сердечно-сосудистые заболевания) а также травмы от насилия и дорожно-транспортных происшествий, связаны с употреблением алкоголя.

В настоящее время осознается важность борьбы с алкоголизмом, и растет роль медико-социального мониторинга всех аспектов этой проблемы. Смертность является самым серьезным последствием употребления алкоголя и является интегральным показателем тяжести алкогольных проблем, которые определяются множеством факторов, включая уровень потребления спиртных напитков.

Одной из стратегий борьбы с алкоголизмом является введение ограничений на продажу и потребление алкогольной продукции. В Республике Беларусь были введены меры, направленные на контроль над алкогольным рынком, ужесточение правил продажи алкоголя несовершеннолетним и ограничение рекламы алкогольных напитков.

Однако, помимо правовых мер, важно проводить информационную работу среди населения, чтобы повысить осознание вреда алкоголя и его последствий для здоровья. Профилактические кампании, образовательные программы и консультации специалистов помогают создать осознанное отношение к употреблению алкоголя и предотвратить возникновение проблемного пьянства.

Важным аспектом борьбы с алкоголизмом является также оказание медицинской помощи и реабилитации тем, кто уже столкнулся с проблемой зависимости. Разработка эффективных программ лечения и реабилитации, а также доступ к ним для всех нуждающихся являются приоритетными задачами.

Борьба с алкоголизмом и связанными с ним проблемами требует комплексного подхода и сотрудничества всех заинтересованных сторон: правительства, медицинских работников, общественных организаций и самого населения.

Цель работы: проанализировать заболеваемость населения Республики Беларусь алкоголизмом, алкогольным психозом за период с 2000 по 2021 год и определить основные тенденции.

Объект исследования: данные о числе случаев заболеваний населения Республики Беларусь алкоголизмом, алкогольным психозом за период с 2000 по 2021 год, а также информация о численности населения за тот же период.

Методы исследования: расчет экстенсивных и интенсивных показателей, расчет темпа прироста.

На основании данных о числе случаев заболеваемости населения Республики Беларусь были подсчитаны темпы роста заболеваемости алкоголизмом и алкогольным психозом 2000-2021 гг. В течение изучаемого промежутка времени (2000-2021 гг.) была выявлена тенденция к устойчивому росту заболеваемости алкоголизмом и алкогольным психозом населения Республики Беларусь с 2000 по 2009 год, с 2009 по 2021 год динамика характеризовалась устойчивым снижением.

Среднегодовое значение показателя $A_0 = 295,4$ случаев на 100 тысяч населения, показатель тенденции A_1 составил 16,6 за период 2000 - 2009 гг.

Среднегодовое значение показателя $A_0 = 220,2$ случаев на 100 тысяч населения, показатель тенденции A_1 составил -15,4 за период 2009 -2021 гг.

Также были рассчитаны ежегодные темпы прироста заболеваемости алкоголизмом и алкогольными психозами в период с 2001 по 2021 года.

Среднегодовое значение темпа прироста составило -0,9%. Последние 12 лет исследуемого периода наблюдается отрицательные значения темпов прироста, что позволяет сделать благоприятный прогноз.

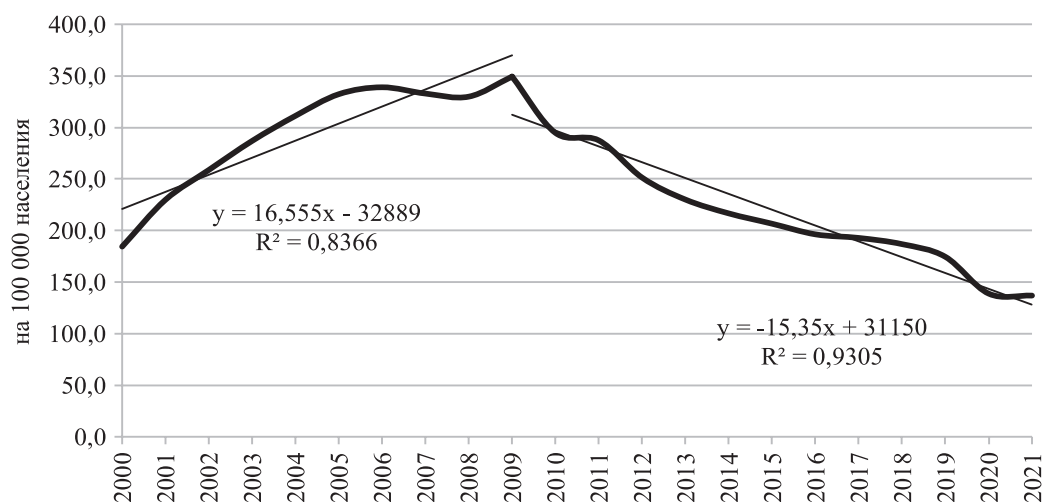


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости населения Республики Беларусь алкоголизмом и алкогольным психозом за период 2000-2021гг., на 100 000 населения

Как показано на рисунке 2, самый большой положительный прирост наблюдался в 2001 году и составил +24,62%, самый большой отрицательный прирост наблюдался в 2020 году и составил -20,46%. В период с 2007 по 2021 года наблюдается отрицательный прирост заболевших алкоголизмом и алкогольными психозами.

Тем не менее, стоит отметить необходимость регулярного мониторинга ситуации в стране с целью совершенствования профилактических мер и сохранения психического и физического здоровья населения.

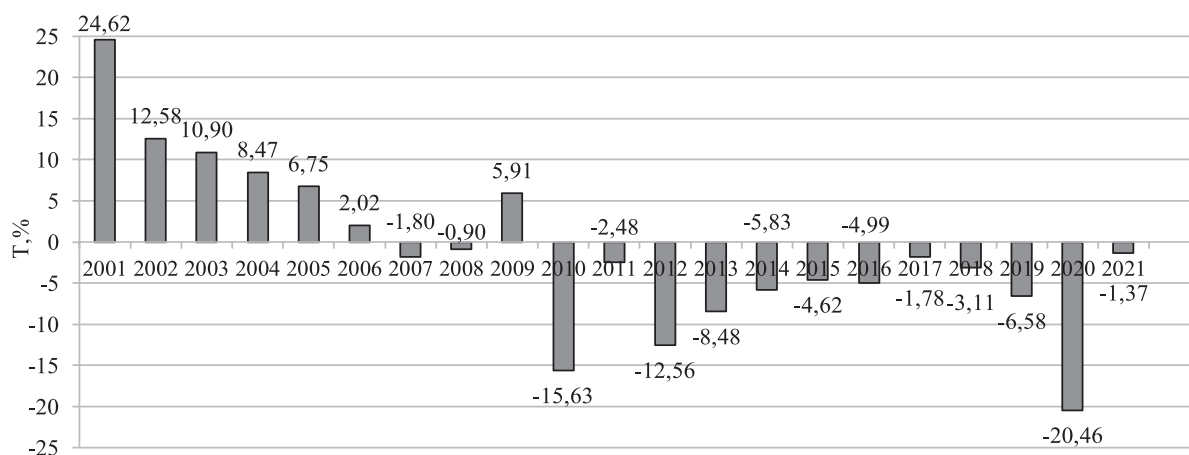


Рисунок 2 – Темпы роста заболеваемости населения Республики Беларусь алкоголизмом и алкогольным психозом за период 2000-2021гг., %

В работе была проанализирована динамика заболеваемости населения алкоголизмом и алкогольным психозом в целом и по всем областям и г. Минску. Средний показатель заболеваемости по всей стране составил 248,5 случаев на 100 тысяч населения в год за период 2000-2021 гг.

Минская область является лидирующей по количеству зарегистрированных больных с алкогольной зависимостью и алкогольными психозами: 271,7 случаев на 100 тысяч населения в год. Так же выше среднереспубликанского показателя заболеваемости находятся Гродненская (268,8), Могилёвская (259,5), Витебская (253,7) области.

Самый низкий показатель заболеваемости наблюдается в г. Минске – 218,7 случаев заболевания алкоголизмом и алкогольными психозами в год за период 2000-2021 гг. Ниже среднего показателя находятся Брестская (240,4) и Гомельская (245,5) области (рисунок 3).

Таким образом, было отмечено, что заболеваемость населения республики в целом и в отдельных областях характеризовалась устойчивым ростом в период с 2000 по 2009 (в Брестской области по 2007 год, в Гомельской – по 2005 год), который сменился устойчивым снижением. В г. Минске за весь период наблюдения было отмечено умеренное снижение заболеваемости.

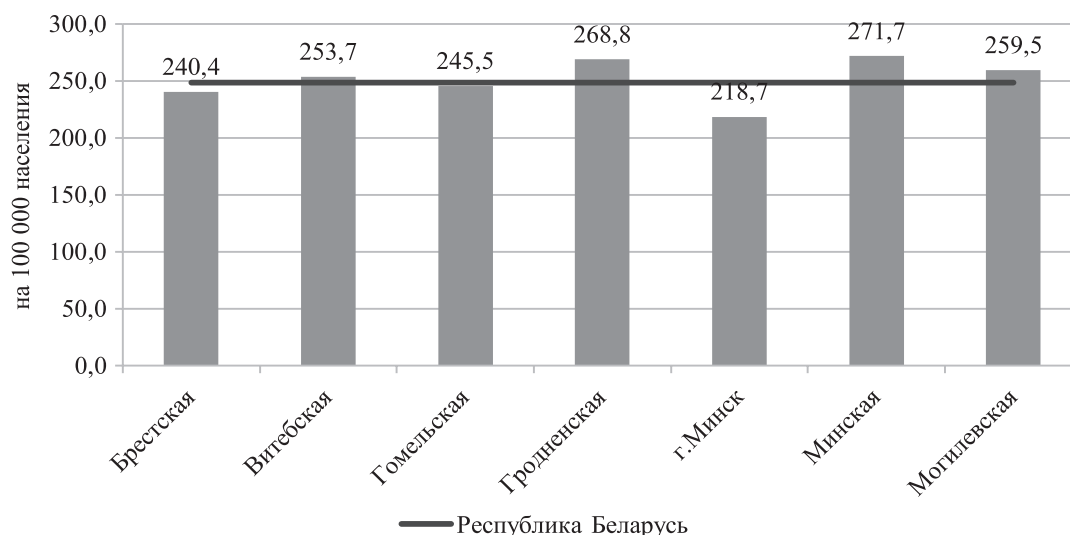


Рисунок 3 – Среднегодовые значения заболеваемости населения Республики Беларусь алкоголизмом и алкогольным психозом за период 2000-2021гг., на 100 тысяч населения

В результате проведенных исследований были сделаны следующие выводы:

1. Средний показатель заболеваемости населения Республики Беларусь алкоголизмом и алкогольным психозом составил 248,5 случаев на 100 тысяч населения в год за период 2000-2021 гг.
2. Минская область является лидирующей по количеству зарегистрированных больных с алкогольной зависимостью и алкогольными психозами: 271,7 случаев на 100 тысяч населения в год. Так же выше среднереспубликанского показателя заболеваемости находятся Гродненская (268,8), Могилёвская (259,5), Витебская (253,7) области.
3. Заболеваемость населения республики в целом и в отдельных областях характеризовалась устойчивым ростом в период с 2000 по 2009 (в Брестской области по 2007 год, в Гомельской – по 2005 год), который сменился устойчивым снижением. В г. Минске за весь период наблюдения было отмечено умеренное снижение заболеваемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерышев, О.Ф. Алкогольная зависимость: формирование, течение, терапия / О.Ф. Ерышев. – Санкт-Петербург : Элби-СПБ, 2012. – 193 с.
2. Андреева, Л.А. Медицинская профилактика синдрома алкогольной зависимости / Л.А. Андреева, Т.И. Терехович // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2012. – № 1. – С. 51-54.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И АНТИМИКРОБНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ФРАКЦИЙ ЭКСТРАКТА МЕЛИССЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ MEDICAL-BIOLOGICAL, ANTIOXIDANT AND ANTIMICROBIAL EVALUATION OF DIFFERENT FRACTIONS OF MELISSA EXTRACT

Я. С. Сергеева¹, Е. Г. Бусько²

Y. A. Sergeeva¹, E. G. Busko²

¹Учреждение образования Средняя школа № 35 г. Минска, yana-sergeeva8@bk.ru

¹Educational Institution Secondary school No. 35 in Minsk, yana-sergeeva8@bk.ru

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь, eu.busko@gmail.com

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Представлены результаты исследования антимикробной активности (противопаразитарная, антибактериальная, противовирусная) *Melissa officinalis* L.; изучено противовирусное действие масла мелиссы на вирусы простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2). Установлено, что противовирусной активности экстракта мелиссы способствовала главным образом розмариновая кислота. Выявлено, что проникновение

вирусов герпеса в клетки ингибировалось экстрактом Melissa на 80% и 96% для лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых вирусов, соответственно подтвердили антиоксидантное действие Melissa лекарственной; таким образом, ее действие в профилактике и лечении заболеваний, связанных с окислительным стрессом, может быть надежным. Результаты многочисленных исследований антиоксидантного или антирадикального действия могут стать основой для детальных исследований *in vivo* противовоспалительной активности указанного вида растения.

The results of a study of the antimicrobial activity (antiparasitic, antibacterial, antiviral) of *Melissa officinalis* L. are presented; the antiviral effect of lemon balm oil on herpes simplex viruses (HSV-1 and HSV-2) has been studied. It was found that the antiviral activity of lemon balm extract was mainly contributed by rosmarinic acid. It was found that the penetration of herpes viruses into cells was inhibited by lemon balm extract by 80% and 96% for drug-sensitive and drug-resistant viruses, respectively confirmed the antioxidant effect of lemon balm; thus, its effect in the prevention and treatment of diseases associated with oxidative stress may be reliable. The results of numerous studies of antioxidant or antiradical action can form the basis for detailed *in vivo* studies of the anti-inflammatory activity of this plant species.

Ключевые слова: Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis* L.), биологические активные свойства, противопаразитарная, антибактериальная, противовирусная активность, флавоноиды.

Keywords: *Melissa officinalis* L., biological active properties, antiparasitic, antibacterial, antiviral activity, flavonoids.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-62-65>

Введение. Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis* L.) – культивируемое многолетнее растение с ароматом лимона. Сведения о ее медицинском применении насчитывают более 2 000 лет, включая рекомендации Парацельса (1493–1541 годы) о том, что мелисса полностью оживляет человека и ее следует использовать при «**всех жалобах, предположительно вызванных расстройством нервной системы**». Некоторые аптекари, специализирующиеся на травах, приписывают этому растению общее благотворное воздействие на мозг, включая определенное улучшение памяти.

Листья мелиссы лекарственной используются в народной медицине из-за их пищеварительных, спазмолитических, седативных, обезболивающих, тонизирующих и мочегонных свойств, а также при функциональных желудочно-кишечных расстройствах. Исследования показали, что мелисса лекарственная обладает высокой антиоксидантной активностью благодаря своим химическим соединениям, включая большое количество флавоноидов, розмариновой кислоты, галловой кислоты и содержания фенолов.

Исторически сложилось так, что мелисса обладает седативным, успокаивающим, противогазовым, жаропонижающим, антибактериальным, спазмолитическим, гипотензивным, улучшающим память действием, связанным с щитовидной железой; оказывает противовирусную и антиоксидантную активность; противогрибковое, противопаразитарное и спазмолитическое действие; метеоризм; астма; бронхит; аменорея; сердечная недостаточность; аритмии; язвы.

Относительно недавно внимание исследователей было обращено на биоактивные свойства *Melissa officinalis* L., включая ее влияние на центральную нервную систему. Что касается нейрокогнитивных эффектов, связывание холинергических никотиновых и мускариновых рецепторов в гомогенатах головного мозга человека значительно различалось у разных штаммов *M. officinalis* L. Экстракт мелиссы с незначительным связыванием с холинергическими рецепторами вызывал у людей поведенческие результаты, соответствующие его давнему традиционному использованию в качестве мягкого седативного / анксиолитического средства, но не улучшал память. И наоборот, экстракт, проверенный на высокое связывание мускариновой и никотиновой кислот в тканях головного мозга человека, оказал такое же успокаивающее действие, но также улучшал память [1]. Это говорит о том, что *M. officinalis* L. оказывает сильные успокаивающие / анксиолитические эффекты растения и могут зависеть от еще не выявленного нехолинергического механизма.

Результаты исследования и их обсуждение.

Антимикробная активность (противопаразитарная, антибактериальная, противовирусная). Было исследовано вирулицидное и противовирусное действие экстрактов *Melissa officinalis* L. (M1, M3, M3 и M4) в отношении вируса простого герпеса типа 1, при этом не было выявлено значительных значений ингибирующей активности M1, M1, M3 и M4. Были продемонстрированы M2 и M3 на одном и том же вирусе *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что противовирусной активности мелиссы лекарственной способствуют кофейная, розмариновая и феруловая кислоты. В двойном слепом исследовании был исследован специально приготовленный высушенный экстракт листьев мелиссы и подтверждена противовирусная активность *in vitro* растения в отношении инфекций простого герпеса. Кроме того, было установлено, что лечение этим растением эффективно на самых ранних стадиях инфекции. Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с целью доказать эффективность стандартизированного крема-бальзама с мелиссой для терапии [2].

Простой герпес губ. Испытанная рецептура оказалась эффективной при лечении этого заболевания. Помимо сокращения периода заживления, крем-бальзам с мелиссой предотвращал распространение инфекции

и способствовал быстрому устранению типичных симптомов герпеса, таких как зуд, покалывание, жжение, покалывание, отек, натяжение и эритема. Другой механизм действия экстракта Melissa исключает развитие резистентности вируса герпеса.

В исследовании *in vitro* была изучена противогерпесная активность Melissa и высказано предположение, что экстракт Melissa обладает высокой вирулицидной активностью в отношении герпеса. вирус простого типа 1 (ВПГ-1), даже в очень низких концентрациях 1,5 мкг/мл. Кроме того, было указано, что розмариновая кислота в основном способствует противовирусной активности экстракта Melissa. Водно-спиртовой экстракт листьев Melissa исследовали против вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) в сравнении с ацикловиром. Показано, что лимонный бальзам снижает цитопатический эффект ВПГ-2 на клетки Vero в диапазоне нетоксичных концентраций от 0,025 до 1 мг/мл. Это исследование показало противогерпесное действие этого растения через соединения, подобные коричной кислоте, в основном розмариновую кислоту.

В исследовании на животных было изучено противовирусное действие масла Melissa на вирусы простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2) и было высказано предположение, что масло Melissa воздействовало на вирус до адсорбции, а не после проникновения в клетку-хозяина; таким образом, масло Melissa способно оказывать прямое противовирусное действие на вирусы герпеса.

Учитывая липофильную природу эфирного масла Melissa, которая позволяет ему проникать в кожу, а также высокий индекс селективности, масло Melissa лекарственной может быть пригодным для местного лечения герпетических инфекций. Было оценено действие летучих компонентов масла Melissa лекарственной на репликацию HSV-2 в клетках HEp-2. Были исследованы пять различных концентраций (25, 50, 100, 150 и 200 мкг/мл) летучих масел. Протестирована противовирусная активность нетоксичных концентраций против ВПГ-2. Репликация ВПГ-2 ингибировалась, что указывает на то, что экстракт Melissa лекарственной содержит вещество против ВПГ-2. Водный экстракт Melissa лекарственной и фенольные соединения: кофейная кислота, п-кумаровая кислота и розмариновая кислота были исследованы на предмет их противовирусной активности в отношении чувствительных к ацикловиру ВПГ-1 и клинических изолятов штаммов, устойчивых к ацикловиру, *in vitro*.

Эти результаты показывают, что противовирусной активности экстракта Melissa способствовала главным образом розмариновая кислота. Проникновение вирусов герпеса в клетки ингибировалось экстрактом Melissa на 80% и 96% для лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых вирусов соответственно. Эфирное масло, полученное из листьев Melissa лекарственной, исследовали на предмет его противомикробной активности *in vitro* [3].

Результаты исследований показали, что эфирное масло обладает высокой антимикробной активностью в отношении всех протестированных микроорганизмов, направленных главным образом против 5 протестированных патогенных бактерий человека, 1 дрожжевой *Candida albicans* и 2 фитопатогенных грибов. Была исследована антимикробная активность эфирного масла *Melissa officinalis* и было показано, что наиболее эффективная антибактериальная активность была выражена на мультирезистентном штамме *Shigella sonnei*. Значительная противогрибковая активность была проявлена на видах *Trichophyton*. Антимикробная активность экстрактов и розмариновой кислоты этого растения также была оценена и подтверждена.

Спазмолитическая активность. При изучении противовоспалительной активности листьев *Melissa officinalis* L. было показано, что эфирное масло Melissa лекарственной обладает противовоспалительной активностью, что подтверждает традиционное применение этого растения при лечении различных заболеваний, связанных с воспалением и болью. Антиноцицептивный эффект этанолового экстракта Melissa лекарственной и розмариновой кислоты были исследованы на химические поведенческие модели ноцицепции. Настоящие результаты позволяют предположить, что указанный экстракт вызывал дозозависимую антиноцицепцию в нескольких моделях химической боли через мускариновые и никотиновые рецепторы ацетилхолина и путь L-аргинин-оксид азота. Кроме того, розмариновая кислота, содержащаяся в этом растении, по-видимому, способствует антиноцицептивным свойствам экстракта.

Была установлена эффективность Melissa лекарственной при лечении детских колик, в котором участвовали 88 младенцев. Это исследование показывает, что колики у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, уменьшаются в течение 1 недели при лечении на основе экстракта Melissa лекарственной. В исследовании на животных расслабляющее действие эфирного масла Melissa лекарственной и его основного компонента, цитрала, на изолированную подвздошную кишку у крыс, оценивались схватки. Эфирное масло Melissa лекарственной подавляло реакцию в зависимости от его концентрации. Цитраль также оказывал ингибирующее действие, зависящее от концентрации [4].

Бессонница. Эффективность и переносимость комбинированного препарата валерианы и Melissa исследовали в открытом многоцентровом исследовании у детей в возрасте до 12 лет, страдающих беспокойством и нервным дискинезом. Эввегал форте был эффективен при лечении детей младшего возраста с беспокойством и диссомнией и очень хорошо переносился. Впервые было выявлено, что постоянное применение Melissa лекарственной облегчает эффекты, связанные со стрессом. Крайне важно, чтобы дальнейшие исследования включали плацебо и изучали маркеры физиологического стресса.

Антиоксидантная активность. Известно, что антиоксиданты играют важную роль в защите от нарушений, вызванных окислительным повреждением. Производство активных форм кислорода (АФК) может преодолеть антиоксидантную защиту клеток и привести к состоянию, называемому окислительным стрессом. Особое значение имеет то, что окислительный стресс участвует в возникновении и прогрессировании некоторых

дегенеративных заболеваний посредством мутации ДНК, окисления белков и / или перекисного окисления липидов. В литературных источниках особое внимание уделяется роли АФК и окислительного стресса при диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях, хронических нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера и других патологиях [5].

Выявлено, что эфирные масла Melissa лекарственной обладают хорошим потенциалом антиоксидантной активности и могут быть использованы в липидосодержащих пищевых продуктах. Это богатый источник антиоксидантов, в частности из группы фенольных соединений.

В ходе исследования водных экстрактов шести различных трав семейства яснотковых (цитан, мелисса, мята, шалфей, сидериты и душица) установлены их антиоксидантные свойства. Экстракты исследовали на предмет их действия против окисления липидов по сравнению с водным экстрактом чая. Оно показало, что экстракт мелиссы богат связанными формами фенольных соединений, таких как гидроксикоричные кислоты и флавоноиды, розмариновая и кофейная кислоты. В другом исследовании эфирное масло, спиртовой экстракт и отвары 10 видов растений были проанализированы на предмет их активность по отношению к ферменту ацетилхолинэстеразы и их антиоксидантная активность. *Melissa officinalis* и *Mentha suaveolens* показали, что способность ингибировать ацетилхолинэстеразу во фракции эфирного масла превышает 50%. Мелисса лекарственная проявляет, как высокую ингибирующую способность ацетилхолинэстеразы, так и антиоксидантную активность. Кроме того, мелисса лекарственная проявляла заметную антиоксидантную активность только в полярных фракциях. Оценивали антиоксидантную активность различных фракций экстракта мелиссы лекарственной. Фракция этилацетата продемонстрировала самое высокое содержание флавоноидов, а также антиоксидантную активность по сравнению с другими протестированными фракциями.

Экстракт мелиссы обладает способностью удалять как синтетические, так и природные свободные радикалы. Это имеет большое значение, поскольку указывает на то, что экстракт может обладать потенциалом предотвращения окислительного повреждения *in vivo* путем предотвращения окислительного стресса, опосредованного свободными радикалами. Было высказано предположение, что *Melissa officinalis* поглощает радикал DPPH в зависимости от концентрации со значениями $IC_{50} 48,76 \pm 1,94$ мкг/мл. Мелисса лекарственная продемонстрировала сильную восстанавливающую способность и продемонстрировала значительное ингибирование разложения дезоксирибозы. В другом исследовании водные экстракты Мелиссы лекарственной подавляли образование ДФПГ, гидроксильных и липидных пероксильных радикалов дозозависимым образом. Максимальная активность по улавливанию ДФПГ и гидроксильных радикалов была достигнута в присутствии экстракта н-бутанола в концентрациях 0,4 мг/мл и 0,5 мг/мл соответственно. Наибольшая липид-пероксильная активность (93,2%) наблюдалась при более высокой концентрации (5 мг/мл) экстракта н-бутанола в системе перекисного окисления липидов. Было подтверждено высокое содержание фенолов и активность по удалению радикалов экстрактов *Melissa officinalis* L. [5].

Выводы. В представленном исследовании были рассмотрены, во-первых, традиционное использование мелиссы лекарственной, а во-вторых, ее антиоксидантные свойства. Что касается ее традиционного применения, установлены ее противомикробная активность (противопаразитарная, антибактериальная и противовирусная), спазмолитические свойства и свойства против бессонницы. Многие исследования подтвердили антиоксидантное действие мелиссы лекарственной; таким образом, ее эффект в профилактике и лечении заболеваний, связанных с окислительным стрессом, может быть надежным. Результаты многочисленных исследований антиоксидантного или антирадикального действия могут стать основой для детальных исследований *in vivo* противовоспалительной активности этого растения.

Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для проведения клинических испытаний против лечения новообразований и разработки новых противораковых препаратов. Будущие исследования должны быть сосредоточены на взаимосвязи между общей антиоксидантной способностью, содержанием, и составом антиоксидантов. Требуются также дальнейшие исследования по изучению механизма антиоксидантной активности фенольных соединений вида. Такие исследования позволят лучше понять, как механизмы удаления АФК и антиоксидантных механизмов, связывающих металлы, обеспечивают окислительную защиту, а также будут способствовать улучшению разработки антиоксидантов для лечения и профилактики заболеваний. Нам также следует изучить взаимосвязь между фенольными соединениями и антиоксидантной / противораковой активностью, чтобы проиллюстрировать возможные механизмы профилактики и лечения рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolbling, R.H., Leonhardt, K. Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*. Phytomedicine, 1994. (1). -p.25-31.
2. Dimitrova, Z, Dimov, B, Manolova, N, Pancheva, S, Ilieva, D, Shishkov, S. Antiherpes effect of *Melissa officinalis* L. extracts. -Acta Microbiol Bulg, 1993. (29) p.65-72.
3. Astani, A, Reichling, J, Schnitzler, P. *Melissa officinalis* extract inhibits attachment of herpes simplex virus *in vitro*. Chemotherapy, 2012. (58) p.70-77.
4. Mazzanti, G, Battinelli, L, Pompeo, C, et al. Inhibitory activity of *Melissa officinalis* L. extract on herpes simplex virus type 2 replication. -Nat Prod Res, 2008. (22) p.1433-1440.
5. Abdellatif, F, Boudjella, H, Zitouni, A, Hassani, A. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil from leaves of Algerian *Melissa officinalis* L. EXCLI J., 2014 (13) p.772-781.

РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ (ЙОД, СЕЛЕН, ЦИНК) В РАЗВИТИИ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА БЕЛАРУСИ

ROLE OF MICROELEMENTS (IODINE, SELENIUM, ZINC) IN THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN SCHOOL-AGE CHILDREN OF BELARUS

С. В. Петренко¹, Ю. В. Жильцова¹, А. Н. Батян¹, И. В. Пухтеева¹,
Е. А. Рафальская¹, Е. Н. Будкова¹, Т. С. Опанасенко¹, С. В. Лаптенко²
S. Petrenko¹, A. Batyan¹, Yu. Zhiltsova¹, I. Puhteeva¹,
E. Rafalskaya¹, E. Budkova¹, T. Opanasenko¹, S. Laptenok²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский национальный технический университет, Минск, Республика Беларусь
petrenko51@yahoo.com

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus,

²Belarussian National Technical University
Minsk, Republic of Belarus

Установлено, что йодная профилактика снижает показатели заболеваемости простым зобом, однако не влияет на уровень заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), распространение которого достоверно выросло у детей школьного возраста в Брестской и Гродненской областях в 1,5 и 1,7 раза, соответственно. Йодное обеспечение детей Беларуси значительно улучшилось в 2018 году, когда показатели содержания йода в организме детей школьников составили 191,3 мкг/Л и достигли нормативных параметров, рекомендованных ВОЗ/ЮНИСЕФ, что привело к достоверному снижению показателей заболеваемости простым зобом у детей Беларуси. Вместе с тем, учитывая существование выраженного дефицита также микроэлементов селена и цинка в почвах и местных продуктах их роль в развитии АИТ в настоящее время остается недостаточно изученной. Установлено существование отрицательной корреляционной зависимости между уровнем антител к тиреоидпероксидазе и содержанием селена в организме у детей с начальными признаками аутоиммунного тиреоидита с коэффициентом - 0,750 по Пирсону. Полученные данные могут свидетельствовать, что дефицит селена и цинка в организме потенцируют развитие аутоиммунного тиреоидита.

It has been established that iodine prophylaxis reduces the incidence of simple goiter, but does not affect the incidence of autoimmune thyroiditis (AIT), the prevalence of which has significantly increased among school-aged children in the Brest and Grodno regions by 1.5 and 1.7 times, respectively. The iodine supply of children in Belarus improved significantly in 2018, when the iodine content in the body of schoolchildren amounted to 191.3 µg/L and reached the standard parameters recommended by WHO/UNICEF, which led to a significant decrease in the incidence of simple goiter in children in Belarus. However, given the existence of a pronounced deficiency of the microelements selenium and zinc in soils and local products, their role in the development of AIT currently remains insufficiently studied. The existence of a negative correlation between the level of antibodies to thyroid peroxidase and the selenium content in the body in children with initial signs of autoimmune thyroiditis with a Pearson coefficient of 0.750 has been established. The data obtained may indicate that a deficiency of selenium and zinc in the body potentiates the development of autoimmune thyroiditis.

Ключевые слова: медиана экскреции йода с мочой, селен, содержание цинка в организме, дети школьного возраста, распространенность зоба и аутоиммунного тиреоидита у детей Беларуси.

Keywords: median urinary iodine excretion, selenium, zinc content in organism, school-aged children, prevalence of goiter and autoimmune thyroiditis in children of Belarus.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-66-69>

Задачей нашего исследования было изучение влияния микроэлементного обеспечения детей на заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом в некоторых регионах Беларуси. Природный дисбаланс микроэлементов йода, цинка и селена в почве и, соответственно, в продуктах питания, выращенных на этих почвах, наряду с инфекционными заболеваниями и наследственными факторами может являться одной из основных причин развития патологии щитовидной железы у детского населения и беременных женщин. Установленный достоверный рост показателей заболеваемости АИТ за последнее десятилетие в населенных пунктах Брестской и Гроднен-

ской областей, явился обоснованием для проверки гипотезы, что рост заболеваемости АИТ связан с формированием микроэлементного дисбаланса в организме.

Для дальнейшего изучения роли микроэлементного дисбаланса в развитии патологии щитовидной железы было исследована обеспеченность организма микроэлементами йода, селена и цинка у детей при аутоиммунном тиреоидите. В работе было проведено обследование детей младшего школьного возраста, проживающих в ряде населенных пунктов Беларуси в целом не выявивших роста данной патологии.

Биохимический состав почв в Республике Беларусь определяется выраженным дефицитом ряда микроэлементов и в первую очередь микроэлемента йода, селена и цинка [5].

Несмотря на проводимые с 2001 года, государственными органами многолетние профилактические мероприятия по ликвидации йодного дефицита, в республике остаются группы населения с риском развития йододефицитных заболеваний, в которые входят беременные женщины и дети школьного возраста. Дефицит йода в организме при внутриутробном развитии и раннем детском возрасте приводит как к задержке интеллектуального развития, так и к снижению резистентности щитовидной железы к радиоактивным изотопам йода [1,2]. Оптимальное развитие нейронов центральной нервной системы происходит при достаточном содержании йода в организме плода и ребенка [3].

Оптимальное содержание йода в организме необходимо для:

1. У беременных женщин а) для защиты щитовидной железы матери от чрезмерного расходования йода, б) для улучшения развития мозга плода.
2. У детей: для улучшения интеллектуального и физического развития.
3. У взрослых людей: а) для снижения распространенности йододефицитных заболеваний.
4. У всего населения: а) для защиты щитовидной железы от вредных факторов окружающей среды.

Известно, что кровь, моча, волосы отражают концентрацию химических элементов во внутренней среде организма и их метаболизм.

Микронутриенты, такие как цинк и селен, также важны для метаболизма щитовидной железы. Clugston и Hetzel (1994) [9] подробно рассмотрели роль йода в метаболизме щитовидной железы. Тяжелый дефицит йода вызывает зоб и кретинизм. Мягкие степени дефицита оказывают пагубное влияние на энергетический обмен, сердечно-сосудистую функцию, метаболизм костной ткани и нервно-мышечные изменения.

Йод – один из важнейших микроэлементов, без которого невозможен нормальный рост и развитие. Дефицит йода может иметь серьезные последствия для здоровья. В условиях недостатка йода возникают аномалии развития нейронов, умственная отсталость, микседематозный и неврологический кретинизм, врожденные аномалии, самопроизвольный аборт и выкидыш, мертворождение, врожденный гипотиреоз и бесплодие. В более позднем возрасте интеллектуальные нарушения снижают перспективы занятости и производительность труда. Таким образом, дефицит йода, как одна из немногих предотвратимых причин умственной отсталости, является важной проблемой общественного здравоохранения во многих странах мира и поэтому проведение исследований по йодной обеспеченности координируется Всемирной организацией здравоохранения и международным Фондом ЮНИСЕФ. Кроме того, предполагается, что формирование аутоиммунного тиреоидита у населения обусловлено дефицитом и дисбалансом в организме и щитовидной железе микроэлементов селена, йода и цинка. Дополнительное обеспечение организма микроэлементами селена, цинка и йода при развитии тиреоидита позволит нормализовать биохимические процессы в щитовидной железе и будет способствовать снижению активности воспалительного процесса путем повышения антиоксидантного потенциала и обеспечит оптимальные условия функционирования и защиты щитовидной железы от вредных экологических и антропогенных факторов, а также повысит адаптационный потенциал организма. Известно, что в регионах с высоким дефицитом селена существенно выше заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом в результате снижения активности глутатионпероксидазы в клетках щитовидной железы [11]. В популяционном исследовании, проведенном Wu et al. (2015) [14], установлено, что в регионе с достаточным потреблением селена статистически достоверно (почти в 2 раза реже) встречается субклинический гипотиреоз, манифестный гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит. В ряде исследований было показано, что сниженное содержание селена в ткани щитовидной железы установлено при раке и узловом зобе [15]. Применение препаратов селена оказалось эффективным для снижения сонографических признаков АИТ и продукции антител к тиреоидпероксидазе и тиреоглобулина [16]. Актуальность проблемы заключается в том, что в ряде работ показано существование отрицательной корреляционной взаимосвязи между йодным обеспечением и показателями первичной заболеваемости АИТ у детей из областей Беларуси с коэффициентом корреляции равным -0,550 по Пирсону [17].

Таким образом, изучение обеспеченности организма микроэлементами йода, селена и цинка при формировании аутоиммунного тиреоидита позволит выявить особенности обмена микроэлементов при развитии АИТ и наметить пути его коррекции.

Сбалансированное питание населения по микроэлементам является необходимым требованием Закона Республики Беларусь от 29 июня 2003 г. № 217-З «О качестве и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов для жизни и здоровья человека». Достаточное обеспечение населения республики микроэлементами йодом, селеном и цинком является одним из важнейших профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваний щитовидной железы вызванной такими экологическими факторами, как природный дефицит йода, цинка и селена в почвах и водах республики, а также в связи с ростом дополнительных отрицательных антропогенных и глобальных экологических факторов (выбросы предприятий химического производства удобрений, нефтеперегонных и энергетических комплексов).

Степень йодного дефицита устанавливалась по содержанию йода в утренней порции мочи, который определялся спектрофотометрическим церий-арсенитным методом, а анализ динамики показателей заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом статус тиреоидной системы по ультразвуковому обследованию щитовидной железы. Показатели заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом у детей школьного возраста в 2007–2018 гг. взяты из официальных материалов Минздрава Беларуси «Сравнительная характеристика деятельности эндокринологической службы Республики Беларусь» за 2007-2018 годы, значение медианы экскреции йода с мочой и показатели IQ взяты из отчетов авторов третьего национального исследования йодного статуса детей школьного возраста по проектам ЮНИСЕФ в 2017-2018 годах.

Статистическая обработка проводилась методом непараметрической статистики для оценки экскреции йода с мочой и методом Стьюдента для выделенных пятилетних групп (2007-2012 и 2013-2018 гг.) больных аутоиммунным тиреоидитом [2].

Показатели заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом у детей школьного возраста в изученные периоды изменялись неоднозначно. Если показатели заболеваемости этой нозологической формой в Гомельской области и г. Минске достоверно снизились в 1,68 и 1,89 раза соответственно, то в Брестской и Гродненской областях отмечен их достоверный рост в 1,5 и 1,7 раза, соответственно. В остальных областях и республике в целом не обнаружено достоверных изменений показателя заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом у детей. Установлена тенденция к отрицательной корреляции изменения йодного обеспечения и показателя заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом в обследованных группах детей. (Таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом у детского населения (на 100 тыс. чел.) в Беларуси в периоды 2007-2012 гг. и в 2013-2018 гг.

№	Область	$M \pm m$, 2007-2012 гг.	M Медиана йода 2006	$M \pm m$, 2013-2018 гг.	M Медиана йода 2018	Уровень достоверности
1.	Гомельская	74,10±5,00	166,9	44,03±2,10	193,4	P= 0,0003*; ↓
2.	Могилевская	44,57±5,36	191,2	38,53±4,42	287,5	P= 0,407;
3.	Брестская	50,97±6,81	166,9	75,46±3,26	117,0	P= 0,010*; ↑
4.	Гродненская	36,47±5,99	199,3	62,00±7,39	171,4	P= 0,025*; ↑
5.	Витебская	42,60±2,76	188,7	31,44±5,58	190,8	P= 0,105;
6.	Минская	32,03±1,19	166,5	37,8±2,67	186,5	P= 0,079;
7.	г. Минск	60,09±6,38	185,5	31,71±6,43	204,5	P= 0,0019*; ↓
8.	Беларусь	47,6±2,03	179,2	45,26±0,62	191,3	P = 0,717;

Таблица 2

Распределение детей и беременных женщин из г. Жлобина по уровню микроэлементов в организме

Категория населения	Содержание селена в воло- сах (мкг/кг)	Содержание цинка в воло- сах (мг/кг)	Ме йода Мкг/л	Ме объем щж, мл	Употребление йодир. соли %
Дети г. Жлобин (30 человек)	0,56±0,28	154,4±5,53	159,3	6,5	84,7
Дети (Беларусь) (30 человек)	0,45±0,035	125,3±10,3	191,3	8,5	65,0
Беременные женщины (г. Жлобин) (30 человек)	0,47±0,28	148,5±5,65	120,3	9,8	73,5

Нормативные значения для селена в волосах детей равны 0,3-1,2 мкг/кг, для цинка - 125-400 мг/кг и для йода в организме 100 - 160 мкг/л. Таким образом, содержание как селена, так и цинка установлено в нашем исследовании на пограничных уровнях у детей и беременных женщин, участвующих в наших исследованиях (Таблица 2). Содержание йода в организме детей-школьников из г. Жлобина соответствует нормативным значениям ВОЗ/ЮНИСЕФ, а у беременных женщин - ниже целевых значений, так как норма ВОЗ/ЮНИСЕФ для этой категории населения составляет по моче 250-400 мкг/л.

В целом, Белорусская модель ликвидации йодного дефицита, основанная на широкомасштабном облигатном использовании йодированной соли при производстве продуктов питания и при организации питания в школьных и дошкольных учреждениях оказалась высокоэффективной [5] и не дорогой профилактической процедурой, позволяющей сохранить интеллектуальный потенциал нации.

Йодная профилактика снижает показатели заболеваемости простым зобом и не оказывает влияния на уровень заболеваемости АИТ у детей школьного возраста и беременных женщин г. Жлобина. Показана положительная роль йодного обеспечения в росте уровня интеллектуального развития детей республики. В тоже время установлен достоверный рост показателей заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Исследованиями установлено, что у детей и беременных женщин выявлено нарушение обмена как микроэлементов йода, так и селена в организме, что свидетельствует о необходимости коррекции микроэлементного состава организма.

Установлены отрицательные корреляционные зависимости между уровнем антител к тиреоидпероксидазе и содержанием селена в организме у детей с начальными признаками аутоиммунного тиреоидита с коэффициентом корреляции - 0,750 по Пирсону. Полученные данные могут свидетельствовать, что в обоих случаях дефицит селена и цинка потенцируют развитие зоба и аутоиммунного тиреоидита.

Научная новизна выполненной НИР – впервые показано, что многолетняя успешная йодная профилактика не оказывает профилактического эффекта на рост заболеваемости АИТ у детей школьного возраста и беременных женщин.

Установлено достаточное содержание йода, селена и цинка в организме здоровых детей из обследованных регионов, которое находится на нижней границе нормативных значений.

У детей с сонографическими признаками АИТ показано сниженное содержание, как йода, так и селена и цинка в организме, что является отличительной чертой по микроэлементному обеспечению от здоровых детей. Содержание йода и селена в волосах у этой группы детей в 1,5 – 2 раза ниже, чем в группе здоровых детей и в 2-3 раза ниже, чем нижние показатели нормативных значений. Низкое содержание йода в организме обусловлено недостаточным употреблением йодированной соли у 50-60% обследованных детей-школьников и беременных женщин практически во всех обследованных регионах.

Таким образом, у детей с сонографическими признаками АИТ, установлен выраженный йодно-селеновый дефицит, который может быть одной из причин снижения уровня антиоксидантной защиты организма и одним из основных факторов ответственных за формирование АИТ в различных регионах Беларуси.

ЛИТЕРАТУРА

1. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. // Postgrad. Med. J. – 2001 – Vol. 77. – p. 217-220.
2. Robbins J. Iodine Nutrition and Risk from Radioactive Iodine: A Workshop Report in the Chernobyl Long-Term Follow-Up Study /Robbins J., Dunn J.T., Bouville A., Kravchenko V., Lubin J., Petrenko S., Sullivan K.M., Van Middlesworth L., Wolff J./ *Thyroid* 2001, 11(5), 487-491.
3. Петренко С.В. Изучение обеспеченности микроэлементами селена, йода, железа и цинка населения различных экологических регионов Республики Беларуси с высокими показателями заболеваемости щитовидной железы/С.В. Петренко, Б.Ю. Леушев, Л.С. Гуляева, Д.А. Никитин, С.А. Лаптенко// Журн. Белорус. гос. ун-та. Экология. №4. 2018.-с.109-118.
4. Петренко С.В. Обеспеченность микроэлементами селена и йода, распространенность зоба и аутоиммунного тиреоидита у детей школьного возраста из Брестской и Гродненской областей/С.В.Петренко, Б.Ю.Леушев, М.С.Петренко, А.А.Горбик, В.В.Рудая// Мат. 20-международной конференции «Сахаровские чтения 2020 года: экологические проблемы XXI века» Минск, МГЭУ им.А. Д. Сахарова.-- 2020. --С.144-147.
5. Мохорт Т.В. Оценка йодной обеспеченности населения в республике Беларусь: 20 лет прогресса/ Н.Д. Коломиец, С.В.Петренко, Е.В.Федоренко, Е.Г. Мохорт /Здравоохранение Health Care 2019; 9. С.31-41.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В 2017–2021 ГГ.

ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF DIABETES MELLITUS IN THE CHILD POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS IN 2017–2021

Е. В. Рабушко, Е. П. Живицкая, В. С. Боярчук
E. V. Rabushko, E. P. Zhivitskaya, V. S. Boyarchuk

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
rabushko.eva@yandex.by*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, представляющих серьезную медико-социальную проблему, так как приводит к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и высокой летальности в связи с развитием хронических патологий. В работе проанализирована заболеваемость детского населения Республики Беларусь сахарным диабетом в 2017-2021 гг. В течение изучаемого промежутка времени обозначилась динамика к снижению удельного веса заболеваемости сахарным диабетом в структуре эндокринологических заболеваний. Наблюдается тенденция к повышению уровня заболеваемости сахарным диабетом у детей. Среди всех форм сахарного диабета у детей первое ранговое место занял сахарный диабет 1 типа (96,7%), причем уровень заболеваемости растет. В 2021 году

у мальчиков чаще регистрировался сахарный диабет в возрасте 10-14 лет (36% среди всех случаев), у девочек – в возрасте 5-9 лет (42% среди всех случаев).

Diabetes mellitus is one of the most common non-communicable diseases, representing a serious medical and social problem, as it leads to a decrease in the quality of life, early disability and high mortality due to the development of chronic pathologies. The work analyzes the incidence of diabetes mellitus in the child population of the Republic of Belarus in 2017-2021. During the studied period of time, favorable dynamics were observed to reduce the proportion of diabetes mellitus incidence in the structure of endocrinological diseases. There is a trend towards an increase in the incidence of diabetes mellitus in children. Among all forms of diabetes mellitus in children, the first ranking place was taken by type 1 diabetes mellitus (96.7%), and the incidence rate is growing. In 2021, diabetes was more often reported in boys aged 10-14 years (36% of all cases), and in girls aged 5-9 years (42% of all cases).

Ключевые слова: Сахарный диабет, заболеваемость, профилактика, тенденции, структура

Keywords: Diabetes mellitus, morbidity, prevention, trends, structure

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-69-72>

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, представляющих серьезную медико-социальную проблему, так как приводит к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и высокой летальности в связи с развитием хронических патологий. Каждый год число заболевших увеличивается, несмотря на современные способы профилактики данной болезни. В нашей стране за последние 20 лет в 3 раза выросло количество больных с сахарным диабетом. По состоянию на 1 января 2019 г. на учёте находилось 336 тысяч человек, из них (по данным Министерства здравоохранения РБ): 18 тыс. пациенты с сахарным диабетом 1 типа, 315 тыс. пациенты с сахарным диабетом 2 типа; кроме того, зафиксировано 434 случая гестационного диабета и 2648 случаев других специфических типов диабета. По данным Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения в 2020 году зарегистрировано 19432 пациента с сахарным диабетом и 358218 пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Цель работы – проанализировать заболеваемость детского населения Республики Беларусь сахарным диабетом в 2017-2021 гг.

Объекты исследования: официальные статистические данные по заболеваемости детского населения Республики Беларусь сахарным диабетом.

На основании данных о числе случаев заболеваемости населения Республики Беларусь эндокринологическими заболеваниями был проведен анализ удельного веса заболеваемости сахарным диабетом в 2017-2021 гг. В течение изучаемого промежутка времени обозначилась благоприятная динамика к снижению удельного веса заболеваемости сахарным диабетом в структуре эндокринологических заболеваний. Наибольший удельный вес заболеваемости отмечается в 2018 году (36,1%), наименьший в 2020 году (31,8%).

Кроме этого, был проведен анализ возрастной структуры заболеваемости сахарным диабетом на протяжении изучаемого периода (рис.1).

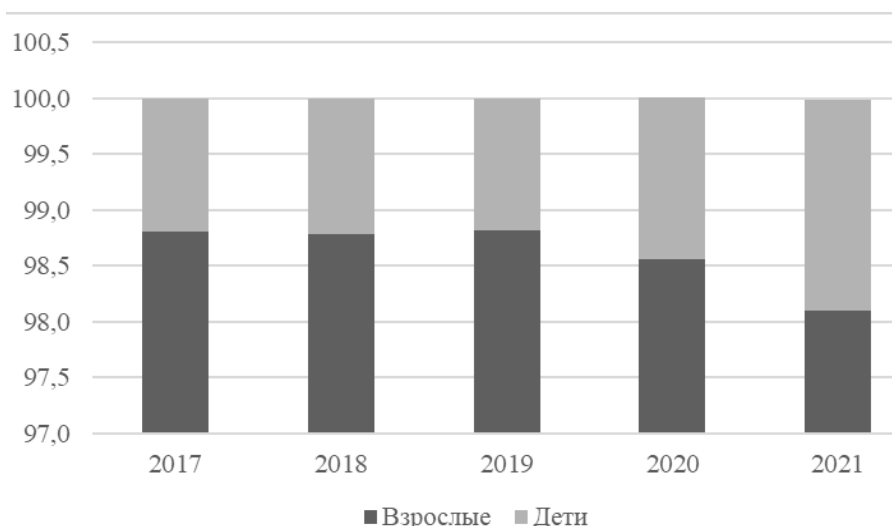


Рисунок 1 – Возрастная структура заболеваемости сахарным диабетом населения РБ

Среди заболевших большую часть составляет взрослое население (98%): в 2017 году удельный вес взрослого населения в структуре заболевших составил 98,8%, в 2021- 98,1%.

Удельный вес детского населения в структуре заболеваемости в 2017 году составил 1,20%, а в 2021 году- 1,88 %.

Можно отметить, что за изучаемый период несмотря на маленькую долю среди всех заболевших сахарным диабетом удельный вес детей увеличивается. Так, с 2020 года наблюдается подъем заболеваемости в 1,5 раза (с 1,20% до 1,88 %).

Был проведен анализ многолетней динамики заболеваемости населения Республики Беларусь сахарным диабетом за 2017-2021 гг. Были проанализированы показатели заболеваемости, как и для населения страны в целом, так и отдельно для детского и взрослого населения (рис.2).

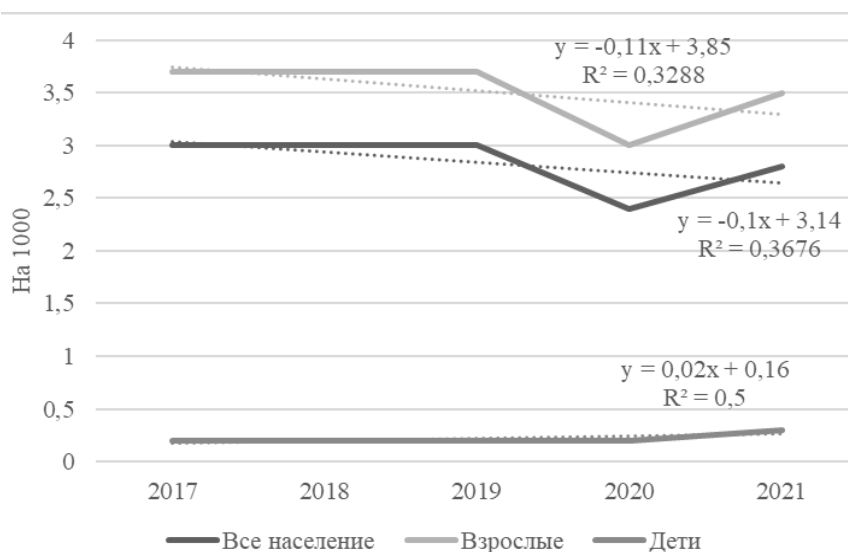


Рисунок 2 – Динамика первичной заболеваемости населения Республики Беларусь сахарным диабетом в 2017-2021гг.

За изучаемый период отмечается тенденция к снижению первичной заболеваемости населения РБ.

Показатель первичной заболеваемости населения в 2017 году составил 3,02 случая на 1000 населения, а к 2021 году он снизился на 20% и достиг 2,82 случая на 1000 населения. Среднегодовой показатель первичной заболеваемости (A_0) составил 2,84 случая на 1000 населения, ежегодный показатель тенденции $A_1 = -0,1$ на 1000 населения.

Для взрослого населения также характерно незначительное снижение заболеваемости. Среднегодовой показатель (A_0) составил 3,52 случая на 1000 взрослого населения, ежегодный показатель тенденции $A_1 = 0,11$ на 1000 человек.

Анализ первичной заболеваемости показал, что у детей наблюдается более выраженная тенденция к повышению уровня заболеваемости. Показатель первичной заболеваемости увеличился на 61% (в 2017 году – 0,21 случая на 1000 детского населения, в 2021 – 0,34 случая на 1000 детей). Среднегодовой показатель первичной заболеваемости (A_0) составил 0,22 случая на 1000 детского населения, ежегодный показатель тенденции $A_1 = 0,02$ на 1000 детского населения.

Необходимо отметить, что показатели заболеваемости детского населения почти в 20 раз меньше аналогичных показателей заболеваемости взрослого населения.

Были рассчитаны темпы прироста первичной заболеваемости (таблица 1).

Таблица 1

Темпы прироста первичной заболеваемости сахарным диабетом населения Республики Беларусь за 2017-2021гг.

Годы	Темпы прироста (первичная заболеваемость)		
	Всего	Взрослые	Дети
2017	-	-	-
2018	0,26	-0,02	1,92
2019	3,13	3,65	0,1
2020	-19,96	-18,8	0,1
2021	16,76	16,4	52,8

Анализ темпов прироста заболеваемости населения показал, что за период 2017-2021гг. наблюдались ежегодные колебания заболеваемости населения с периодами роста и спада.

В 2017-2021 гг. наибольший прирост первичной заболеваемости населения в Республике Беларусь был зарегистрирована в 2021 году. Так, заболеваемость детей увеличилась на 52,8% по сравнению с предыдущим годом.

Был проведен анализ структуры заболеваемости сахарным диабетом детского населения Республики Беларусь с целью определения наиболее значимых форм, а также для сравнения структурного распределения заболеваемости в 2017 и 2021 гг.

В общей сложности в 2017 году зарегистрировано 2213 случаев сахарного диабета у детей, а в 2021 году – 2932 случаев заболевания.

В Республике Беларусь в 2017 году среди всех форм сахарного диабета у детей первое ранговое место занял сахарный диабет 1 типа (96,7%), второе место заняли другие формы сахарного диабета (2,4%), на третьем месте – сахарный диабет 2 типа. В 2021 году по-прежнему первое место занял сахарный диабет 1 типа (97,1%), причем доля увеличилась на 0,4 %

Также был проведен анализ заболеваемости детей сахарным диабетом 1 типа (на 1000 детского населения) (рис.3).

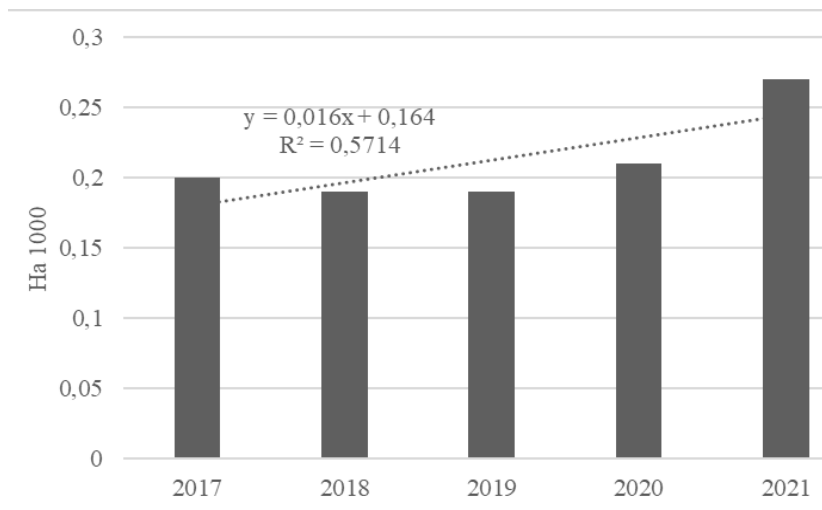


Рисунок 3 – Динамика первичной заболеваемости детей и подростков сахарным диабетом 1 типа

При анализе динамики первичной заболеваемости детского населения сахарным диабетом был выявлен устойчивый рост ($R^2=0,57$) заболеваемости. В исследуемый период первичная заболеваемость сахарным диабетом 1 типа растет (в 2017г.-0,2 случая на 1000 детского населения, в 2021- 0,27 случая на 1000 детского населения).

Среднегодовой показатель общей заболеваемости (A_0) составил 0,21 случаев на 1000 детей. Ежегодный показатель тенденции $A_1=0,016$ на 1000 детского населения.

Был проведен анализ распределения вновь выявленных случаев детской заболеваемости сахарным диабетом по возрастам. В 2021 году в структуре первичной заболеваемости среди мальчиков 36% приходится на возраст 10-14 лет (79 случаев). Среди всех заболевших 33% составляют мальчики в возрасте 5-9 лет (73 случая). На возраст 0-4 года приходится 13% случаев заболевания.

В структуре заболеваемости среди девочек 42% заболевших приходится на возраст 5-9 лет. В возрасте 5-9 лет было зарегистрировано 81 случай сахарного диабета. Наименьшее количество заболевших регистрировалось в возрасте 15-17 лет (21 случай), что составило 11% от всех заболевших.

Проведенный анализ заболеваемости сахарным диабетом детского населения Республики Беларусь позволяет сделать следующие выводы:

- удельный вес сахарного диабета в структуре эндокринологической заболеваемости составляет 32-36%;
- удельный вес детского населения в структуре заболеваемости сахарным диабетом увеличивается (в 2017 году - 1,20%, а в 2021 году- 1,88%);
- наблюдается тенденция к повышению уровня заболеваемости сахарным диабетом у детей;
- среди всех форм сахарного диабета у детей первое ранговое место занял сахарный диабет 1 типа (96,7%), причем уровень заболеваемости растет;
- в 2021 году у мальчиков наиболее часто регистрировался сахарный диабет в возрасте 10-14 лет (36% среди всех случаев), у девочек – в возрасте 5-9 лет (42% среди всех случаев).

В заключении можно сказать, что сахарный диабет является серьезной проблемой как для взрослого, так и для детского населения, влияя как на физическое, так и на психологическое здоровье. Это серьезное заболевание, которое требует постоянного внимания и ухода. Однако с помощью правильного управления и поддержки пациенты с диабетом могут вести полноценную и активную жизнь.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ЦЕЗИЯ-137 В МОЛОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ, ПРОИЗВОДИМОЙ В МИНСКОЙ ОБЛАСТИ

ESTIMATION OF CESIUM-137 CONTENT IN DAIRY PRODUCTS PRODUCED IN MINSK REGION

Т. В. Шляжко^{1,2}, В. В. Ремизевич², И. В. Пухтеева¹

T. V. Shlyazhko^{1,2}, V. V. Remizevich², I. V. Puhteeva¹

¹ Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

² ОАО «Минский молочный завод №1», г. Минск, Республика Беларусь

¹ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

² JSC «Minsk Dairy Plant №1», Minsk, Republic of Belarus
dubovskaya-94@mail.ru

В Республике Беларусь несмотря на успехи в производстве молока по количеству на душу населения, важным фактором и основой конкурентоспособности становится качество. В статье представлен обзор современных методов оценки качества молочной продукции. Рассмотрены различные виды контроля качества молочной продукции при ее производстве. Произведен анализ качественного состава молока по регионам. В работе рассмотрена проблема создания института независимых лабораторий по оценке качества молока, что позволит получать молоко высокого качества.

In the Republic of Belarus, despite successes in milk production in terms of quantity per capita, quality is becoming an important factor and the basis of competitiveness. The article provides an overview of modern methods for assessing the quality of dairy products. Various types of quality control of dairy products during their production are considered. An analysis of the qualitative composition of milk by region was carried out. The paper examines the problem of creating an institute of independent laboratories for assessing the quality of milk, which will allow obtaining high quality milk.

Ключевые слова: контроль качества, гарантия качества, протокол контроля качества, методы оценки качества, молочная продукция.

Keywords: quality control, quality assurance, quality control protocol, quality assessment methods, dairy products.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-73-76>

Молочное и мясное производство составляет приблизительно половину всего объема сельскохозяйственного производства, а молочная отрасль Республики Беларусь нуждается в совершенствовании системы производства и переработки молока, выпуске новых продуктов и обеспечении должного надзора за их безопасностью, качеством с осуществлением анализа существующего положения и управления качеством.

При производстве молочных продуктов на предприятиях республики осуществляют два вида микробиологического контроля: контроль санитарно-гигиенического состояния производства, а также контроль технологического процесса и готовой продукции. Для производства качественных молочных продуктов важен контроль качества исходного сырья. Анализ показывает, что в первую очередь необходимо обратить внимание на состояние молочного стада, обеспечить комфортную систему содержания животных, улучшить кормовые рационы, совершенствовать генетику, работать с кадрами.

Производителям необходимо улучшать состав основных ценных компонентов молока – белка и жира. По этим показателям Беларусь уступает высокоразвитым молочным странам. Несомненно, что ориентиром должно быть европейское качество. В белорусском молоке массовая доля жира за прошедший год составила в среднем по республике 3,84 %. Содержание жира в молоке в странах Евросоюза составляет в среднем 3,92 % [3].

В Минской области чуть менее половины молока (47 %) производится сортом экстра, хотя имеются и районы-лидеры – Пружанский и Смолевичский, – которые получают более 80 % такого сорта. Качественный состав молока по содержанию массовой доли жира и белка в разрезе областей не сильно варьируется, чего нельзя сказать о сортности [1].

Важным элементом системы контроля качества и безопасности молока является нормативно-правовая база. Законы и стандарты, безусловно, способствуют улучшению качества молока и молочной продукции, повышению экспортных возможностей отрасли. В Беларуси разработан целый пакет регулирующих документов по качеству и безопасности молока, ведется постоянное их совершенствование. В рамках Таможенного союза приняты ТР 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», ТР 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции» [2].

Наличие трехступенчатого контроля должно обеспечивать очень эффективный, объективный и довольно жесткий контроль качества сырого молока, но на практике не всегда так. Первая ступень контроля создана в хозяйстве и нужна именно производителю молока для того, чтобы определять показатели качества, прописанные в стандартах; их вносят также в сопроводительные документы при отправке на переработку. На молокоперерабатывающем предприятии работает вторая ступень контроля. По прибытии молока в завод отбираются пробы, и молоко снова проверяют по расширенному перечню показателей (радиология, антибиотики, микробиология, токсические элементы, физико-химические и органолептические свойства). На практике результаты оценки молокоперерабатывающими предприятиями и производителями не всегда совпадают. Причины разные [3]. Мировой опыт свидетельствует об эффективности объединения лабораторий.

Одним из важнейших факторов качества молочной продукции является оценка поступления радионуклидов в молоко. Источником радиоактивного загрязнения внешней среды, в том числе молочной продукции является авария на Чернобыльской АЭС. Радионуклиды могут распространяться в виде радиоактивного облака, которые загрязняют среду обитания и сельскохозяйственные угодья. Радионуклиды, содержащиеся в продуктах питания, попадают в организм и являются причиной внутреннего облучения органов и тканей. Внутреннее облучение представляет угрозу для здоровья человека.

Молоко не случайно было выбрано в качестве индикатора загрязнения – т.к. именно с молоком выделяется большое количество радиоактивных вредных веществ, и если уровень загрязнения его высок, то это означает, что и другие местные продукты загрязнены. Лучшим способом понижения радиоактивных веществ в молоке является его переработка в более жирные молочные продукты. При сбивании сливок в масло происходит удаление радиоизотопов, и в готовый продукт переходит не более 1–3 % от первоначального содержания радионуклидов. Основная часть радиоактивных веществ остается в пахте. Уже в топленом масле содержание ^{90}Sr и ^{137}Cs практически равны нулю, а ^{131}I снижается до десятых долей процента, радионуклиды почти полностью удаляются с оттопками. Приготовление сыров сычужным способом позволяет уменьшить содержание цезия в 8–10 раз, содержание стронция уменьшается примерно в 2 раза. Если же использовать кислотный способ приготовления сыров, то практически весь стронций останется в сыворотке в виде растворимых солей.

Упрощенная схема попадания радионуклидов в молоко и молочные продукты следующая: растения (корм) – корова – молоко – молочные продукты. Растения получают изотопы из почвы, воды (дожди, поливная вода), воздуха и так называемых «горячих» (радиоактивных) частиц. Радиоактивные вещества, попадающие в организм коров с кормом, в значительной мере ассимилируются, поступают в различные органы.

Появление в растениях радионуклидов обусловлено радиационным состоянием почв, воды, воздуха, наличием «горячих» частиц в окружающей среде. Известно, что почвы в зависимости от своего состава могут поглощать разные количества искусственных и содержать естественные радионуклиды. Так, установлено, что наибольшую естественную радиационную активность имеют торфянистые почвы (в 5–8 раз меньше, чем сероземы). Следовательно, попадание радионуклидов в растения из почв в различных регионах страны не одинаково. Очевидно, что количественные соотношения попадания в растения радионуклидов из воды также зависят от уровня их содержания в подпочвенных, грунтовых водах, в поливной и дождевой воде. Видимо, зависимость насыщения радионуклидами растений из воздуха аналогична. Чем больше их в воздухе, тем больше их попадает в растения.

Количество радионуклидов, попадающих в почву, воду и растения от «горячих» частиц, зависит в основном от двух факторов – от их размеров и удаленности места их появления. Так, особенностью радиоактивного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС территорий Беларуси, Украины и других регионов является распространенность значительного количества радионуклидов в виде «горячих» частиц. Установлено, что на территории южных районов Беларуси наибольшее количество «горячих» частиц находится во фракции с размерами 5–10 мкм (50% ^{90}Sr , 30% ^{106}Ru , 40% ^{144}Ce , 25% ^{239}Pu).

Радиационная активность растений зависит не только от окружающей среды, но и от индивидуальных особенностей самих растений. Например, из луговых растений наиболее сильным аккумулятором являются луговой клевер (52 Бк/кг), лядвенец рогатый (29 Бк/кг), щавель обыкновенный и тимopheвка луговая (27 Бк/кг).

В этой связи необходимо указать на то, что коровы, находясь на пастбищах, проявляют избирательность к виду растений, предпочитая одну другим. Это обстоятельство необходимо иметь в виду при разработке длительных мероприятий по ликвидации радиационной зараженности в тех или иных регионах страны, заменяя одни виды кормовых видов растений другими.

Нельзя не учитывать индивидуальные особенности животных. Известно, что состав молока зависит от породы коров. А от состава молока (содержание белков, минеральных веществ), продуцируемого коровой, зависит содержание в нем различных радионуклидов. Известно также, что состав молока зависит от ряда других факторов, главным образом от условий содержания коров. Это также обуславливает попадание в него радионуклидов. Установлено, что в стойловый период содержания коровы продуцируют молоко, содержащее на 20–50% больше радионуклидов, чем в пастбищный.

Таким образом, подводя итог рассмотрению путей попадания радионуклидов в молоко, можно сделать вывод о том, что влияние окружающей среды на радиоактивность молока для конкретного молочного предприятия проявляется через характеристики его сырьевой зоны (совокупность кормовых угодий, молочного стада, водных источников, заготавливаемых кормов, условия содержания и дойки скота, состав молока, первичная обработка и транспортировка его). Содержание радионуклидов в молоке может колебаться внутри одной зоны между

отдельными животными, в том числе у индивидуальных сдатчиков, в пределах одного стада, между стадами и между хозяйствами. Это предъявляет определенные требования к радиоактивному контролю заготавливаемого молока.

Однако в настоящее время связь всех факторов еще не изучена. Задача научно-исследовательских центров, занимающихся проблемами радиационной загрязненности молока и его дезактивации, заключается прежде всего в том, чтобы установить закономерности попадания радионуклидов в молоко не только в качественном, но и в количественном отношении в зависимости от всех факторов. Только это будет способствовать обоснованию и разработке всех мероприятий, которые позволят снизить радиоактивность молока и обеспечить население чистыми молочными продуктами.

Наибольшую опасность для здоровья человека из всех радионуклидов, которые могут содержаться в молоке, представляют ^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{131}I , ^{134}Cs , ^{137}Cs .

Основным источником дополнительного радиационного облучения населения в настоящее время, в ближайшей и отдаленной перспективе являются пищевые продукты и, в первую очередь, молоко. Установлено, что с молоком может поступать 50-70% ^{90}Sr и ^{137}Cs от количества радионуклидов в рационе питания человека.

Для снижения радиационного уровня заготавливаемого молока необходимы комплексные мероприятия, связанные с изменением травостоя, использованием удобрений, снижающих переход радионуклидов из почвы в растения, с рационализацией состава кормов. Разработку и проведение этих мероприятий должны осуществлять работники сельского хозяйства.

Для снижения количества молока, содержащего радионуклиды, необходимо организовать отдельную его приемку. В первую очередь это касается крупных молочных предприятий, получающих молоко от хозяйств с сильно различающимися уровнями загрязнения. На этих предприятиях необходимо выделить отдельные транспортные средства, емкости для хранения, систему аппаратов, т. е. создать технологические линии, позволяющие перерабатывать загрязненное молоко отдельно от чистого.

Вызывает большие сложности проблема переработки загрязненного молока на фермах и первичных предприятиях. Для этих целей должны быть разработаны специальные аппараты, позволяющие снижать количество радионуклидов непосредственно в низовой сети. Должен быть решен вопрос о транспортировке молока из зон с повышенной радиоактивностью почвы. Существующий автотранспорт несет на крупные предприятия большое количество радиационной грязи.

За период с 2015 по 2022 гг. по программе контроля были отобрано и проанализировано на присутствие цезия-137 пробы молока и молочных продуктов. Результаты многолетнего контроля на содержание цезия-137 полученных в государственном секторе свидетельствуют о том, что в подавляющем большинстве исследованных продуктов содержание цезия-137 не превышает уровней, установленных в республике (РДУ-99). Имели место единичные случаи превышения РДУ-99 (от 105 Бк/л до 214 Бк/л). За исследуемый период УА молока почти в 99% случаев не превышала 37 Бк/л, что в 3 раза ниже РДУ-99 (100 Бк/л).

На протяжении 2015 – 2022 гг. систематически анализировалось содержание цезия-137 в молоке.

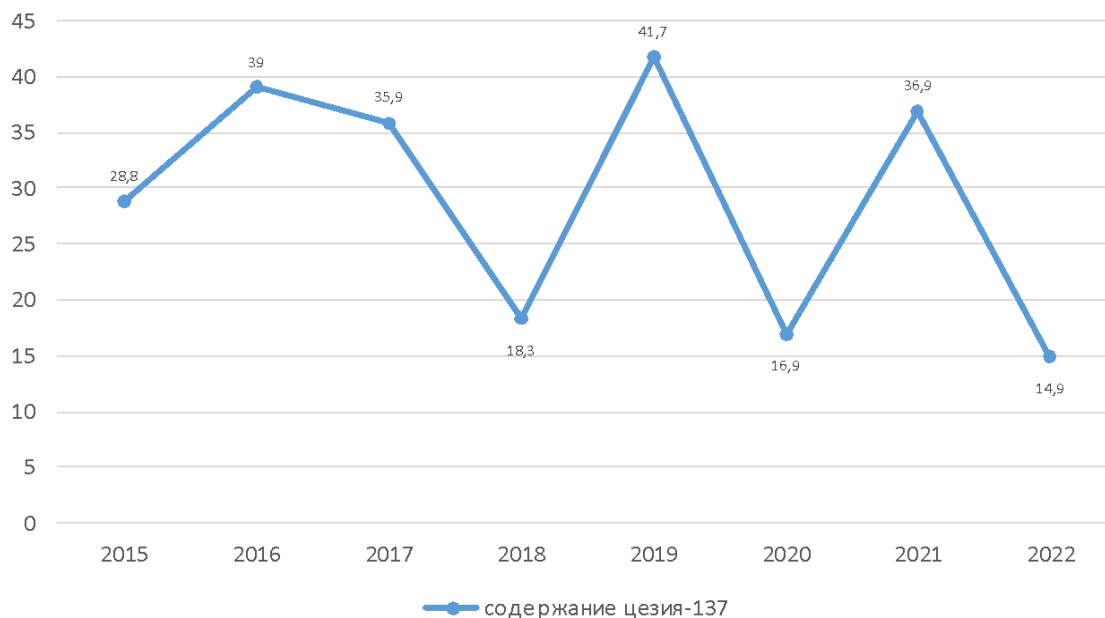


Рисунок 1 – Содержание Цезия-137 в молоке, употребляемом населением Минской области, (Бк/л)

При анализе активности цезия-137 по сезонам года обнаружилось следующее: УА в молоке была неравномерной – в зимне-весенний период 2015 и 2022 гг. она была ниже УА летне-осеннего периода и составила 31,9 Бк/л и 17,4 Бк/л соответственно. В 2018 г. УА цезия-137 в молоке не отличалась по сезонам года и составила

20,7 Бк/л. В остальные годы УА была значительно выше в летне–осенний период. Если говорить о динамике наблюдения, то прослеживается достоверное снижение УА в молоке в зимне–весенний период с 31,9 Бк/л в 2015 г. до 17,4 Бк/л в 2022 г. в 1,8 раз, а в летне–осенний период УА радиоцезия снижается с 20,9 Бк/л до 6,8 Бк/л в 3 раза с 2015 г. до 2022 г.

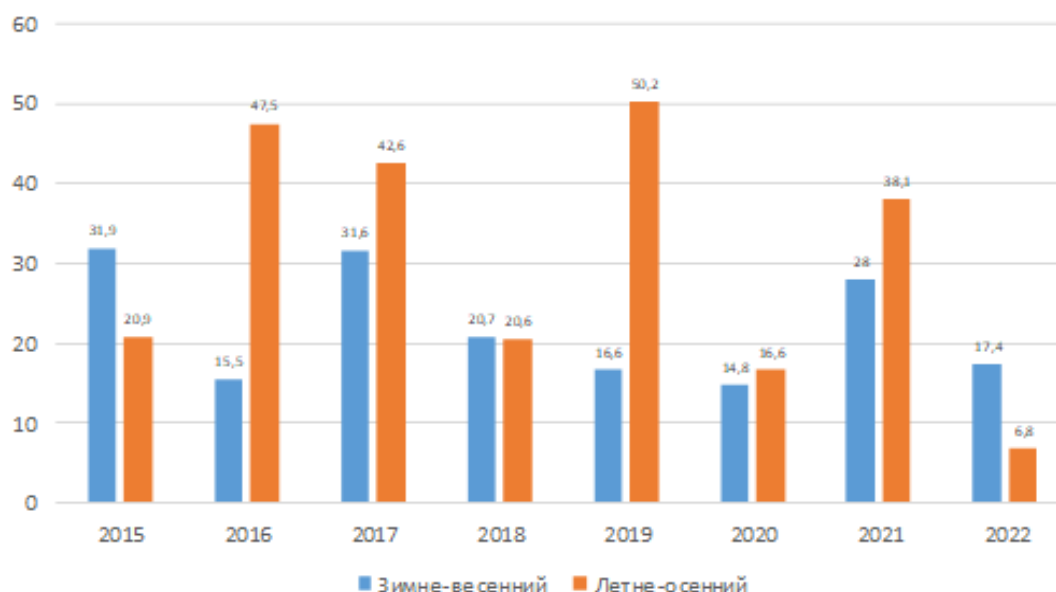


Рисунок 2 – Влияние сезона года на содержание цезия-137 в молоке, произведенным в Минской области, (Бк/л)

Таким образом, представленные материалы свидетельствуют о том, что выпавшие на территории республики радиоизотопы цезия-137 «чернобыльского» происхождения включались в процессы миграции и их присутствие обнаруживалось в исследованных пробах молока. Однако оценить загрязненность пищевых продуктов данным радионуклидом полностью не представляется возможным из-за того, что большинство проб были ниже чувствительности приборов, используемых в радиационно-гигиенической лаборатории. Наибольшие уровни накопления цезия-137 наблюдались в начальном периоде наблюдения, а в последующем отмечалось уменьшение удельной активности большинства исследованных образцов пищевых продуктов.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы: на протяжении 2015–2022 гг. цезий-137 регулярно определялся лишь в молоке, произведенным в районах, где среднегодовая активность колебалась в пределах 14,9–41,7 Бк/л, что составляло 14,9–41,7 % от допустимого предела.

Существующая система радиационного контроля позволяет дать консервативную гигиеническую оценку уровням поступления радионуклида, базируясь на дозовых подходах, которая на данный момент не учитывает снижение уровня радионуклидов при переработке молочной продукции.

Для дальнейшего наращивания темпов производства продукции животноводства Минсельхозпродом выработаны стратегические направления в животноводстве на ближайшую и среднесрочную перспективу. Первостепенная роль отводится продолжению работ по освоению ресурсосберегающих и наукоемких технологий производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Департамент ветеринарного и продовольственного надзора Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Департ. вет. и прод. надзора – Минск, 2022. – Режим доступа [http://www.dvpn.gov.by/kscms/uploads/editor/file/po_rayonam_\(16\).pdf](http://www.dvpn.gov.by/kscms/uploads/editor/file/po_rayonam_(16).pdf) – Дата доступа: 20.02.2024.
2. Евразийская экономическая комиссия [Электронный ресурс] / ЕЭК – Москва, 2022. – Режим доступа <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/tr/Pages/%D0%A2%D0%A0-%D0%A2%D0%A1-033.aspx> – Дата доступа: 20.02.2024.
3. Республиканские допустимые уровни содержания радионуклидов цезия-137 и стронция-90 в пищевых продуктах и питьевой воде (РДУ-99) : ГН 10-117- 8 99 : утв. постановлением глав. гос. санитар. врача 26.04.1999 № 16. Изд. офиц. Введ. 26.04.1999. Минск, 1999. – 6 с.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ Г. БРЕСТА И БРЕСТСКОЙ ОБЛАСТИ БОЛЕЗНЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE MORBIDITY OF THE POPULATION OF BREST AND THE BREST REGION WITH DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

П. Р. Дементьева, М. А. Дубина

P. R. Dementieva, M. A. Dubina

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ), Минск, Республика Беларусь, rostislavovna01@mail.ru

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной летальных исходов населения во всем мире – на их долю приходится 17,5 млн. летальных исходов в год. Проведенный ретроспективный анализ заболеваемости населения города Бреста и Брестской области болезнями сердечно-сосудистой системы в течение периода с 2015 по 2022 годы показал, что общая заболеваемость в целом и частности трудоспособного и старше трудоспособного возраста, за исследуемый период, имела тенденцию к выраженному снижению. Показатели заболеваемости трудоспособного возраста колебались с 151,5 случаев на 100 000 взрослого населения в 2015 году до 59,8 на 100 000 жителей в 2022 году. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста снизились с 309,4 случаев на 100 000 населения до 232 на 100 000 жителей региона.

Cardiovascular diseases remain the main cause of fatalities worldwide - they account for 17.5 million deaths per year. The retrospective analysis of the morbidity of the population of Brest city and Brest region by diseases of the cardiovascular system during the period from 2015 to 2022 showed that the general morbidity in general and in particular of the able-bodied and over working age, for the period under study, tended to a pronounced decline. The incidence rate of the working age population fluctuated from 151.5 cases per 100,000 adults in 2015 to 59.8 per 100,000 in 2022. Incidence rates for the population over working age decreased from 309.4 cases per 100,000 population to 232 per 100,000 population in the region.

Ключевые слова: заболеваемость, сердечно-сосудистая система, ретроспективный анализ, тенденция.

Keywords: morbidity, cardiovascular system, retrospective analysis, trend.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-77-79>

По оценкам, в 2016 году от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире, 85% этих смертей произошло в результате сердечного приступа и инсульта. По прогнозам ВОЗ к 2030 году смертность от ССЗ достигнет около 24 миллионов случаев в год. Эти цифры являются официальными, но предполагается, что реальные показатели значительно выше.

В Республике Беларусь в течение последних пятнадцати лет отмечается постоянный рост заболеваемости сердечно-сосудистой системы среди населения. Так, за январь-март от всех причин в стране умерли 31 039 человек, из них от болезней системы кровообращения (БСК) – 18 417, то есть почти 60%. За аналогичный период 2019 года от БСК скончались 18 977 человек, при этом основными заболеваниями являются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Также было установлено, что по статистике в Республике Беларусь риск летальных исходов от ССЗ у мужчин на 20% выше, чем у женщин.

Рост заболеваемости ССС в Республике Беларусь обусловлен различными факторами риска, такими как табакокурение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, несбалансированное питание, психосоциальные факторы и артериальная гипертензия, которая является отдельным заболеванием и одновременно фактором риска для возникновения ишемической болезни сердца. В последнее десятилетие появились данные о неблагоприятных эффектах влияния аэрополлютантов на сердечно-сосудистую систему.

В настоящее время осознается важность профилактики и борьбы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, растет роль медико-социального мониторинга всех аспектов этой проблемы. В Республике Беларусь профилактика составляет целый координированный комплекс на общественном и индивидуальном уровне, направленный на устранение или минимизацию влияния ССЗ и связанной с ними инвалидности, состоящего из сотрудничества всех заинтересованных сторон: правительства, медицинских работников, общественных организаций и, в первую очередь, самого населения [1-3].

В Республике Беларусь применяются меры по созданию политики в области здравоохранения, обеспечивающей благоприятную окружающую среду для возможности здорового выбора, его приемлемости по стоимости и его доступности.

Цель работы: провести ретроспективный анализ заболеваемости населения г. Бреста и Брестской области болезнями сердечно-сосудистой системы за период 2015- 2022 гг. и выявить основные тенденции.

Объект исследования: данные о числе случаев заболеваний населения г. Бреста и Брестской области болезнями сердечно-сосудистой системы за период с 2015 по 2022 годы, а также информация о численности населения за тот же период.

Методы исследования: расчет экстенсивных и интенсивных показателей, расчет темпа прироста.

На основании данных о числе случаев заболеваемости населения города Бреста и Брестской области были подсчитаны темпы роста общей заболеваемости сердечно-сосудистой системы 2015-2022 гг. В течение изучаемого промежутка времени (2015-2022 гг.) была выявлена тенденция, показывающая стабильное снижение.

Среднегодовое значение показателя A_0 (трудоспособного возраста) = 113,3 случаев на 100 тысяч населения, показатель тенденции A_1 составил -13,9.

Среднегодовое значение показателя A_0 = 260,4 случаев на 100 тысяч населения, показатель тенденции A_1 составил -9,8.

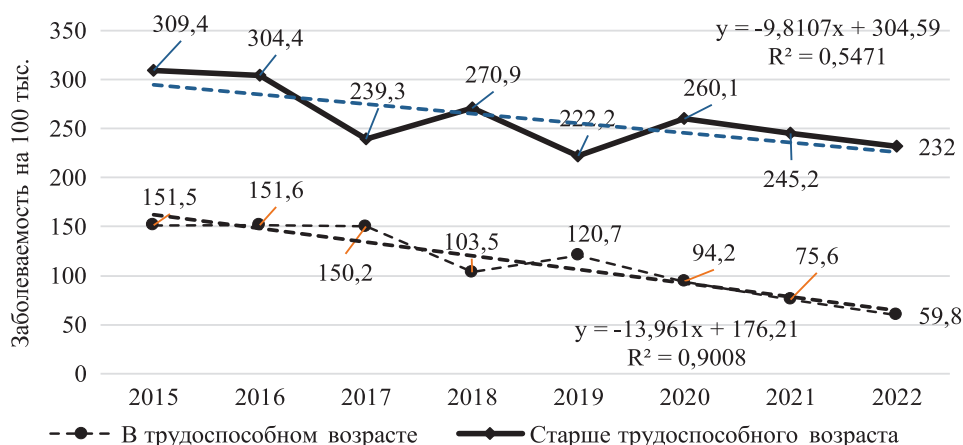


Рисунок 1 – Динамика общей заболеваемости населения г. Бреста и Брестской области болезнями сердечно-сосудистой системы за 2015-2022гг., на 100 000 населения

Ежегодный показатель тенденций (A_1) составил – -13,9 и -9,8 случаев заболеваний на 100 000 населения, соответственно для трудоспособного населения и населения, старше трудоспособного возраста Брестской области и города Бреста.

Таким образом, заболеваемость населения Брестской области и города Бреста как трудоспособного, так и населения, старше трудоспособного возраста снизилась: для трудоспособного населения – на 60,5%, для населения, старше трудоспособного возраста – на 25%.

Анализ первичной заболеваемости как трудоспособного, так и населения, старше трудоспособного возраста Брестской области и г. Бреста не выявил выраженного изменения в сторону роста или снижения заболеваемости.

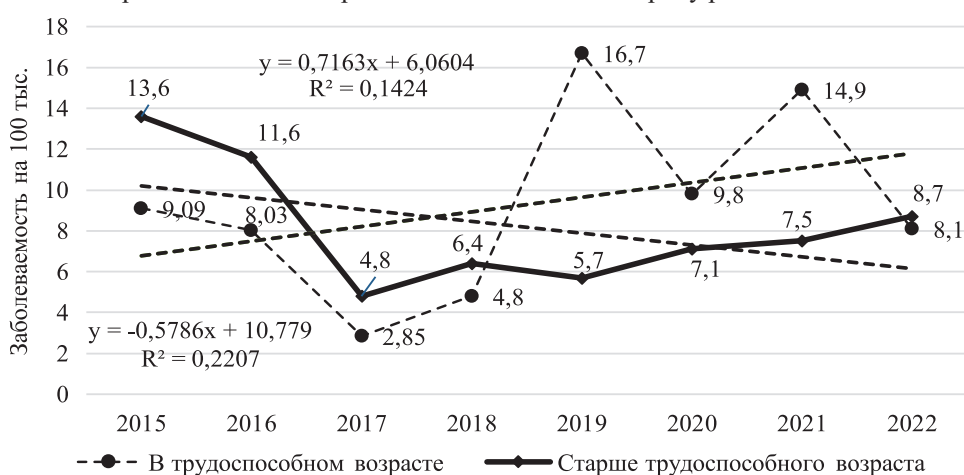


Рисунок 2 – Динамика первичной заболеваемости населения г. Бреста и Брестской области болезнями сердечно-сосудистой системы за 2015 – 2022, на 100 000 населения

Установлено, что среднегодовой показатель первичной заболеваемости трудоспособного населения (A_0) равен 9,2 случаев на 100 000 населения, а для населения, старше трудоспособного возраста 8,1 заболевание на 100 000 жителей.

Таким образом, первичная заболеваемость населения Брестской области и города Бреста снизилась: для населения в трудоспособном возрасте – на 10,8%, а для населения, старше трудоспособного возраста – на 36%.

Динамика общей и первичной заболеваемости взрослого населения г. Бреста и Брестской области болезнями сердечно-сосудистой системы за 2015–2022 годы.

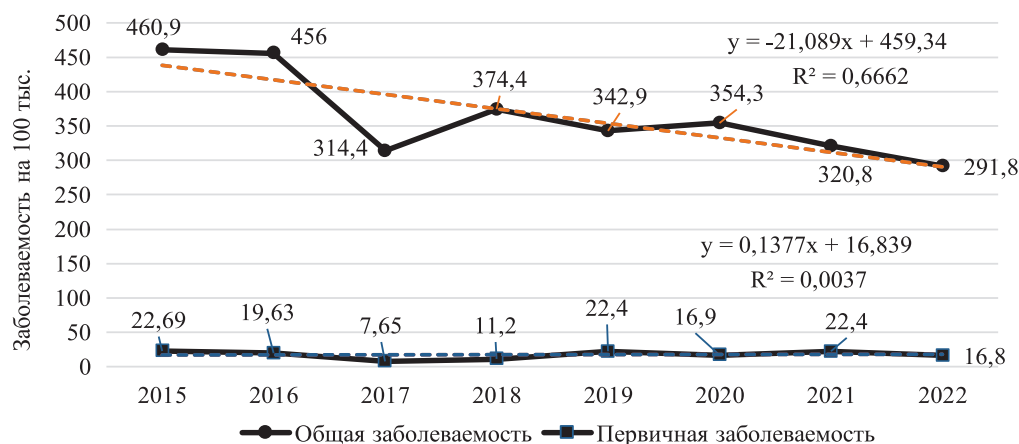


Рисунок 3 – Динамика общей и первичной заболеваемости взрослого населения Брестской области и г. Бреста болезнями сердечно-сосудистой системы за 2015–2022 годы, на 100 000 населения

Среднегодовой показатель общей заболеваемости взрослого населения (A_0) составил 364,4 заболеваний на 100 000 населения, а первичной заболеваемости – 17,4 на 100 000 жителей.

Ежегодный показатель тенденций (A_1) составил -21 и 0,13 на 100 000 населения, соответственно для общей и первичной заболеваемости населения Брестской области и города Бреста болезнями сердечно-сосудистой системы.

Установлено, что самые высокие показатели заболеваемости жителей региона отмечаются в возрасте 70–74 лет: в 2015 году – 92,6 случаев на 100 000 населения, а в 2022 году – 87 случаев на 100 000 жителей; 75–79 лет: в 2015 году – 112,4 случаев на 100 000 населения, а в 2022 году – 103 случаев на 100 000 жителей; в 80–84 лет: в 2015 году – 104,6 случаев на 100 000 населения, а в 2022 году – 83 случаев на 100 000 жителей.

Отмечено, что общая заболеваемость населения г. Бреста и Брестской области болезнями ССС в целом и частности трудоспособного населения за исследуемый период имела тенденцию к росту, в то время как общая заболеваемость населения, старше трудоспособного возраста характеризовалась выраженным снижением.

Также было отмечено снижение общей заболеваемости населения г. Бреста и Брестской области ишемической болезнью сердца за период с 2015 по 2022 год.

На основании проведенных исследований по изучению заболеваемости населения города Бреста и Брестской области болезнями сердечно-сосудистой системы в 2015–2022 годы были сделаны следующие выводы:

1. Общая заболеваемость населения г. Бреста и Брестской области болезнями ССС в целом и частности трудоспособного населения за исследуемый период имела тенденцию к росту, в то время как общая заболеваемость населения, старше трудоспособного возраста характеризовалась выраженным снижением.
2. Общая заболеваемость населения г. Бреста и Брестской области ишемической болезнью сердца за период с 2015 по 2022 год снизилась.
3. Для взрослого населения Брестской области и г. Бреста, самые высокие значения показателя заболеваемости болезнями ССС отмечены для жителей региона старше 60 лет, с максимальными значениями в возрастной группе «75–79 лет».

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесянц, А. С. Заболеваемость взрослого населения болезнями системы кровообращения / А. С. Аванесянц, И. А. Тебиев, Р. З. Торчинова // Молодой ученый. – 2019. – № 4 (242). – С. 102–104.
2. Бегун, Д. Н. Болезни системы кровообращения как медико-социальная проблема / Д. Н. Бегун, Т. А. Морозова, А. В. Сурикова // Молодой ученый. – 2019. – № 8 (246). – С. 25–28.
3. Мусаева, З. У. Сердечно-сосудистые болезни / З. У. Мусаева. – Махачкала. – 2018. – 22 с.

**МЕДИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ, АНТИОКСИДАНТНАЯ
И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ОЦЕНКА ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ
(*ECHINACEA PURPUREA* L.)**

**MEDICAL-PHARMACOLOGICAL, ANTIOXIDANT AND IMMUNOMODULATING
EVALUATION OF *ECHINACEA PURPUREA* L.**

T. A. Снорко¹, Е. Г. Бусько²

T. A. Snorko¹, E. G. Busko²

¹*Частное торговое унитарное предприятие «ЗападХимТорг», Минск, Республика Беларусь, tanya.snorko@mail.ru*

²*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь, eu.busko@gmail.com*

²*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Private trade unitary enterprise "ZapadKhimTorg", Minsk, Republic of Belarus,

В представленном исследовании установлено, что важнейшими компонентами эхинацеи пурпурной являются алкилами́ды, полисахариды, гликопротеины, флавоноиды и фенольные соединения, к которым относятся производные кофейной кислоты, такие как кофейная кислота, цикорная кислота, кафтаровая кислота, хлорогеновая кислота и эхинакозид, количество которых варьируется в зависимости от региона ее произрастания. Помимо этих компонентов выявлено, что во всех тканях растений независимо от вида присутствуют филлоксантобилины, β-фелландрен, ацетальдегид, диметилсульфид, камфен, гексаналь, α-пинен и лимонен. Жирные кислоты, альдегиды и терпеноиды являются компонентами, присутствие которых зависит от используемых частей растений. Выявлено, что антиоксиданты, иммуномодуляторы, противовоспалительные, антибактериальные, противовирусные и антиостеопоротические свойства – это лишь некоторые из положительных биологических эффектов растения, которые указывают на то, насколько важен этот вид в экосистеме. Существуют различия в фитохимических, биологических и фармакологических свойствах экстрактов, полученных из различных регионов.

The present study found that the most important components of *Echinacea purpurea* are alkylamides, polysaccharides, glycoproteins, flavonoids and phenolic compounds, which include caffeic acid derivatives such as caffeic acid, chicoric acid, caftaric acid, chlorogenic acid and echinacoside, the amount of which varies depending on the region of its growth. In addition to these components, it was revealed that phyloxanthobilins, β-phellandrene, acetaldehyde, dimethyl sulfide, camphene, hexanal, α-pinene and limonene are present in all plant tissues, regardless of the species. Fatty acids, aldehydes and terpenoids are components whose presence depends on the plant parts used. Antioxidants, immunomodulators, anti-inflammatory, antibacterial, antiviral and anti-osteoporotic properties have been found to be just some of the positive biological effects of the plant, which indicate how important this species is in the ecosystem. There are differences in the phytochemical, biological and pharmacological properties of extracts obtained from different regions.

Ключевые слова: Эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea* L.), биологически активные соединения, иммуномодулирующее, каннабиномиметическое, противовоспалительное, противовирусное, противомикробное и антиоксидантное действие.

Keywords: *Echinacea purpurea* L., biologically active compounds, immunomodulatory, cannabinomimetic, anti-inflammatory, antiviral, antimicrobial, antioxidant effect.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-80-84>

Введение. Эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea* L.) – многолетнее травянистое цветущее растение, принадлежащее семейству Астровые. Род эхинацеи родом из Северной Америки, в США, его виды широко распространены повсеместно. Существует девять различных видов эхинацеи, но только три из них используются как лекарственные растения с широким терапевтическим применением. Из видов эхинацеи выделено несколько значительных групп биологически активных соединений с фармакологической активностью. В настоящем материале представлены химические компоненты, биологически активных соединений, медико-фармакологические свойства и терапевтическое действие препаратов эхинацеи пурпурной. Поскольку многочисленные исследования подтверждают, что столь известный и признанный вид нуждается в дальнейшем его изучении для получения эффективных медицинских препаратов с гарантией безопасности.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования служили высушенные в естественных условиях без доступа солнечных лучей побеги растений эхинацеи пурпурной, отобранных из коллекционного фонда лаборатории биоразнообразия растительных ресурсов Центрального ботанического сада НАН Беларуси в 2023 году на основных этапах сезонного цикла развития растений. Заготовку сырья эхинацеи пурпурной осуществляли из особей времени ее культивирования в ЦБС НАН Беларуси.

Идентификацию целевых флавоноидов (кемпферол-3-О-глюкозида и изокверцитрина) в экстрактах из надземных органов исследуемого вида растения выполняли методом ВЭЖХ-МС по методике (Леонтьев, 2017) с помощью хромато-масс-спектрометра (Waters, США). Для качественного и количественного определения указанных соединений использовали стандартные растворы коммерческого препарата кемпферол-3-О-глюкозида (Sigma, Франция) и изокверцитрина (Sigma, Германия).

После определения надземных органов эхинацеи пурпурной с преобладающим содержанием целевых компонентов, выполняли анализ влияния условий окружающей среды и показателей процесса экстрагирования флавоноидов (концентрации этилового спирта, температуры, отношения массы сырья к объему экстрагента, продолжительности и кратности экстракции) при конвективном нагреве (настаивание в жидкостном термостате). Сравнительную оценку деструкции растительной ткани после экстракции различными способами выполняли с помощью сканирующего электронного микроскопа JSM-5610 (JEOL, Япония).

Определение выхода флавоноидов (% от массы сырья) из генеративных органов эхинацеи пурпурной осуществляли методом дифференциальной спектрометрии по реакции образования комплекса данных соединений с хлоридом алюминия согласно методике, приведенной в Государственной фармакопее Республики Беларусь. Для определения общего выхода флавоноидов из листьев эхинацеи пурпурной методом дифференциальной спектрометрии разрабатывали методику и проводили ее валидацию [1].

Оценку антимикробной активности растительных экстрактов проводили методом диффузии БАВ в агаризованную питательную среду. В качестве тест-микроорганизмов использовали *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* и дрожжеподобные грибы *Candida albicans* ATCC 10231 из коллекции микроорганизмов кафедры биотехнологии БГТУ.

В лабораторных условиях получали опытные образцы средства в виде геля для наружного применения, содержащего высушенные водно-этанольные экстракты из соцветий эхинацеи пурпурной, и на модели плоскостных и полнослойных линейных ран у крыс линии Wistar на базе ГП «НПЦ ЛОТИОС» и ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» исследовали их ранозаживляющие свойства с соблюдением принципов биоэтики.

Статистическая обработка экспериментальных данных проведена общепринятыми методами вариационной статистики с использованием пакета «Анализ данных» программы Microsoft Office Excel 2007. Различия значений между результатами опытов оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и теста Тьюки, а также с помощью программы «GraphPad Prism 7» и считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Из всех видов эхинацеи в настоящее время выделено несколько значительных групп биологически активных соединений с фармакологической активностью. Важнейшими компонентами эхинацеи пурпурной являются алкаламины, полисахариды, гликопротеины, флавоноиды и фенольные соединения, к которым относятся производные кофейной кислоты, такие как кофейная кислота, цикоревая кислота, кафтаревая кислота, хлорогеновая кислота и эхинакозид, количество которых варьируется в зависимости от региона ее произрастания. Помимо этих компонентов нами также выявлено, что во всех тканях растений независимо от вида присутствуют филлоксантобилины, β -фелландрен, ацетальдегид, диметилсульфид, камфен, гексаналь, α -пинен и лимонен. Жирные кислоты, альдегиды и терпеноиды являются компонентами, присутствие которых зависит от используемых частей растений [2, 3, 4].

Исследование сезонной динамики накопления флавоноидов в генеративных органах эхинацеи пурпурной, показало, что максимальное их содержание выявлено в период бутонизации. На последующих этапах сезонного развития растений происходило постепенное снижение суммарного количества флавоноидов.

Анализ водно-этанольных экстрактов из генеративных органов эхинацеи пурпурной методом ВЭЖХ-МС показал отсутствие различий в качественном составе флавоноидов в периоды бутонизации и цветения. В каждом образце идентифицирован кемпферол-3-О-глюкозид, максимальное содержание которого так же, как и общее количество флавоноидов, установлено в период бутонизации (таблица 1).

Таблица 1

Содержание кемпферол-3-О-глюкозида в генеративных органах эхинацеи пурпурной

Фенологическая фаза	Содержание кемпферол-3-О-глюкозида, мг/г сырья
Бутонизация	$4,06 \pm 0,11^a$
Начало цветения	$3,91 \pm 0,09^{ab}$
Массовое цветение	$3,86 \pm 0,07^b$

Примечание – индексы обозначают достоверно различающиеся значения результатов (тест Тьюки).

Это указывает на то, что генеративные органы эхинацеи пурпурной как источника этих биологически активных соединений целесообразно заготавливать на данном этапе развития растений.

Установлено, что листьях эхинацеи пурпурной минимальное содержание флавоноидов в сухой массе, не превышавшее 1,1%, установлено на начальных этапах вегетативного развития растений. В дальнейшем наблюдалась устойчивая тенденция к увеличению данного показателя до максимальных значений в фазу цветения, сменявшаяся его снижением в период плодоношения.

В листьях эхинацеи пурпурной минимальное содержание флавоноидов в сухой массе, не превышавшее 1,1%, установлено на начальных этапах вегетативного развития растений. В дальнейшем наблюдалась устойчивая тенденция к увеличению данного показателя до максимальных значений в фазу цветения, сменявшаяся его снижением в период плодоношения. Наиболее высокое содержание изокверцитрина в листьях эхинацеи пурпурной установлено в фазу цветения (таблица 2).

Таблица 2

Содержание изокверцитрина в листьях эхинацеи пурпурной

Фенологическая фаза	Содержание кемпферол-3-О-глюкозида, мг/г сырья
Бутонизация	2.09 ± 0,9
Цветения	4.22 ± 0,18 ^b
Плодоношение	3,64 ± 0,16 ^c

Примечание – индексы обозначают достоверно различающиеся значения результатов (тест Тьюки).

В листьях эхинацеи пурпурной минимальное содержание флавоноидов в сухой массе, не превышавшее 1,1%, установлено на начальных этапах вегетативного развития растений. В дальнейшем наблюдалась устойчивая тенденция к увеличению данного показателя до максимальных значений в фазу цветения, сменявшаяся его снижением в период плодоношения. Наиболее высокое содержание изокверцитрина в листьях эхинацеи пурпурной установлено в фазу цветения (таблица 2).

Химическими компонентами, ответственными за иммуномодулирующую активность корней эхинацеи пурпурной, являются гликопротеины, алкиламины и полисахариды. Гликопротеины – это белки и углеводные цепи, которые играют роль в различных физиологических процессах, в том числе в иммунологии. Алкиламины – это разновидность химического вещества, обнаруженного в роде *Echinacea* (*Asteraceae*), которое, как было отмечено, обладает высокой биодоступностью, а также иммуномодулирующими свойствами. Структурно они имеют общую черту аминной связи и обычно содержат алифатическую цепь полиненасыщенных жирных кислот, соединенную с короткоцепочечным амином. Полисахариды – это сложные углеводные полимеры, состоящие из более чем двух моносахаридов. Семейство сложноцветных содержит важные полисахариды, пектины, арабиногалактаны и инулин. Биоактивные полисахариды могут частично обосновать традиционное использование этих видов.

ЕР-добавки, как правило, продаются в виде инкапсулированных таблеток, содержащих надземные части или высушенные корни, или в виде таблеток, содержащих экстрадированный материал из прессованных растений или этанольные экстракты. Надземные части растения содержат меньшее количество эфирных масел и пирролидинных алкалоидов, таких как туссилагин и изотуссилагин, чем корень.

Наиболее важным производным кофейной кислоты видов *Echinacea purpurea* L. (ЭП) считается цикловая кислота, наиболее преобладающий фенольный компонент в корне и черешке. Цикловая кислота является наиболее распространенным фенольным компонентом в корне и черешках эхинацеи пурпурной. Указанные антиоксидантные и антибактериальные соединения могут помочь иммунной системе организма функционировать лучше. Однако концентрации производных кофейной кислоты будут варьировать в зависимости от вида ЕР, типа органа, условий выращивания и факторов окружающей среды [3].

Некоторые исследования с использованием метода ВЭЖХ продемонстрировали сохранение производных кофейной кислоты в высушенных ЭП. Выявлено, что цикловая кислота составляла 63% и 67%, соответственно, относительной площади пика для надземных частей. При использовании метода ВЭЖХ кофейная кислота не может быть обнаружена в сухих цветах. Напротив, содержание кофейной кислоты составляло 8–18% от измеренной относительной площади пика. Цикловая кислота (71,4%) является наиболее преобладающим производным кофейной кислоты в цветках, за ней следует кофейная кислота (23,2%).

Было выявлено, что эхинакозид оказывает множество фармакологически важных преимуществ для здоровья человека, особенно нейропротекторное и сердечно-сосудистое действие. Эхинакозит – производное кофейной кислоты, обнаруженное в цветках в концентрации 1,5%. Помимо указанных веществ, виды эхинацеи содержат флавоноиды, полиацетилены и алкалоиды.

Важными компонентами, выделенными из экстракта листьев эхинацеи пурпурной, являются филлоксантобины. Распад хлорофилла приводит к образованию этих природных тетрапиррольных соединений. Филлоксантобины были идентифицированы в листьях лиственных деревьев около 10 лет назад и в настоящее время считаются классом соединений с большим потенциалом биологической активности, который еще предстоит изучить. Однако до настоящего времени не было сообщений об выявлении филлоксантобинов в частях лекарственного растения, используемого в фармацевтических препаратах.

В ряде исследований с использованием газовой хроматографии / масс-спектрометрии было обнаружено, что β-фелландрен присутствует в корнях ЭР, но отсутствует во всех тканях *Echinacea pallida* Nutt. α-Мирцен был

выявлен в больших концентрациях в цветках, листьях и стеблях всех трех видов эхинацеи, но отсутствовал в корнях *Echinacea angustifolia* L. и *Echinacea purpurea* L. и был выявлен лишь в небольших концентрациях в корнях исследуемых видов. Ацетальдегид, диметилсульфид, камфен, гексаналь, α -пинен и все ткани растений содержат лимонен, независимо от вида. Диметилсульфид был идентифицирован в следовых количествах в листьях, стеблях и цветках всех видов; тем не менее, он был наиболее распространенным ингредиентом в корнях *Echinacea pallida* и, во-вторых, был наиболее распространенным компонентом в корнях *Echinacea angustifolia* L. и *Echinacea purpurea* L. [4].

Бутанол и пропанол, в частности, представляют собой альдегиды, составляющие 41–57% свободного пространства корневой ткани и 19–29% свободного пространства ткани листа и всего 6–14% свободного пространства между цветком и тканью стебля. Терпеноиды, такие как α -мирцен, β - и α -пинен, оцимен, камфен, терпенен и лимонен, составляют 82–91% свободного пространства стеблей и цветков, 46–58% свободного пространства ткани листа и 6–21% свободного пространства. Кроме того, обнаружено 14 углеводов, 12 спиртов, 7 сложных эфиров, 6 кетонов и 7 других химических веществ.

В другом исследовании мы идентифицировали соединения в н-гексановом экстракте эхинацеи пурпурной, такие как жирные кислоты, включающие 9,12-октадекадиеновую кислоту (линолевую кислоту), гексадекановую кислоту (пальмитиновую кислоту) и октадекановую кислоту (стеариновую кислоту), что составляет 25,8% экстракта, а за ним следуют длинноцепочечные углеводороды (14,6%) и стерины (13,9%).

ЭР также был подготовлен для использования в качестве местного лечения воспалений кожи и ран. Кроме того, продукты с эхинацеей лицензированы в Европе для лечения инфекций верхних дыхательных путей и заживления ран.

В современных фармакологических исследованиях были обнаружены многие биологические соединения ЭР, включая иммуномодулирующую, противовоспалительную, антиоксидантную, противовирусную и противогрибковую активность. В качестве потенциального терапевтического применения ЭР были упомянуты хронический артрит, рак, противомикробное действие, синдром стойкой усталости, ВИЧ-инфекция, ряд кожных заболеваний, ран и хронических инфекций органов малого таза. Препараты, содержащие ЭР, являются одними из самых продаваемых растительных препаратов в Европе и США. Согласно текущим исследованиям, добавление ЭР может снизить тяжесть и продолжительность острых инфекций дыхательных путей; однако не было установлено исследований по использованию эхинацеи для профилактики или лечения вирусной инфекции SARS-CoV.

Иммуномодулирующее действие видов эхинацеи представляет собой первостепенную проблему для исследований, особенно тех, которые связаны с инфекциями верхних дыхательных путей. Открытия, сделанные недавно, также показали, что некоторые стандартизированные препараты эхинацеи обладают сильным противовирусным, противогрибковым, противомикробным, противовоспалительным, антиоксидантным и психоактивным действием. Учитывая имеющиеся данные, препараты, полученные из эхинацеи, хорошо переносятся организмом человека. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для обеспечения качества и безопасности различных препаратов из рода *Echinacea* sp. Эхинацея может вызвать незначительные побочные эффекты; при этом следует учитывать, если пациент, получающий *Echinacea* sp. препараты имеет аллергию на *Ambrosia artemisiifolia* L. или другие виды семейства *Asteraceae*. *Echinacea* sp., как и многие другие растения *Asteraceae*, содержит фототоксичные полиацетиленовые соединения, которые можно инактивировать при минимальной обработке. Важно отметить, что во время консервации ферментативные процессы могут привести к разложению биологически активных веществ в результате длительного хранения от сбора до продажи, что приведет к изменению состава.

Заключение. В настоящее время количество лекарственных растений, подлежащих научным исследованиям, увеличивается. Известные лекарственные растения интенсивно изучаются с целью получения наиболее точных данных о химическом составе, фармакологическом действии и безопасности применения в терапии. Ряд исследователей обобщают наиболее важные компоненты, выявленные в эхинацее пурпурной, а также научно подтвержденные биологические и фармакологические эффекты. Можно утверждать, что большинство установленных эффектов являются общими для нескольких соединений, например, иммуномодулирующее, антиоксидантное или противомикробное действие.

За иммуностимулирующее действие видов или препаратов эхинацеи ответственны три направления: активация фагоцитоза, стимуляция фибробластов и усиление дыхательной активности – все они способствуют увеличению подвижности лейкоцитов. Исследования *in vivo* иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств эхинацеи пурпурной позволяют предположить, что введение растения в качестве медицинского препарата повышает врожденный иммунитет и усиливает способность иммунной системы бороться с патогенными инфекциями путем активации нейтрофилов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток.

Корни и надземная часть эхинацеи включают производные кофейной кислоты, алкамиды, кетоалкены, полисахариды и гликопротеины. Считается, что они отвечают за иммуностимулирующие и противовоспалительные свойства. В макрофагах после лечения экстрактом эхинацеи установлен фагоцитоз и продукция цитокинов (повышение фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина 1 (IL-1) и интерферона).

Выполненные исследования вида *Echinacea purpurea* (L.) выявили широкий спектр биологически активных соединений, что указывает на то, что это богатый источник фитохимических веществ, которые можно использовать для лечения ряда заболеваний. Антиоксиданты, иммуномодуляторы, противовоспалительные,

антибактериальные, противовирусные и антиостеопоротические свойства – это лишь некоторые из положительных биологических эффектов, которые указывают на то, насколько важен этот вид в экосистеме. Существуют различия в фитохимических, биологических и фармакологических свойствах экстрактов, полученных из разных источников.

Результаты исследований показывают, что меры по стандартизации необходимы для обеспечения не только безопасности и идентификации ботанических продуктов, но и их фармакологической эффективности. ЭП является источником биологически активных химических веществ, но изучена лишь небольшая часть его характеристик, и некоторые из них могут быть ценными терапевтическими инструментами. В будущем важно расширить исследования дерматологических эффектов. Существуют реальные шансы на разработку продуктов на основе ЭР, эффективных при различных распространенных дерматологических заболеваниях, обусловленных биологически активными соединениями. В то же время дальнейшие исследования по углубленному пониманию каннабиноми-метических свойств имеют большое значение для разработки новых фармацевтических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамцевич, Н.Ю., Закржевская, Е.И., Феськова, Е.В., Леонтьев, В.Н., Титок, В. В. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в листьях воробейника лекарственного (*Boraginaceae*) // Растительные ресурсы. -2022. -№ 1 -С. 100-108.
2. Harborne, J.B., Williams, C.A. Phytochemistry of the Genus Echinacea, Echinacea. CRC Press; Boca Raton, FL, USA, -2004. p. 71–88.
3. Attarzadeh, M., Balouchi, H., Rajaie, M., Dehnavi, M. M., Salehi, A. Improving growth and phenolic compounds of Echinacea purpurea root by integrating biological and chemical resources of phosphorus under water deficit stress. Ind. Crop. Prod. -2020. -154 p.
4. Bruni, R., Brighenti, V., Caesar, L.K., Bertelli, D., Cech, N.B., Pellati, F. Analytical methods for the study of bio-active compounds from medicinally used Echinacea species. J. Pharm. Biomed. Anal. -2018. -p. 443–477.

РЕКОНСТРУКЦИЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВОГО МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА

RECONSTRUCTION OF INDIVIDUALIZED EXTERNAL EXPOSURE DOSES USING A NEW METHODOLOGICAL APPROACH

Д. Б. Куликович^{1,2}, Н. Г. Власова^{1,3}, Ю. В. Висенберг¹, Б. К. Кузнецов¹
D. B. Kulikovich^{1,2}, N. G. Vlasova^{1,3}, Yu. V. Visenberg¹, B. K. Kuznetsov¹

¹Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
Гомель, Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
Минск, Беларусь

³Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»,
Гомель, Беларусь

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

³Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

В статье представлены результаты исследования по разработке нового методического подхода реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения, а также результаты сравнительного анализа реконструированных индивидуализированных доз внешнего облучения с таковыми, рассчитанными по инструкции по применению «Метод реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения включенных в Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий», утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь, рег. № 095-0914. Сравнительный анализ показал, что разработанный на основе статистической модели множественной линейной регрессии метод, учитывающий наряду с прямыми косвенные факторы дозоформирования, показал, что предложенный новый метод обеспечивает снижение ошибки оценки дозы внешнего облучения ~ в 4 раза.

The article presents the results of the research on the development of a new methodological approach to reconstructing individualized external exposure doses. Also presented are the results of a comparative analysis of reconstructed individualized external exposure doses using a new methodological approach with the instructions for

use adopted in the Republic of Belarus in 2014 «Method for reconstructing individualized accumulated radiation doses of persons included in the State Register who were exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident and other radiation accidents», reg. No. 095-0914. A comparative analysis showed that the developed method, based on a statistical model of multiple linear regression, makes it possible to take into account not only direct, but also indirect factors of dose formation, which ensures a reduction in dose estimation error by ~4 times.

Ключевые слова: индивидуализированная доза внешнего облучения; индивидуальный дозиметрический контроль; информативные фактор-признаки; группа профессиональной занятости, регрессионная модель.

Keywords: individualized external exposure dose; individual dosimetric control; informative factor-signs; occupational group, regression model.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-84-88>

Введение. Оценка индивидуальных/индивидуализированных доз облучения необходима для проведения радиационно-эпидемиологических исследований для установления зависимости «доза-эффект» и оценки радиационного риска. Безусловно, надёжная информация о дозах внешнего облучения населения может быть получена на основе инструментальных измерений (данных индивидуального дозиметрического контроля, далее – ИДК), однако, применение этого метода на территории, подвергшейся радиоактивному загрязнению, является довольно трудоёмкой задачей. В связи с этим, при недостатке или отсутствии данных ИДК, корректная оценка дозы внешнего облучения может быть выполнена на основании прогнозных оценок, полученных по соответствующим методическим документам (указаниям, инструкциям и т.д.), однако, существующие методы сверхконсервативны: в лучшем случае они позволяют рассчитать среднegrupповые (средневозрастные) дозы облучения, и, в связи с тем, что ведущим фактором дозоформирования является сам индивид, его социально обусловленное поведение [1–3] эти методы не соответствуют задачи индивидуализации доз.

Метод реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения (в части доз внешнего облучения) [4] более прогрессивен по отношению к предыдущим методам, при этом ошибка оценки достаточно высока, и в тоже время в нем не учтён «главный» косвенный фактор, оказывающий влияние на формирование индивидуальной дозы внешнего облучения – профессиональная занятость.

Вышеизложенное и определяет актуальность разработки адекватного методического подхода оценки индивидуализированных накопленных с момента аварии доз внешнего облучения.

Цель исследования – выполнить реконструкцию индивидуализированных доз внешнего облучения по новому методическому подходу и сравнить прогнозные оценки с данными ИДК. Провести сравнительный анализ предлагаемого метода с Инструкцией, применяемой в Республике Беларусь, на контрольной выборке из Базы данных ИДК.

Материалы и методы. Материалами явились данные об инструментально полученных индивидуальных дозах внешнего облучения более 35000 жителей Гомельской области (представительность обследованных лиц по гендерному признаку приблизительно одинаковая) методом ИДК («База данных индивидуального дозиметрического контроля жителей Гомельской области Беларуси», рег. свидетельство № 5871404082 от 10.06.2014); «База данных плотности загрязнения территории населённых пунктов Республики Беларусь радионуклидами цезия, стронция и плутония по состоянию на 1986 год», рег. свидетельство №58709000639 от 20.05.2009; Инструкция по применению «Метод реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения включённых в Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий», утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 12.12.2014 г., № 095-0914. Гомель. 2014.

ИДК был проведен методом термолюминесцентной дозиметрии (ТЛ-измерения) на основе А1 О (ТЛД-500) по метрологически аттестованной методике измерений индивидуальных доз сотрудниками Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, а также сотрудниками ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России за период 1988-1995 гг.

Реконструкция индивидуализированных доз внешнего облучения по новому методическому подходу осуществлялась по данным из выборки, сформированной из базы данных ИДК, не вошедших в исследовательскую выборку, на основе прогнозных оценок уравнений для групп профессиональной занятости [3], полученных методом множественной линейной регрессии [5]:

$$= K_{reduce_j} \cdot e^{(b_i + (\frac{\sigma}{37}) + [k_{2i} \cdot G] + [k_{3i} \cdot A])}, \quad (3)$$

где E_i^{ext} – индивидуализированная годовая доза внешнего облучения для i -ой группы профессиональной занятости, мЗв/год;

K_{reduce_j} – коэффициент снижения дозы внешнего облучения, отн.ед; σ – плотность загрязнения населённого пункта по ^{137}Cs , кБк/м², G – пол (0 – женщины; 1 – мужчины); A – возраст, лет; b – свободный член уравнения регрессии;

k_{1i} , k_{2i} , k_{3i} – коэффициенты уравнения множественной регрессии, соответствующие каждому объясняющему фактору.

Сравнение индивидуализированных доз внешнего облучения с данными ИДК осуществляли непараметрическим тестом Вилкоксона (W). Сила линейной корреляционной связи между двумя выборками определялась непараметрическим тестом Тау-Кендалла (τ). Доверительный интервал, реконструированных индивидуализированных доз внешнего облучения для групп профессиональной занятости, рассчитывали для t-распределения Стьюдента [95% ДИ: среднее – ($t_{0,05} \times \text{ст.ош.среднего}$); среднее + ($t_{0,05} \times \text{ст.ош.среднего}$)]. Уровень значимости принят равным 0,05.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием MS Excel и программного пакета для статистического анализа STATISTICA 12.0 (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждения. Для проведения верификации метода была сформирована контрольная выборка из данных ИДК, не вошедших в обучающую выборку, т.е. за период с 1993 по 1995 гг.

Был проведен расчёт индивидуализированных доз внешнего облучения для лиц, входящих в соответствующие группы профессиональной занятости.

Верификация метода для выбранных случайным образом индивидуальных доз внешнего облучения из контрольной выборки (рис. 1), показала, что модельные оценки и данные ИДК практически не различимы ($W=189,50$; $p=0,76$), ошибка оценки модели составила в среднем $\pm 11\%$ ($\tau = 0,9966$; $p<0,0001$).

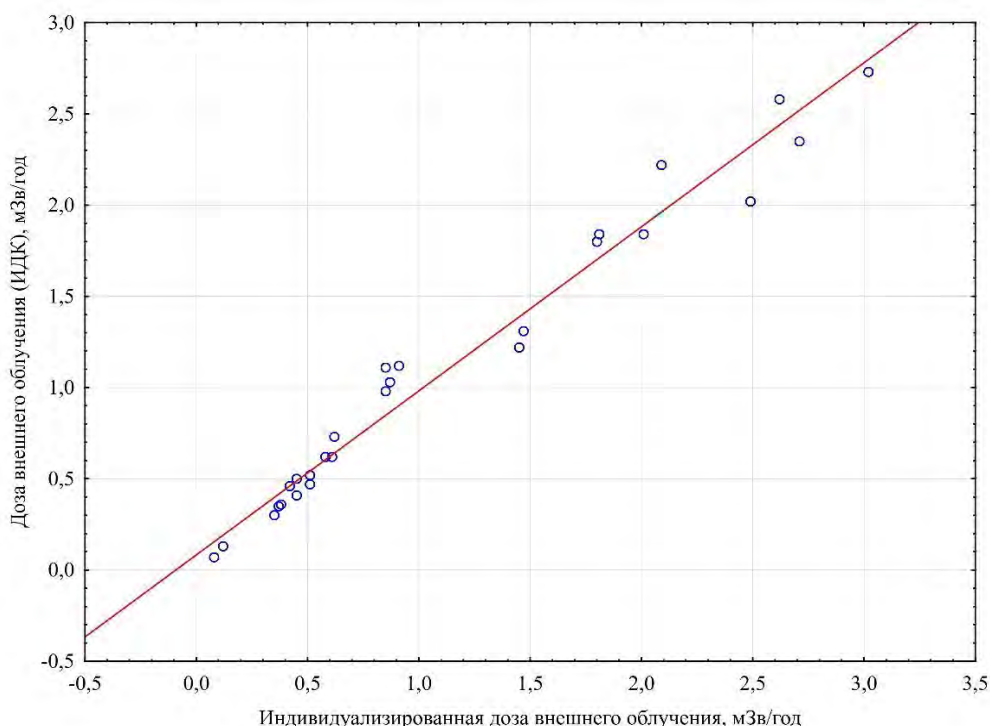


*Рисунок 1 – Сравнение прогнозных оценок метода с данными ИДК
(для выбранных случайным образом объектов из контрольной выборки)*

Аналогично, была проведена верификация модельных оценок индивидуализированной дозы внешнего облучения для каждой группы профессиональной занятости в отдельности. Сравнительный анализ модельных индивидуализированных доз внешнего облучения для групп профессиональной занятости с данными ИДК также показал, что между ними отсутствуют статистически значимые различия ($W=9,00$; $p=0,75$), сильная корреляционная связь ($\tau = 0,9989$; $p<0,005$), при этом ошибка оценки метода, как и ожидалось, снизилась до $\pm 5\%$ (рис. 2).

Для оценки преимущества разработанного метода перед существующей методикой, принятой в 2014г. в Республике Беларусь [4], был проведен сравнительный анализ реконструированных доз внешнего облучения по двум методам с данными ИДК (рис. 3).

Сравнительный анализ методов оценки индивидуализированных доз внешнего облучения с данными ИДК, выбранных случайным образом из контрольной выборки, показал статистически значимые различия между данными, рассчитанными по предложенной модели и действующей методике [4] ($W=73$; $p=0,0018$), при этом наблюдается сильная корреляционная связь рассчитанных доз по разработанной модели с данными ИДК ($\tau=0,93$; $p<0,0001$), а между дозами, рассчитанными по методике 2014 года, и данными ИДК корреляционная связь – слабее ($\tau=0,48$; $p<0,001$). Ошибка оценки разработанной модели составила $\sim$ в среднем 11%, а ошибка методики, применяемой в Республике Беларусь $\sim 40\%$.

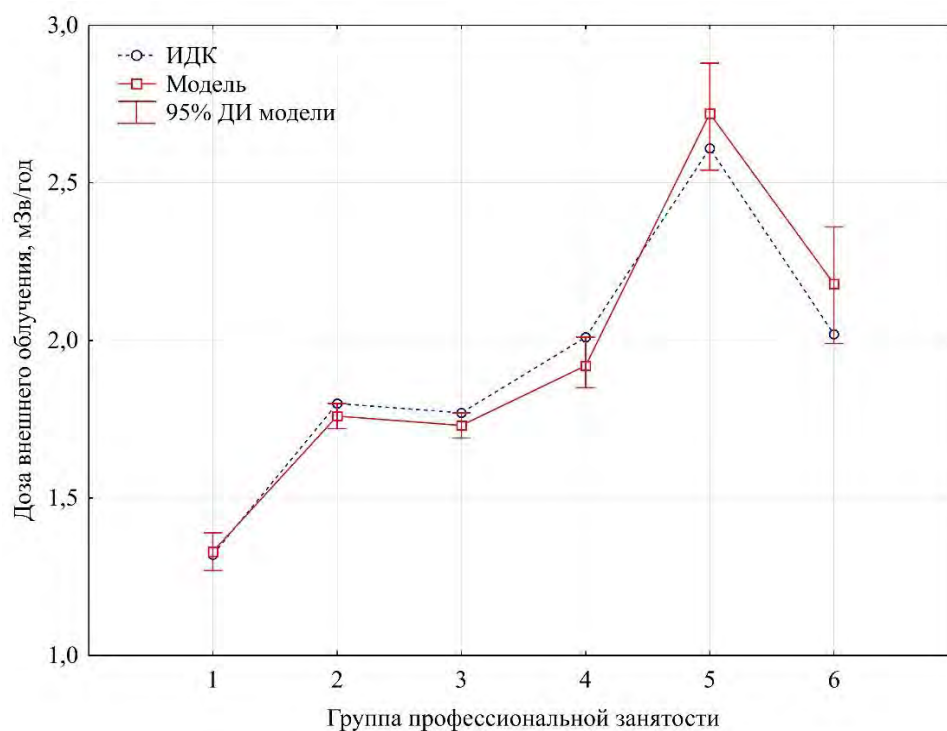


Рисунок 2 – Сравнение прогнозных оценок метода с данными ИДК (для групп профессиональной занятости)

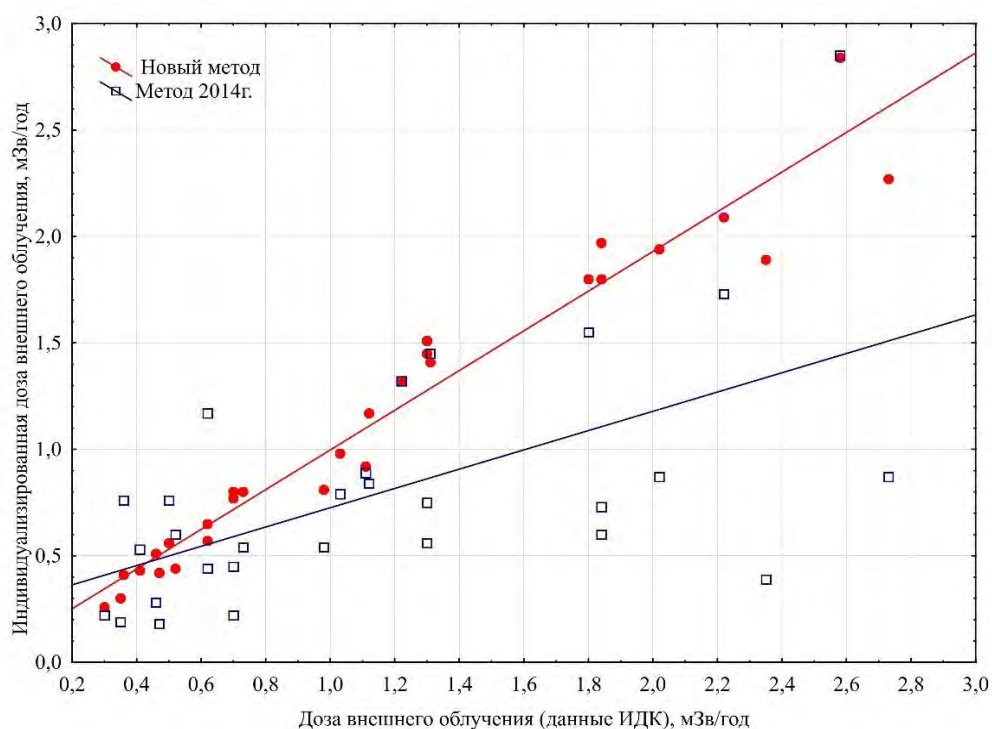


Рисунок 3 – Сравнительный анализ полученных доз внешнего облучения обоими методами с данными ИДК

Закключение. В ходе исследования было установлено, что между данными, рассчитанными по предложенному методу и действующей методике, наблюдаются статистически значимые различия, при этом между рассчитанными дозами по разработанному методу и данными ИДК наблюдается сильная корреляционная связь, а между дозами, рассчитанными по методике 2014 года, и данными ИДК корреляционная связь – слабее. Ошибка оценки предлагаемого нового метода ~ в 4 раза ниже, чем таковая в методике, применяемой в Республике Беларусь.

Разработанный метод не противоречит методическому подходу реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения, применяемому в Республике Беларусь, но при этом позволяет учесть косвенный фактор,

оказывающий влияние на формирование дозы внешнего облучения – профессиональную занятость, что при этом позволяет снизить ошибку оценки.

Предлагаемый метод может быть использован при недостатке или отсутствии данных индивидуального дозиметрического контроля, который позволит проводить оценку индивидуализированных доз внешнего облучения за любой календарный год у лиц, проживающих на загрязнённой радионуклидами территории, учитывая их социальный и демографический статус, с высокой степенью точности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Skryabin A.M., Savkin M.N., Grinev M., Robinson C.A., Prosser S.L., Jones K.A., et al. Distribution of doses received in rural areas affected by the Chernobyl accident / A. M. Skryabin ... [et al.] - Didcot : National Radiological Protection Board, 1995. - 52 p.
2. Golikov V.Yu., Balonov M.I., Jacob P. External Exposure of the Population Living in Areas of Russia Contaminated due to the Chernobyl Accident // Biophysics. 2002. Vol. 41, No 10. P. 185-193. DOI: 10.1007/s00411-002-0167-2
3. Куликович Д.Б., Власова Н.Г. Выявление однородных по дозе внешнего облучения групп жителей загрязнённых территорий по совокупности информативных фактор-признаков // Проблемы здоровья и экологии. 2023. Т. 20, № 1. С. 123-130. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-15>.
4. Метод реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения включённых в Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий. Инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 12.12.2014 г., № 095-0914. Гомель. 2014. <http://med.by/methods/book.php?book=2048>
5. Куликович, ДБ. Статистическая модель оценки индивидуализированных доз внешнего облучения / Ильинские чтения 2023: Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов (Москва, 15–16 марта 2023 года.. – М.: Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бунаряева, 2023. – С. 32-34.

СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СОЧЕТАННОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА РОСТ ПШЕНИЦЫ ОЗИМОЙ

STIMULATING EFFECT OF LASER RADIATION AND THE MAGNETIC FIELD ON THE GROWTH OF WINTER WHEAT

А. Д. Векша, В. А. Кравченко, А. Н. Батян

A. D. Veksha, V. A. Kravchenko, A. N. Batian

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
Mr.Pasha0308@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus
Mr.Pasha0308@gmail.com*

Обнаружено, что у семян, облучённых в течение 2мин. в домашних условиях, всхожесть превосходит контроль на 57% и рост на 10%. Установлено, что полевых условиях семена, облучённые 30сек., взошли на 26% больше контроля и на рост на 16%.

It was found that seeds irradiated for 2min. in home conditions, germination exceeded the control by 57% and growth by 10%. It was found that in field conditions, seeds irradiated for 30sec. germinated 26% more than the control and 16% higher growth.

Keywords: laser, laser radiation, mutation, photosynthesis.

Ключевые слова: лазер, лазерное излучение, мутация, фотосинтез.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-88-91>

Считается установленным фактом стимулирующее влияние света лазера на многие физиологические процессы как в организмах человека и животных, так и у растений. При этом механизмы действия лазерного излучения на живые организмы исследуются достаточно интенсивно. Определены ключевые структуры и реакции в клетках и клеточных органеллах, в которых могут формироваться ответы на действие лазерного излучения.

В то же время работы по изучению влияния лазерного излучения на растительные объекты носят прикладной характер. Они посвящены практическому применению света лазера для стимуляции процессов роста и развития, увеличения всхожести и энергии прорастания семян и, в конечном итоге, для увеличения урожайности культурных растений.

Изучение биологического действия лазерного излучения на растения может представлять интерес не только для выявления механизмов его реализации, но и для исследования фундаментальных закономерностей действия света на растительные организмы. Согласно научным данным, результатом облучения растительной ткани светом лазера может быть, как стимуляция различных процессов, так и отсутствие ответа на воздействие, а в некоторых случаях, и ингибирование изучаемого процесса.

Цель работы - оценить влияния низкоинтенсивного сочетанного лазерного излучения на процессы роста пшеницы озимой.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить воздействие низкоинтенсивного сочетанного лазерного излучения на рост пшеницы озимой в домашних условиях.
2. Выявить влияния низкоинтенсивного сочетанного лазерного излучения на рост пшеницы озимой в полевых условиях.

Материалом исследования служили облученные семена пшеницы озимой (*Triticum aestivum* L.). Семена были разделены на 5 групп по 50 семян для домашних условий и условий открытого грунта соответственно, каждая группа получила разную излучения при разном времени облучения: постоянное лазерное излучение (650 нм) красного спектра мощностью 5 мВт; импульсное (12500 Гц); инфракрасное (850 нм); лазерное излучение мощностью 5 мВт; магнитное поле от 5 до 50 мТл при времени облучения: 30 сек., 1 мин., 1:30 мин., 2 мин. Так же была выделена контрольная группа, которая не подверглась облучению. Семена пшеницы облучались аппаратом квантовой терапии «Витязь» (РБ).

Первый опыт проводился в летний период в течение 13 суток в комнатных условиях (с 06.06. 2022 г. по 18.06.2022 г.). Сухие семена перед посевом облучались дозой 1,2 Дж. Результаты измерений длины, количества и массы проростков представлены далее.

Таблица 1

Количество проросших семян в зависимости от времени облучения (шт)

Дата	Время облучения				
	30 с	1 мин	1,30 мин	2 мин	контроль
09.июнь	24	41	42	50	27
10.июнь	42	42	44	50	31
11.июнь	42	42	44	50	35
12-18.июнь	42	43	44	50	36

В таблице 1 показано, что все облученные семена проросли в большем количестве, облученных семян проросло в среднем 44 штуки, что на 24,0% больше контроля.

Особенно выделяются группа, подвергшаяся облучению в течение 2 минут и в которой проросли сразу все 50 семян, что в среднем на 57,0% больше контроля. А также выделяется первый и второй день прорастания семян при облучении в течении 30 секунд. В первый день выросло примерно такое же количество семян, как и в контроле, но на второй день, число проросших семян увеличилось на 75,0%.

В таблице 2 представлены данные по длине пшеницы по дням к времени облучения в комнатных условиях..

Таблица 2

Длина проросших семян по отношению к времени облучения (см)

Дата	Время облучения				
	30с	1мин	1,30 мин	2мин	контроль
10.июн	3,0	3,5	3,5	4,0	3,5
11.июн	8,0	9,0	9,5	9,0	8,0
12.июн	12,0	13,5	13,5	13,5	12,0
13.июн	17,0	17,0	17,5	17,5	16,0
14.июн	18,5	19,0	20,0	20,0	18,0
15.июн	19,5	20,0	21,0	21,0	19,0
16.июн	20,0	21,0	21,0	21,5	20,5
17.июн	22,0	24,0	25,0	26,0	23,0
18.июн	24,0	27,0	27,0	30,0	29,0

В среднем облученная пшеница выросла на несколько процентов больше, по сравнению с контролем, но больший эффект виден при облучении в течении 1,30 и 2 минут. При 2 минутном облучении имеются самые большие различия в сравнении с контролем, в среднем на 11% больше, чем контроль.

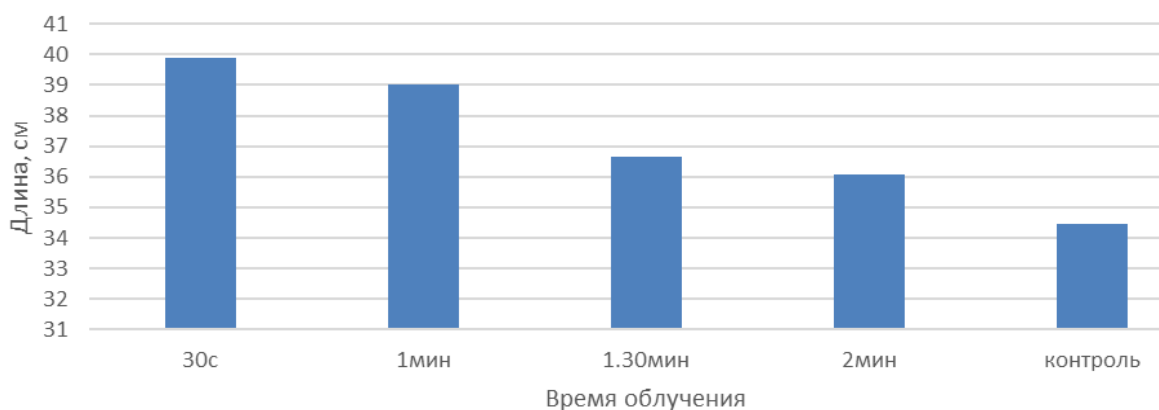


Рисунок 1 – Средняя длина пшеницы к времени облучения различными дозами

По данным из рисунка 1 мы наблюдаем, что наибольшее различия имеют образцы облученные 30 сек. и 1 мин. будучи больше контроля на 16,0 % и 13,0 % соответственно. В свою очередь оставшиеся два образца, не так сильно выделяются, но все равно имеют длину больше контроля.

Второй опыт проводился в полевых условиях (с 10.07.2022 до 20.08.2022). После сбора образцов они были подсчитаны и измерены на месте произрастания. Полученные данные представлены на рисунке 2.

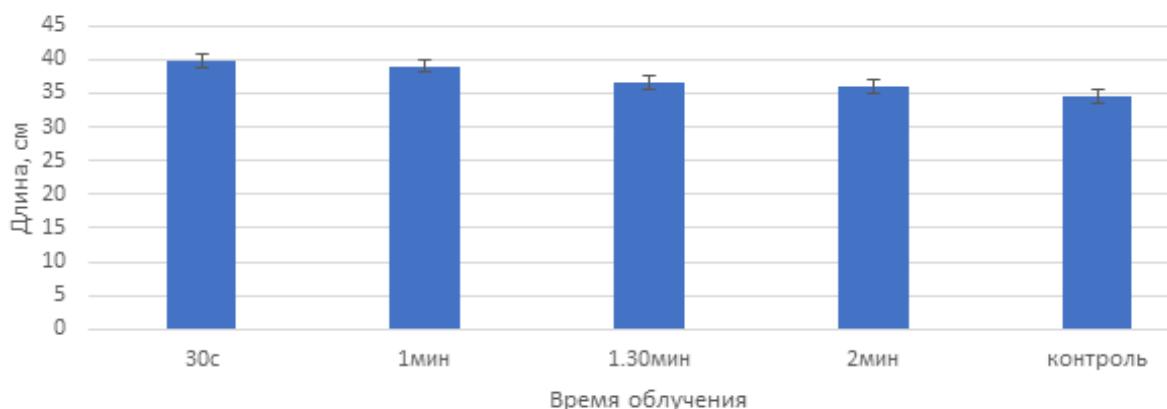


Рисунок 2 – Количество проросших семян при облучении различными дозами

Представленные на рисунке 2 результаты показывают, что наибольшее количество проростков, как и длина, наблюдается у группы, которая облучалась в течение 30 секунд, а именно на 26,0% больше контроля. Группы 1 мин. и 2 мин. показали среднее значение, 10% и 6,0 %, но группа 1,30 мин. оказалась даже меньше контрольной, на 10,0 %.

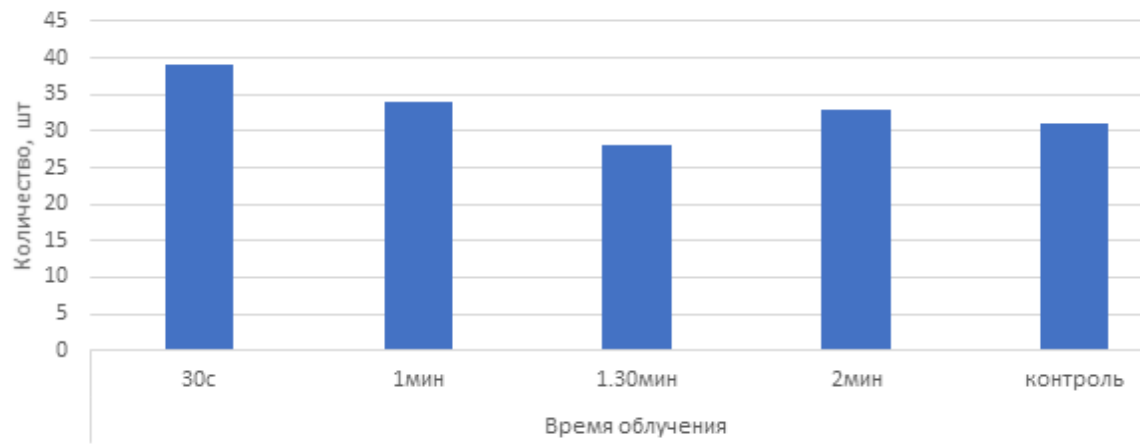


Рисунок 3 – Количество проросших семян в зависимости от времени облучения

Анализируя рисунок 3, мы видим, что наибольшее количество проростков, как и длина, наблюдается у группы, которая облучалась в течение 30 сек., а именно на 26,0% больше контроля. Группы 1 мин. и 2 мин. показали среднее значение, 10,0% и 6,0%, но группа 1,30 мин. оказалась даже меньше контрольной, на 10,0%.

Результаты экспериментов позволяют сделать следующие выводы:

В среднем всхожесть облученных семян, в комнатных условия, была на 35,0% больше, чем у контроля. Всхожесть у семян, в комнатных условия, облучавшаяся в течение 2 мин., превосходит контроль на 57,0%. Облучение увеличивало темп роста семян, в комнатных условия, на 5,0% по сравнению с не облученным контролем. Облучение в течении 2 мин., стимулировало рост семян, в комнатных условия, на 10,0%. В полевых условиях всхожесть, облученных семян в течении 30 сек. и 1 мин., увеличивалась на 26,0% и 10,0% соответственно. В полевых условиях длина проростков, облученных в течение 30 сек. и 1 мин., увеличивалась на 16,0% и 13,0% соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. D. Veksha, V. A. Kravchenko Stimulating effect of laser radiation on the growth of winter wheat (*Triticum aestivum* L.) // Actual environmental problems : proc. of the XIII Intern. scientific conf. of young scientists, graduates, master and PhD students, Minsk, November, 30 – December 1, 2023 / Intern. Sakharov environmental inst. of Belarusian State Univ.– Minsk, 2023. – 201p. -P. 127.
2. Ботаника : учебное пособие /И.Э. Бученков, А.Г. Чернецкая, В.А. Кравченко.-Минск : Народная асвета, 2023. -220 с.
3. Молекулярная и клеточная радиационная биология: учебное пособие/А.Н. Батян, И.Э. Бученков, Н.Г. Власова, Н.В. Герасимович, В.А. Кравченко, С.Б. Мельнов, И.В. Пухтеева.-Минск: Вышэйшая школа, 2021.-238с.
4. Стимулирующий эффект лазерного излучения на начальные этапы онтогенеза пшеницы озимой / А. Н. Батян., В. А. Кравченко, А. П. Ключев, В. В. Литвяк, И. М. Почицкая // Экологический вестник – 2017. – № 2 (40). – С. 123–129.
5. Радиационные эффекты на различных уровнях организации биологических систем: монография: / А.Н. Батян [и др.] – Минск: ИВЦ Минфина, 2024.-200 с.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ НА НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ ОНТОГЕНЕЗА ГРЕЧИХИ ПОСЕВНОЙ THE EFFECT OF GAMMA RADIATION ON THE INITIAL STAGES OF ONTOGENESIS OF BUCKWHEAT

**А. П. Платонова¹, В. А. Кравченко¹,
А. Н. Батян¹, Э. И. Поволанский², В. С. Фатеев²
A. P. Platonova¹, V. A. Kravchenko¹, A. N. Batyan¹, E. I. Povolansky², V. S. Fateev²**

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
jokmoking@gmail.com

²Государственное научное учреждение «Объединенный институт энергетических и ядерных исследований – Сосны» Национальной академии наук Беларуси.

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

²State scientific institution “Joint Institute for Energy and Nuclear Research - Sosny” The National Academy of Sciences of Belarus

Обнаружено, что у семян, облученных дозой 0.1 Гр проросло на 3% больше в контролируемых условиях, однако в открытых условиях проросшее количество снизилось на 26%. При дозе облучения в 0,5 Гр в открытых условиях количество проросших семян снизилось на 58%.

It was found that seeds irradiated with a dose of 0.1 Gy germinated by 3% more under controlled conditions, but in open conditions the germinated amount decreased by 26%. With an irradiation dose of 0.5 G in open conditions, the number of germinated seeds decreased by 58%.

Ключевые слова: гамма-излучение, онтогенез, всхожесть семян, длина и масса проростков.

Keywords: gamma radiation, ontogenesis, seed germination, length and weight of seedlings.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-91-94>

Ионизирующее излучение, включая гамма-излучение, может оказывать различное воздействие на растения. В то время как высокие уровни воздействия гамма-излучения могут нанести серьезный ущерб растениям, включая гибель клеток и генетические мутации, более низкие уровни радиации могут стимулировать рост и повышать устойчивость растений к экологическим факторам.

Несмотря на потенциальные риски, связанные с ионизирующим излучением, было показано, что растения относительно устойчивы к радиационному воздействию. Такая устойчивость имеет важные последствия как для сельскохозяйственной промышленности, так и для усилий по сохранению окружающей среды.

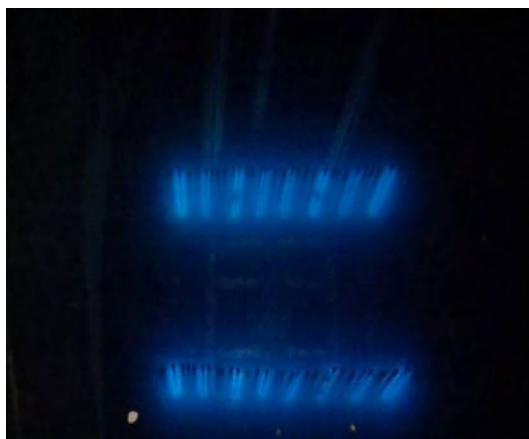
Выявление стимулирующего воздействия малых доз ионизирующих излучений на биологические объекты является одним из важных теоретических и прикладных направлений радиобиологии. Несмотря на многочисленные результаты, полученные в этой области в 20 веке, исследования не утратили своей актуальности и на сегодняшний день, так как за прошедшее время изменился набор районированных сортов и культур, что требует проведения дополнительных исследований по выявлению параметров облучения семян.

Информация об эффектах ионизирующей радиации у растений и животных является основой для нормирования экологического воздействия на окружающую среду. Определение уровня допустимого воздействия на биосферу подразумевает обеспечение безопасности не только для человека, но и для отдельных представителей биоты [1-5].

Материалом исследования служили облученные семена гречихи посевной (*Fagopyrum esculentum*). Семена были разделены на 6 групп по 100 и 50 семян для домашних условий и условий открытого грунта соответственно, причем каждая группа получила разную дозу гамма-излучения: 0,1 Гр, 0,5 Гр, 1 Гр, 5 Гр (мощность = 1 Гр/ч), 10 Гр (мощность = 1 Гр/ч). Так же была выделена контрольная группа, которая не подверглась облучению. Облучение проводилось в Государственном научном учреждении «Объединенный институт энергетических и ядерных исследований – Сосны» на универсальной гамма-установке «УГУ-420» (изотоп Co-60).



Универсальная гамма-установка
«УГУ-420»



Облучатель гамма-установки
с источниками Co-60

Проращивание проводилось в пластмассовых контейнерах на почвенном субстрате. В качестве почвы использовался почвогрунт универсальный «Народный выбор». Состав почвы: торф, биогумус, песок, минеральные раскисляющие добавки, азотные, комплексные и микрогранулированные удобрения с микроэлементами. Представленные данные (рисунок 1) описывают влияние различных доз облучения на массу растений гречихи. Масса растений выражена в процентах от контроля, который представляет собой растения, выращенные из не облученных семян в тех же условиях.

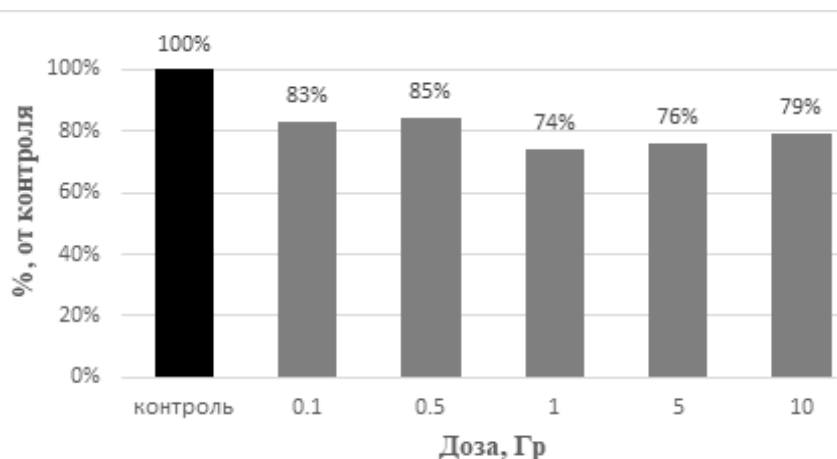


Рисунок 1 – Зависимость веса растения гречихи от дозы облучения в комнатных условиях

Результаты показывают, что масса растений уменьшалась по мере увеличения дозы облучения. Более высокие дозы, такие как 5 и 10 Гр оказали более угнетающее действие на массу растений и снизили ее до 76,0 % и 79,0 % от контроля соответственно. Масса растений, подвергшихся воздействию дозы в 0,5 Гр, показала незначительное уменьшение, составив 85,0 % по сравнению с контролем.

Также проводились измерения длины проростков растений, для определения влияния диапазона доз.

Полученные данные показывают влияние различных доз облучения на среднюю длину проростков гречихи. Сравнительный анализ показал, что влияние радиации на длину проростков варьируется в зависимости от введенной дозы (таблица 1).

Таблица 1

Длина проростков (см), выращенных в комнатных условиях в зависимости от дозы облучения

Дата	Контроль	Доза, Гр				
		0,1 Гр	0,5 Гр	1 Гр	5 Гр	10 Гр
28.06.2022	5,3	4,1	3,7	4,3	2,6	3,2
29.06.2022	7,4	6,7	7,3	7,0	5,3	4,5
30.06.2022	8,8	9,3	8,3	8,8	6,3	6,6
01.07.2022	10,5	10,3	10,5	10,0	7,1	7,3
02.07.2022	12,0	12,5	11,1	12,0	7,8	7,9
03.07.2022	14,0	13,5	11,5	13,0	9,0	9,2
04.07.2022	14,0	14,5	12,0	14,0	10,0	10,0

При низкой дозе облучения в 0,1 Гр средняя длина стебля гречихи увеличилась на 4,0 % по сравнению с контрольной группой. При увеличении дозы до 0,5 Гр средняя длина уменьшилась до 86,0 % по сравнению с контрольной группой, что указывает на то, что радиация оказала негативное влияние на рост стебля.

Однако, при дозе 1 Гр средняя длина стебля вернулась к 100% от контрольной группы. При более высоких дозах 5 и 10 Гр произошло угнетение роста до 87,0 % и 71,0 % от контрольной группы соответственно, что указывает на то, что негативное влияние радиации на длину стебля более выражено при более высоких дозах.

Исходя из представленных данных на рисунке 2, можно сделать вывод, что влияние дозы облучения на длину проростков растений гречихи не является однозначным.

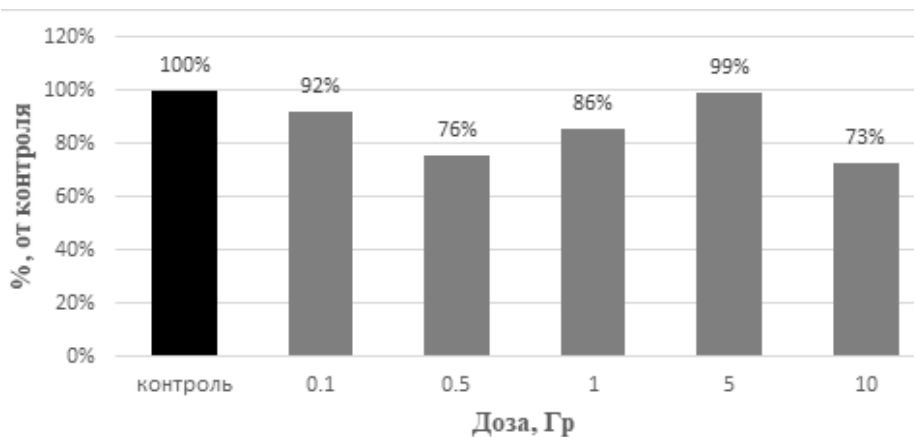


Рисунок 2 – Воздействие облучения на прирост гречихи облучения в условиях открытого грунта

Хотя длина проростков имела тенденцию к уменьшению при более высоких дозах облучения, в данных наблюдались некоторые изменения. Например, дозы 0,1 Гр и 5 Гр приводили к более длинным проросткам, чем у семян, облученных другими дозами.

Так, при дозе облучения 0,1 Гр длина проростков растений гречихи составила 92,0 %, что по сравнению с контрольной группой указывает на незначительный угнетающий эффект. Такой же эффект наблюдается и при облучении дозой 5 Гр, и составляет 99,0 %.

При дозе облучения 0,5 Гр длина проростков уменьшилась до 76,0 % по сравнению с контрольной группой, что указывает на негативное влияние на рост.

Результаты показывают (рисунок 3), что в условиях закрытого грунта, с увеличением дозы облучения, количество проросших семян уменьшалось.

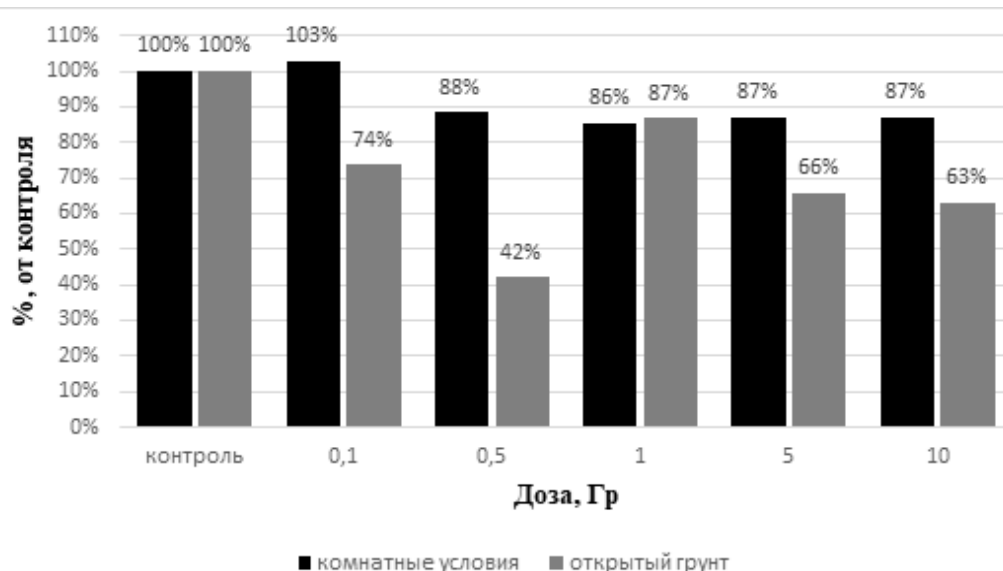


Рисунок 3 – Сравнение зависимости количества проросших семян гречихи от дозы облучения в комнатных условиях и в открытом грунте

Эта тенденция наблюдалась при дозах 0,5 Гр и выше. Однако, при дозе 0,1 Гр наблюдалась стимуляция роста на 3,0%, в открытом грунте.

Обнаружена различная тенденция роста облученных семян в закрытых и открытых условиях. В закрытых условиях при дозах от 0,5 Гр до 10 Гр всхожесть уменьшилась на 13,0 %. В открытых условиях эффект облучения при этих же дозах привел к уменьшению всхожести на 37,0 % (рисунок 3).

Таким образом, полученные результаты показывают, что в комнатных условиях, с увеличением дозы облучения, количество проросших семян уменьшалось. Эта тенденция наблюдалась при дозах 0,5 Гр и выше. Однако, при дозе 0,1 Гр наблюдалась стимуляция роста на 3,0% в открытом грунте. Представленные данные указывают на то, что влияние дозы облучения на всхожесть семян неодинаково для всех доз. В условиях открытого грунта наблюдался самый высокий процент всхожести семян, облученных дозой 1 Гр (87,0 %), относительно групп семян, облученными другими дозами. Однако, по сравнению с контролем все представленные дозы оказали угнетающий эффект. На результаты могут влиять факторы окружающей среды, такие как температура, влажность и характеристики почвы. Обнаружена различная тенденция роста облученных семян в комнатных и полевых условиях. В домашних условиях при дозах от 0,5 Гр до 10 Гр всхожесть уменьшилась на 13,0 %. В полевых условиях эффект облучения при этих же дозах привел к уменьшению всхожести на 37,0%.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. P. Platonova V. A. Kravchenko The effect of gamma radiation on the initial stages of the ontogenesis of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* L.) // Actual environmental problems : proc. of the XIII Intern. scientific conf. of young scientists, graduates, master and PhD students, Minsk, November, 30 – December 1, 2023 / Intern. Sakharov environmental inst. of Belarusian State Univ.– Minsk, 2023. – 201p. -P. 30-31.
2. Радиационные эффекты на различных уровнях организации биологических систем: монография: / А.Н. Батян [и др.] – Минск: ИВЦ Минфина, 2024.-200 с.
3. Kravchenko, V. Evaluation of the State of Plants Exposed to Radiation in Belarus / V. Kravchenko, V. Gaponenko, V. Matsko // Proceedings fifth international symposium and exhibition on environmental contamination in Central and Eastern Europe (Prague, 12–14 Sept. 2000) / Inst. for Intern. Coop. Environmental Research Florida State Univ. – Prague, 2000. – P. 109.
4. Заболотный, А. И. Предпосевное γ - облучение семян и обработка растений 24 – эпибрассинолидом как факторы повышения устойчивости люпина к избытку свинца в почве / А. И. Заболотный, Т. А. Будкевич, В. А. Кравченко // Материалы Международной конференции «Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды», Сыктывкар, 28 сент. – 1 окт. 2009 г. / Рос. акад. наук [и др. ; редкол.: А. И. Таскаев (отв. ред.) и др.]. – Сыктывкар, 2009. – С. 314–316.
5. Кравченко, В. А. Воздействие внешнего облучения на биохимические характеристики растений / В. А. Кравченко // Современные проблемы естествознания : сб. науч. ст. / М-во образования Респ. Беларусь, Белорус. пед. гос. ун-т им. М. Танка. – Минск, 2001. – С. 33–37.

**ECOLOGICAL METHOD FOR MODULATION OF WINTER WHEAT
(*Triticum Aestivum* L.) ONTOGENESIS**
**ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ СПОСОБ МОДУЛЯЦИИ ОНТОГЕНЕЗА ПШЕНИЦЫ ОЗИМОЙ
(*Triticum Aestivum* L.)**

M. S. Oev, V. A. Kravchenko, A. N. Batyan
М. С. Оев, В. А. Кравченко, А. Н. Батян

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
mehvarshoh.oev@yandex.ru*

The effect of infrared irradiation on the dynamics of growth, germination and basic biometric indicators of winter wheat has been revealed. During the experiment, an assessment was given to the experimental groups irradiated with doses of 0.45, 0.6, 0.9, 1.8, 2.7, 3.6, 4.5, 5.4, 6.6 J. To assess the proliferation activity of meristematic tissue, the mitotic index was calculated, and statistical processing of the data obtained was performed. Certain regularities have been revealed between the radiation dose and the corresponding biological effect at the stage of the initial tillering of winter wheat.

Обнаружен эффект сочетанного лазерного облучения семян пшеницы озимой на динамику роста, всхожесть и основные биометрические показатели пшеницы озимой. В ходе эксперимента дана оценка опытным группам, облученным дозами в 0,45; 0,6; 0,9; 1,8; 2,7; 3,6; 4,5; 5,4; 6,6 Дж. Для оценки активности пролиферации меристемной ткани был подсчитан митотический индекс, а также произведена статистическая обработка полученных данных. Выявлены определенные закономерности между дозой облучения и соответствующим биологическим эффектом на этапе начального кушения пшеницы озимой.

Keywords: infrared irradiation; mitotic index; germination; germination energy; dry and wet mass; phytomass increase.

Ключевые слова: инфракрасное облучение; митотический индекс; всхожесть; энергия прорастания; сухая и влажная масса; прирост фитомассы.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-95-97>

Studying the influence and mechanism of action of combined laser irradiation on plant crops is a pressing problem of modern radiobiology. Literary sources indicate that IR irradiation can be used in the technology of pulsed energy-saving drying [1], to increase the light germination of seeds [4], as a means of combating diseases of horticultural crops [2], as a component of environmentally friendly pre-sowing treatment [3]. Literary sources mention that irradiation of the seeds of this crop contributed to better control of germination, lower incidence of fungal and viral infections, and changes in the content of macroelements in the phytomass. It has been established that coherent light is a universal factor that allows one to obtain greater biomass, growth rate, and also stabilizes adaptation and repair processes [5].

The purpose of the work was to study the dependence of growth processes on the dose of combined laser irradiation. Winter wheat seeds were chosen as the object of study.

The Vityaz quantum therapy apparatus (RB) was used to irradiate the seeds. The seeds were placed at the bottom of an aluminum container with an area of $\approx 1 \text{ cm}^2$. The radiation power was 10 mJ/s at a distance of 1 cm from the seeds. The irradiation wavelength was 620-700 nm. The control group was not exposed to radiation. Seed germination in the first week was carried out in Petri dishes at room temperature and sufficient lighting, after which the seedlings were transplanted into plastic containers on nutritious soil (fig 1).



Figure 1 – Seeds germinating in early stages

After germination of the seeds to the early tillering stage, the plants were removed from the soil, thoroughly cleaned, after which the wet mass was weighed and the lengths of above-ground shoots were measured. Next, after drying at 65°, the dry mass was re-cleaned and weighed.

The experiment was carried out in two stages. At the first stage, the effect of infrared irradiation was assessed in the range from 0.9 to 6.3 J, respectively. The experiment was carried out with one control and 7 experimental groups, each of which consisted of 20 seeds. The germination capacity of seeds and their germination energy were calculated. Next, the dry and wet mass was weighed, each seedling was measured, and the total and average length of the seedlings in the control and experimental groups was calculated.

Representativeness errors were determined for mitotic index values. Representativeness errors were calculated using the formula:

$$m = + - \sqrt{\frac{P*(100-P)}{n-1}},$$

where m – average error of the indicator, p – indicator (%), n – number of observations

The m value for the control group was ± 0.145 , for 0.45 J – ± 0.143 , for 0.6 J – ± 0.172 , for 0.9 J – ± 0.157 , for 1.8 J – ± 0.142 , for 2.7 J – ± 0.142 , for 3.2 J – ± 0.139 .

To determine the presence or absence of mutagenic effects of infrared irradiation, as well as to assess the activity of cell proliferation, the mitotic index was calculated for each of the study groups.

The experimental results were processed using Student's test ($p < 0.05$).

In the course of the work, the growth of wheat in the experimental groups was established. Patterns of the effect of infrared irradiation on growth processes were established.

Table 1 presents the values of germination and germination energy of seeds in the studied groups; the peak of germination occurs in the group irradiated with 0.9 J, the peak of germination energy - in the group irradiated with 1.8 J. With increasing irradiation energy, both indicators decrease. In the group irradiated with 6.3 J, germination and germination energy were 73.3 and 53.3%, respectively.

Table 1

Indicators of germination energy and germination in the studied groups

Group	Control	0,9 J	1,8 J	2,7 J	3,6 J	4,5 J	5,4 J	6,3 J	σ
Germination, %	80	93,3	93,3	80	80	80	73,3	73,3	7,762
Germination-energy, %	66,67	66,67	80	66,67	60	60	60	53.3	7,412

From table 2 it can be seen that the total lengths of seedlings are greatest in the groups irradiated with 0.9 and 1.8 J; the maximum values of dry and wet masses occur in groups irradiated with 0.9 and 3.6 J.

Table 2

Biometric indicators of winter wheat seedlings depending on the irradiation dose

Group	Total length of seedlings in a group, mm	Average length of seedlings in a group, mm	Wet weight, g	Dry weight, g
Control	1930	160,83	1,914	0,367
0,9 J	2335	166,78	3,251	0,536
1,8 J	2252	168,85	2,613	0,449
2,7 J	2069	172,41	2,5	0,412
3,6 J	1212	193,5	2,87	0,432
4,5 J	1893	157,75	2,618	0,503
5,4 J	1699	154,45	2,543	0,432
6,3 J	1071	107,1	1,717	0,444

Since a visible effect was obtained, it was decided to conduct the second part of the experiment using doses of 0.45 and 0.6 J - it was hypothesized that the low-dose region could be informative. On the other hand, it was decided to abandon irradiation of 4.5 J or more, because the lengths of seedlings at these doses dropped below the control ones. In the second part of the experiment, it was decided to take measurements exclusively of the above-ground parts of the shoots. Table 3 shows the values of germination, germination energy, total and average lengths of seedlings, dry and wet weight; The standard deviation for each of the parameters is also given there. 55 seeds were selected for each experimental group.

Table 3 presents the main data obtained during the second part of the experiment. It is worth noting that the group irradiated with 0.9 J demonstrates the best performance in such parameters as dry and wet mass, total and average length of seedlings in the group, and germination energy. However, the germination of seeds of this group is lower than that of the control group, at the level of the group irradiated with 2.7 J. In general, in the considered biometric indicators, a wave-

like effect is observed, however, in the group irradiated with 3.6 J, despite another increase in the length of the seedlings, wet and dry mass falls below control values.

Table 3

Basic biometric indicators of above-ground shoots of winter wheat

Group	Germination, %	Germination energy, %	Total length of seedlings in a group, mm	Average length of seedlings in a group, mm	Wet weight, g	Dry weight, g
Control	90,9	72,72	8236	161,49	4,553	0,564
0,45 J	87,27	74,54	8280	172,5	4,601	0,558
0,6 J	89,09	74,54	8320	169,79	4,587	0,566
0,9 J	83,63	78,18	9014	195,95	5,101	0,658
1,8 J	85,45	70,90	8938	190,17	4,915	0,638
2,7 J	83,63	69,09	8530	185,43	4,867	0,599
3,6 J	87,27	72,72	8612	179,41	4,239	0,526

The experimental results given in table 3 confirm our hypothesis. Moreover, there is a trend toward a relationship between total seedling lengths, wet and dry weight, and the mitotic cycle.

The dependence of the total lengths of seedlings in the studied groups on irradiation doses is shown in figure 2. The peak of values occurs in the group irradiated with 0.9 J. Then there is a significant decline in values, and an increase in the group irradiated with 3.6 J. However, groups with the lowest irradiation energy turned out to be uninformative, since the values of the total length, wet and dry masses differ slightly from the control indicators.

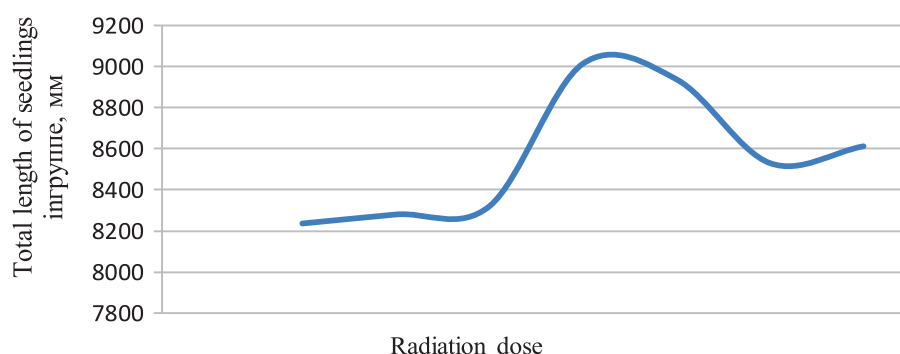


Fig. 2. – Dependence of the total lengths of seedlings in the studied groups on irradiation doses

The results obtained lead to the following conclusions:

1. Peak germination occurs in the group irradiated with 0.9, peak germination energy occurs in the group irradiated with 1.8 J. With increasing irradiation energy, both indicators decrease. In the group irradiated with 6.3 J, germination and germination energy were 73.3 and 53.3%, respectively.
2. The total lengths of seedlings are greatest in the groups irradiated with 0.9 and 1.8 J; The maximum values of dry and wet masses occur in groups irradiated with 0.9 and 3.6 J.
3. In the considered biometric indicators, a wave-like effect is observed, however, in the group irradiated with 3.6 J, despite another increase in the length of the seedlings, the wet and dry mass drops below the control values.

REFERENCES

1. Батян, А. Н. Стимулирующий эффект лазерного излучения на начальные этапы онтогенеза пшеницы озимой / А.Н. Батян [и др.] // Экологический вестник №2 (40). – 2017. – С. 123-129.
2. Veksha, A. D. Stimulating effect of laser radiation on the growth of winter wheat (*Triticum aestivum* L.) / A. D. Veksha, V. A. Kravchenko // The XIII Intern. scientific conf. of young scientists, graduates, master and PhD students, Minsk, November, 30 - December 1, 2023 / Intern. Sakharov environmental inst. of Belarusian State Univ.; editorial team: O. I. Rodzkin, M. G. Germenchuk. – Minsk, 2023. – 201p. – P. 127.
3. Platonova, A. P. The effect of gamma radiation on the initial stages of the ontogenesis of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* L.) / A. P. Platonova V. A. Kravchenko // The XIII Intern. scientific conf. of young scientists, graduates, master and PhD students, Minsk, November, 30 - December 1, 2023 / Intern. Sakharov environmental inst. of Belarusian State Univ.; editorial team: O. I. Rodzkin, M. G. Germenchuk. – Minsk, 2023. – P. 30-31.
4. Бученков, И. Э. Ботаника : учебное пособие / И. Э. Бученков, А. Г. Чернецкая, В. А. Кравченко. – Минск : Народная асвета, 2023. – 220 с.
5. Батян, А. Н. Радиационные эффекты на различных уровнях организации биологических систем: монография: /А.Н. Батян [и др.] – Минск: ИВЦ Минфина, 2024. – 200 с.

**АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ НАСЕЛЕНИЯ
Г. МИНСКА И МИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2017–2021 ГГ.
ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE COLON
IN THE POPULATION OF MINSK AND THE MINSK REGION IN 2017–2021**

В. А. Шашкова, Т. С. Опанасенко

V. A. Shashkova, T. S. Opanasenko

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
viksha53@mail.ru*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

Рак ободочной кишки представляет собой злокачественную опухоль, происходящую из клеток, выстилающих толстую кишку. Его распространенность при новообразованиях желудочно-кишечного тракта занимает третье место после новообразований желудка и пищевода. По разным данным, на его долю приходится от 4-6% до 13-15% от общего числа злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Обычно диагностируется в возрасте 50-75 лет и одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин. В основе онкологического заболевания лежит нарушение процессов регуляции тканевого роста. Клетки нашего организма постоянно обновляются. В процессе их деления всегда существует вероятность возникновения ошибок в генах (мутации). Это происходит и в норме, но их частота значительно возрастает при воздействии на организм таких неблагоприятных факторов, как канцерогенные вещества, ионизирующее излучение и др. Для предупреждения и исправления мутаций существуют различные механизмы. Если они не срабатывают, клетка с поврежденной ДНК развивается и многократно делится, не подчиняясь контролирующим системам организма. В итоге формируется образование, которое принято называть термином «злокачественная опухоль».

Colon cancer is a malignant tumor originating from the cells lining the colon. Its prevalence in neoplasms of the gastrointestinal tract ranks third after neoplasms of the stomach and esophagus. According to various data, it accounts for 4-6% to 13-15% of the total number of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. It is usually diagnosed at the age of 50-75 years and is equally common in both men and women. The basis of cancer is a violation of the processes of regulation of tissue growth. The cells of our body are constantly being renewed. In the process of their division, there is always a possibility of errors in the genes (mutations). This happens normally, but their frequency increases significantly when exposed to adverse factors such as carcinogens, ionizing radiation, etc. There are various mechanisms for preventing and correcting mutations. If they do not work, a cell with damaged DNA develops and divides repeatedly, not obeying the body's controlling systems. As a result, a formation is formed, which is commonly referred to as a "malignant tumor".

Ключевые слова: Злокачественные новообразования, ободочная кишка, этиология, патогенез, профилактика, диагностика, лечение

Keywords: Malignant neoplasms, colon, etiology, pathogenesis, prevention, diagnosis, treatment

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-98-101>

Объектом исследования были статистические данные по заболеваемости населения г. Минск и Минской области за период 2017-2021 гг.

В ходе проведения анализа были использованы следующие методы исследования: расчет относительных показателей заболеваемости, расчет темпа прироста заболеваемости, расчет повозрастных показателей, коэффициент детерминированности (R^2).

Цель работы: проанализировать динамику заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ободочной кишки в 2017-2021 гг.

В данной работе была проанализирована структура заболеваемости злокачественными новообразованиями населения г. Минск и Минской области на начало (2017 год) и конец (2021 год) изучаемого периода.

Исходя из полученных данных можно отметить, что первые ранговые места в структуре заболеваемости в 2017 году занимали следующие заболевания: злокачественные новообразования кожи на первом ранговом месте (19,5%), злокачественные новообразования молочных желез – на втором (11%), злокачественные новообразования

простаты – на третьем месте (10,8%), злокачественные новообразования трахен, бронхов и легких находятся на четвёртом месте (9,8 %) и злокачественные новообразования желудка – на пятом ранговом месте (6%).

В конце исследуемого периода структура заболеваемости населения г. Минска и Минской области не подверглась существенным изменениям. На первом ранговом месте также находятся злокачественные новообразования кожи, показатель которых увеличился и достиг 20,7 %, на втором месте также располагаются злокачественные новообразования молочных желез (11,4 %), на третьем ранговом месте – злокачественные новообразования простаты с увеличением до 11 %, на четвертом месте – злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легких, частота заболеваемости которыми уменьшилась и составила 9,7 % и на пятом – злокачественные новообразования ободочной кишки с увеличением (6,3%).

В работе была проанализирована многолетняя динамика (2017–2021 гг.) заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ободочной кишки. В ходе статистической обработки полученных данных был построен график динамики заболеваемости (рисунок 1) с линией тренда, уравнением динамики и величиной достоверности аппроксимации.

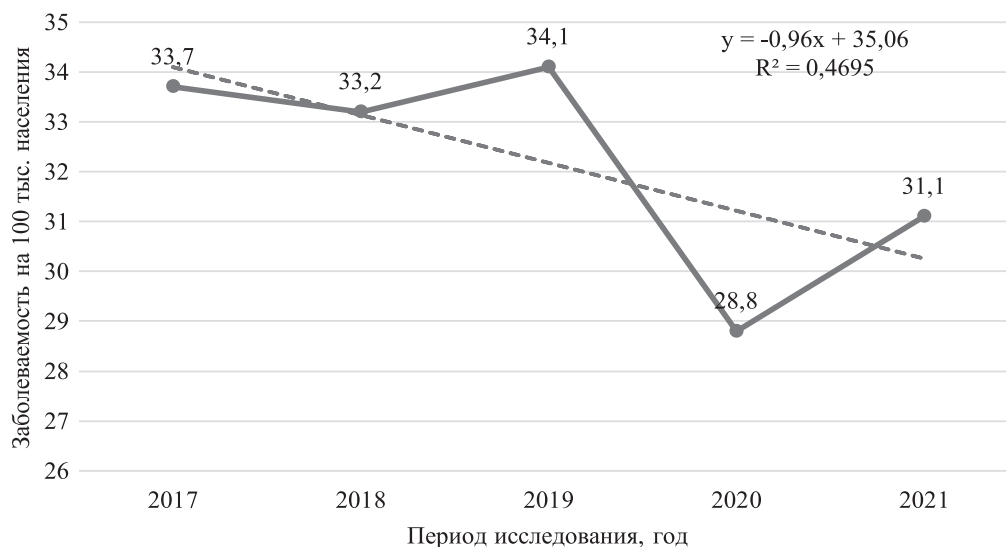


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ободочной кишки, 2017 – 2021 гг., на 100 тыс. населения

Исходя из построенного графика можно сделать следующие выводы: общая тенденция заболеваемости злокачественными новообразованиями ободочной кишки имеет неустойчивую тенденцию ($R^2=0,4695$). Пик заболеваемости приходится на 2019 год (34,1 на 100 тыс. населения), однако к 2020 году происходит резкое снижение заболеваемости населения (28,8 на 100 тыс. населения), которое можно связать с уменьшением количества населения г. Минска и Минской области в период коронавирусной инфекции; в 2021 году заболеваемость стремится к прежним показателям.

Был проведен анализ динамики заболеваемости мужского населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ободочной кишки за период 2017-2021 гг. В ходе анализа был построен график динамики заболеваемости (рисунок 2) с линией тренда, уравнением динамики и величиной достоверности аппроксимации.

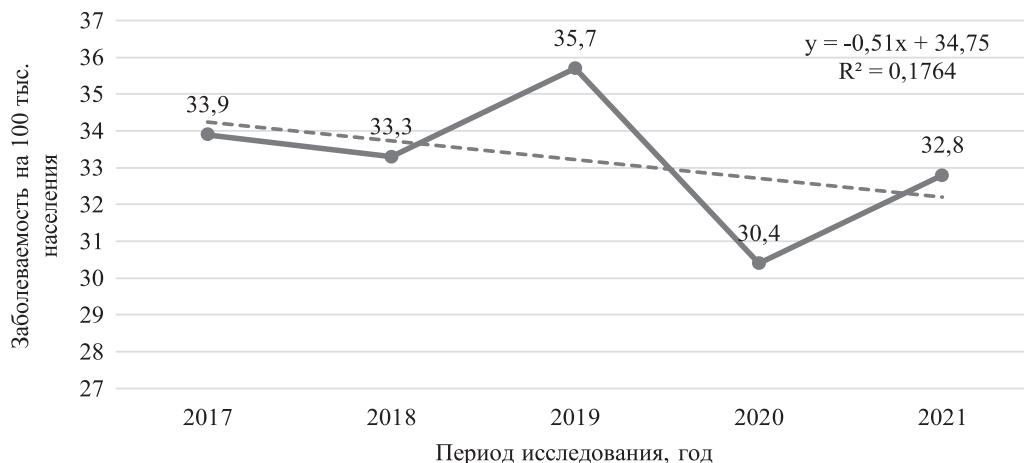


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости мужского населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ободочной кишки, 2017–2021 гг., на 100 тыс. населения

Проанализировав построенный график, можно прийти к следующим выводам: динамический ряд заболеваемости злокачественными новообразованиями ободочной кишки мужским населением не имеет ясной тенденции ($R^2=0,1764$). Пик заболеваемости приходится на 2019 год (35,7 на 100 тыс. населения), однако к 2020 году происходит резкое снижение заболеваемости населения (30,4 на 100 тыс. населения); в 2021 году заболеваемость стремится к заболеваемости 2017-2018 гг.

Исследована динамика заболеваемости женского населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ободочной кишки за период 2017-2021 гг. При анализе полученных данных построен график динамики заболеваемости (рисунок 3.3.3) с линией тренда, уравнением динамики и величиной достоверности аппроксимации.

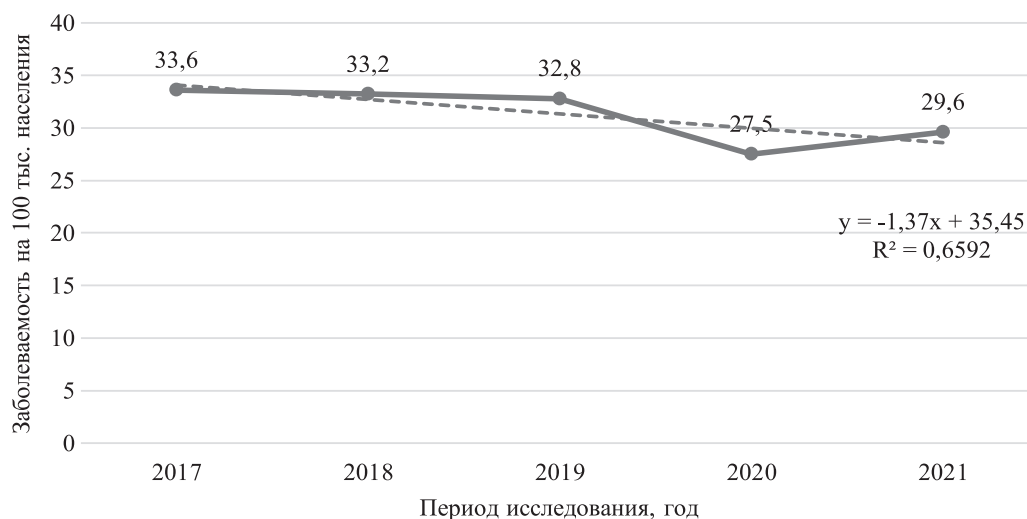


Рисунок 3 – Динамика заболеваемости женского населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ободочной кишки, 2017 – 2021 гг., на 100 тыс. населения

На основании построенного графика можно сделать следующие выводы: динамика заболеваемости женским населением злокачественными новообразованиями ободочной кишки имеет неустойчивую тенденцию ($R^2=0,6592$).

Уровень заболеваемости за период 2017-2021 гг. примерно одинаков (снижение происходит в 2020 году, однако в 2021 г. значения возвращаются к средним).

Рассмотрим распределение заболеваемости злокачественными новообразованиями ободочной кишки среди мужского и женского населения г. Минска и Минской области за 2017-2021 гг. (рисунок 4).

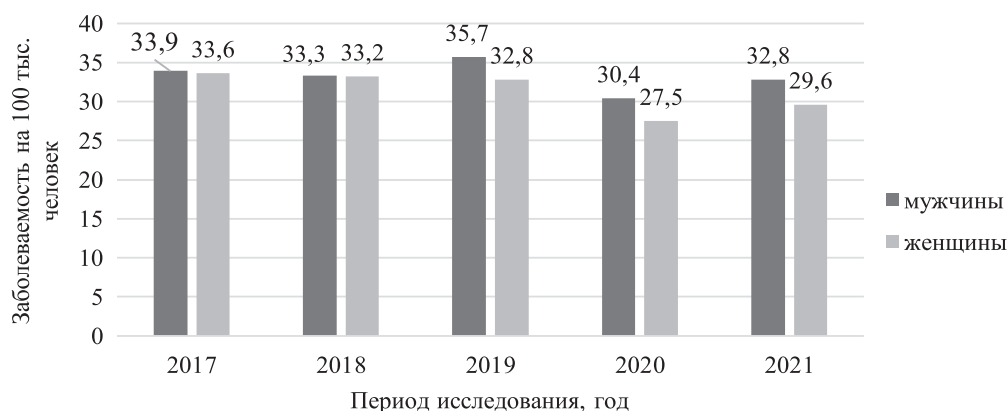


Рисунок 4 – Распределение заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ободочной кишки по полу, 2017 – 2021 гг., на 100 тыс. населения

Проанализировав диаграмму, можно заключить, что мужское и женское население г. Минска и Минской области болеет злокачественными новообразованиями ободочной кишки примерно на одном уровне, к 2021 году происходит незначительный сдвиг заболеваемости в сторону мужского населения.

Был произведен анализ распределения заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ободочной кишки по возрасту за период 2017-2021 гг. На основании данных была построена диаграмма (рисунок 5).

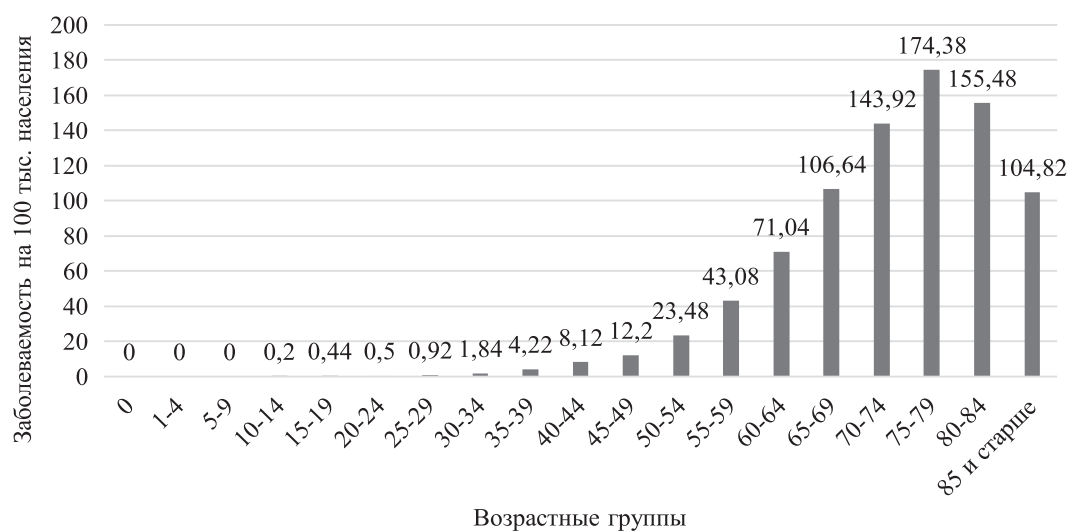


Рисунок 5 – Распределение заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ободочной кишки по возрасту, 2017-2021 гг., на 100 тыс. населения

Исследовав диаграмму, можно сделать вывод, что распределение обладает левосторонней (отрицательной) асимметрией, так как большинство значений находятся в правой стороне. Таким образом, люди старшего возраста болеют чаще, чем молодые. Одной из главных причин является ослабление иммунной системы. Дети практически не болеют.

В результате статистической обработки заболеваемости злокачественными новообразованиями ободочной кишки населения г. Минска и Минской области за период с 2017 по 2021 год можно сделать выводы:

1. В структуре онкологической заболеваемости рак ободочной кишки за 2017 составляет 6%, в конце исследуемого периода количество заболевших людей увеличилось на 0,3%. Это связано с тем, что методы диагностики активно развиваются, они помогают эффективнее выявлять злокачественные новообразования.

2. Пик заболеваемости приходится на 2019 год, к 2020 году происходит резкое снижение заболеваемости населения. Это можно связать с уменьшением количества населения г. Минска и Минской области в период коронавирусной инфекции; в 2021 году заболеваемость стремится к прежним показателям.

3. Тенденция заболеваемости злокачественными новообразованиями ободочной кишки среди населения снижается. Пик заболеваемости среди мужского населения приходится на 2019 год, к 2020 году происходит резкое снижение заболеваемости населения; в 2021 году заболеваемость стремится к заболеваемости 2017-2018 гг. Уровень заболеваемости среди женского населения за период 2017-2021 гг. примерно одинаков (снижение происходит в 2020 году, однако в 2021 г. значения возвращаются к средним).

4. Злокачественных новообразований ободочной кишки среди людей старшего возраста выявлено больше, чем у молодых и детей. Это связано с тем, что во взрослом возрасте происходит ослабление иммунной системы, что способствует наиболее частому развитию злокачественных новообразований.

**ПРОГНОЗ МОЩНОСТИ ОБЭ-ВЗВЕШЕННОЙ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ
ОБЛУЧЕНИЯ ^{137}Cs И ТРАНСУРАНОВЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ НАДЗЕМНЫХ
И ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ РАСТЕНИЙ ПОЛЕССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
РАДИАЦИОННО-ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАПОВЕДНИКА**

**FORECAST OF RBE-WEIGHTED ABSORBED DOSE RATE OF ^{137}Cs
AND TRANSURANIUM ELEMENTS FOR ABOVEGROUND AND UNDERGROUND
ORGANS OF PLANTS OF THE POLESYE STATE RADIATION-ECOLOGICAL RESERVE**

P. K. Спиров¹, А. Н. Никитин², Н. И. Тумохина¹

R. Spirau¹, A. Nikitin², N. Tsimokhina¹

*¹Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси,
г. Гомель, Республика Беларусь*

*²Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь
ruslan.spirov@yandex.ru*

¹Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

²Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Представлены результаты расчета прогнозных значений мощности ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения ^{137}Cs , ^{238}Pu , $^{239+240}\text{Pu}$, ^{241}Am в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС. Установлено, что β -распад ^{241}Pu и образование дочернего ^{241}Am не приведет к превышению референтных уровней доз облучения, рекомендуемых Международной комиссией по радиологической защите.

The results of calculating the values of the RBE-weighted absorbed radiation dose of ^{137}Cs , ^{238}Pu , $^{239+240}\text{Pu}$, ^{241}Am in the long-term period after the Chernobyl accident are presented. It has been established that the β -decay of ^{241}Pu and the formation of a daughter ^{241}Am will not exceed the derived consideration reference levels recommended by the International Commission on Radiological Protection.

Ключевые слова: трансурановые элементы, ОБЭ-взвешенная доза облучения, плутоний, америций, цезий, биота, радиационная защита

Keywords: transuranium elements, RBE-weighted absorbed dose, plutonium, americium, caesium, non-human biota, radiation protection

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-102-105>

Введение. Трансурановые элементы (ТУЭ) на территории Полесского государственного радиационно-экологического заповедника (ПГРЭЗ) обеспечивают долговременную дозовую нагрузку на объекты биоты [1]. Проведенные ранее исследования [2] показали, что дозы облучения растений заповедника не превышают предложенных Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ) референтных уровней (для травянистых растений – $416,67 \text{ мкГр} \times \text{ч}^{-1}$, для деревьев – $41,67 \text{ мкГр} \times \text{ч}^{-1}$) [3]. Тем не менее, в связи с β -распадом ^{241}Pu происходит образование ^{241}Am , что может привести к повышению уровней доз облучения объектов биоты, поэтому актуальным становится вопрос о прогнозе доз облучения техногенными радионуклидами растений ПГРЭЗ в долгосрочной перспективе.

Цель исследования: составить долгосрочный прогноз мощности ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения ^{137}Cs и ТУЭ растений ПГРЭЗ с наибольшей дозовой нагрузкой.

Материалы и методы. Отбор проб почвы и растений проводили в 2015 г. на четырех пробных площадках ПГРЭЗ. Пробные площадки соответствовали следующим типам фитоценозов: площадка I – суходольных лугов, площадка II – березняк, площадка III – сосняк мшистый, площадка IV – черноольшаник крапивный. Пробные площадки расположены в окрестностях бывшего населенного пункта Масаны (площадки I, II, III) и урочища Майдан (площадка IV). Определение содержания ТУЭ в почве и растениях проводили согласно методике [4], их активность измеряли на α -спектрометрической системе Alpha Analyst от CANBERRA. Измерение удельной активности ^{137}Cs проводили в соответствии с принятыми методическими рекомендациями [5] на γ -спектрометре CANBERRA Packard. На основе данных об удельной активности изотопов плутония и америция в почве и растениях, рассчитывали коэффициенты накопления радионуклидов надземными и подземными органами. Расчет мощности поглощенной дозы облучения ^{137}Cs , ^{238}Pu , $^{239+240}\text{Pu}$, ^{241}Am проводили методом дозовых коэффициентов по удельной активности изотопов в надземных и подземных органах (для внутренней дозы облучения) и почве (для внешней дозы облучения), согласно Публикации № 136 МКРЗ [3]. Расчет мощности ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы

облучения надземных и подземных органов растений ПГРЭЗ проводили с учетом следующих видов излучения: осколки деления ($C_{RBE} = 20$), альфа-частицы ($C_{RBE} = 10$), низкоэнергетическое бета- и гамма-излучение ($C_{RBE} = 3$), другое бета- и гамма-излучение ($C_{RBE} = 1$).

Результаты и обсуждение. На основе периодов полураспада ^{137}Cs и ТУЭ, для 8 видов 5 семейств четырех пробных площадок, с наибольшими значениями мощности ОБЭ-взвешенной дозы облучения, составлены прогнозы доз облучения.

Наибольшее значение мощности ОБЭ-взвешенной дозы облучения надземных органов растений суходольного луга приходилось на *V. cracca*, подземных – *P. pratensis*. На рисунке 1 показаны прогнозы мощности ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения для растений суходольного луга.

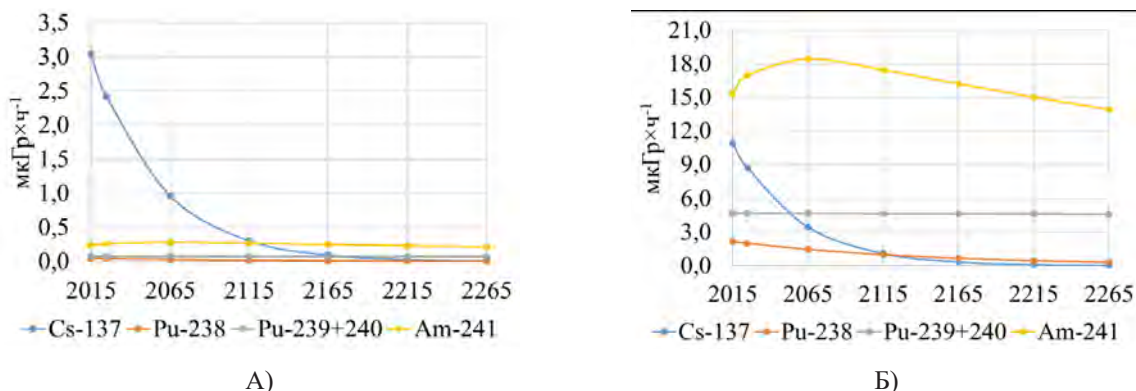


Рисунок 1 – Прогноз доз облучения для растений суходольного луга:
А) *V. cracca* (надземные органы), Б) *P. pratensis* (подземные органы)

К 2065 г., в связи с распадом ^{241}Pu , мощность ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения ^{241}Am надземных органов *V. cracca* достигнет значения 0,28 мкГр×ч⁻¹, или 21,0 % от дозы облучения ^{137}Cs и ТУЭ. Спустя 180 лет после аварии на Чернобыльской АЭС, вклад ^{241}Am в ОБЭ-взвешенную поглощенную дозу облучения ^{137}Cs и ТУЭ превысит вклад ^{137}Cs (22,2 %, или 0,10 мкГр×ч⁻¹) и составит 57,3 % (0,25 мкГр×ч⁻¹). В 2165 г. вклад ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения надземных органов *V. cracca* $^{239+240}\text{Pu}$ составит 17,2 % (0,07 мкГр×ч⁻¹), ^{238}Pu – 3,2 % (0,01 мкГр×ч⁻¹). На текущий момент основным дозообразующим радионуклидом среди ^{137}Cs и ТУЭ для подземных органов *P. pratensis* является ^{241}Am . К 2065 г. мощность ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения ^{241}Am возрастет с 15,32 до 18,45 мкГр×ч⁻¹. К 2165 г. вклад ^{238}Pu в дозу облучения ^{137}Cs и ТУЭ составит 3,0 % (0,66 мкГр×ч⁻¹), $^{239+240}\text{Pu}$ – 21,2 % (4,65 мкГр×ч⁻¹), ^{241}Am – 74,1 % (16,22 мкГр×ч⁻¹), ^{137}Cs – 1,6 % (0,35 мкГр×ч⁻¹).

Наибольшее значение мощности ОБЭ-взвешенной дозы облучения надземных органов растений березняка приходилось на *V. myrtillus*, подземных – *F. ovina*. На рисунке 2 показаны прогнозы мощности ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения для растений березняка.

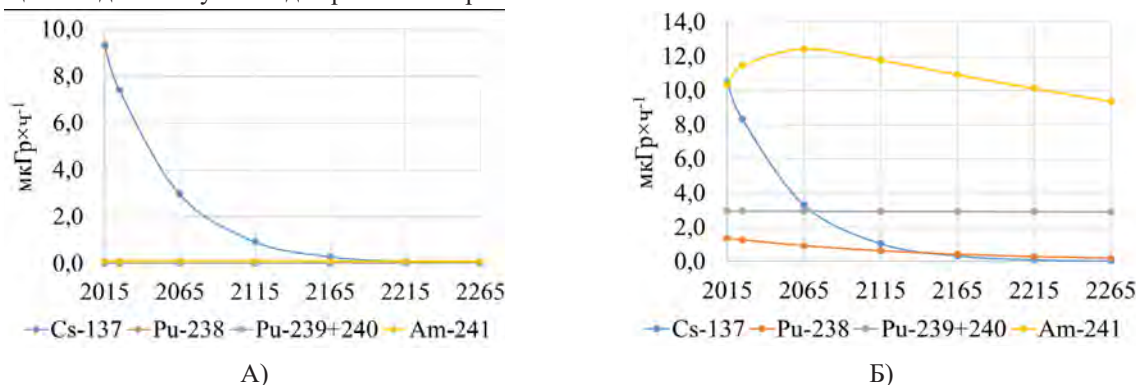


Рисунок 2 – Прогноз доз облучения для растений березняка:
А) *V. myrtillus* (надземные органы), Б) *F. ovina* (подземные органы)

Вплоть до 2215 г. ^{137}Cs будет основным дозообразующим радионуклидом среди ^{137}Cs и ТУЭ для надземных органов *V. myrtillus*. Спустя 230 лет после аварии вклад ^{241}Am в суммарную дозу облучения ^{137}Cs и ТУЭ составит 48,3 % (0,10 мкГр×ч⁻¹), ^{238}Pu – 0,8 % ($1,58 \times 10^{-3}$ мкГр×ч⁻¹), $^{239+240}\text{Pu}$ – 5,9 % (0,01 мкГр×ч⁻¹), ^{137}Cs – 45,0 % (0,09 мкГр×ч⁻¹). К 2065 г. мощность ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения ^{241}Am подземных органов *F. ovina* возрастет с 10,34 до 12,46 мкГр×ч⁻¹, что составит 63,3 % от дозы облучения ^{137}Cs и ТУЭ. Вклад ^{238}Pu на этот момент будет составлять 4,7 % (0,93 мкГр×ч⁻¹), $^{239+240}\text{Pu}$ – 15,0 % (2,96 мкГр×ч⁻¹), ^{137}Cs – 16,9 % (3,33 мкГр×ч⁻¹).

Наибольшее значение мощности ОБЭ-взвешенной дозы облучения надземных органов растений сосняка мшистого приходилось на кору *P. sylvestris*, подземных – обрастающие корни *B. pendula*. На рисунке 3 показаны прогнозы мощности ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения для растений сосняка мшистого.

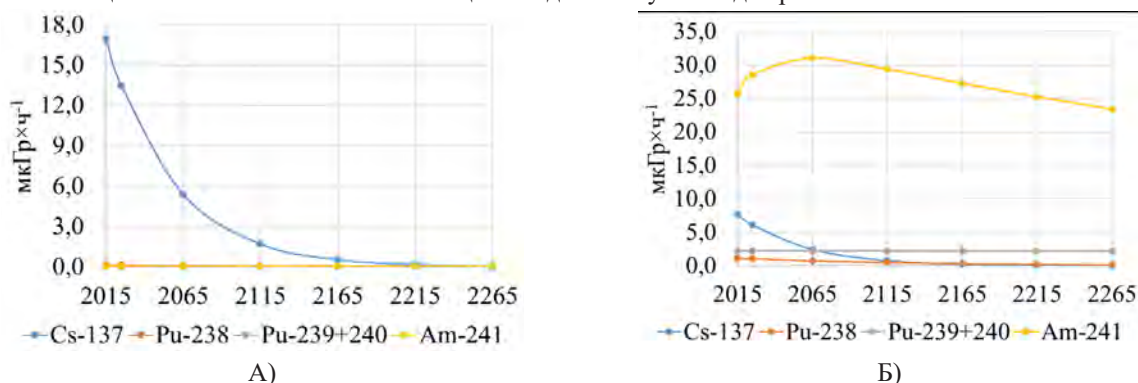


Рисунок 3 – Прогноз доз облучения для растений сосняка мшистого:

А) *P. sylvestris* (кора), Б) *B. pendula* (обрастающие корни)

Из-за изначально высокого вклада ^{137}Cs в ОБЭ-взвешенную поглощенную дозу облучения ^{137}Cs и ТУЭ (98,8 %) коры *P. sylvestris*, ^{137}Cs будет основным дозообразующим радионуклидом на протяжении примерно 280 лет после аварии на Чернобыльской АЭС на территории сосняка мшистого. Преобладание вклада ^{241}Am отмечено к 2315 г. (46,1 %, или 0,04 мкГр $\times$ ч $^{-1}$). Вклад ^{137}Cs в ОБЭ-взвешенную поглощенную дозу облучения ^{137}Cs и ТУЭ коры *P. sylvestris* на этот момент составит 18,0 % (0,02 мкГр $\times$ ч $^{-1}$), ^{238}Pu – 13,3 % (0,01 мкГр $\times$ ч $^{-1}$), $^{239+240}\text{Pu}$ – 22,7 % (0,02 мкГр $\times$ ч $^{-1}$). Для обрастающих корней *B. pendula* мощность ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения ^{241}Am к 2065 г. увеличится с 25,72 до 30,98 мкГр $\times$ ч $^{-1}$, или 85,1 % от дозы облучения ^{137}Cs и ТУЭ. Вклад ^{238}Pu на этот момент будет составлять 2,1 % (0,76 мкГр $\times$ ч $^{-1}$), $^{239+240}\text{Pu}$ – 6,1 % (2,21 мкГр $\times$ ч $^{-1}$), ^{137}Cs – 6,7 % (2,45 мкГр $\times$ ч $^{-1}$).

Наибольшее значение мощности ОБЭ-взвешенной дозы облучения надземных органов растений черноольшаника крапивного приходилось на листья *A. glutinosa*, подземных – обрастающие корни *C. avellana*. На рисунке 4 показаны прогнозы мощности ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения для растений черноольшаника крапивного.

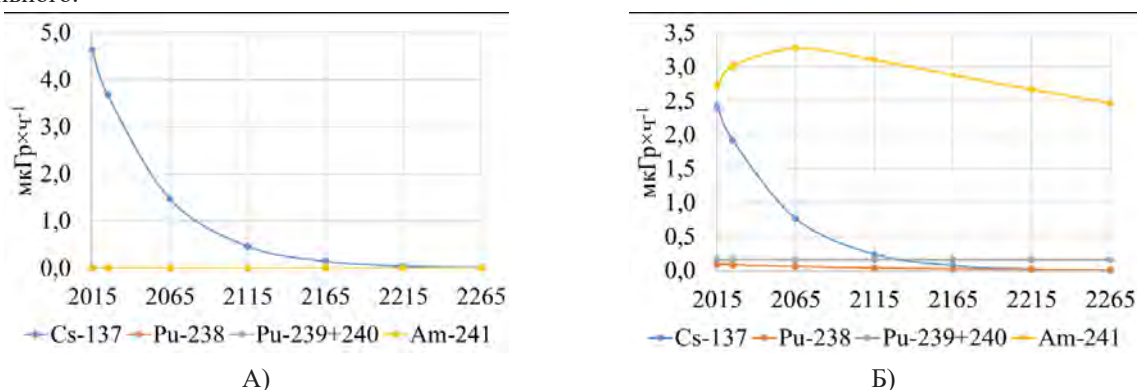


Рисунок 4 – Прогноз доз облучения для растений черноольшаника крапивного:

А) *A. glutinosa* (листья), Б) *C. avellana* (обрастающие корни)

Поскольку для листьев *A. glutinosa* удельная активность ^{241}Am была ниже минимальной детектируемой активности, то основной вклад в дозу облучения ^{137}Cs и ТУЭ будет вносить ^{137}Cs почти на протяжении десяти периодов полураспада с момента аварии. К 2365 г. его вклад в суммарную дозу облучения листьев *A. glutinosa* составит 40,6 % ($1,49 \times 10^{-3}$ мкГр $\times$ ч $^{-1}$), ^{238}Pu – 7,7 % ($2,83 \times 10^{-4}$ мкГр $\times$ ч $^{-1}$), $^{239+240}\text{Pu}$ – 51,7 % ($1,90 \times 10^{-3}$ мкГр $\times$ ч $^{-1}$). Для обрастающих корней *C. avellana* мощность ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения ^{241}Am к 2065 г. увеличится с 2,72 до 3,28 мкГр $\times$ ч $^{-1}$, или 76,8 % от дозы облучения ^{137}Cs и ТУЭ. Вклад ^{238}Pu на этот момент будет составлять 1,5 % (0,06 мкГр $\times$ ч $^{-1}$), $^{239+240}\text{Pu}$ – 3,9 % (0,17 мкГр $\times$ ч $^{-1}$), ^{137}Cs – 17,9 % (0,76 мкГр $\times$ ч $^{-1}$).

Прогноз мощности ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения ^{137}Cs и ТУЭ растений ПГРЭЗ с наибольшими текущими значениями на 2015, 2025, 2065 гг. представлен в таблице 1.

Таблица 1

Прогноз мощности ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения ^{137}Cs и ТУЭ (ΣH)
некоторых растений ПГРЭЗ

Органы	Год			DCRL, мкГр×ч ⁻¹
	2015	2025	2065	
	ΣH(¹³⁷ Cs, TУЭ), мкГр×ч ⁻¹			
Vicia cracca (площадка I)				
Надземные	3,40	2,80	1,35	416,67
Подземные	26,39	25,11	20,25	
Poa pratensis (площадка I)				
Надземные	2,87	2,30	0,97	416,67
Подземные	33,11	32,36	28,06	
Vaccinium myrtillus (площадка II)				
Надземные	9,45	7,54	3,10	416,67
Подземные	12,65	10,51	5,33	
Festuca ovina (площадка II)				
Надземные	5,96	5,30	3,48	416,67
Подземные	25,19	24,04	19,67	
Pinus sylvestris (площадка III)				
Кора	17,17	13,68	5,55	41,67
Скелетные корни	19,20	18,06	14,09	
Betula pendula (площадка III)				
Листья	4,22	3,42	1,54	41,67
Обрастающие корни	36,78	37,89	36,40	
Alnus glutinosa (площадка IV)				
Листья	4,64	3,69	1,47	41,67
Обрастающие корни	4,63	4,16	2,87	
Corylus avellana (площадка IV)				
Листья	2,91	2,61	1,77	41,67
Обрастающие корни	5,39	5,18	4,27	

Примечание: DCRL (Derived Consideration Reference Levels) – рекомендуемые МКРЗ референтные уровни обеспокоенности [3].

Согласно таблице 1, увеличение дозовой нагрузки ^{241}Am не приведет к увеличению значения мощности ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения ^{137}Cs и ТУЭ надземных и подземных органов растений ПГРЭЗ и превышению референтных уровней МКРЗ. В целом, мощность ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения растений ^{137}Cs и ТУЭ к 2065 г. будет уменьшаться.

Закключение. Таким образом, мощность ОБЭ-взвешенной поглощенной дозы облучения ^{241}Am растений ПГРЭЗ достигнет максимальных значений к 2065 г., в то время как изотопов плутония и цезия будет уменьшаться вследствие радиоактивного распада. В отдельных случаях, для надземных органов растений ПГРЭЗ, вклад ^{241}Am превысит вклад ^{137}Cs к 2165 г., а для подземных органов уже преобладает в структуре дозы облучения ^{137}Cs и ТУЭ. β -распад ^{241}Pu и образование дочернего ^{241}Am не приведет к превышению референтных уровней доз облучения, рекомендуемых МКРЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конопля, Е. Ф. Радиация и Чернобыль: трансурановые элементы на территории Беларуси / Е. Ф. Конопля, В. П. Кудряшов, В. П. Миронов. – Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2007. – 128 с.
2. Спиров, Р. К. Прогноз дозовой нагрузки трансурановых элементов на доминантные и субдоминантные виды растений зоны отчуждения Чернобыльской АЭС / Р.К. Спиров, А.Н. Никитин // Сахаровские чтения 2018 года: экологические проблемы XXI века: материалы 18-й междунар. научн. конф., 17-18 мая 2018 г., г. Минск, Республика Беларусь / под ред. С.А Маскевича, С.С. Позняка. – Минск: ИВЦ Минфина, 2018. – Ч. 2. – С. 241-243.
3. ICRP Publication 136. Dose Coefficients for Non-human Biota Environmentally Exposed to Radiation Ann. ICRP 46 (2), 2017. – 136 p.
4. Методика определения активности стронция-90 и трансурановых элементов в биологических объектах: МВИ.МН 1892-2003. – Введ. 2003-04-30. – Минск: ИРБ НАН Б, 2003. – 17 с.
5. МВИ объемной и удельной активности гамма-излучающих радионуклидов на гамма-спектрометрах с полупроводниковыми детекторами. МВИ. МН 3421-2010: утв. БелГИМ 28.05.10. – Минск: БелГИМ, 2010. – 35 с.

**АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ,
РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, БОЛЕЮЩИХ COVID-19 ЗА ПЕРИОД 2020–2022 гг.**
**ANALYSIS OF THE MORBIDITY OF NEWBORN CHILDREN
BORN TO MOTHERS WITH COVID-19 FOR THE PERIOD 2020–2022**

Ю. С. Герасимович^{1,2}, А. В. Степанцов³, А. Н. Батян¹
Y. S. Gerasimovich^{1,2}, A. V. Stepanov², A. N. Batyan¹

¹ Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь, gerasimovich-yuliya@bk.ru

² ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3», г. Гомель, Республика Беларусь

³ ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №1»

¹ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

² State Health Care Institution "Gomel City Clinical Hospital № 3"

³ State Health Care Institution "Gomel City Clinical Hospital № 1"

Первые завозные случаи на территорию нашей страны новой коронавирусной инфекции COVID-19 были зарегистрированы 28 февраля 2020 года. В текущий эпидемический процесс были вовлечены и дети, в том числе новорожденные. Имеющиеся данные в целом указывают на более легкое течение COVID-19 у детей. В эпидемию 2009-2010 г. заболеваемость беременных свинным гриппом, вызванным вирусом A(H1N1) 09 достигала 27,9%. Кроме того, известно, что и SARS-CoV, и MERS-CoV вызывают тяжелые осложнения при беременности, в том числе необходимость в эндотрахеальной интубации и госпитализации в отделение реанимации, а также приводят к почечной недостаточности и смерти. Процент смертности от инфекции SARS-CoV среди беременных составляет до 25%. В настоящее время не существует конкретных рекомендаций для беременных относительно диагностики и лечения COVID-19.

The first imported cases of the new coronavirus infection COVID-19 were registered on February 28, 2020. Children, including newborns, were also involved in the current epidemic process. Available data generally indicate a milder course of COVID-19 in children. During the 2009-2010 epidemic, the incidence of swine influenza caused by the A(H1N1) 09 virus in pregnant women reached 27.9%. In addition, both SARS-CoV and MERS-CoV are known to cause severe complications during pregnancy, including the need for endotracheal intubation and admission to the intensive care unit, as well as leading to kidney failure and death. The mortality rate from SARS-CoV infection among pregnant women is up to 25%. Currently, there are no specific recommendations for pregnant women regarding the diagnosis and treatment of COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, оказание помощи новорожденным, тестирование новорожденных, лечение, факторы риска, профилактика.

Keywords: COVID-19, newborn care, neonatal care, treatment, risk factors, prevention.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-106-109>

Пандемия COVID-19 продолжает распространяться по всему миру. Заражение COVID-19 в основном происходит воздушно-капельным путем или через прямой контакт с инфицированными больными либо контаминированными поверхностями.

У новорожденных вероятность вертикальной (внутриутробной) передачи инфекции до настоящего времени предполагается, но имеющихся доказательств в поддержку этой гипотезы недостаточно. Текущие данные литературы предполагают, что дети подвергаются воздействию COVID-19 меньше, чем взрослые. Однако новорожденные и младенцы (дети до 1 года) более уязвимы для инфекции SARS-CoV-2, с более высокой вероятностью тяжелого течения заболевания по сравнению с детьми более старшего возраста.

В условиях тяжелой пандемии COVID-19 и относительно низкой заболеваемости у детей наиболее информативную картину для работников системы здравоохранения, участвующих в наблюдении и лечении новорожденных, может дать обзор, сфокусированный на неонатальных случаях инфекции. В данном систематическом обзоре суммируются данные о текущих зарегистрированных случаях неонатальной SARS-CoV-2-инфекции: клинические проявления, диагностические тесты, тактика лечения и прогноз в когорте новорожденных.

Изучение и анализ собственно заболеваемости (всего и по отдельным нозологическим единицам – показатель интенсивности), рисунок 1, рисунок 2, позволил выявить рост заболеваемости в 2 раза.

При анализе структуры всех зарегистрированных заболеваний в 2020 году (удельного веса данного заболевания по отношению ко всем заболеваниям – показателя экстенсивности) выявлено, что пневмония занимает первое место (89,6‰), на втором месте – внутриутробная инфекция (65,5‰), третье место разделили патологии – врождённые аномалии и физиологическая желтуха новорождённых (35,2‰) (рис. 1).

В структуре всех зарегистрированных заболеваний в 2021 году (удельного веса данного заболевания по отношению ко всем заболеваниям – показателя экстенсивности) выявлено, что первое место занимает пневмония (358,9‰), на втором месте – нарушение центральной нервной системы (150,1‰), на третьем месте – COVID-19 (108,5‰) (рис. 2):

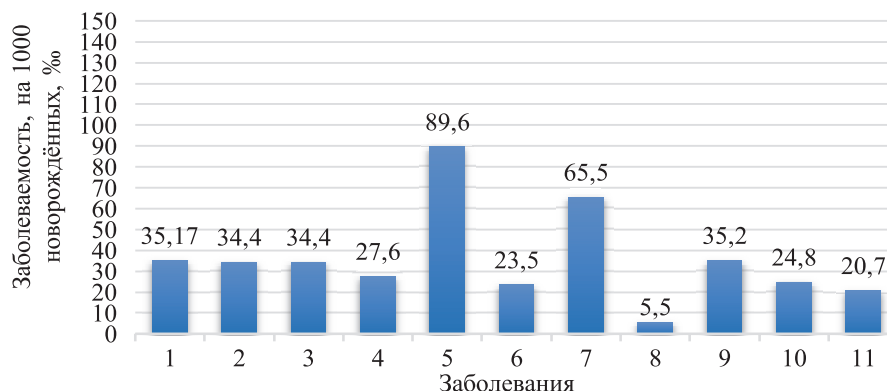


Рисунок 1 – Структура всех зарегистрированных заболеваний в ГУЗ «ГТКБ №3» в 2020 году, на 1000 новорождённых

1. Врождённые аномалии
2. Задержка внутриутробного развития
3. Родовая травма
4. Синдром дыхательных расстройств
5. Пневмония
6. Асфиксия новорождённых
7. Внутриутробная инфекция
8. Гемолитическая болезнь новорождённых
9. Физиологическая желтуха новорождённых
10. Нарушение центральной нервной системы
11. Прочие болезни (из них COVID-19)

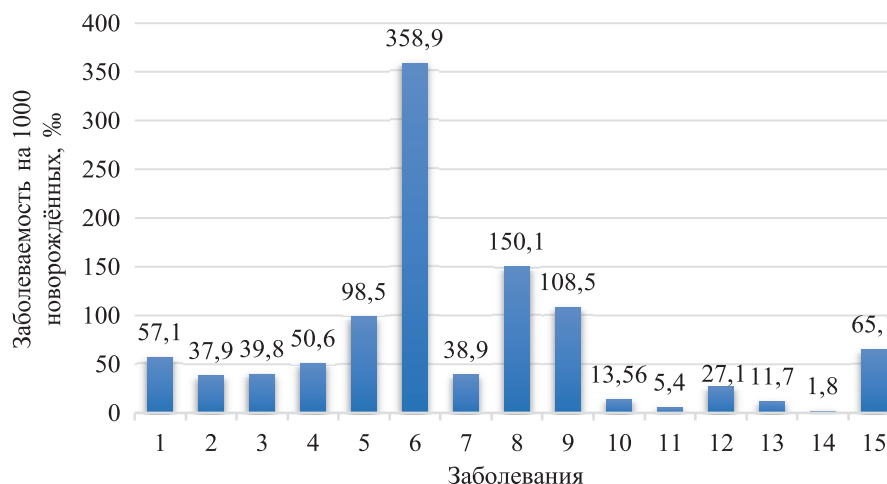


Рисунок 2 – Структура всех зарегистрированных заболеваний в ГУЗ «ГТКБ №3» в 2021 году, на 1000 новорождённых

1. Врождённые аномалии
2. Задержка внутриутробного развития
3. Родовая травма
4. Асфиксия новорождённых
5. Внутриутробная инфекция
6. Пневмония

7. Физиологическая желтуха новорождённых
8. Нарушение центральной нервной системы
9. Синдром дыхательной недостаточности
10. Внутривентрикулярное кровоизлияние
11. Гематологические нарушения
12. Переломы
13. Парез
14. COVID-19
15. Прочие болезни

Анализируя полученные в ходе исследования данные можно сделать заключение о том, что количество случаев пневмоний новорождённых детей в 2020 и 2021 году колебались от 89,6‰ до 358,9‰. В 2022 году 211‰ пневмоний, с учётом, что в январе и феврале 2022 года ГУЗ «ГТКБ №3» работает как инфекционная больница с COVID-19, все остальные месяцы работает в обычном режиме.

С 2020 по 2021 годы заболеваемость коронавирусной инфекцией новорождённых детей растёт, от 6,2‰ до 79,5‰. С января по март 2022 год в ГУЗ «ГТКБ №3» болеющих COVID-19 22,6‰. С апреля 2022 года в ГУЗ «ГТКБ №3» случаев коронавирусной инфекции не обнаружено.

Можно сделать вывод, что количество пневмоний с COVID-19 новорождённых значительно выросло в 2021 году, по сравнению с 2020 годом, но уменьшилось в 2022 году.

Смертности новорождённых от COVID-19 в ГУЗ «ГТКБ №3» не наблюдалось.

В работе была изучена заболеваемость пневмоний, COVID-19 и прочие болезни новорождённых в ГУЗ «ГТКБ №3» с 2018 по 2022 года.

На рисунке 3 представлена динамика заболеваемости новорождённых детей в ГУЗ «ГТКБ №3» за 2018–2022 годы.

Заболеваемость пневмониями за 2018–2021 годы повышается на общем фоне заболеваемости. С 2021 года отмечается снижение роста заболеваемости пневмонией в 1,25 раза. В пик коронавирусной инфекции в

2021 году, отмечается 79,5‰ болеющих COVID-19 новорождённых. Стоит отметить, что в 2022 году рост коронавирусной инфекции остановился и пошел на убыль и по настоящее время, крайне редко встречается коронавирусная инфекция у новорождённых.

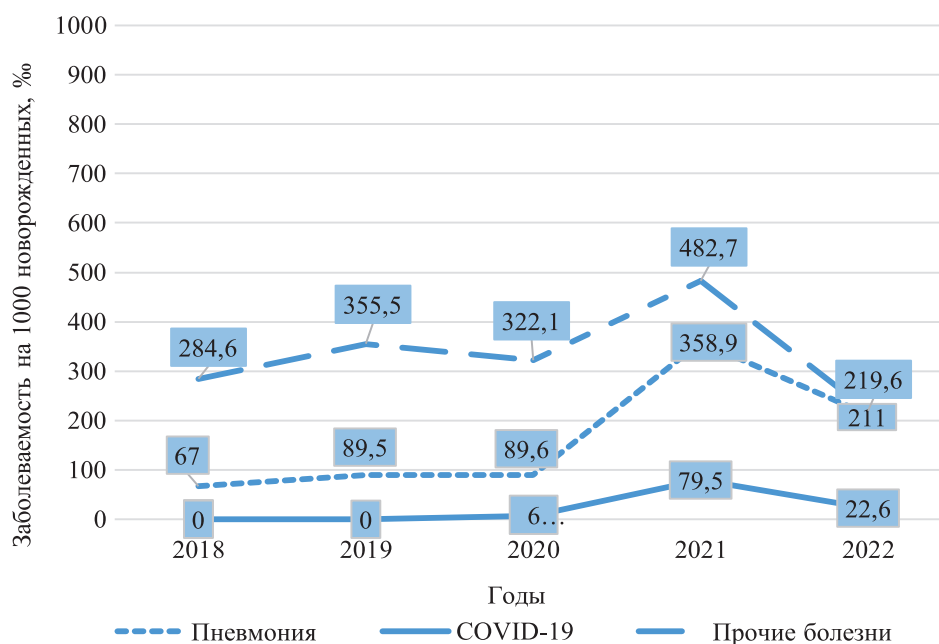


Рисунок 3 – Структура заболеваемости новорождённых на 1000 новорождённых детей за 2018–2022 годы, ‰

Высокая заболеваемость новорождённых, которая сохраняется в последние годы – это результат высокой заболеваемости беременных. Сейчас на 1000 новорождённых детей 219,5 не здоровы. Чаще всего у новорождённых встречается врождённые аномалии, задержка внутриутробного развития, родовые травмы, асфиксии, внутриутробные инфекции, гемолитическая болезнь, физиологическая желтуха, нарушение центральной нервной системы, переломы, парезы и др. Нужно отметить, что на территории Беларуси самые низкие показатели младенческой смертности и с приходом COVID-19 они не изменились.

Анализируя структуру заболеваемости новорождённых детей, было отмечено повышение заболеваемости новорождённых в ГУЗ «ГТКБ №3» в 2 раза в 2018–2022 годы, при условиях, что ГУЗ «ГТКБ №3» в 2020 и 2021 годы работала как инфекционная больница с COVID-19. В 2022 году по сравнению с 2021 годом заболеваемость

пневмоний и COVID-19 снизилась в 1,4 раза, учитывая, что в 2022 году, за исключением января и февраля, стационар работал в обычном режиме.

Клинические симптомы отмечались у большей половины новорожденных в среднем через 5-10 дней. Наиболее частыми симптомами были ринорея, лихорадка, конъюнктивит, гипоксия, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта. Большинство новорожденных находились на спонтанном дыхании без дополнительной подачи кислорода. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 10 дней.

Почти половина новорожденных имели документально подтвержденный контакт с инфицированными матерями. У четверти новорожденных не было симптомов, у остальных наблюдались легкие симптомы, типичные для острой респираторной вирусной инфекции. Большинство новорожденных оставались на спонтанном дыхании комнатным воздухом и имели благоприятный прогноз при выписке со средней продолжительностью госпитализации 10 дней. Стратегии питания были неоднородными и включали грудное вскармливание, кормление сцеженным молоком или смесью, а также смешанным вскармливанием, что отражает различия в национальных рекомендациях. В то же время данная работа представляет собой предварительный общий обзор клинических данных лечения и ведения новорожденных с коронавирусной инфекцией; для более углубленного понимания особенностей течения коронавирусной инфекции у новорожденных необходимы более крупные эпидемиологические, клинические исследования. На основании анализа заболеваемости новорожденных детей, рожденных от матерей, болеющих COVID-19 за период 2020-2022 годы, можно сделать следующие выводы: на протяжении 2018-2022 годов в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3» наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости различных патологий, таких как: пневмонии, врожденные аномалии, задержка внутриутробного развития, родовые травмы, асфиксии, внутриутробные инфекции, гемолитическая болезнь, физиологическая желтуха, нарушение центральной нервной системы, переломы, парезы. Число пациентов с впервые установленным диагнозом COVID-19 снизилось в 2 раза, а за период 2023-2024 годы вовсе не установлено данного диагноза. Среднегодовой показатель заболеваемости пневмонией в 2021 году равен 397 на 1106 новорожденных, т.е. заболеваемость пневмонией у новорожденных на 1000 новорожденных составляет 358,9‰ в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3». В динамике заболеваемости COVID-19 новорожденных детей в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3» за 2020-2022 годы выражена устойчивая тенденция снижения заболеваемости. Средний показатель заболеваемости COVID-19 в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3» составляет 43,6 на 1060 новорожденных. Около четверти инфицированных новорожденных не имели симптомов, в то время как у большинства наблюдались легкие симптомы, типичные для течения острых респираторных инфекций у детей (например, лихорадка, гипоксия и кашель). Исходя из моих данных новорожденные чаще имели нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми. Респираторная терапия проводилась в соответствии с клиническим статусом новорожденных, инфицированных коронавирусной инфекцией, при этом большинство из них оставались на самостоятельном дыхании без дополнительной подачи кислорода. Только 1 из 10 новорожденных потребовалась искусственная вентиляция легких, но мы не можем исключить, что потребность в искусственной вентиляции легких была обусловлена сопутствующими заболеваниями (например, недоношенностью).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вэй, М. Новая коронавирусная инфекция у госпитализированных младенцев в возрасте до 1 года в Китае / М. Вэй, Дж. Юань, Ю. Лю [и др.]. // ЯМА. – 2020. – С. 323–1313.
2. Гетцингер, Ф. COVID-19 у детей и подростков в Европе: многонациональное многоцентровое когортное исследование / Ф. Гетцингер, Б. Сантьяго-Гарсия, А. Ногера-Хулиан [и др.]. // Ланцет Детское Подростковое Здоровье. – 2020. – С. 4– 653
3. Всемирная организация здоровья. Заболевание COVID-19 у детей и подростков. Научная сводка [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief_Children_and_adolescents-2021.1. – Дата доступа: 30.09.2023.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В 1991–2021 ГГ.

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF BLADDER CANCER IN THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS IN 1991–2021

А. Д. Сачкова, Е. П. Живицкая
A. D. Sachkova, E. P. Zhivitskaya

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
sachkova.ailina@mail.ru

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

Рак мочевого пузыря представляет собой тяжелое онкологическое заболевание, при котором развивается злокачественная опухоль из стенки мочевого пузыря. Рак мочевого пузыря занимает 6-17 место по заболеваемости и смертности среди всех онкологических заболеваний в мире. Проведен анализ заболеваемости раком мочевого пузыря населения Республики Беларусь за период 1991-2021 гг и определены тенденции заболеваемости. На протяжении изучаемого промежутка времени динамика интенсивных показателей заболеваемости характеризуется тенденцией к росту. Высокие уровни заболеваемости регистрируются в старших возрастных группах, начиная с 50-54 года. В наблюдаемый период заболеваемость мужского населения была выше показателей заболеваемости среди женского населения. Для сельского населения также характерны более высокие показатели заболеваемости, чем для городского населения.

Bladder cancer is a severe oncological disease in which a malignant tumor develops from the wall of the bladder. Bladder cancer is one of the ten most common oncological diseases in the world and ranks 6th-17th in terms of morbidity and mortality among all oncological diseases in the world. The analysis of the incidence of bladder cancer in the population of the Republic of Belarus for the period 1991-2021 was carried out and the incidence trends were determined. Over the studied period of time, the dynamics of intensive morbidity rates is characterized by an upward trend. High levels of morbidity are recorded in older age groups starting from 50-54 years old. During the observed period, the incidence of the male population was higher than that of the female population. The rural population is also characterized by higher morbidity rates than the urban population.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, заболеваемость, динамика, тенденции.

Keywords: bladder cancer, incidence, dynamics, trends.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-110-113>

Рак мочевого пузыря – тяжелое онкологическое заболевание, при котором развивается злокачественная опухоль из стенки мочевого пузыря, и которое занимает одно из ведущих мест среди новообразований органов мочеполового тракта и остается значимой проблемой современной медицины. Ежегодно в мире диагностируется около 340 тыс. новых случаев заболевания. В зависимости от географического положения уровень заболеваемости раком мочевого пузыря в разных странах отличается примерно в десятки раз. Уровень заболеваемости раком мочевого пузыря в разных странах отличается в десятки раз. Так, в Западной Европе и США заболеваемость выше, чем в Восточной Европе и странах Азии. Во всем мире мужчины значительно (в 3 и более раза) чаще заболевают злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, чем женщины. Для рака мочевого пузыря в исключительной мере характерно нарастание заболеваемости с возрастом. В связи с этим, негативная социальная значимость рака мочевого пузыря наиболее выражена среди относительно пожилой прослойки населения. Среди заболевших раком мочевого пузыря летальный исход, связанный с основным диагнозом, отмечается у 20-25 % пациентов.

Изучение заболеваемости и смертности от рака мочевого пузыря способствует совершенствованию организации онкологической помощи населению и изысканию наиболее эффективных путей общественной и личной профилактики рака мочевого пузыря.

Цель работы: оценка уровня заболеваемости раком мочевого пузыря населения Республики Беларусь за период с 1991-2021 гг.

На основании данных о числе случаев онкозаболеваний населения Республики Беларусь был проведен анализ удельного веса заболеваемости раком мочевого пузыря в 1991-2021 гг.

На рисунке 1. представлена динамика удельного веса заболеваемости раком мочевого пузыря за период 1991-2021 гг.

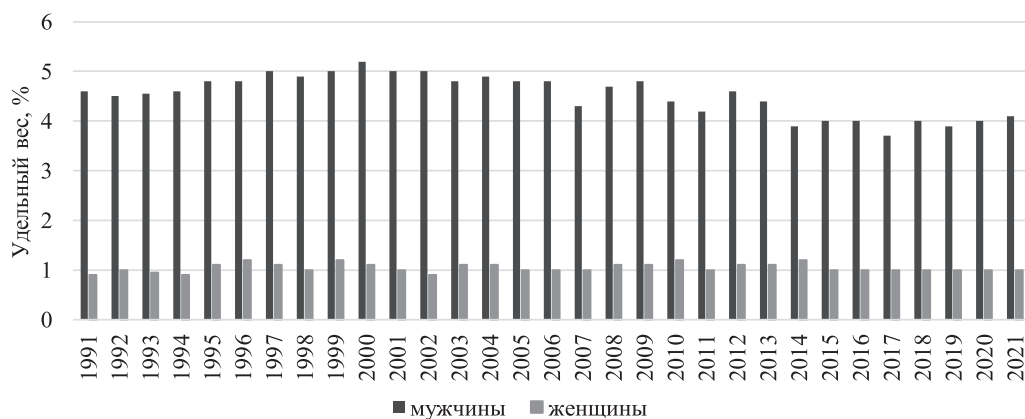


Рисунок 1 – Динамика удельного веса заболеваемости раком мочевого пузыря среди мужчин и женщин в 1991-2021 гг.

В течение изучаемого промежутка времени (1991-2021 гг.) обозначилась благоприятная динамика к снижению удельного веса заболеваемости раком мочевого пузыря среди мужского населения в Республике Беларусь. Наибольший удельный вес заболеваемости раком мочевого пузыря среди мужчин отмечается в 2000 году (5,2%), наименьший в 2017 году (3,7%). На протяжении изучаемого периода удельный вес заболеваемости раком мочевого пузыря среди женского населения практически не менялся. Так, наибольший удельный вес наблюдался в 1996, 1999, 2010 и 2014 годах и составил 1,2%, наименьший в 1991, 1994 и 2002 годах – 0,9%.

В работе был проведен ретроспективный анализ показателей заболеваемости населения Республики Беларусь раком мочевого пузыря в 1991-2021 гг., проанализирована динамика и определены основные тенденции (рис.2).

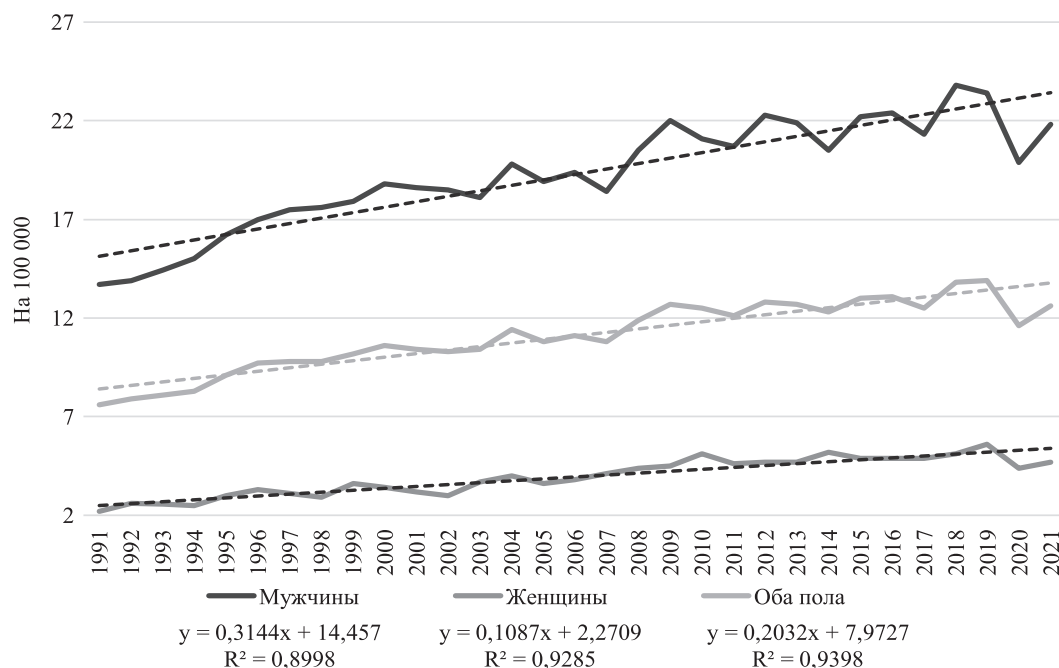


Рисунок 2 – Динамика показателей заболеваемости раком мочевого пузыря населения Республики Беларусь за период 1991-2021 гг.

На протяжении изучаемого промежутка времени динамика интенсивных показателей заболеваемости характеризуется выраженной тенденцией к росту. Показатель заболеваемости среди мужчин в 2021 году увеличился в 1,6 раз, по сравнению с 1991 годом, показатель заболеваемости среди женщин увеличился в 2,1 раз, а показатель заболеваемости среди обоих полов увеличился в 1,7 раз. Среднегодовой показатель частоты заболеваний раком мочевого пузыря среди женского населения (A_0) составил 3,94 случаев на 100 тыс. населения, ежегодный показатель тенденций (A_1) – 0,11 на 100 тыс. населения, среднегодовой темп прироста ($T_{пр.сн}$) – 2,79%. Для мужского населения A_0 – 19,28 случаев на 100 тыс. населения, A_1 – 0,31 на 100 тыс. населения, среднегодовой темп прироста ($T_{пр.сн}$) – 1,61%. Среднегодовой показатель частоты заболеваний лейкозом обоих полов (A_0) составил 11,09 случаев на 100 тыс. населения при ежегодном показателе тенденции A_1 – 0,20 на 100 тыс. населения, среднегодовой темп прироста ($T_{пр.сн}$) – 1,80%.

В наблюдаемый период заболеваемость мужского населения раком мочевого пузыря была выше в 4-6 раз показателей заболеваемости среди женского населения. Для сельского населения также характерны более высокие

показатели заболеваемости, чем для городского населения. Можно отметить, что сократилась разница между уровнями заболеваемости городского и сельского населения за счет ее более выраженного роста у городского населения. Среднегодовой показатель частоты заболеваний раком мочевого пузыря среди городского населения (A_0) составил 10,08 случаев заболеваний на 100 тыс. населения, ежегодный показатель тенденций (A_1) - 0,23 на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости в 2021 году увеличился в 1,9 раз по сравнению с показателем заболеваемости в 1991 году. Среднегодовой показатель частоты заболеваний раком мочевого пузыря среди сельского населения (A_0) составил 13,77 случаев на 100 тыс. населения, ежегодный показатель тенденций (A_1) - 0,19 на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости в 2021 году увеличился в 1,4 раза по сравнению с показателем заболеваемости в 1991 году.

На рисунке 3 представлена динамика показателей заболеваемости раком мочевого пузыря по областям населения Республики Беларусь.

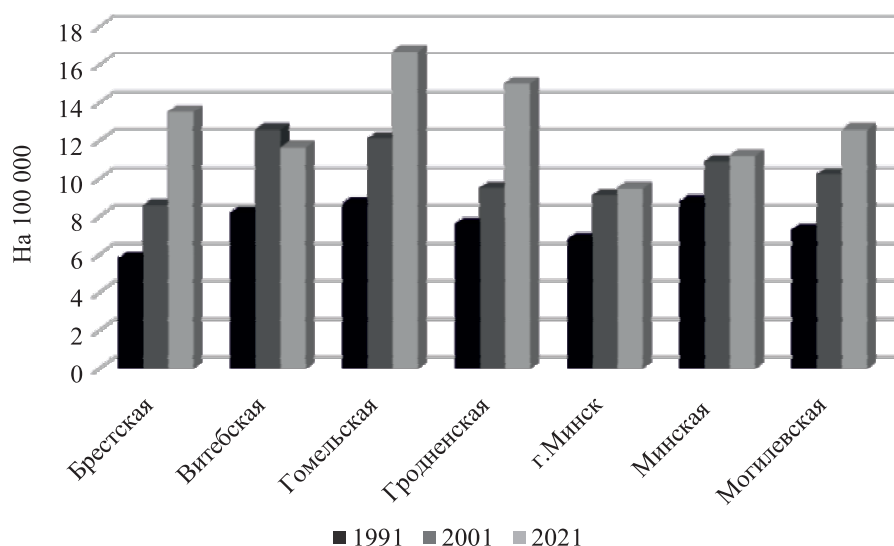


Рисунок 3 – Динамика показателей заболеваемости раком мочевого пузыря населения Республики Беларусь по областям в 1991, 2001 и 2021 гг.

Проведенный анализ показал, что наибольший показатель заболеваемости в 1991 году выявлен в Минской области (8,8 случаев на 100 тыс. населения), в 2001 году в Витебской области (12,6 случаев на 100 тыс.), в 2021 году в Гомельской области (16,7 случаев на 100 тыс.). Наименьший показатель заболеваемости в 1991 году отмечен в Брестской области (5,8 случаев на 100 тыс.), в 2001 году в Брестской области (8,6 на 100 тыс.), в 2021 в г. Минске (9,5 случаев на 100 тыс. населения).

Для выявления возрастных групп риска заболеваемости раком мочевого пузыря был проведен анализ динамики повозрастных показателей заболеваемости по возрастным группам от 0-14 и далее с шагом пять лет: 15-19, 20-24 и т.д. до 80-84 и 85 и старше.

Анализ повозрастных показателей заболеваемости населения Республики Беларусь раком мочевого пузыря за 1991, 2001 и 2021 гг. не выявил существенных различий (рисунок 4).

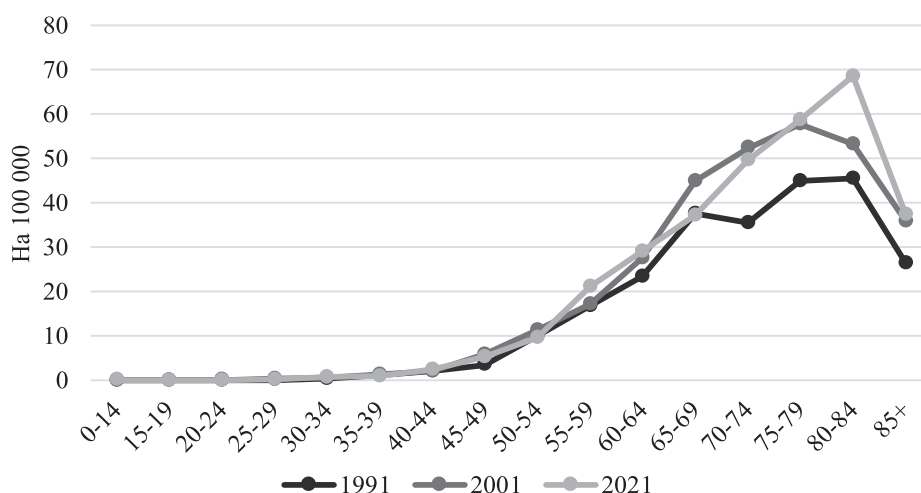


Рисунок 4 – Повозрастные показатели заболеваемости раком мочевого пузыря населения Республики Беларусь за 1991, 2001 и 2021 гг.

Высокие уровни заболеваемости регистрируются преимущественно с возрастной группы 50-54 года. Пик заболеваемости в 1991 году приходится на возрастную группу 80-84 лет (45,5 случая на 100 тыс. населения), в 2001 на возрастную группу 75-79 лет (57,7 случаев на 100 тыс. населения), в 2021 на возрастную группу 80-84 лет (68,6 на 100 тыс. населения). Наименьший показатель заболеваемости в 1991 году отмечается в возрастных группах 0-14 лет, 15-19 лет и 20-24 года (0 случаев на 100 тыс. населения), в 2001 году в возрастных группах 0-14 лет, 15-19 лет (0 на 100 тыс. населения), в 2021 году в возрастных группах 15-19 лет и 20-24 года (0 случаев на 100 тыс. населения). Наибольшее увеличение показателя заболеваемости раком мочевого пузыря отмечается в возрастной группе 30-34 года, показатель заболеваемости в 2021 году по сравнению с 1991 годом вырос в 2,67 раз. Наименьшее – в возрастной группе от 35-39 лет – 0,75 раз.

Отмечается прирост заболеваемости в 2021 году в возрастной группе 85 и старше по сравнению с 1991 годом.

Таким образом, в настоящее время в Республике Беларусь отмечается рост показателей заболеваемости раком мочевого пузыря, что подтверждает актуальность изучения данной патологии. Эпидемиологические исследования распространенности рака мочевого пузыря перспективны в плане выявления факторов риска и проведения организационно-профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости раком мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуально о раке мочевого пузыря: эпидемиология, новые подходы к терапии, тренды рынка [Электронный ресурс] / под редакцией Б. Ш. Камолова – Сетевое издание «Вместе против рака», 2021.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ НАСЕЛЕНИЯ Г. МИНСКА И МИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2017–2021 ГГ.

ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE ORAL CAVITY AND OROPHARYNX OF THE POPULATION OF MINSK AND MINSK REGION FOR 2017–2021

Я. Р. Шкель, Т. С. Опанасенко

Y. R. Shkel, T. S. Opanasenko

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
shkel.yana@mail.ru*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

Онкологические заболевания занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности. Злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки являются двумя наиболее распространенными типами опухолей, которые развиваются в области головы и шеи. Несмотря на способность рано диагностировать и успешно лечить данные патологии, они до сих пор являются одной из самых распространенных причин гибели людей. В статье проведен анализ структуры онкологической заболеваемости населения г. Минска и Минской области за период с 2017 по 2021 гг.; проанализирована динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки за исследуемый период, а также проведен анализ по половым и возрастным показателям.

Oncological diseases occupy one of the first places in the structure of morbidity, disability and mortality. Malignant neoplasms of the oral cavity and oropharynx are the two most common types of tumors that develop in the head and neck. Despite the ability to diagnose and successfully treat these pathologies early, they are still one of the most common causes of death. The article analyzes the structure of cancer incidence in the population of Minsk and the Minsk region for the period from 2017 to 2021.; the dynamics of the incidence of malignant neoplasms of the oral cavity and oropharynx during the study period was analyzed, as well as an analysis by gender and age indicators.

Ключевые слова: Злокачественные новообразования, ротовая полость, глотка, этиология, патогенез, профилактика, диагностика, лечение

Keywords: Malignant neoplasms, oral cavity, pharynx, etiology, pathogenesis, prevention, diagnosis, treatment.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-113-116>

Злокачественные новообразования полости рта и глотки является одной из нескольких причин ранней инвалидности и смертности среди взрослого населения Республики Беларусь. Пожизненный риск развития рака полости рта и ротоглотки составляет примерно 1 к 60 для мужчин и 1 к 140 для женщин.

Цель работы: анализ динамики и определение тенденции заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки по полу и возрасту за период 2017-2021 гг.

Объект исследования: статистические данные по заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки за период 2017-2021 гг.

В структуре онкологической заболеваемости опухоли полости рта и ротоглотки входят в десятку самых распространенных. С 2017 по 2021 гг. заболеваемость злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки поднялась с девятого на седьмое место, увеличившись за период на 0,5%.

Общая тенденция заболеваемости злокачественными новообразованиями ротовой полости несущественно снижается; пик заболеваемости приходится на 2018 и 2019 гг. (2,3 на 100 тыс. населения), затем происходит снижение заболеваемости (2,1 на 100 тыс. населения к 2021 году) (рис.1).

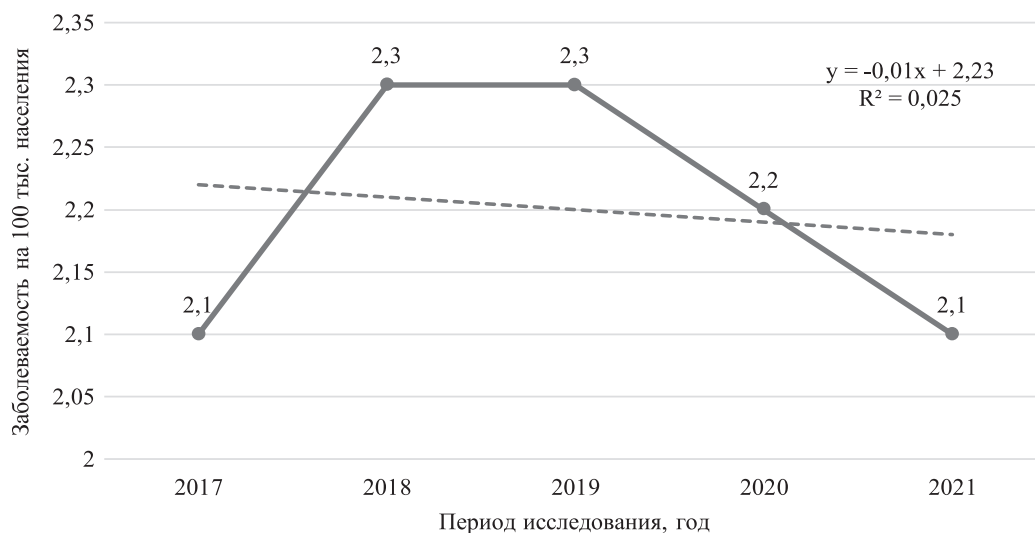


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями полости рта, 2017-2021 гг., на 100 тыс. населения

В течение изучаемого периода наблюдается увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями ротоглотки с пиком на 2019 г. (3,1 на 100 тыс. населения), затем в 2020 г. происходит резкий спад заболеваемости (2,6 на 100 тыс. населения) с последующим снижением (2,4 на 100 тыс. населения в 2021 г.) (рис.2).

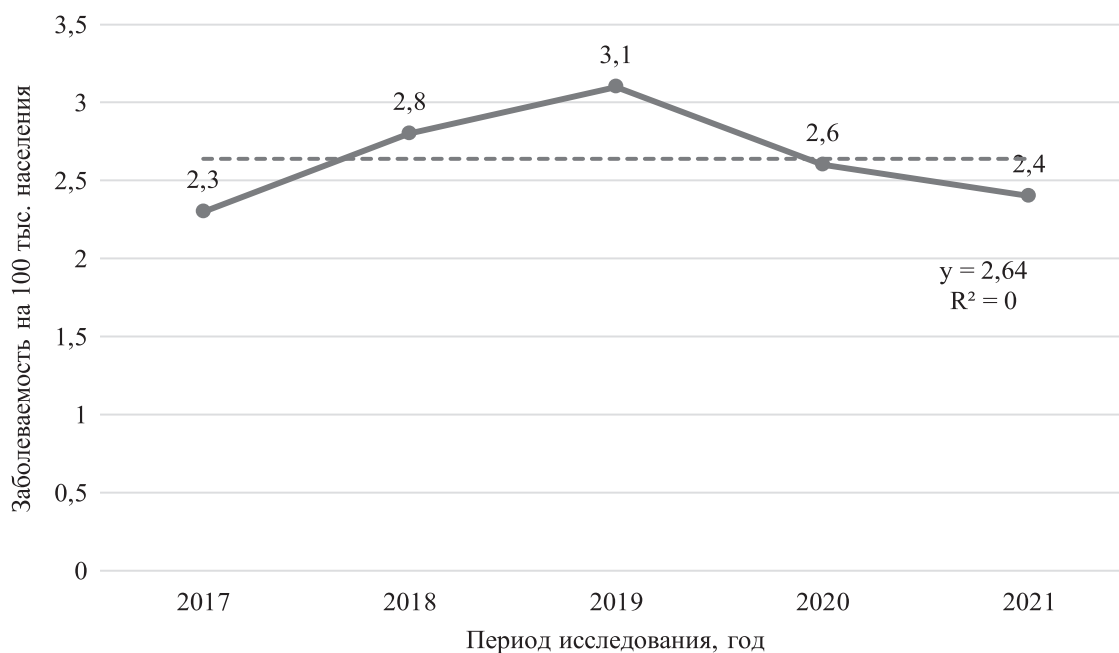


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ротоглотки, 2017–2021 гг., на 100 тыс. населения

Наибольшая заболеваемость новообразованиями ротовой полости среди мужского населения г. Минска и Минской области наблюдается в 2018 г. (4,5 на 100 тыс. населения), затем происходит снижение в 2019-2021 гг. вплоть до 4 на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости злокачественными опухолями ротоглотки приходится на 2019 г. (5,9 на 100 тыс. населения), затем отмечается снижение уровня заболеваемости (в 2020 и 2021 гг. 5,2 и 4,5 на 100 тыс. населения соответственно).

За период 2017-2018 годы изменений в динамике заболеваемости новообразованиями полости рта среди женского населения г. Минска и Минской области нет (0,5 на 100 тыс. населения), затем в 2020 г. происходит увеличение заболеваемости (0,6 на 100 тыс. населения), после к 2021 г. снижение заболеваемости (0,4 на 100 тыс. населения). Наибольший уровень заболеваемости опухолями ротоглотки наблюдается в 2019 г. (0,8 на 100 тыс. населения), затем резкое снижение заболеваемости в два раза к 2020 г. (0,4 на 100 тыс. населения), а затем вновь увеличение заболеваемости в 2021 г. (0,6 на 100 тыс. населения).

Проанализировав построенную диаграмму, можно заключить, что мужское и женское население г. Минска и Минской области болеют злокачественными новообразованиями полости рта не в равных соотношениях. Мужское население в среднем болеет примерно в 8 раз чаще (4,24 на 100 тыс. населения), чем женское (0,5 на 100 тыс. населения). Это связано с тем, что мужчины чаще, чем женщины, курят и употребляют алкоголь, а эти факторы являются главными причинами, вызывающие предраковые состояния в ротовой полости (рис.3).

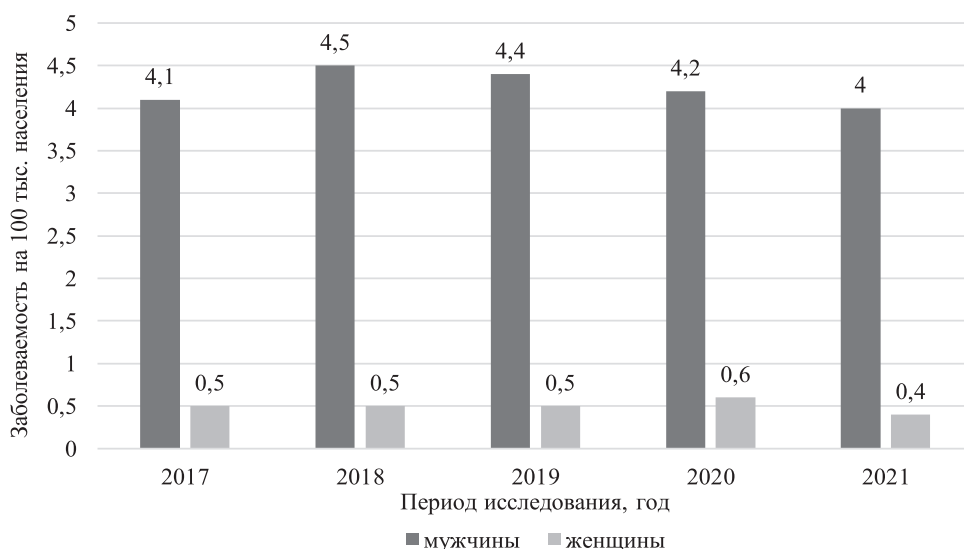


Рисунок 3 – Распределение заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями полости рта по полу, 2017–2021 гг., на 100 тыс. населения

При анализе распределения заболеваемости злокачественными новообразованиями ротоглотки по половому составу можно сделать вывод, что мужское и женское население г. Минска и Минской области болеют не в одинаковых соотношениях. Так, мужчины уровень заболеваемости среди мужчин составляет 5,16 на 100 тыс. населения, тогда как у женщин – 0,5 на 100 тыс. населения, что более чем в 10 раз меньше, чем среди мужского населения (рис.4).



Рисунок 4 – Распределение заболеваемости населения г. Минска и Минской области злокачественными новообразованиями ротоглотки по полу, 2017-2021 гг., на 100 тыс. населения

В основном к группе риска относятся люди старше 50 лет, а максимальный уровень заболеваемости опухолями полости рта приходится на возраст 60-64 года, ротоглотки – 55-64 год. Население в возрасте до 30 лет не страдает злокачественными новообразованиями данной локализации.

Проведя статистическую обработку заболеваемости злокачественными новообразованиями толстой кишки среди населения г. Минска и Минской области с 2017 по 2021 год, можно сделать выводы, что:

1. В структуре злокачественных новообразований различных локализаций опухоли полости рта и ротоглотки входят в десятку самых распространенных. С 2017 по 2021 гг. Заболеваемость ЗНО полости рта и ротоглотки поднялась с девятого места на седьмое, увеличившись на 0,5 % за период.

2. Динамика заболеваемости населением г. Минска и Минской области злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки не имеет статистически достоверной направленности тенденции. Наблюдается снижение уровня заболеваемости данными патологиями к 2021 г.

3. В динамике заболеваемости ЗНО полости рта и ротоглотки среди мужского и женского населения г. Минска и Минской области наблюдаются ежегодные колебания с периодами роста и спада заболеваемости. Мужское население в 8 раз чаще, чем женское, болеет злокачественными опухолями полости рта и в 10 раз чаще болеет злокачественными опухолями ротоглотки.

4. Чаще всего ЗНО полости рта болеет люди в возрасте 60-64 лет, ЗНО ротоглотки – 55-64 лет. Население до 30 лет не страдает патологиями.

В заключении можно сказать, что благодаря совершенствованию методов реконструкции и адъювантного лечения результаты лечения пациентов с раком полости рта и ротоглотки значительно улучшились, но ежегодная заболеваемость, особенно среди трудоспособного населения, неуклонно растет. Это связано с увеличением распространенности факторов риска заболевания: вредные привычки, хронические механические травмы слизистой оболочки полости рта и глотки, неудовлетворительная гигиена полости рта.

КОМПЬЮТЕР И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

COMPUTER AND HUMAN HEALTH

А. И. Ковенько, С. Н. Чигирь, Е. И. Ковальчук

A. I. Kovenko, S. N. Chigir, E. I. Kovalchuk

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
lizakovalchuk1@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

Стационарный компьютер давно уже превратился из недоступного устройства в постоянного спутника человека в повседневной жизни. Все в наше время не могут жить без компьютера. Современные дети также не могут обойтись без него, учась во всех учреждениях образования нашей страны. Это стало неотъемлемой частью нашей жизни. Изменился образ жизни населения дети нынче стали меньше проводить время на улице, меньше играть в подвижные игры, и стали асоциальными, взрослые с головой погружаются в этот мир развлечения и возможностей. Пользователи Интернета стали меньше общаться лично, отдав предпочтение чатам, почте, они начали строить площадки и реализуют через соцсети свою продукцию, создавая свой бизнес.

A desktop computer has long turned from an inaccessible device into a constant companion of a person in everyday life. Nowadays, everyone cannot live without a computer. Modern children also cannot do without it, studying in all educational institutions of our country. It has become an integral part of our lives. The lifestyle of the population has changed, children now spend less time outdoors, play outdoor games less, and become asocial, adults plunge headlong into this world of entertainment and opportunities. Internet users began to communicate less in person, preferring chat rooms, mail, they began to build platforms and sell their products through social networks, creating their own business.

Ключевые слова: персональный компьютер, влияние электромагнитного излучения, здоровье человека.

Keywords: personal computer, influence of electromagnetic radiation, human health.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-116-119>

Компьютеры в наше время везде: они проникли во все сферы нашей жизни, а также захватили ключевую позицию в сфере образования, начиная с начального образования(развивающие игры) и заканчивая высшими учебными заведениями. А еще компьютер способствует изучению новейших технологий, он помогает изучить то, что совсем недавно было ни при каких обстоятельствах невозможно. Применение компьютерных технологий вывело образование на новый уровень, ведь огромное количество информации имеется в общем доступе, что помогает людям развивать свой кругозор.

Благодаря разнообразию программ люди могут выполнять задание разного уровня. Также заниматься моделированием, проектировать здания. Занимая минимальное место, позволяет хранить огромное количество информации, перерабатывать и сортировать ее.

Широкое распространение ПК сыграло огромную роль в развитии рынка труда. В любом магазине в наше время все финансы держатся на определенной программе. Автоматизация обработки информации позволяет в считанные секунды проделать работу, на которую раньше терялись недели, информирование руководителей о состоянии предприятий и рабочих мест происходит мгновенно. Подсчет продукции, информирование о ее количестве, всё в наше время выполняет компьютер.

Благодаря тому, что не надо тратить массу времени на вычислительные процессы и можно полностью посвятить время самому процессу, на разработку новых проектов затрачивается гораздо меньше времени и сил. Большую роль компьютерные технологии играют в медицине: создаются различные виртуальные модели развития заболеваний, создаются огромные базы информации, на основании которых изобретаются новые препараты для лечения, ну, и куда же без медицинской техники и приборов, которые управляются через компьютер. Они нужны нам для диагностики различных заболеваний.

Любой прогресс в науке, да, и в другой отрасли, вместе с ярко выраженными, безусловно, положительными качествами, неизбежно влечет за собой и отрицательные стороны. Вопросы компьютеризации общества сейчас стоят в ряду множества факторов, влияющих на здоровье людей. Именно поэтому так важно оценить степень влияния информационных технологий на здоровье человека.

Компьютер сегодня является массовым средством для общения, а сама связь на данный момент самая дешевая. Для людей с ограниченными возможностями порой это является единственным способом не только общения, но и благодаря современным компьютерным технологиям такие люди могут себя реализовать, получить работу. Огромное количество заведений сейчас для соискателей с инвалидностью, ведь компьютер помогает им почувствовать себя «как все».

Компьютерные технологии оказывают положительный эффект в развитии детей, как и в подростковом, так и в дошкольном возрасте, при правильном их использовании, однако родители современности используют всё не по назначению, абы только отвлечь детей от их самих. Замечено, что при грамотном подборе программ и игр у детей лучше развивается логическое мышление, улучшается координация глаз и рук, даже некоторые осваивают английский язык. У ребенка развивается самоуверенность и чувство собственного достоинства, дети более сосредоточены по сравнению с детьми, которые не имеют опыта пользования компьютером, что хорошо сказывается на дальнейшем обучении [2].

С другой стороны, неограниченный доступ к огромным объемам информации иногда приводит к чрезмерному использованию компьютера, в основном это интернет-зависимость или зависимость от компьютерных игр. А это наносит как психологический, так и физический вред. Люди, излишне увлеченные компьютерными играми становятся более раздражительными, вспыльчивыми в обычном общении, и им уже не нужен социум от слова совсем. У некоторых развивается зависимость от игр, и при невозможности удовлетворить свою потребность в обычном мире ухудшается настроение, появляются состояния повышенной тревожности, иногда депрессии. Это влечет за собой трудности во взаимоотношениях с окружающими людьми.

В общем, многим из нас уже трудно представить жизнь без компьютера. Но помимо многочисленных плюсов у компьютера есть и свои отрицательные стороны. Это его влияние на здоровье человека. Компьютер стал источником множества заболеваний, связанных с воздействием электромагнитного излучения, с нагрузкой на органы зрения, органы дыхания, с мышцами и суставами. Рассмотрим более подробно каждый из этих факторов риска.

Каждое устройство, которое потребляет или производит электроэнергию, создает электромагнитное излучение. Это излучение концентрируется вокруг устройства в виде электромагнитного поля. Электромагнитное излучение нельзя увидеть, услышать, понюхать или потрогать, но оно присутствует повсюду. Убедительных доказательств того, что электромагнитное поле, создаваемое компьютером, представляет опасность, не существует. Но имеющейся информации по данному вопросу пока еще недостаточно, чтобы дать окончательный ответ [3]. Так что лучше бы побережись. Как же обезопасить себя от потенциальной угрозы для здоровья? Для этого необходимо:

- Приобрести жидкокристаллический монитор, поскольку его излучение значительно меньше, чем у мониторов с электроннолучевой трубкой;
- Системный блок и монитор должны находиться как можно дальше от вас, наиболее безопасно установить компьютер в углу комнаты, чтобы излучение поглощалось стенами; особое внимание стоит обратить на расстановку мониторов в офисах;
- Не оставляйте компьютер включенным надолго, если вы его не используете; хотя это и ускорит износ компьютера, но здоровье дороже;

- По возможности сократите время работы за компьютером и каждый час делайте 5-10 минутные перерывы, и, конечно же, расстояние для предотвращения износа зрительного аппарата;
- Компьютер должен быть заземлен.

Современные жидкокристаллические мониторы гораздо безопасней своих предшественников с лучевой трубкой, но это не исключает того, что и они могут наносить вред зрению. Нередко при длительной работе за компьютером появляются болезненные ощущения в глазах, становится больно моргать, ими шевелить, появляется жжение, либо ухудшается четкость зрения и двоится в глазах. Еще после того, как вы уберете источник, могут течь слезы. С подобным явлением знакомы практически все люди, проводящие у компьютера без перерыва по нескольку часов в день, это называется «компьютерный, зрительный синдром». Нередко люди просто на просто так увлечены компьютером, что «забывают» моргать, при этом роговица глаза становится сухой и обветривается, из-за этого при моргании появляются болезненные ощущения.

Вообще на глаза негативно действует любое занятие, которое требует усиленной концентрации зрения на каком-либо предмете, поэтому зрению нужен регулярный отдых, а компьютерные игры нередко имеют свойство затягивать, особенно это касается людей, проводящих там больше половины суток [2].

При работе с компьютером человек полностью зависит от положения дисплея. Кроме того, изображение на экране динамически обновляется, а низкая частота обновления вызывает его мерцание. При этом глазные и внутриглазные мышцы, фокусирующие взгляд, устают от чрезмерной нагрузки. Развивается зрительное утомление, способствующее возникновению близорукости. Длительная работа с компьютером требует также повышенной концентрации, что приводит к появлению головной боли, раздражительности, нервного напряжения и стресса [1].

Характерным признаком у людей, которые проводят кучу времени за компьютером онемение шеи, боль в плечах и пояснице, покалывание в ногах. Но бывают и более серьезные заболевания, которые требуют особого внимания, наиболее распространен кистевой туннельный синдром, при котором нервы руки повреждаются вследствие постоянной и длительной работы на компьютере.

Основными заболеваниями позвоночника, развивающимися вследствие долгого нахождения за компьютером, являются остеохондроз и искривления позвоночника, в частности сколиозы разных степеней. Одной из причин искривления позвоночника является несоблюдение правильной осанки при работе за компьютером. А это самое важное. Стоит отметить, что искривление позвоночника не только меняет внешний облик человека, но и может привести к нарушению работы внутренних органов [1].

Для профилактики вышеперечисленных заболеваний необходимо:

- Правильно организовать свое рабочее место: разместить монитор прямо перед вами, чтобы его верхняя точка находилась прямо перед глазами или выше; рабочее кресло должно быть с регулирующейся высотой сиденья и спинки, с подлокотниками;
- Соблюдать правильную рабочую позу: посадка по правилу «трех углов» (колени под столом образуют один прямой угол, линия бедер и спина - второй, руки, согнутые в локтевом суставе - третий); лопатки должны опираться на спинку кресла, плечи опущены;
- При работе с мышкой и клавиатурой кисти рук должны лежать на столе, клавиши нажимать плавно и без усилий;
- Во время перерывов обязательно встаньте, потянитесь, походите, выполните несколько легких физических упражнений (наклоны и повороты головы, упражнения для кистей рук и т.д.).

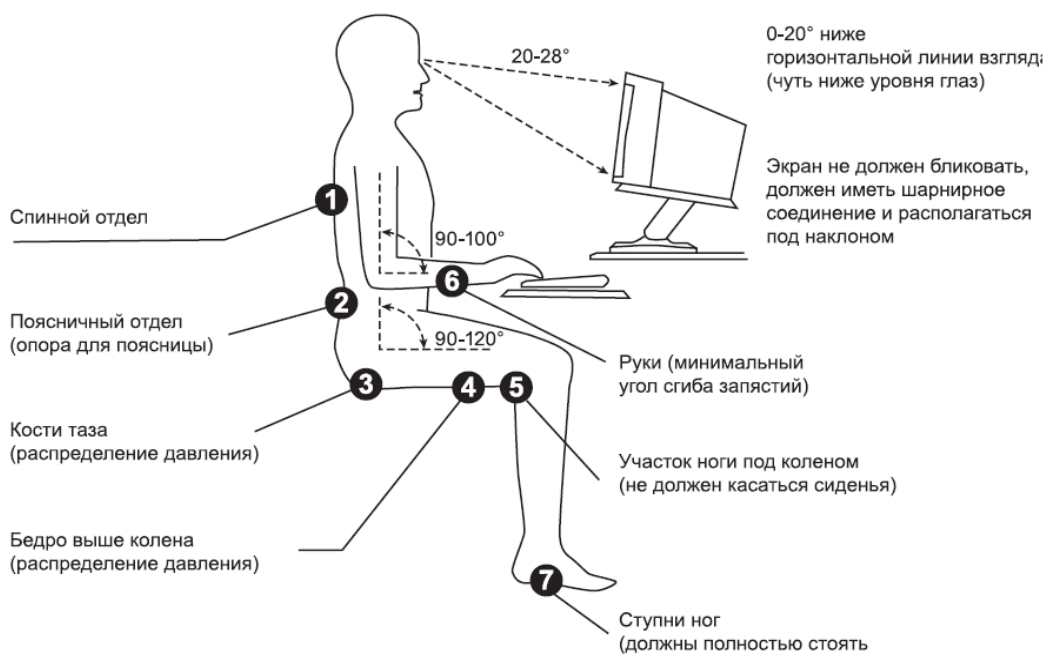


Рисунок 1 – Правильная посадка за компьютером.

Заболевания органов дыхания, развивающиеся из-за длительного работы с компьютером, носят, в основном, аллергический характер. Это связано с тем, что во время работы компьютера корпус монитора и платы в системном блоке нагреваются и выделяют в воздух вредные вещества. При длительном нахождении возле монитора они проникают в организм человека и оседают, главным образом, в верхних дыхательных путях. Помимо этого, электростатическое поле компьютера притягивает пыль, которая также оседает в наших легких. В то же время работающий компьютер деионизирует окружающую среду и уменьшает влажность воздуха. Каждый из этих факторов пагубно влияет как на легкие, так и на весь организм в целом.

Чтобы уменьшить их влияние необходимо: как можно чаще делать влажную уборку помещения и проветривать его; для увеличения влажности ставить открытую емкость с водой (например, аквариум или декоративный водопад) [3].

Вред компьютера для детей особенно велик из-за того, что дети часто не знают меры и сидят перед ним часами, не отрываясь, а поскольку мышцы глаз у них еще не окрепли, то возникает серьезная угроза для зрения, значительно повышается возможность использования очков к совершеннолетию ребенка. Кроме того, компьютер способствует очень сильному переутомлению. Дети могут жаловаться на головную боль, часто становятся раздражительными и капризными, после нахождения за компьютером или ноутбуком, то самый верный способ уменьшить его вред, это ограничить по времени его пользование. Следует делать регулярные перерывы, очень желательно, чтобы ребенок был на улице хотя бы один-два раза в день между пребыванием за компьютером [2].

Кроме того, нужно и важно правильно организовать рабочее место. Сидя за компьютером, он смотрит с определенного расстояния на экран и одновременно держит руки на клавиатуре. Это вынуждает его принять определенное положение и не изменять его до конца игры. Важно проследить, чтобы кисти рук малыша находились на уровне локтей, а запястья – на опорной планке. Также необходимо сохранять прямой угол (90 градусов) в области суставов.

И, конечно, как можно больше разнообразить досуг ребёнка: между компьютерными играми ребёнок должен играть в подвижные игры, гулять, а также заниматься спортом. Не позволяйте малышу перекусывать за компьютером: эта вредная во всех смыслах привычка может остаться на всю жизнь.

Третий по важности фактор – нагрузка на детскую психику. Компьютер требует не меньшей сосредоточенности, чем вождение автомобиля, а в некоторые моменты и большей. Интересные игры требуют огромного напряжения. Его практически не бывает в обычных условиях. Эта область ещё мало изучена, поскольку современная мультимедиа-техника появилась не так давно.

Хуже всего для психики и для глаз воспринимается рисование на компьютере: здесь звук не играет отвлекающей роли, а всю работу выполняют глаза. Напрягая зрение, малыш напрягается сам. Поиск информации в Интернете нужно дозировать, потому как всё то же самое происходит и в это время. Ну и, наконец, настоящие вредители – игры, содержащие движущееся на высокой скорости изображение и мелкие элементы, которые быстро меняются друг за другом. Переутомление и напряжение детского организма после таких длительных игр снять очень непросто.

Еще один важнейший фактор – нервно-эмоциональное напряжение. Не является секретом, что общение с компьютером, особенно с игровыми программами, сопровождается сильным нервным напряжением, поскольку требует быстрой ответной реакции. Кратковременная концентрация нервных процессов вызывает у ребенка явное утомление. Играя или работая за компьютером, он испытывает своеобразный эмоциональный стресс.

Старайтесь прислушиваться к рекомендациям, которые стали всё чаще появляться и в прессе, и в других источниках информации, тогда общение с компьютером не только Ваше, но и Ваших близких не принесет вреда здоровью.

В последнее время чаще приходится слышать о вредном воздействии компьютера как одного из средств современных информационных технологий на организм человека. Степень безопасности человека компьютерной техникой регулируется множеством различных международных стандартов, которые год от года становятся все строже и строже. Последние исследования ученых показали, что не столько сама компьютерная техника является непосредственным фактором негативного воздействия на организм человека, сколько неправильное ее расположение, несоблюдение элементарных гигиенических норм, касающихся труда и отдыха.

Следует помнить, что всё хорошо в меру, хоть компьютер вещь и полезная, но вред компьютера может быть больше чем польза, поэтому не увлекайтесь им в ущерб себе и не забывайте о том, что Ваше здоровье, в любом случае, важнее!

ЛИТЕРАТУРА

1. Безруких, М.М. Компьютер и здоровье ребенка / М.М. Безруких. – М.: Вентана-Графф. – 2010. – С. 113.
2. Гунн, Г. Е. Компьютер: как сохранить здоровье: рекомендации для детей и взрослых / Г. Е. Гунн. М.: Олма-Пресс. – 2003. – С. 20 .
3. Разумова, Т. И. Компьютерный яд. / Т. И. Разумова // Наука и жизнь. – 2012. – Т. 2. – С. 68 .

**ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ
У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57Bl/6,
НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИИ INFLUENCE
OF X-RAY IRRADIATION ON THE LEVEL OF ANXIETY
IN C57Bl/6 MICE UNDER CONDITIONS OF IMOBILIZATION**

Е. М. Кадукова¹, Н. Н. Веялкина^{1, 2}

A. M. Kadukova¹, N. N. Veyalkina^{1,2}

¹Государственное научное учреждение «Институт радиобиологии Национальной академии наук
Беларуси»,

г. Гомель, Республика Беларусь

helen.kad@mail.ru

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной
медицины и экологии человека»,

г. Гомель, Республика Беларусь

¹State Scientific Institution «Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus»
Gomel, Republic of Belarus

²State Institution «Republican scientific and practical center for radiation medicine and human ecology»,
Gomel, Republic of Belarus

Цель работы: изучить поведенческую активность мышей линии C57Bl/6, находящихся в условиях моделирования некоторых факторов космического полета.

Установлено, что реакция мышей линии C57Bl/6 на воздействие исследуемых факторов в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» зависит от пола животных. У самок группы «Иммобилизация» уровень тревожности перед новой авersive средой был снижен, а у самцов сохранялся на высоком уровне. У мышей-самок в группах после воздействия рентгеновского излучения уровень тревожности был повышен по сравнению с соответствующими значениями в группе «Иммобилизация». У самцов мышей линии C57Bl/6 фракционированное рентгеновское облучение в дозе 30 сГр/сутки вызывает развитие более высокого уровня тревожности и психоэмоциональной напряженности в тесте «ПКЛ» по сравнению с самцами, облученными в дозе 15 сГр/сутки.

Purpose of the work: to study the behavioral activity of C57Bl/6 mice under conditions of modeling some factors of space flight. It was established that the reaction of C57Bl/6 mice to the influence of the studied factors in the “Elevated Plus Maze” test depends on the sex of the animals. The level of anxiety in front of a new aversive environment was reduced in female mice from the “Immobilization” group, while it remained at a high level in male mice. The level of anxiety was increased in female mice in the groups after exposure to X-ray radiation compared to the corresponding values in the “Immobilization” group. Fractionated X-ray irradiation at a dose of 30 sGy/day causes male C57Bl/6 mice to develop a higher level of anxiety and psycho-emotional tension in the EPM-test compared to males irradiated at a dose of 15 sGy/day.

Ключевые слова: тревога, приподнятый крестообразный лабиринт, рентгеновское излучение, стресс, иммобилизация, моделирование.

Keywords: anxiety, elevated plus-maze, X-ray exposure, stress, immobilization, modeling.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-120-124>

В условиях космического полёта факторы окружающей среды, действующие на организм, значительно отличаются от аналогичных факторов на Земле, адаптация к которым происходила в течение многих тысяч лет эволюции. К факторам космического полета, оказывающим влияние на организм, относятся: ионизирующее излучение, гипергравитация, гипомагнитное поле, гипертермия, изоляция с ограничением подвижности, вибрация и ряд других.

Радиационное воздействие признано одним из главных факторов, влияющих на здоровье человека в условиях космического полета. Рассчитано, что при нахождении на МКС, высота орбиты которой – 400 км, космонавт получает дозу излучения в среднем 0,3-0,8 мЗв/сут, а при длительных полетах за пределами магнитосферы Земли космонавт может получить дозы космического излучения в среднем 1000 мЗв (до 750 раз больше, чем на Земле) [1].

Обеспечение радиационной безопасности экипажей при длительных космических полетах диктует необходимость разностороннего изучения биологических эффектов, обусловленных космическим излучением,

в первую очередь, на структуры центральной нервной системы, повреждение которых может привести к изменениям когнитивных функций космонавтов.

Для оценки возможных рисков от воздействия ионизирующего излучения в ходе космических полетов необходимо применение различных методов наземного моделирования, которое возможно только на экспериментальных животных. В связи с чем целесообразно проводить комплекс тестов на линейных животных, отражающих изменения, происходящие на молекулярном, клеточном и структурно-функциональных уровнях при моделировании действия факторов космического полета.

Однако в связи с тем, что состав космического излучения является сложным и отличается широким энергетическим спектром входящих в него частиц, а также факт того, что радиационный фактор действует в сочетании с другими факторами полета, адекватная оценка реальной радиационной обстановки космического полета при выполнении модельных экспериментов в лабораторных условиях является весьма трудно воспроизводимой задачей.

И хотя для космической радиобиологии наиболее актуальным является изучение реакций организма при воздействии корпускулярных излучений, в частности протонов, которые являются основным компонентом космического излучения, но тем не менее расчетная суммарная доза γ -облучения, воздействующая на космонавтов в условиях межпланетного пилотируемого полета, составит в среднем 120 – 150 сГр, а биологическая эффективность солнечных космических лучей сопоставима с таковой у рентгеновских лучей и гамма-квантов.

Следует также отметить, что все более широкое использование в исследовательских целях в различных областях, включая радиобиологию, получают источники рентгеновского излучения вместо изотопных источников гамма-излучения.

Целью нашей работы являлось изучение поведенческой активности мышей линии C57Bl/6, находящихся в условиях воздействия на них некоторых факторов космического полета (ионизирующее излучение, иммобилизация) в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».

Поведение – это важнейший способ адаптации к меняющимся условиям окружающей среды. Двигательное и исследовательское поведение представлено у грызунов определенными актами и позами, способствующими сбору информации о незнакомой ситуации.

Исследование поведенческих реакций позволяет получить представления о состоянии центральной нервной системы, а данные о ее радиочувствительности после облучения в малых дозах до настоящего времени противоречивы [2].

Материалы и методы исследования. Исследования осуществлялись на половозрелых мышах обоего пола линии C57Bl/6 в возрасте 2,5 месяца со средней массой тела 21-25 г.

Экспериментальные животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды (20-25 °C и 30–70 % относительная влажность воздуха) на виварии Института радиобиологии НАН Беларуси на стандартном рационе при неограниченном доступе к воде. В комнатах содержания животных поддерживался режим освещения «день-ночь» (12-часовой цикл).

Экспериментальные животные были разделены на следующие группы, каждая из которых состояла из 14 особей разного пола (7 самок и 7 самцов):

1. **интактный контроль**, животные этой группы находились в домашних пластиковых клетках в стандартных условиях вивария в течение всего периода проведения эксперимента;

2. **иммобилизация (ложный контроль)**, с животными этой группы проводились следующие манипуляции: перенос в клетках в помещение, в котором находится рентгеновская установка, пересадка животных в индивидуальные тесные пеналы, как описано в [3], в которых они находились по 2 часа 30 минут ежедневно в условиях воздействия звука от работающей рентгеновской установки. При обращении с иммобилизованными (ложно облученными) животными был выполнен одинаковый набор экспериментальных процедур, как с животными групп № 3 и 4, но без облучения;

3. **облучение в дозе 15 сГр (мощность дозы 0,2 сГр/мин)**, с животными последовательно проводились манипуляции, описанные для группы «иммобилизация», после помещения в индивидуальные пеналы, животные этой группы переносились на поворотный стол, расположенный в облучательной камере рентгеновской установки, где располагались в центре по окружности для обеспечения равномерного облучения, проводилось облучение в дозе 15 сГр при мощности дозы 0,2 сГр/мин.;

4. **облучение в дозе 30 сГр (мощность дозы 0,2 сГр/мин)**, с животными последовательно проводились манипуляции, описанные для группы «облучение в дозе 15 сГр», но проводилось облучение в дозе 30 сГр при мощности дозы 0,2 сГр/мин.

Облучение проводили в облучательной камере рентгеновской установки X-RAD 320 (Precision X-Ray, США) согласно протоколу «Экспериментальная модель общего фракционированного низкодозового облучения лабораторных мышей», разработанному в рамках НИР «Анализ процессов адаптации в популяциях животных разных систематических групп к хроническому действию повышенного уровня ионизирующих излучений» ГПНИ «Конвергенция 2025».

Параметры настройки экспозиции, применяемые в режиме облучения в данной экспериментальной модели составляли:

- напряжение 30 кВ;
- ток 3 мА;

- расстояние от источника до облучаемого объекта 50 см;
- фильтр 2 мм Al.

Сеансы фракционированного облучения проводились каждый день в одно и тоже время в течение 5 последовательных дней.

Суммарная доза фракционированного облучения мышей группы «облучение в дозе 15 сГр» за 5 сеансов составила 0,75 Гр. Мыши группы «облучение в дозе 30 сГр» за 5 сеансов были облучены в суммарной дозе 1,5 Гр.

Уровень тревожности мышей оценивался в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ)» («НПК Открытая наука», Россия) по методике, описанной в [4].

Исследование поведения каждой особи в ПКЛ проводили однократно на 7-е сутки после начала сеансов облучения.

ПКЛ представляет собой установку, состоящую из центральной площадки, от которой крестообразно расходятся 4 рукава размером 30×6 см каждый. Одна пара рукавов имеет стенки высотой 20 см (закрытые рукава – ЗР), а другая пара, расположенная перпендикулярно первым, – без стенок (открытые рукава – ОР). Установка располагается на высоте 40 см над полом и жестко зафиксирована, во избежание движений лабиринта. ПКЛ освещается сверху в центре на высоте 25 см над центральной площадкой, и освещенность на ней составляет 300 люкс. Мышь помещали на площадку в центр лабиринта головой в сторону одного из ОР, а хвостом к экспериментатору.

В течение 5 минут регистрировали следующие показатели: латентный период времени до выхода в открытый рукав (с), количество выходов в светлый рукав, суммарное время, проведенное в открытых рукавах лабиринта (с), общее число переходов из рукава в рукав (с указанием переходов типов рукавов), количество выходов в открытый рукав, общее время нахождения в центре (с), общее время нахождения в закрытых рукавах (с), количество свешиваний с открытых рукавов, количество вертикальных стоек (без захода передними лапами на вертикальные стенки и с заходом передними лапами на вертикальные стенки), количество болюсов и уринаций, количество актов груминга.

Для очистки установки и снижения влияния на поведение посторонних запахов (вследствие пребывания предыдущего животного) перед каждым тестированием установка протиралась салфеткой, смоченной 5% раствором спирта и сухой ветошью. Следующее животное тестировалось после полного высыхания поверхности установки.

Все экспериментальные процедуры с лабораторными животными проводились с соблюдением правил и рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных работах (Директива 2010/63/EU).

Статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0. Полученные данные представлены в таблицах в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Межгрупповые различия оценивали в U-тесте Манна–Уитни. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при $p < 0,05$.

Результаты. В результате проведенных исследований оценены показатели уровня тревожности, эмоциональной реактивности и исследовательской активности лабораторных мышей линии C57Bl/6 обоего пола на 7 сутки после воздействия фракционированного рентгеновского излучения в дозах 15 и 30 сГр/сутки (5 дней) и иммобилизационного стресса (содержание в течение 2,5 часов в тесных пеналах ежедневно, 5 дней) в условиях переменной стрессогенности теста «Приподнятый крестообразный лабиринт».

Мыши (самки) группы «Интakтный контроль» в среднем 270,3 с или 90,1% времени наблюдения проводили в закрытых рукавах, что соответствует высокому уровню тревоги, развиваемому у них в ответ на перемещение в условия переменной стрессогенности (при свободном выборе комфортных условий). Такие показатели как «Время нахождения в центре» и «Время нахождения в открытом рукаве» у них были минимальными и составляли в среднем 23,7 с или 7,9% от всего времени наблюдения и 9,0 с или 3,0 % от всего времени наблюдения соответственно (Табл. 1).

У самцов группы «Интakтный контроль» среднее время нахождения в закрытых рукавах составляло 191,4 с или 63,8% от всего времени тестирования, а средние значения показателей «Время нахождения в центре» и «Время нахождения в открытом рукаве» составляли 106,2 с или 35,4% от всего времени наблюдения и 32,8 с или 10,9% от общего времени тестирования соответственно (Табл. 1).

Поведение самцов группы «Интakтный контроль» при помещении в ПКЛ по сравнению с поведением самок этой группы характеризовалось более высокой двигательной (исследовательской) активностью: у них отмечались более высокие средние значения количества переходов между рукавами лабиринта (Табл. 1).

Установлено, что реакция мышей линии C57Bl/6 на воздействие исследуемых факторов (облучение и иммобилизация) также зависит от пола животных. Так, у самок группы «Иммобилизация» повышалось количество переходов между рукавами лабиринта, и снижалось время нахождения в закрытых рукавах в 1,65 раза по сравнению с значением в группе «Интakтный контроль» (54,7 % от всего времени наблюдения). Также у самок, подвергнутых воздействию иммобилизации, количество актов свешивания с открытых рукавов лабиринта увеличилось в 2,7 раза по сравнению с значением в группе «Интakтный контроль», что является свидетельством развития адаптационной реакции на стресс – иммобилизацию, и, следовательно, указывает на сниженный уровень тревожности перед новой аверсивной средой у животных этой группы, а у самцов, подвергнутых воздействию иммобилизации, количество актов свешиваний снижалось в 4,97 раза по сравнению с соответствующим значением в группе «Интakтный контроль», что указывало на сохранение высокого уровня стрессированности у самцов в этот срок (Табл. 2).

Таблица 1

*Влияние рентгеновского облучения на поведение мышей
в условиях теста «Приподнятый крестообразный лабиринт»*

Исследуемая группа	Пол животных	Количество переходов (общее)	Количество переходов из светлого рукава в темный	Время нахождения в открытом рукаве, с	Время нахождения в центре, с	Время нахождения в закрытом рукаве, с
Интактный контроль	самки	9,3 ± 3,5	1,3 ± 0,6	9,0 ± 5,0	23,7 ± 11,9	270,3 ± 11,9
	самцы	16,4 ± 4,7	4,8 ± 0,8	32,8 ± 17,7	106,2 ± 33,1	191,4 ± 64,3
Иммобилизация	самки	21,6 ± 5,5*	8,0 ± 3,2*	71,2 ± 65,4	78,0 ± 45,3	164,2 ± 26,8*
	самцы	13,6 ± 10,2	4,4 ± 3,2	27,8 ± 34,1	68,4 ± 57,6	183,8 ± 64,5
Облучение в дозе 15 сГр	самки	13,0 ± 4,6^	3,0 ± 2,0^7	22,6 ± 24,9	32,8 ± 17,3	228,0 ± 42,5^
	самцы	17,2 ± 7,6	5,8 ± 2,2	57,8 ± 39,1	134,2 ± 50,7	119,0 ± 68,0
Облучение в дозе 30 сГр	самки	10,8 ± 1,1^	2,8 ± 1,5^	18,3 ± 21,0	134,2 ± 50,7	238,5 ± 47,3^
	самцы	20,8 ± 3,4	4,4 ± 0,9	42,0 ± 27,0	59,2 ± 16,7*^	210,0 ± 26,3*

* - отличия от группы «Интактный контроль» статистически значимы при $p < 0,05$

^ - отличия от группы «Иммобилизация» статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 2

*Влияние рентгеновского облучения на параметры поведения, характеризующие
исследовательскую активность мышей в условиях теста «Приподнятый крестообразный лабиринт»*

Исследуемая группа	Пол животных	Количество свешиваний	Стойки без захода	Стойки с заходом
Интактный контроль	самки	4,0 ± 1,7	10,0 ± 2,0	31,0 ± 9,8
	самцы	29,8 ± 2,9	11,0 ± 4,1	25,8 ± 17,8
Иммобилизация	самки	10,8 ± 5,4*	16,2 ± 6,6	11,4 ± 6,0
	самцы	6,0 ± 4,7*	6,4 ± 4,8	12,4 ± 8,0
Облучение в дозе 15 сГр	самки	7,8 ± 4,4	3,8 ± 2,8*^	10,4 ± 7,1
	самцы	16,2 ± 7,2*^	6,4 ± 4,9	31,0 ± 9,8
Облучение в дозе 30 сГр	самки	6,8 ± 3,6	6,0 ± 3,9^	8,8 ± 5,3*
	самцы	16,2 ± 4,7*^	12,8 ± 5,1	15,0 ± 4,9

* - отличия от группы «Интактный контроль» статистически значимы при $p < 0,05$

^ - отличия от группы «Иммобилизация» статистически значимы при $p < 0,05$

У самок, подвергнутых воздействию фракционированного рентгеновского излучения в дозах 15 и 30 сГр/сутки, уровень исследовательской активности и интереса к новой среде при тестировании в ПКЛ, оцениваемый по показателю «Количество свешиваний с открытых рукавов лабиринта» соответствовал значению в группе «Интактный контроль» (высокий уровень тревожности), а по показателю «Количество вертикальных стоек в рукавах лабиринта» был снижен по сравнению с значениями в группах «Интактный контроль» и «Иммобилизация» (Табл. 2).

У самцов после воздействия фракционированного облучения в дозах 15 и 30 сГр/сутки в течение 5 дней количество свешиваний с открытых рукавов лабиринта было достоверно снижено по сравнению с соответствующим значением у животных группы «Интактный контроль», но количество вертикальных стоек при уровне значимости $p < 0,05$ не отличалось от значений в этой группе (Табл. 2).

У мышей (самки) в группах после воздействия рентгеновского излучения в исследуемых дозах уровень тревожности был повышен по сравнению с соответствующими значениями в группе «Иммобилизация»: так, время нахождения в закрытых рукавах лабиринта повышалось на 38,8% и на 45,2% при дозах облучения 15 и 30 сГр/сутки, а общее количество переходов между рукавами снижалось в 1,7 и 2,0 раза соответственно (Табл. 1). Следовательно, воздействие рентгеновского излучения вызывает снижение двигательной активности, что является следствием повышенного уровня тревожности у самок мышей линии C57Bl/6 при помещении их в условия переменной стрессогенности приподнятого крестообразного лабиринта.

У мышей (самцы) в группах после воздействия рентгеновского излучения уровень тревожности снижался по сравнению с соответствующими значениями в группе «Иммобилизация», однако различия между средними значениями не различались при уровне значимости $p < 0,05$: так, время нахождения в открытых рукавах лабиринта повышалось в 2,1 раза и в 1,51 раза при дозах облучения 15 и 30 сГр/сутки, а общее количество переходов, совершаемых животными между рукавами в течение времени наблюдения, повышалось на 26,5% и 52,9% соответственно (Табл. 1).

У самцов, подвергнутых воздействию фракционированного рентгеновского излучения в исследуемых дозах, были зафиксированы различия в показателях, оцениваемых в тесте «ПКЛ»: так, наблюдались достоверные различия между показателями «Время нахождения в закрытом рукаве лабиринта», значение которого при дозе облучения в 30 сГр/сутки было в 1,76 раза выше, чем при дозе облучения 15 сГр/сутки, а значение показателя «Время нахождения в центре» было в 1,16 раз ниже соответственно (Табл. 1). Также у самцов этой группы повышалось количество реакций груминга по сравнению с значением в группе «Иммобилизация» ($p < 0,05$), и отмечалась тенденция к увеличению количества актов дефекации (болюсы), что отражало более высокий уровень их психоэмоционального напряжения при нахождении в «ПКЛ» по сравнению с животными других групп (данные не представлены в таблицах). Следовательно, у самцов мышей линии C57Bl/6 фракционированное облучение в дозе 30 сГр/сутки (5 дней) вызывает развитие более высокого уровня тревожности и психоэмоциональной напряженности в тесте «ПКЛ» по сравнению с самцами, облученными в дозе 15 сГр/сутки (5 дней).

Известно, что ионизирующее излучение электромагнитной природы вызывает в ЦНС множественные реакции вследствие не только прямого действия радиации, но и косвенного – в результате радиационного поражения других систем организма, а острый и хронический стресс нарушают деятельность систем иммунитета и кроветворения, индуцируют хромосомные aberrации и модифицируют чувствительность генома к мутагенам различной природы, в том числе и к ионизирующему излучению.

Выявляемые изменения в развитии реакции тревожности и эмоциональной реактивности при помещении облученных в исследуемых дозах мышей линии C57Bl/6 в условия теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» могут быть объяснены в том числе изменениями в концентрации моноаминов и их метаболитов в структурах мозга после воздействия рентгеновского облучения, которые имеют половые различия [5].

Таким образом, воздействие фракционированного рентгеновского облучения в дозах 15 и 30 сГр/сутки (5 дней) на фоне стресса, вызванного ограничением подвижности, изменило параметры поведения мышей линии C57Bl/6 в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», при этом выраженность поведенческого ответа зависела от пола экспериментальных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Measurements of energetic particle radiation in transit to Mars on the Mars science laboratory. / C. Zeitlin [et al.] // Science. – 2013. – V. 340. – P. 1080–1084.
2. Даренская, Н. Г. Радиационная медицина: в 4 т. / Н. Г. Даренская. – М., 2004. – Т. 1 : Радиационные поражения центральной нервной системы. – С. 315–326.
3. Establishment of Restraint Stress-induced Anorexia and Social Isolation-induced Anorexia Mouse Models / I. C. Possa-Paranhos [et al.] // Bio-protocol. – 2023. – Vol. 13. – N 2. – e4597.
4. Ковалев, Г. И. Сравнение поведения мышей в тестах открытого поля, закрытого и приподнятого крестообразного лабиринтов с помощью факторного анализа / Г. И. Ковалев, Е. В. Васильева, Р. М. Салимов // Журн. высш. нервн. деят.-ти. им. И.П. Павлова. – 2019. – Т. 69. – № 1. – С. 123–130.
5. Ранние отсроченные эффекты воздействия ускоренных ионов углерода и протонов на когнитивные функции мышей / С. С. Сорокина [и др.] // Радиация. Биология. Радиоэкология. – 2020. – Т. 60. – № 3. – С. 270–278.

БИОХИМИЧЕСКИЙ СТАТУС ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА У КРЫС

BIOCHEMICAL STATUS OF THE PANCREAS DURING THE FORMATION OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN RATS

**А. Н. Батян¹, Л. С. Кучкарова², С. В. Петренко¹, Ю. В. Жильцова¹,
М. С. Петренко¹ X. Ю. Каюмов², С. Х. Бердиерова²
A. Batyan¹, L. Kuchkarova², S. Petrenko¹, Yu. Zhiltsova¹,
M. Petrenko¹, Ch. Kaumov², S. Berdierova²**

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
petrenko51@yahoo.com

²Национальный университет Узбекистана им. Мирзо Улугбека, Ташкент, Республика Узбекистан

¹International Sakharov Environmental Institute, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²Mirzo Ulugbek National University of Uzbekistan Republic, Tashkent, Uzbekistan Republic

На экспериментальной модели аутоиммунного тиреоидита (АИТ) на крысах изучены показатели биохимического статуса организма связанные с функциональной активностью поджелудочной железы. Установлено, что в зависимости от степени выраженности АИТ содержание общего белка, альбумина,

мочевой кислоты, активность аланинаминотрансферазы и концентрация ионов кальция возрастали. Изменения активности α -амилазы и аспаргатаминотрансферазы в зависимости от тяжести аутоиммунного тиреоидита не было выявлено. Активность щелочной фосфатазы и креатинфосфокиназы, а также концентрация ионов калия у крыс с аутоиммунным тиреоидитом, напротив, уменьшались, по мере увеличения титра антител к тиреоидпероксидазе. При этом содержание глюкозы и холестерина у крыс с АИТ различной степени было на уровне контроля. Степень тяжести АИТ положительно коррелировала с активностью аланинаминотрансферазы ($r=0,85$), а отрицательно - с активностью щелочной фосфатазы ($r=-0,66$) и креатинфосфокиназы ($r=-0,59$) сыворотки крови.

In experimental model of autoimmune thyroiditis (AIT) in rats the biochemical indexes connected with pancreas functional activity was studied. It was found that depending on the severity of AIT, the content of total protein, albumin, uric acid, alanine aminotransferase activity and calcium ion concentration increased. In increasing the activity of α -amylase and aspartate aminotransferase, there was no dependence on the severity of autoimmune thyroiditis. The activity of alkaline phosphatase and creatine phosphokinase, as well as the concentration of potassium ions in rats with autoimmune thyroiditis, in contrast, decreased as the titer of antibodies to thyroid peroxidase increased. At the same time, the glucose and cholesterol content in rats with thyroid disease of various degrees was at the level of control. The severity of AIT was positively correlated with alanine aminotransferase activity ($r = 0.85$), and negatively with the activity of alkaline phosphatase ($r = -0.66$) and creatine phosphokinase ($r = -0.59$) of blood serum.

Ключевые слова: экспериментальный АИТ на крысах, биохимические показатели поджелудочной железы при АИТ.

Keywords: experimental AIT in rats, biochemical parameters of pancreas at AIT.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-124-127>

Широко признано, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в энергетическом обмене. Известно также, что тиреоидные гормоны (ТГ) изменяют функционирование и других эндокринных желез; однако их влияние на функцию поджелудочной железы изучено еще недостаточно. Одной из основных функций поджелудочной железы является секреция инсулина, которая изменяется при диабете. Таким образом, диабет может быть связан с дисфункцией щитовидной железы. Более ранние исследования по этому вопросу были сосредоточены на регуляции секреторной функции поджелудочной железы (например, секреции инсулина) или на функции инсулина посредством опосредованного увеличения энергетического метаболизма. Впоследствии эпидемиологические расследования и исследования на животных обнаружили связь между аутоиммунными заболеваниями, дисфункцией щитовидной железы и патологией поджелудочной железы; однако основные механизмы остаются неизвестными. Более того, недавние исследования показали, что ТГ также играют важную роль в развитии поджелудочной железы и патологии островков как при диабете, так и при раке поджелудочной железы. Таким образом, как установлено, существует четкая взаимосвязь между функцией щитовидной железы и ТГ и формированием патологии поджелудочной железы, что требует дальнейшего углубленного изучения взаимосвязи между аутоиммунной дисфункцией щитовидной железы и аутоиммунными поражениями поджелудочной железы, а также влияние ТГ на развитие поджелудочной железы и патологию поджелудочной железы (диабет и рак поджелудочной железы).

Исследования физиологической роли ТГ в поджелудочной железе начались давно. Houssay [1] впервые обнаружил, что лечение ТГ может оказывать двойное воздействие на собак с удаленной поджелудочной железой в короткие и длительные периоды времени: обратимую гипергликемию (претиреоидный диабет) или диабет (поражение поджелудочной железы и необратимый возбудитель). Таким образом, это исследование продемонстрировало существование связи между ТГ и поджелудочной железой. Другое исследование, проведенное Cortizo et al. [2] обнаружили, что Т4 может превращаться в Т3 в поджелудочной железе, что способствует высвобождению инсулина, когда концентрация глюкозы в крови составляет от 2 до 8 ммоль/л. Однако дальнейшие исследования роли ТГ в поджелудочной железе, проведенные в последующее десятилетие, были сосредоточены на энергетическом метаболизме и влиянии ТГ на пути передачи сигналов инсулина в органах, отличных от поджелудочной железы. Эти исследования связали уровни ТГ и их нижестоящие сигнальные пути с риском развития диабета [3]. Недавно были проведены дополнительные исследования роли ТГ в поджелудочной железе, которые улучшили понимание физиологической функции ТГ в механизмах, регулирующих патологию диабета [4]. К настоящему времени недостаточно раскрыты биологические эффекты аутоиммунных процессов, происходящих в щитовидной железе на заболевания поджелудочной железы, в том числе на аутоиммунные процессы в поджелудочной железе, диабете и раке.

Таким образом, изучение биохимических показателей функции поджелудочной железы при формировании модели аутоиммунного тиреоидита в эксперименте позволит выявить особенности их обмена и контролировать их при его коррекции.

Материалы и методы исследования

Опытная группа включала 42 крысы с сформированным аутоиммунным тиреоидитом и контрольных 12 крыс, весом 400–500 г, содержащихся на стандартном режиме вивария. Проведено формирование модели аутоиммунного тиреоидита (АИТ) у крыс согласно разработанным ранее методикам [5]. Контроль за формированием АИТ

проводиться по морфологической картине щитовидной железы и уровню антител к тиреоидпероксидазе и тиреотропного гормона в крови. Определение антител к тиреоидпероксидазе проводили иммуноферментным методом наборами “ХЕМА” (Москва, Российская Федерация). По уровню тяжести АИТа (оценивали по уровню антител к тиреоидпероксидазе) животные были распределены на 3 категории (опыт 1–2 и 3). Все биохимические показатели, включая показатели активности ферментов, в крови крыс определяли коммерческими наборами.

Полученные результаты. Для определения функции поджелудочной железы при развитии модели АИТ определяли содержание общего белка, альбумина и мочевой кислоты, активность аланинаминотрансферазы и концентрация ионов кальция. В увеличении активности α -амилазы и аспаргатаминотрансферазы зависимости от тяжести аутоиммунного тиреоидита не было выявлено.

Таблица 1

Концентрации органических субстратов в сыворотке крови крыс с различной степенью тяжести АИТ ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных			
	Контроль (n=12)	Опыт 1 (n=14)	Опыт 2 (n=14)	Опыт 3 (n=14)
Глюкоза (ммоль/л) P	4,6 $\pm$ 0,2 -	4,7 $\pm$ 0,2 >0,5	4,7 $\pm$ 0,1 >0,5	4,9 $\pm$ 0,2 >0,5
Общий белок (г/л) P	151,3 $\pm$ 2,7 -	168,1 $\pm$ 1,6 <0,001	175,9 $\pm$ 1,8 <0,001	164,1 $\pm$ 2,2 <0,001
Холестерин (mmol/l) P	2,1 $\pm$ 0,3 -	2,0 $\pm$ 0,32 >0,5	2,0 $\pm$ 0,3 >0,5	2,1 $\pm$ 0,3 >0,5
Альбумин (г/л) P	39,9 $\pm$ 0,7 -	49,6 $\pm$ 0,5 <0,001	57,6 $\pm$ 0,6 <0,001	55,1 $\pm$ 0,8 <0,001
Мочевая кислота(мкмоль/л) P	152,0 $\pm$ 32,1 -	415,1 $\pm$ <0,001	577,2 $\pm$ 51,4 <0,001	680,1 $\pm$ 87,5 <0,001

Увеличение содержания общего белка в трех опытных группах крыс по сравнению с контролем было неоднозначным, т.е. не было обнаружено увеличения концентрации общего белка в зависимости от тяжести АИТ. Содержание альбумина в сыворотке крови у крыс со слабо-, средне- и сильновыраженным аутоиммунным тиреоидитом было в 1,2; 1,4 и 1,4 раза ($P < 0,001$) соответственно больше по сравнению с показателями крыс контрольной группы. Содержание мочевой кислоты по сравнению с контролем у крыс со слабовыраженным АИТ было в 2,7 раз, у животных со средневывраженным АИТ – в 3,8 раз, а у крыс с сильновыраженным АИТ – в 4,5 раза выше, чем в контроле ($P < 0,001$). Умеренная положительная корреляционная зависимость наблюдалась между титром анти-ТПО и альбумином ($r=0,65$) в сыворотке крови крыс и сильная положительная связь – между титром анти-ТПО и мочевой кислотой ($r=0,84$).

Активность некоторых ферментов крови у крыс с разной выраженностью АИТ представлена в Таблице 2. Активность α -амилазы, аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы в сыворотке крови у крыс с АИТ статистически достоверно возрастала ($P < 0,001$) по сравнению со здоровыми крысами. Так, активность α -амилазы у крыс со слабо-, средне- и сильновыраженным АИТ по сравнению с контрольными величинами соответственно увеличивалась в 3,4; 19,9 и 17,1 раз; активность аланинаминотрансферазы – в 3,0; 4,1 и 4,9 раз, а активность аспаргатаминотрансферазы – в 1,8; 1,4 и 1,2 раза.

Таблица 2

Изменения активности ферментов в сыворотке крови крыс в зависимости от степени выраженности АИТ ($M \pm m$; Ед/л)

Ферменты	Группы животных			
	Контроль (n=12)	Опыт 1 (n=14)	Опыт 2 (n=14)	Опыт 3 (n=14)
α -Амилаза P	337,9 $\pm$ 23,7 -	1138,2 $\pm$ 10,72 <0,001	6723,3 $\pm$ 241,2 <0,001	5779,4 $\pm$ 322,1 <0,001
ЩФ P	49,5 $\pm$ 3,5 -	36,5 $\pm$ 2,0 <0,001	39,0 $\pm$ 1,0 <0,001	31,0 $\pm$ 1,5 <0,001
АЛТ P	60,1 $\pm$ 5,1 -	180,6 $\pm$ 5,1 <0,001	245,0 $\pm$ 10,5 <0,001	295,0 $\pm$ 25,5 <0,001
АСТ P	57,9 $\pm$ 4,9 -	106,6 $\pm$ 6,7 <0,001	82,9 $\pm$ 4,2 <0,001	71,5 $\pm$ 4,8 <0,001
КФК P	430,3 $\pm$ 68,6 -	73,3 $\pm$ 2,5 <0,001	51,7 $\pm$ 68,6 <0,001	41,4 $\pm$ 2,4 <0,001

Примечание: ЩФ – щелочная фосфатаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа.

Активность креатинфосфокиназы и активность щелочной фосфатазы крови не увеличивалась, а напротив, уменьшалась. Уменьшение активности креатинфосфокиназы у крыс со слабовыраженным АИТ было в 5,9 раз, у животных со среневыраженным АИТ в 8,3 раза и у крыс с сильновыраженным АИТ в 10,4 раза по сравнению с показателями крыс контрольной группы; активность щелочной фосфатазы уменьшилась в 1,4; 1,3 и 1,6 раз соответственно по сравнению с контролем. В зависимости от степени тяжести АИТ положительная корреляционная зависимость была отмечена для активности аланинаминотрансферазы ($r=0,85$), а отрицательная корреляция для активности щелочной фосфатазы ($r=-0,66$) и креатинфосфокиназы ($r=-0,59$) сыворотки крови.

Выявлено, что в зависимости от степени выраженности АИТ содержание общего белка, альбумина, мочевой кислоты, активность аланинаминотрансферазы и концентрация ионов кальция возрастали. В увеличении активности α -амилазы и аспартатаминотрансферазы зависимости от тяжести АИТ не было выявлено. Активность щелочной фосфатазы и креатинфосфокиназы, а также концентрация ионов калия у крыс с АИТ, напротив, уменьшались, по мере увеличения титра антител к тиреодипероксидазе. При этом содержание глюкозы и холестерина у крыс с заболеванием щитовидной железы различной степени было на уровне контроля.

Следовательно, терапия аутоиммунного заболевания щитовидной железы может быть направлена как на восстановление функции самой щитовидной железы, так и на коррекцию метаболических путей, связанных с прогрессирующим увеличением анти-ТПО, что возможно предупредит не только развитие аутоиммунного гипотиреоза, но и предрасположенность к другим сопутствующим нарушениям. Те показатели, которые изменяются в зависимости от АИТ различной тяжести довольно заметно (увеличение активности аланинаминотрансферазы и содержания ионов кальция в сыворотке крови), возможно, могут служить в качестве метаболических маркеров крови о степени тяжести АИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Houssay B. A. The thyroid and diabetes. *Vitamins & Hormones*. 1946;4:187–206. doi: 10.1016/S0083-6729(08)61083-3. [CrossRef] [Google Scholar]
2. Cortizo A. M., Chazenbalk G. D., de Gagliardino E. E., Garcia M. E., Pisarev M. A., Gagliardino J. J. Thyroid hormone binding and deiodination by pancreatic islets: relationship with the in vitro effect upon insulin secretion. *Acta Endocrinologica*. 1987;116(1):66–72. [PubMed] [Google Scholar]
3. Crunkhorn S., Patti M. E. Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism and diabetes risk. *Thyroid*. 2008;18(2):227–237. doi: 10.1089/thy.2007.0249. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Wu Q., Rayman M.P., Lu H., Schomburg L. et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 100. P. 4037–4047.
5. Романенко И.Г., Кекош Е.А. Изменения пародонта при экспериментальном моделировании тиреоидита Хашимото у крыс. *Пародонтология* №2 (79) 2016, 43–47 С].

**МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ
И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА**

ГЕНЕРАЦИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ КТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ НА ОСНОВЕ СВСТ/MRI-ИЗОБРАЖЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ

GENERATION OF SYNTHETIC CT IMAGES BASED ON CBCT/MRI IMAGES USING DEEP LEARNING

А. В. Медведский, М. Н. Петкевич
A. V. Medvedsky, M. N. Petkevich

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь aleksandr.miadvetski@iseu.by
International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

В настоящей работе изучалась возможность применения нейронных сетей для синтеза КТ изображений из MRI/CBCT для адаптивной радиотерапии.

This study explores the feasibility of employing neural networks for the synthesis of CT images from MRI/CT data to enhance adaptive radiotherapy.

Ключевые слова: анализ медицинских изображений, генеративные нейросети.

Keywords: analysis of medical images, generative neural networks.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-129-132>

За последние десятилетия значительно возросла роль медицинских изображений в диагностике и терапии онкологических заболеваний. В радиотерапии (РТ) изображения играют ключевую роль во всем процессе, начиная с симуляции лечения и заканчивая позиционированием и мониторингом пациента.

Традиционно 3D компьютерная томография (СТ) рассматривается как основной метод получения изображений в радиотерапии, предоставляя точную геометрию пациента в высоком разрешении, обеспечивая прямое преобразование электронной плотности, необходимое для расчета дозы и оптимизации плана [1]. Для позиционирования и мониторинга пациента до, во время и после доставки дозы широко используется 2D рентгеновские изображения. В тоже время 3D СТ в коническом пучке (СВСТ), часто интегрированная с аппаратом для доставки дозы, все чаще играет ключевую роль в традиционных и более продвинутых рабочих процессах адаптивной лучевой терапии с использованием изображения (IGART) в фотонной и протонной терапии.

Одним из ключевых проблем при использовании клинически доступной СВСТ является то, что из-за сильного рассеивания и усеченных проекций восстановление изображения подвержено различным артефактам, таким как затенение, полосы и вогнутости. В результате СВСТ недостаточна для точных расчетов дозы или перепланирования лечения. Следовательно, при значительных анатомических различиях между ежедневными изображениями и плановой СТ пациентов их необходимо направлять на повторное проведение СТ [2]. В качестве альтернативы предложен синтез изображения для улучшения качества СВСТ до уровня СТ, создавая так называемое «синтетическое КТ» (sCT) [3]. Кроме того, преобразование СВСТ в КТ, обеспечивающее точные расчеты дозы, позволяет проводить онлайн-адаптивные процессы работы с СВСТ, улучшая качество предоставляемой пациентам IGART.

В последние десятилетия магнитно-резонансная томография (MRI) подтвердила свою дополнительную ценность в разграничении опухолей и органов, подверженных риску, благодаря способности дифференции мягких тканей. MRI может использоваться для оценки положения пациента и отслеживания изменений до, во время или после введения дозы.

Для получения дополнительных преимуществ, предлагаемых различными методами визуализации, часто применяется совмещение магнитно-резонансной томографии с компьютерной томографией. Этот процесс требует проведения как СТ, так и MRI, что приводит к увеличению нагрузки и дополнительному облучению пациента, а также за счет совмещения изображений, внесение дополнительных неопределенностей и увеличение погрешности. Недавно было предложено использовать только радиотерапию на основе MRI для упрощения и ускорения рабочего процесса, а также для снижения воздействия ионизирующего излучения на пациентов. Это особенно важно для повторяющихся симуляций или уязвимых групп населения, таких как педиатрические пациенты. РТ только с использованием MRI может снизить затраты на лечение и рабочую нагрузку, а также устранить остаточные ошибки совмещения при использовании обоих методов визуализации [4].

Однако основным препятствием внедрения РТ только с использованием MRI является отсутствие информации об ослаблении тканей, необходимой для точного расчета дозы. Для решения этой проблемы было предложено множество методов преобразования изображений МРТ в эквиваленты КТ, создавая так называемые «синтетические КТ» (sCT), которые могут использоваться для планирования лечения и расчета дозы.

Алгоритмы искусственного интеллекта, такие как машинное обучение или глубокое обучение, стали наиболее эффективными методами для получения sCT из изображений MRI или СВСТ.

В целом, задача синтеза медицинских изображений может быть охарактеризована как проблема преобразования изображения A в изображение B, где модель устанавливает соответствие между исходным изображением (A) и целевым изображением (B). Для решения этой задачи было предложено множество моделей, среди которых наиболее распространены U-Net и генеративно-состязательные сети (GAN).

U-Net представляет собой архитектуру кодер-декодер в форме буквы «U», специально разработанную для сегментации изображений по классам. Кодер служит для извлечения признаков и формирования абстрактного представления исходного изображения, а декодер преобразует это представление в целевое изображение.

GAN – это фреймворк, состоящий из порождающей модели и дискриминатора, которые обучаются через состязательный процесс. Генератор преобразует исходное изображение в целевое, в то время как дискриминатор определяет, является ли целевое изображение реальным или поддельным. Несколько сетевых архитектур базируются на платформе GAN

Для данной исследовательской работы использовался набор данных, собранный в рамках проекта SyntRad 2023 [5]. Данный набор включает в себя 1080 пар изображений компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии/конусно-лучевой компьютерной томографии (МРТ/КЛКТ). Сбор данных проводился в период с 2018 по 2022 год в отделениях радиационной онкологии трех голландских университетских медицинских центров: Университетского медицинского центра Утрехта, Университетского медицинского центра Гронингена и Университетского медицинского центра Радбауда. Все пациенты, включенные в набор данных, проходили лечение дистанционной лучевой терапией в области головного мозга или малого таза, включая фотонную и протонную лучевую терапию.

Исследование включает в себя две основные задачи. Первая задача связана с синтезом изображений МРТ-КТ и включает в себя пары изображений МРТ/КТ, в то время как вторая задача посвящена трансляции изображений КЛКТ в КТ и содержит пары изображений КЛКТ/КТ. Обе задачи охватывают две анатомические локализации: головной мозг и таз. Набор данных подразделяется на четыре подмножества: задача 1 - мозг, задача 1 - таз, задача 2 – мозг и задача 2 – таз.

При сборе данных не учитывались гендерные ограничения, и датасет состоит на 64 % из мужчин и на 36 % из женщин. Этот дисбаланс объясняется включением пациентов с предстательной железой, что делает тазовые датасеты в основном мужскими (72,6 % для таза в задаче 1, 81,9 % для таза в задаче 2). Большинство участников исследования были взрослыми пациентами в возрасте от 3 до 93 лет, средний возраст составил 65 лет. Подробная информация о распределении по возрасту и полу представлена на рисунке 1.

Первоначальные эксперименты были проведены с использованием модели, построенной на основе архитектуры Latent Diffusion Model, схема которой изображена на рисунке 3 для синтеза КТ изображений из МРТ изображений. Основная концепция моделей с латентной диффузией заключается в представлении сложного распределения данных как последовательности простых шагов, где каждый шаг представляет собой процесс диффузии (распределение становится более размытым или «размывается»). В процессе обучения модель стремится моделировать эту последовательность таким образом, чтобы она могла генерировать данные или восстанавливать оригинальные данные из размытых версий.

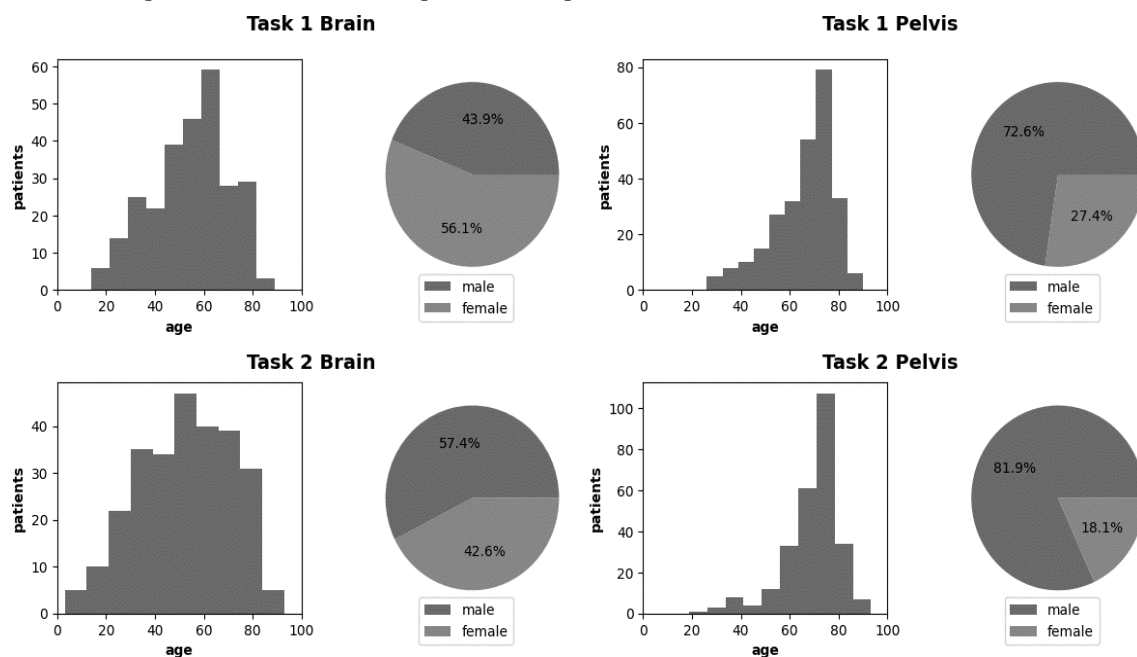


Рисунок 1 – Распределение по возрасту и полу для каждого подмножества

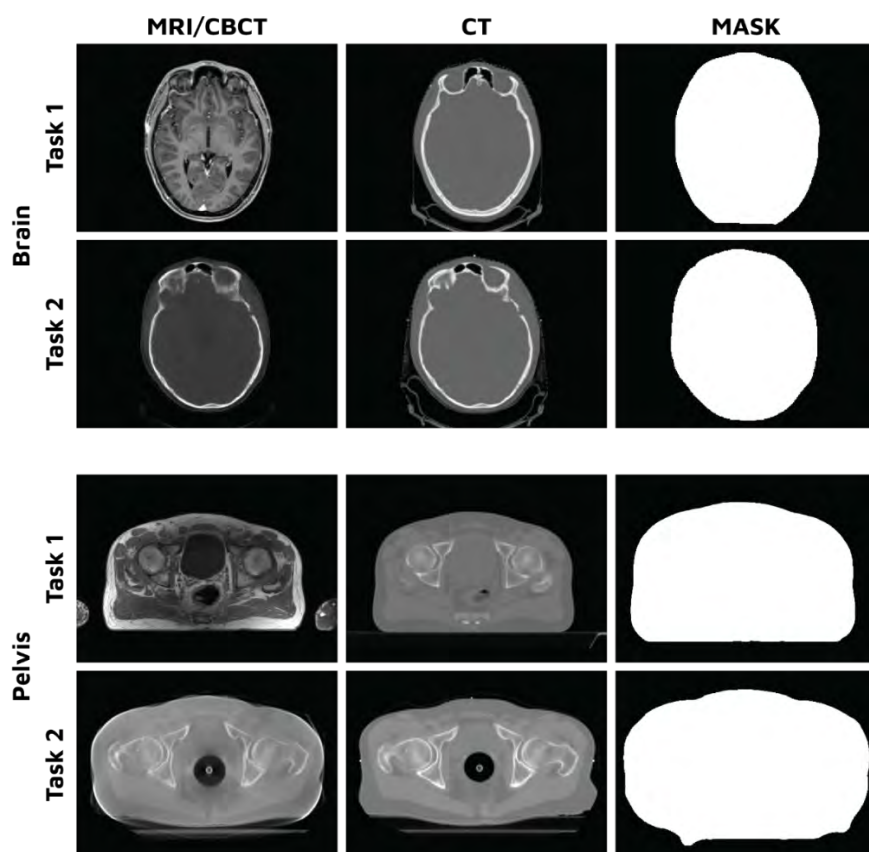


Рисунок 2 – Приведены примеры изображений для двух задач и анатомий. В верхней части представлены изображения мозга для задачи 1, выше – для таза задачи 1, посередине – для мозга задачи 2, а внизу – для таза задачи 2. В первом столбце показаны входные изображения для соответствующей задачи: МРТ (для задачи 1) или КЛКТ (для задачи 2). Второй столбец представляет собой контур СТ на поверхности тела, а третий столбец – связанный с ним расширенный контур тела.

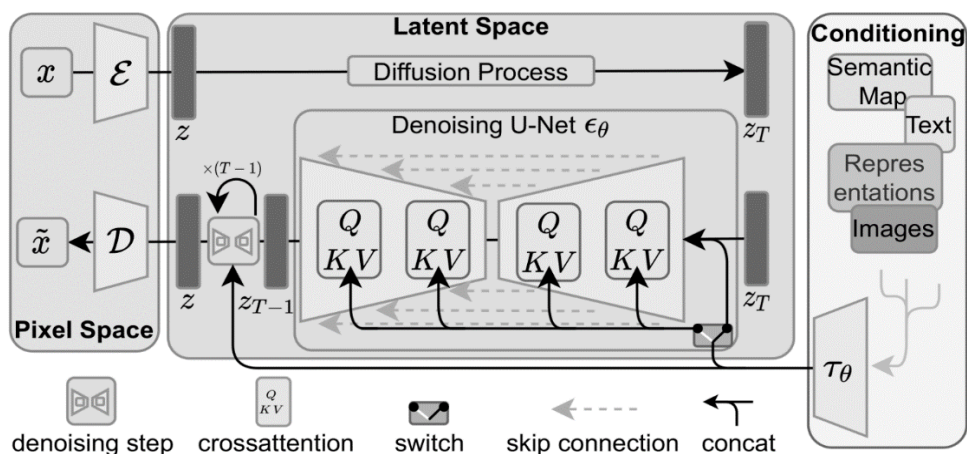


Рисунок 3 – Схема архитектуры Latent Diffusion Model.

Изображения, служащие базовым стандартом для оценки других изображений и обнаружения закономерностей, особенностей или аномалий в контексте задачи MRI-to-sCT, представлены в виде, показанном на рисунке 4.

В процессе проведения экспериментов стало очевидно, что имеющихся вычислительных ресурсов недостаточно для дальнейших исследований. В настоящее время нашей первоочередной задачей является поиск путей решения данной проблемы.

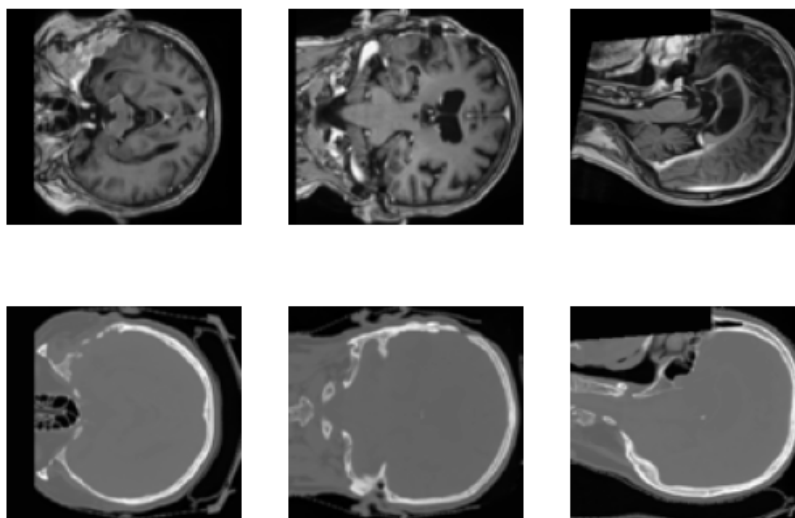


Рисунок 4 – Базовые изображения для задачи синтеза КТ изображений (нижний ряд) из МРТ изображений (верхний ряд)

ЛИТЕРАТУРА

1. Chernak, E. S. The use of computed tomography for radiation therapy treatment planning / E. S. Chernak [et al.] // Radiology. – 1975. – V. 117. – P. 613-614.
2. Ramella, S. Local control and toxicity of adaptive radiotherapy using weekly CT imaging: results from the LARTIA trial in stage III NSCLC / S. Ramella [et al.] // Journal of Thoracic Oncology. – 2017. – V.12. – P. 1122–1130.
3. Kida, S. Cone beam computed tomography image quality improvement using a deep convolutional neural network / S. Kida [et al.] // Cureus. – 2018. – V. 10. – P. 201-215.
4. Spadea, M. F. Deep learning based synthetic-CT generation in radiotherapy and PET: a review / M. F. Spadea [et al.] // Medical physics. – 2021. – V. 48. – P. 6537-6566.
5. Thummerer, A. SynthRAD2023 Grand Challenge dataset: Generating synthetic CT for radiotherapy / A. Thummerer [et al.] // Med Phys. – 2023. – V. 250: – P. 4664–4674.

СЕЗОНЫ РОЖДЕНИЯ У МЛАДЕНЦЕВ С ЭКЗЕМОЙ В МИНСКЕ SEASONS OF BIRTH AND INFANTILE ECZEMA IN MINSK

И. Н. Белугина¹, Н. З. Яговдик¹, О. С. Белугина¹, С. Н. Белугин^{2,3}
I. N. Belugina¹, N. Z. Yagovdik¹, O. S. Belugina¹, S. N. Belugin^{2,3}

¹Белорусский государственный медицинский университет, БГМУ

²Белорусский государственный университет, БГУ

³Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
beluginsn@hotmail.com

¹Belarusian State Medical University, BSU

²Belarusian State University, BSU

³International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

Предпосылки. Атопический дерматит (АД) является хроническим воспалительным заболеванием кожи с многофакторным этиопатогенезом. У детей до года риск первых проявлений АД может быть тесно связан с климатическими влияниями. Целью исследования был анализ частоты случаев с АД в зависимости от сезона постановки диагноза, или сезона рождения детей до года.

Методы. Исследование было ретроспективным. Мы анализировали сезонность появления клинических случаев с диагнозом младенческая экзема (МЭ, n=292) в четырех районах Минска за период 2005–2016. Применен Mantel-Haenszel метод для определения связи сезона с первичной заболеваемостью МЭ, и стратификации по потенциальным конфаундерам. В работе также проанализированы сезоны рождения у детей с поставленным диагнозом АД до 6-ти месячного возраста (n=567) и в 12-ти месячном возрасте (n=350) с 2005 по 2019 гг.

Результаты. Выявлена сравнительно более высокая первичная заболеваемость младенческой экземой в весенний период по сравнению с МЭ летом (контролируемый относительный риск = 2.02, 95% доверительный интервал: 1.42–2.85). Количество младенцев рожденных летом с поставленным диагнозом АД до 6 месячного возраста превышало количество детей рожденных летом ($p = 0.016$) с первичным диагнозом в 12 месячном возрасте. Количество случаев АД среди младенцев рожденных весной было меньше ($p < 0.001$), чем случаев АД в 12 месячном возрасте среди рожденных в весенний период.

Заключение. Риск первых проявлений АД у детей до года может быть тесно связан с сезонными континентальными климатическими влияниями в течение постнатального периода. Результаты исследования могут быть важны для оценки рисков раннего развития АД.

Background. Atopic dermatitis (AD, or eczema) is a chronic inflammatory skin condition with a multifactorial etiopathogenesis. Climate factors may influence the risk of AD in early childhood. We analyzed possible risk factor such as season of birth on the incidence of AD during the first year of life.

Methods. The study was conducted in retrospective design. We analyzed children with clinically diagnosed infantile eczema (IE, $n=292$), in relation to seasons in Minsk, 2005-2016. Mantel-Haenszel method was used for studying the association between an IE outcome and seasons, stratifying by potential confounders. Seasons of birth were analyzed in children with diagnosed AD before 6 months of age ($n=567$) and at 12 months of age ($n=350$) from 2005 to 2019.

Results. The highest incidence rate of IE was during spring (adjusted incidence rate ratio=2.02, 95 % confidence interval: 1.42–2.85) and the lowest - during summer. Incidences of AD were less frequent among infants born during spring (18.1 % vs. 29.4 %, $P<0.001$) than among older children.

Conclusion. Seasonal cold-humid weather may bear on early AD incidence. The short-term meteorological factors along with seasons of birth may play an important role in the development of AD among infants in continental conditions.

Ключевые слова: атопический дерматит, экзема, сезон рождения, младенцы.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, season of birth, infants.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-132-136>

Введение. Атопический дерматит (АД, экзема) является хроническим воспалительным заболеванием кожи с многофакторным этиопатогенезом и ранними клиническими проявлениями [Wadonda-Kabondo et al.,2003, Ben-Gashir et al.,2004]. Симптомы экземы часто носят сезонный характер [Krämer et al., 2005] и их начало связано с состоянием окружающей среды, включая климат [Krämer&Behrendt,2019, Araviiskaia et al.,2019]. Установлено, что неблагоприятные эффекты воздушных загрязнителей на кожу ребенка сочетаются с действием климатических условий [Kathuria&Silverberg, 2016], и погодными изменениями [Kim et al.,2018].

У детей до года риск первых проявлений АД, вероятно, может быть тесно связан с неблагоприятными средовыми влияниями в течение постнатального периода. Различные климатические факторы влияют на постнатальное развитие функциональных параметров кожи [Fluhr et al.,2010]. Предполагается, что особенности физиологических механизмов увлажнения в ороговевшем слое кожи щек ребенка первого года жизни связаны со склонностью к первичному поражению при АД [McAleer et al.,2018]. Эпидемиологические исследования показывают на связь климатических условий с общей заболеваемостью (prevalence) экземой у детей [Suárez-Varela et al.,2008, Silverberg et al.,2013]. Однако роль климатических условий, особенно метеорологических изменений, приходящихся на постнатальный период, для риска начала первых клинических проявлений в течение первого года недостаточно изучена.

В настоящей работе анализировалась первичная заболеваемость (incidence) младенческой экземой (МЭ) в зависимости от сезона, а также сравнительно оценивалась частота случаев постановки диагноза АД в зависимости от сезона рождения у младенцев (до 6 месячного возраста) и у детей с диагнозом АД в 12 месячном возрасте. Исследование носило ретроспективный характер по статистическим данным поликлиник г.Минска за период с 2005 по 2019 гг.

Материалы и методы исследования. *Источник данных и критерии постановки диагноза.* В исследовании использовались данные Минского Городского Клинического Диспансера Кожных и Венерических заболеваний (МГКДКВЗ). Данные МГКДКВЗ охватывают посещения педиатрических поликлиник г.Минска и для исследования выбранные случаи с диагнозом АД были анонимизированы с исключением непосредственного контакта исследователей с пациентами. Из МГКДКВЗ были выбраны диагнозы, поставленные согласно кодам МКБ-10– L20.80. В расчет брались только впервые выставленные диагнозы АД. Для оценки заболеваемости относительно сезона постановки диагноза АД мы идентифицировали случаи зарегистрированные в 12 поликлиниках г. Минска (Советский, Первомайский, Заводской и Партизанские районы). Все диагнозы были выставлены согласно клиническому протоколу одобренного Министерством Здоровья Республики Беларусь, и на основании клинических проявлений (зуд, типичные морфологические элементы на коже с типичной локализацией), аллергического анамнеза (семейного и индивидуального), тестов на IgE. Для постановки диагноза клиницистами учитывались три основных и три дополнительных критерия [Hanifin&Rajka,1980] с минимальной продолжительностью

наблюдаемых клинических знаков 6 недель. Клинические и морфологические признаки воспаления кожи устанавливались дерматологом-педиатром с учетом результата консультации иммунолога.

Внимание в исследовании сфокусировано на 292 случаях с АД у детей с диагнозом МЭ за период 2005-2016, с целью анализа сезонности первичного выявления МЭ. Кроме того, проанализировано 567 случаев с первичным диагнозом АД до 6 месячного возраста и 350 – с диагнозом АД в 12 месячном возрасте для установления риска проявления АД в связи с сезоном рождения детей за период между 2005 и 2019гг. в Центральном, Фрунзенском, Московском и Октябрьском районах г. Минска.

Исследование было одобрено Научным Комитетом по Этике БГМУ, Минск (22.03.2017 no.14).

ТЧ10 В исследовании были учтены уровни твердых частиц с аэродинамическим диаметром $\leq 10 \mu\text{м}$ (ТЧ10), согласно мониторингу двумя экологическими станциями г. Минска: в сравнительно чистом северном регионе (Советский и Первомайский районы, 59.06 км²), в котором находится 5% всех промышленных источников города, и южном регионе (Партизанский и Заводской районы, 68.06 км²) - 60% промышленных источников. Средние значения уровней ТЧ10 составляли 12-36 мкг/м³ и 21-52 мкг/м³ в северном и южном регионах, соответственно. Количество дней в году с уровнем в атмосфере уровней ТЧ10 выше предельно допустимого уровня (50 мкг/м³) был 0-40 дней и 10-108 дней в северном и южном регионах города, соответственно [https://minpriroda.gov.by/ru/bulleten-ru].

Статистическая обработка данных. Анализ производился в STATA версии 14.2. Первичная заболеваемость (incidence rate) МЭ представляла собой количество новых случаев АД, выраженное в процентах к общему числу детей до года в условиях действия фактора риска. Произведен посезонный анализ МЭ заболеваемости, рассчитан относительный риск (IRR, incidence rate ratio) для МЭ. Сезон с наименьшей заболеваемостью являлся референтным, тогда как другие сезоны рассматривались в качестве экспозиционных. Данные были организованы в таблицы сопряженности 2 x 2, где случаи с МЭ представляли переменные результата. Грубое (crude) значение IRR для МЭ с 95% доверительным интервалом (CI, confidence interval) рассчитывалось между референтным и экспозиционными сезонами. Был использован метод Mantel-Haenszel для изучения ассоциации между МЭ и сезоном, с возможностью стратификации по потенциальным конфаундерам, таким как пол, уровень загрязнения регионов по ТЧ10, период проводимого исследования. В особенности, мы учитывали в качестве потенциальных конфаундеров временную тенденцию изменений параметров окружающей среды г.Минска [Belugina et al., 2018] и неодинаковый уровень загрязнения воздуха в северных и южных районах Минска. В этой связи, МЭ заболеваемость рассчитывалась относительно двух периодов (2005–2010 и 2011–2016) и двух регионов (северного и южного) с учетом человеко-лет в условиях фактора риска. Далее мы рассчитывали скорректированное (adjusted) значение IRR (aIRR) по периоду или по региону города. Проверка на однородность aIRR проводилась с помощью χ^2 -теста. Влияние конфаундера исключалось если значение aIRR отличалось от грубого значения IRR менее, чем на 5%.

Результаты. Мы обнаружили наиболее высокую первичную заболеваемость МЭ в весенний период по сравнению с первичной заболеваемостью МЭ летом (aIRR 2.02, 95% CI: 1.42–2.85) (Table 1). Количество младенцев рожденных летом с диагнозом АД до 6 месячного возраста превышало количество детей рожденных летом ($p = 0.016$), но с первичным диагнозом лишь в 12 месячном возрасте. Вместе с тем, количество случаев АД среди младенцев рожденных весной было меньше ($p < 0.001$), чем случаев АД в 12 месячном возрасте среди рожденных в этот же сезон (Table 2).

Таблица 1

Ассоциация между сезонами и первичной заболеваемостью младенческой экземой (МЭ)

Сезон	n	IR (95%CI)	Crude IRR (95%CI)	aIRR† (95%CI)	aIRR‡ (95%CI)
Весна	97	0.23 (0.14-0.31)	2.03 (1.42-2.94)***	2.03 (1.44-2.88)	2.02 (1.42-2.85)
Лето	48	0.11 (0.05-0.17)	Reference	Reference	Reference
Осень	61	0.15 (0.07-0.22)	1.27 (0.86-1.90)	1.27 (0.87-1.86)	1.27 (0.87-1.85)
Зима	86	0.21 (0.10-0.31)	1.80 (1.25-2.62)**	1.80 (1.26-2.56)	1.79 (1.25-2.55)

Сокращения: n – количество случаев МЭ, IR – заболеваемость, IRR – относительный риск, aIRR – скорректированный относительный риск. aIRR† and aIRR‡ – комбинированные Mantel-Haenszel оценки, где потенциальные конфаундеры регион (северный vs. южный) и категория периода (2005-2010 vs. 2011-2016), соответственно. **- $P < 0.01$, ***- $P < 0.001$. § – наличие однородности стратифицирующей категории ($P > 0.1$).

Таблица 2

Сезоны рождения у детей с первичным диагнозом атопический дерматит (АД)
до 6 месячного возраста (n=567), и в 12 месячном возрасте (n=350).

Сезон рождения	АД в целом			АД у мальчиков			АД у девочек		
	6 месяцев	12 месяцев	P	6 месяцев	12 месяцев	P	6 месяцев	12 месяцев	P
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Зима	136(23.9)	82 (23.4)	0.67	80(24.0)	52(28.8)	0.23	56(23.8)	30(28)	0.13
Весна	103(18.1)	103(29.4)	<0.001***	57(17.1)	47(26.4)	0.016*	46(19.5)	56(20)	0.005**
Лето	169(29.8)	79(22.5)	0.016*	96(28.9)	42(23.3)	0.17	73(31.0)	37(17)	0.038*
Осень	159(28.0)	86 (24.5)	0.24	99(29.8)	39(21.6)	0.047*	60(25.5)	47(31)	0.63

* – $P < 0.05$, ** – $P < 0.01$, *** – $P < 0.001$. P – значение для χ^2 -теста по Пирсону.

Обсуждение. В настоящем исследовании мы уделили внимание сезонному характеру первичной заболеваемости МЭ в Минске. Обнаружена пониженная заболеваемость МЭ летом, в сезон, когда теплый воздух, хорошая инсоляция, прозрачность воздуха и преципитация характерны для погоды в Минске. Вместе с тем, выявлен сравнительно повышенный уровень заболеваемости в весенний период. Данные наблюдения мы склонны интерпретировать с учетом условий влажного континентального климата на широте г.Минска, а именно климатической зоны “Dfb” согласно климатической классификации Köppen-Geiger [Peel et al., 2007]: с холодной, влажной зимой и мягким летом. Из литературы известно, что температура воздуха негативно ассоциирована с первичной заболеваемостью АД в раннем возрасте [Белугина и др., 2022], так и с общей заболеваемостью атопической экземой у школьников в различных климатических зонах Западной Европы [Weiland et al., 2004].

Более высокая первичная заболеваемость АД у детей до года при холодной погоде может быть связана с нарушением барьерной функции кожи. К настоящему времени, немного известно об отличиях в барьерной функции между здоровой и предрасположенной к АД кожи в раннем возрасте. Показано, что кожа младенцев более склонна к трансэпидермальной потере воды, чем кожа взрослых [Nikolovski et al., 2008]. Вместе с тем, в проспективных исследованиях показано, что у младенцев с АД увеличение трансэпидермальной потери воды происходит после развития повреждающих изменений кожи, в результате чего сделано предположение, что нарушение барьерной функции кожи у младенцев с АД не является врожденным признаком [Kikuchi et al., 2006]. Возможно, врожденная повышенная чувствительность кожи в раннем возрасте к низкой внешней температуре скорее связана с особенностями уже поврежденной экзематозной кожи, чем является результатом прямого температурного повреждающего влияния на кожу.

Повышение заболеваемости МЭ в холодные сезоны в условиях континентального климата Минска согласуется с результатами других исследователей, указывающих на сезонный характер ранней экземы. В частности, исследование в Норвегии показало характерность зимне-весеннего периодов для начала проявлений АД у младенцев [Mohn et al., 2018]. Ранее случаи “infant eczema” чаще отмечены между февралем и апрелем в Лидсе, и сравнительно реже летом [Hellier, 1940]. Сезонный характер экзем у детей был выявлен и в условиях умеренного климата Аугсбурга [Krämer et al., 2005]. Требуются дальнейшие исследования для изучения роли факторов связанных с возможной сезонностью изменения функций эпидермального барьера здоровой кожи детей раннего возраста и кожи детей предрасположенных к АД.

Изучение роли сезонов рождения, как условие риска для раннего проявления АД представляет особый интерес [Calov et al., 2020, Tsuchida et al., 2023], что предопределено, как вероятной ролью внешних средовых условий, включая метеорологические, так и микроклиматом помещений, особенно в холодно-влажный сезон. В настоящем исследовании мы установили, что младенцы рожденные весной имеют сравнительно меньший риск развития АД до шестимесячного возраста по сравнению с риском АД диагностируемого в 12-ти месячном возрасте также рожденных весной. Эти результаты согласуются с негативной ассоциацией между атопической экземой у младенцев и их рождением весной по данным исследования в Словакии [Dunlop et al., 2006]. Полученные нами результаты позволяют полагать, что снижение заболеваемости МЭ летом, вероятно, связано со сравнительно меньшим риском проявления АД у младенцев рожденных весной. Но вместе с тем, остается вопрос о связи постнатального периода в зимний период с повышенным риском проявления АД весной в условиях континентального климата г. Минска. В этой связи необходимы более детальные исследования для оценки роли погодных условий и роли домашнего микроклимата в развитии МЭ.

Настоящее исследование имеет ряд сильных сторон, которые включают однотипность климатических условий, оценку сезона рождения в качестве условий риска развития МЭ, и принятые во внимание потенциальные конфаундеры, связанные с неоднородностью экологической среды города. Среди недостатков данного исследования следует рассматривать ограничения ретроспективного подхода, связанные, в особенности,

с критериями диагноза АД. Так, уровень заболеваемости в нашем исследовании ниже значений приводимых в эпидемиологических исследованиях младенческой экземы в Беларуси [Kramer et al., 2001]. Данное различие объясняется, в частности, разной минимально необходимой длительностью симптомов для постановки диагноза АД, составлявшей 6 недель в нашем исследовании, тогда как у других авторов этот критерий составлял 2 недели.

Заключение. Выявлен повышенный риск первых проявлений АД у детей до года в весенний период, что, вероятно, тесно связано с особенностями протекания постнатального периода в условиях зимы в Минске. Вместе с тем, наблюдалась сравнительно низкая заболеваемость МЭ летом, что согласуется с сравнительно низкой частотой диагноза АД у младенцев рожденных весной. Полученные результаты могут быть важны для оценки рисков раннего развития АД при условии круглогодичного мониторинга случаев АД у детей до года. Дальнейшие исследования направленные на выяснение связей изменений климатических и микроклиматических параметров с ранними атопическими реакциями кожи позволят более эффективно контролировать клинические проявления экземы у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belugina I.N., Yagovdik N.Z., Belugina O.S., Belugin S.N. Outdoor environment, ozone, radionuclide-associated aerosols and incidences of infantile eczema in Minsk, Belarus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. Vol. 32. №. 11. P. 1977-1985. <https://doi.org/10.1111/jdv.15063>.

2. Белугина И.Н., Яговдик Н.З., Белугина О.С., Белугин С.Н. Сезонный характер первичной заболеваемости младенческой и атопической экземой у детей до 2х лет в районах Минска с разным уровнем загрязнения твердыми частицами. Дерматовенерология. Косметология. 2022. Том. 8. №. 8. С. 226.

ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИОННОГО АНАЛИЗА ГЕНА *FLT3* ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

THE SIGNIFICANCE OF THE MUTATION ANALYSIS OF THE *FLT3* GENE IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN

A. E. Бартош¹, Т. В. Савицкая^{1,2}

A. E. Bartosh¹, T. V. Savitskaya^{1,2}

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
г. Минск, Республика Беларусь
tajrihsa@mail.ru

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

²Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology
Minsk, Republic of Belarus

Данная статья исследует роль мутаций в гене *FLT3* при остром лейкозе. Острый лейкоз – клональное (онкологическое) заболевание, первично возникающее в костном мозге в результате мутации стволовой клетки крови. Следствием мутации является потеря потомками мутировавшей клетки способности к дифференцировке до зрелых клеток крови. Ген *FLT3* кодирует рецептор тирозинкиназы, который играет важную роль в регуляции роста и выживания клеток костного мозга. В статье приводится обзор существующих исследований, посвященных мутациям в гене *FLT3* и их связи с прогнозом и лечением острого лейкоза.

This article examines the role of mutations in the *FLT3* gene in acute leukemia. Acute leukemia is a clonal (oncological) disease that primarily occurs in the bone marrow as a result of a mutation in a blood stem cell. The consequence of the mutation is the loss of the descendants of the mutated cell's ability to differentiate into mature blood cells. The *FLT3* gene encodes a tyrosine kinase receptor that plays an important role in regulating the growth and survival of bone marrow cells. The article provides an overview of existing studies on mutations in the *FLT3* gene and their relationship with the prognosis and treatment of acute leukemia.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, *FLT3*, внутренняя tandemная дупликация, миелобласты, фрагментный анализ, ПЦР-электрофорез.

Keywords: acute myeloid leukemia, *FLT3*, internal tandem duplication, myeloblasts, fragment analysis, PCR electrophoresis.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-136-140>

Острый лейкоз является одной из наиболее распространенных форм онкологических заболеваний у детей. Ежегодно в мире диагностируются тысячи новых случаев данного заболевания, и его распространенность продолжает расти [1].

Материалы и методы. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет группу клональных заболеваний миелоидной ткани, характеризующихся нарушением дифференцировки и созревания гемопоэтических клеток с накоплением значительной массы незрелых (бластных) клеток в костном мозге. Отличительным признаком этого типа лейкоза является выраженная морфологическая, иммунологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность лейкозных клеток, часто сопровождаемая соматическими мутациями ряда генов. К их числу относится ген *FLT3*, который кодирует мембрано-связанную рецепторную тирозинкиназу и экспрессируется на миелоидных и лимфоидных клетках предшественниках. *FLT3* играет важную роль в пролиферации, дифференцировке и выживании мультипотентных стволовых клеток. При ОМЛ встречается мутация гена *FLT3-ITD* (Internal Tandem Duplication – внутреннее тандемное удвоение). Бластные клетки с этой мутацией характеризуются агрессивным фенотипом, что приводит к повышенной частоте рецидивов заболевания и снижению общей выживаемости [1].

Мутации гена *FLT3*. *FLT3* представляет собой трансмембранную лиганд-активируемую рецепторную тирозинкиназу, которая в норме экспрессируется гемопоэтическими стволовыми клетками или клетками-предшественниками и играет важную роль на ранних стадиях развития как миелоидной, так и лимфоидной линии [2]. Внеклеточный лиганд (лиганд *FLT3*) связывает и активирует *FLT3*, способствуя выживанию, пролиферации и дифференцировке клеток посредством различных сигнальных путей, включая PI3K, RAS и STAT5. Мутации *FLT3* обнаруживаются примерно в 30% впервые диагностированных случаев ОМЛ и встречаются либо в виде ITD ($\approx 25\%$), либо в виде точечных мутаций в TKD (7–10%).

В настоящее время для определения мутационного статуса *FLT3* адаптирован достаточно широкий спектр методов молекулярно-генетического анализа, но информативность их различна. Цель данной работы заключается в изучении значения диагностики мутации *FLT3-ITD* методом фрагментного анализа при остром лейкозе у детей [3].

Первый способ определения мутаций *FLT3-ITD* включает использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующее анализирование продукта амплификации в агарозном геле, а также секвенирование определенной области гена *FLT3*, содержащей мутацию *FLT3-ITD*. [1].

В настоящее время рекомендуется использовать метод фрагментного анализа или флюоресцентно меченную ПЦР для обнаружения мутации *FLT3*. Этот метод включает проведение обычной ПЦР, а затем амплификацию полученного продукта ПЦР с использованием флюоресцентно меченных праймеров. Полученные флюоресцентно меченные продукты ПЦР разделяются с помощью капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе. Этот метод позволяет точно определить размер вставки ITD и оценить аллельную нагрузку [2].

В результате сравнения использования методов фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза для обнаружения мутаций *FLT3-ITD* у пациентов с диагнозом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), оба метода показывают схожие результаты при анализе образцов с различной длиной мутации и разными значениями относительной аллельной частоты (AR). Однако, с использованием ПЦР-электрофореза возможно получение ложноотрицательного результата в случае небольшой длины мутации и низких значений AR и аллельной частоты (AF), так как мутантный аллель может не быть визуализирован. Еще одним недостатком использования ПЦР-электрофореза при анализе мутаций *FLT3-ITD* является то, что без специальных программ невозможно определить размер и интенсивность полосы, соответствующей мутантному аллелю, что важно для оценки риска ОМЛ. Таким образом, для обнаружения мутаций *FLT3-ITD* рекомендуется использовать метод фрагментного анализа [2].

Результаты и обсуждение. Методами фрагментарного анализа и ПЦР-электрофореза была обследована группа 26 детей с диагнозом ОМЛ и наличием мутации гена *FLT3*. Все пациенты находятся на лечении в Республиканском научно-практическом Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.

В группу были включены 9 пациентов женского пола и 17 мужского, в возрасте от 4 до 23 лет (Рис. 1–2).

Как видно из представленных данных, доминирующим возрастом в этой группе являются дети от 10 до 15 лет. Можно заметить, что основную массу пациентов представляют именно подростки, а не дети младшего возраста (медиана 12,5).

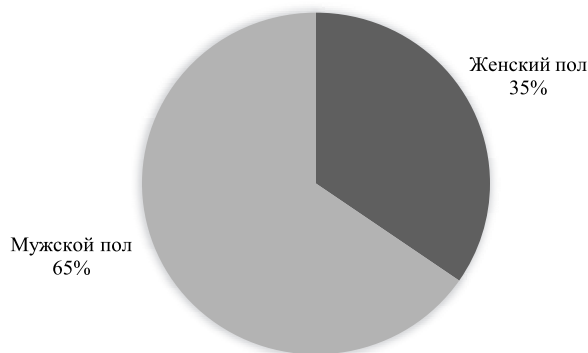


Рисунок 1 – Процентное соотношение пациентов по половому признаку

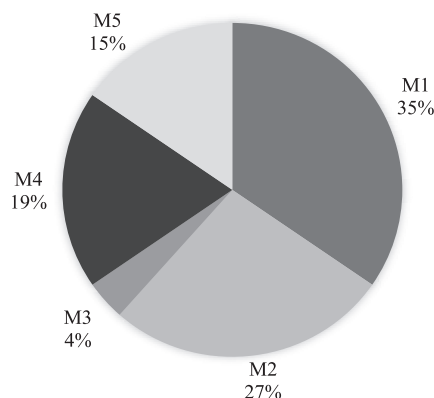


Рисунок 2 – Гистограмма, совмещённая с кривой плотности, отображающая распределение пациентов по возрасту

По степени зрелости опухолевых бластов, то есть по типам ОМЛ пациенты распределялись следующим образом: ОМЛ M1 (без созревания) – 9 пациентов (35%), M2 (ОМЛ с созреванием) – 7 пациентов (27%), M3 (промиелоцитарный) - 1 пациент (4%), M4 (миеломоноцитарный) – 5 пациентов (19%), M5 (монобластный) – 4 пациента (15%) (Рисунок 3 –

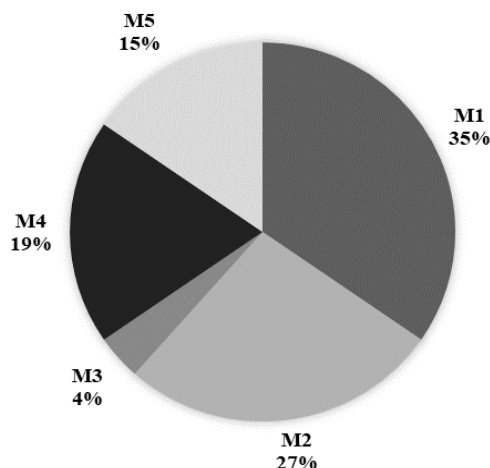


Рисунок 3 – Диаграмма форм ОМЛ

Согласно литературным данным, соотношение мутантного аллеля (Mut) к дикому аллелю (W) гена *FLT3* является важным прогностическим показателем у пациентов с ОМЛ. Это соотношение можно определить путем количественной оценки ДНК аллелей с использованием фрагментного анализа [2].

Исходя из аллельного соотношения пациенты были разделены на 2 группы: 1я группа имеет соотношение $Mut/W \leq 0.5$, 2я $Mut/W > 0.5$.

Далее проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных в группах, полученных на момент постановки диагноза. А именно, количество лейкоцитов в периферической крови и количество бластов в костном мозге и периферической крови (Рисунки 5-7).

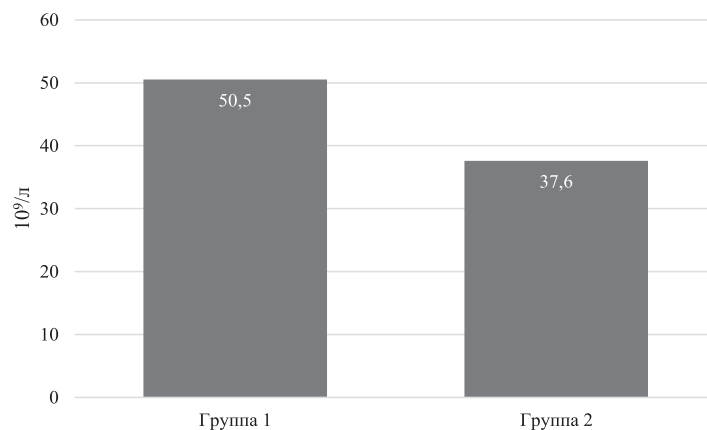


Рисунок 5 – Среднее содержание лейкоцитов в периферической крови, $p=0.3856$

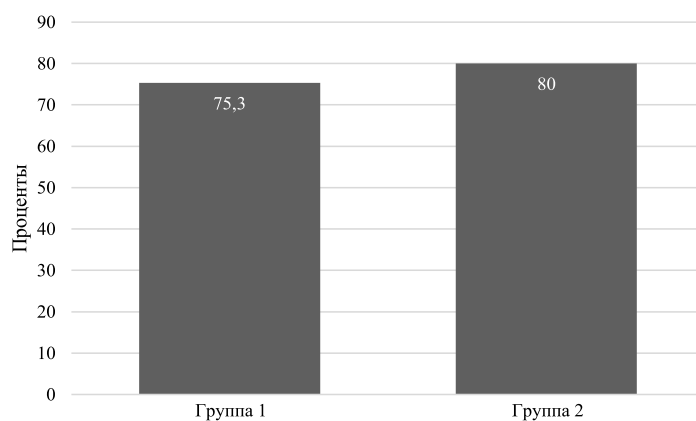


Рисунок 6 – Среднее содержание бластных клеток в костном мозге, $p=0.3821$

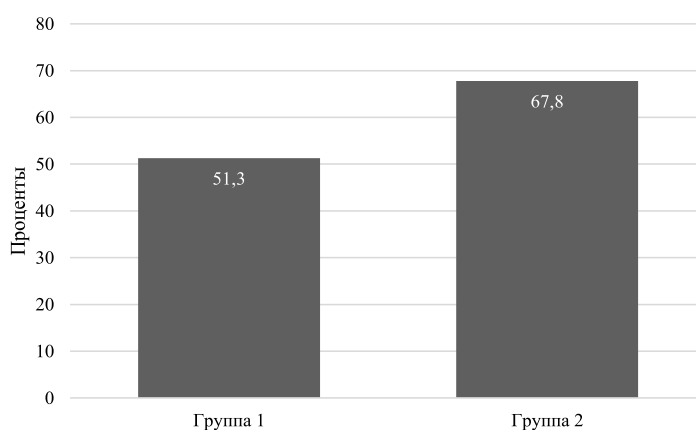


Рисунок 7 – Среднее содержание бластных клеток в костном мозге, $p=0.2491$

Статистически значимых различий между группами не обнаружено: независимо от аллельного соотношения, пациенты имеют одинаковые клинические и лабораторные проявления, такие как повышенное количество лейкоцитов, большое количество бластных клеток в периферической крови и костном мозге.

Далее, нами был проведен анализ связи прогноза заболевания в зависимости от аллельного соотношения мутантного гена. Для этого все пациенты были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания на момент обследования: смерть в результате заболевания и живые ($n=1$ и $n=0$, соответственно). Для статистической обработки был использован логистический регрессионный анализ и построен соответствующий график (рисунок 8).

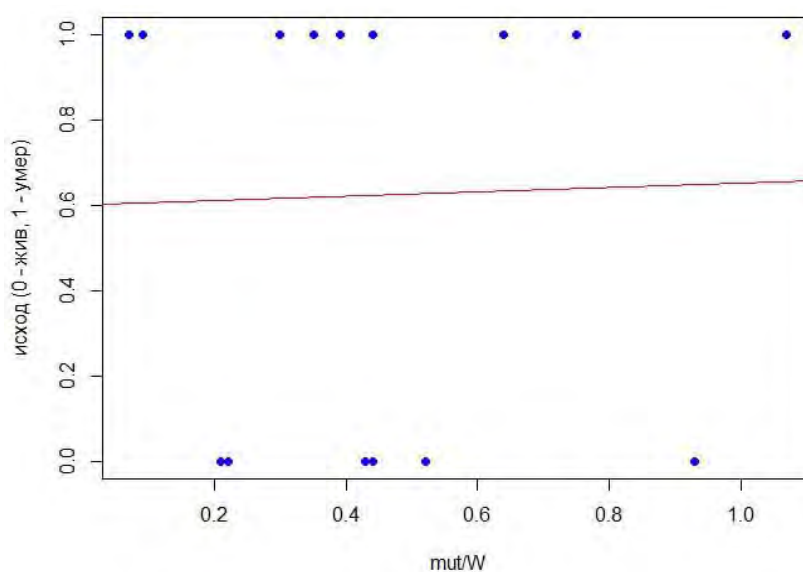


Рисунок 8 – Прогноз заболевания в зависимости от аллельного соотношения

Как видно из представленного графика, среди исследуемой выборки, взаимосвязь аллельного соотношения дикого и мутантного генов с исходом заболевания отсутствует. На графике линия регрессии почти горизонтальна и находится в верхней части графика, что свидетельствует о том, что прогноз, с большей вероятностью, будет негативный. Следует отметить, что среди нашей выборки соотношение живых и умерших составило 40 % на 60 %, соответственно.

Таким образом, не было выявлено статистически значимых различий в исследуемых клинико-лабораторных показателях у пациентов с различным аллельным соотношением дикой и мутантной формы гена *FLT3*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Раджабова, А.М. Роль мутаций гена *FLT3* при острых миелоидных лейкозах: влияние на течение заболевания и результаты терапии / А.М. Раджабова [и др.]. // Оригинальные исследования. – 2019. – С. 55–61.
2. Маслюкова, И.Е. Сравнение методов фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза для обнаружения мутаций *FLT3-ITD* у пациентов с острым миелоидным лейкозом / И.Е. Маслюкова [и др.]. // Онкогематология. – 2022. – С.118–125.
3. Naval Daver Targeting *FLT3* mutations in AML: review of current knowledge and evidence / Naval Daver [et al.]. // *Leukemia*. – 2019. – P.299–312.
4. Зайкова, Е.К. Молекулярная диагностика мутаций гена *FLT3* у пациентов с острыми миелоидными лейкозами / Е.К. Зайкова [и др.]. // Онкогематология. – 2020. – С.150–160.

ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ НОВОРОЖДЕННЫХ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ

ANTIMICROBIAL RESISTANCE CHANGING TRENDS OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ISOLATED FROM RESPIRATORY SAMPLES OF NEWBORNS OVER THE LAST YEARS

А. А. Кухто, О. В. Тонко, Н. Н. Левшина, Ю. В. Ромашко
A. A. Kuhto, O. V. Tonko, N. N. Levshina, J. V. Romashko

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ г. Минск, Республика Беларусь, Республика Беларусь, kuxto01@gmail.com

²Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет, ИПКиПК УО БГМУ, г. Минск, Республика Беларусь

³Государственное учреждение «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» г. Минск, Республика Беларусь

¹*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

²*Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution «Belarusian State Medical University», IPK BSMU, Minsk, Republic of Belarus*

³*State Institution «Minsk City Center of Hygiene and Epidemiology», Minsk, Republic of Belarus*

Проведен анализ тенденции изменений антибиотикорезистентности эпидемиологически значимого микроорганизма *K.pneumoniae*, который лидировал по выделению из респираторных образцов новорожденных, до и во время COVID-19.

The trend of changes in antibiotic resistance of the epidemiologically significant microorganism *K. pneumoniae* was analyzed. This pathogen was the leading pathogen isolated from respiratory samples of newborns, before and during COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, антибиотикорезистентность, *K.pneumoniae*, новорожденные.

Keywords: COVID-19, antibiotic resistance, *K. pneumoniae*, newborns.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-140-144>

Проблема устойчивости к антибиотикам стала камнем преткновения для врачей и других специалистов инфекционного контроля в их стремлении лечить и предотвращать инфекции, вызываемые

микроорганизмами, которые, как когда-то считалось, были взяты под контроль с помощью противомикробных препаратов. Эти супербактерии возвращаются в новых формах, устойчивых почти ко всем клинически важным противомикробным препаратам. К сожалению, фармацевтическая промышленность не располагает достаточным количеством новых лекарств, чтобы справляться с лекарственно-устойчивыми бактериальными инфекциями [1]. *Klebsiella pneumoniae* является одним из таких клинически значимых микроорганизмов, которые вызывают большую озабоченность общественного здравоохранения. Этот агент является представителем значительной группы порядка *энтеробактериалис*, рассматриваемых как один из условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих широкий спектр заболеваний и демонстрирующих все более частое приобретение устойчивости кантибиотикам[2]. Наэтотмикроорганизмприходитсяоколотретьевсехинфекций,вызванныхграмотрицательными бактериями, таких как инфекции мочевыводящих путей, пневмонии, инфекции хирургических ран, эндокардит и септицемия. Высокий уровень смертности, длительная госпитализация в сочетании с высокой стоимостью часто связаны с инфекциями, вызываемыми этим организмом [3].

Таким образом, целью нашего исследования являлось сравнение структуры выделенных микроорганизмов, а также оценка тенденций антибиотикорезистентности *K. pneumoniae*, выделенных из проб респираторных образцов новорожденных в течении 2 периодов: 1-ый период до пандемии (3кв. 2018г. - 1кв. 2020г.) и 2-ой период во время пандемии (2кв. 2020г. - 4кв. 2021г.).

Проведен анализ проб биоматериала новорожденных из пяти учреждений здравоохранения г. Минска акушерского профиля, а также детского стационара.

Проанализированы пробы из отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и так же отделений терапевтического и хирургического профиля.

При исследовании респираторных образцов в ОРИТ, в 1-ом периоде исследовано образцов от 2720 пациентов, из которых 1361 образец без роста культуры, а 1359 образцов были с ростом культур. Из всех пациентов 1-го периода, у 624 пациентов выделены эпидемически значимые микроорганизмы. Во 2-ом периоде респираторные образцы в отделениях реанимации исследованы у 2499 пациентов, из которых 1324 образца без роста культуры, а у 1175 пациентов образцы с ростом культур. Из всех пациентов 2-го периода у 522 пациентов выделены эпидемически значимые микроорганизмы (таблица 1).

Таблица 1

Данные о количестве анализируемых изолятов у новорожденных

Исследуемый материал	Респираторные образцы			
Отделения	Отделения реанимации и интенсивной терапии		Отделения терапевтического и хирургического профиля	
Период	1 период (3кв. 2018г. - 1кв. 2020г.)	2 период (2кв.2020г. - 4кв. 2021г.)	1 период (3кв. 2018г. - 1кв. 2020г.)	2 период (2кв. 2020г. - 4кв. 2021г.)
всего пациентов	2720	2499	5796	4523
всего пациентов где из проб нет роста	1361	1324	2460	1668
всего пациентов где пробы с ростом культур	1359	1175	3336	2855
всего пациентов с пробами с эпидемически значимыми	624	522	1232	1115

В отделениях терапевтического и хирургического профиля в 1-ом периоде исследованы респираторные образцы у 5796 пациентов, из которых 2460 образцов без роста культуры, а 3336 образцов с ростом культуры. Из всех пациентов 1-го периода, у 1232 пациентов выделены эпидемически значимые микроорганизмы. Во 2-ом периоде респираторные образцы исследованы у 4523 пациентов, из которых 1668 образцов без роста, а у 2855 пациентов образцы с ростом культур. Из всех пациентов 2-го периода у 1115 пациентов выделены эпидемически значимые микроорганизмы.

Проанализирована структура выделенных микроорганизмов из респираторных образцов по группам отделений за период с 2018 – по 2021 год (таблица 2).

В отделениях реанимации и интенсивной терапии установлено 3 лидирующих микроорганизма такие, как: *S. epidermidis* (18,63%), *K. pneumoniae* (15,24%) и *E. coli* (11,80%).

В отделениях терапевтического и хирургического профиля первое место занимает *S. epidermidis* (19,97%), второе место – *E. coli* (14,25%) и третье место – стрептококки (10,93%).

Проанализированы тенденции изменений антибиотикорезистентности изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из респираторных образцов новорожденных отделений реанимации и интенсивной терапии за 2 равнозначных периода: до и во время пандемии COVID-19 (рисунок 1).

Таблица 2

Структура и количество выделенных микроорганизмов из респираторных образцов новорожденных отделений реанимации и интенсивной терапии и отделений терапевтического и хирургического профиля с 2018 до 2021 г.

Микроорганизмы	Количество выделенных микроорганизмов (отделений реанимации и интенсивной терапии) с 2018 г. до 2021 г.		Количество выделенных микроорганизмов (отделений терапевтического и хирургического профиля) с 2018 г. до 2021 г.	
	абс.	%	абс.	%
<i>A. baumannii</i>	171	7,26	181	2,93
<i>Acinetobacter sp.</i>	24	1,02	64	1,04
<i>Candida sp.</i>	51	2,16	140	2,26
<i>E. cloacae</i>	159	6,75	546	8,83
<i>E. faecalis</i>	114	4,84	234	3,78
<i>E. faecium</i>	39	1,66	35	0,57
<i>E. coli</i>	278	11,80	881	14,25
<i>K. pneumoniae</i>	359	15,24	517	8,36
<i>Klebsiella sp.</i>	34	1,44	51	0,82
<i>P. aeruginosa</i>	89	3,78	141	2,28
<i>Pseudomonas sp.</i>	-	-	26	0,42
<i>S. aureus</i>	96	4,07	358	5,79
<i>S. epidermidis</i>	439	18,63	1235	19,97
<i>S. haemolyticus</i>	-	-	182	2,94
<i>S. saprophyticus</i>	-	-	229	3,70
<i>S. agalactiae</i>	54	2,29	115	1,86
<i>S. viridans, alpha-hem.</i>	-	-	676	10,93
<i>Streptococcus sp.</i>	248	10,53	227	3,67
Другие	201	8,53	345	5,58
Всего	2356	100	6183	100

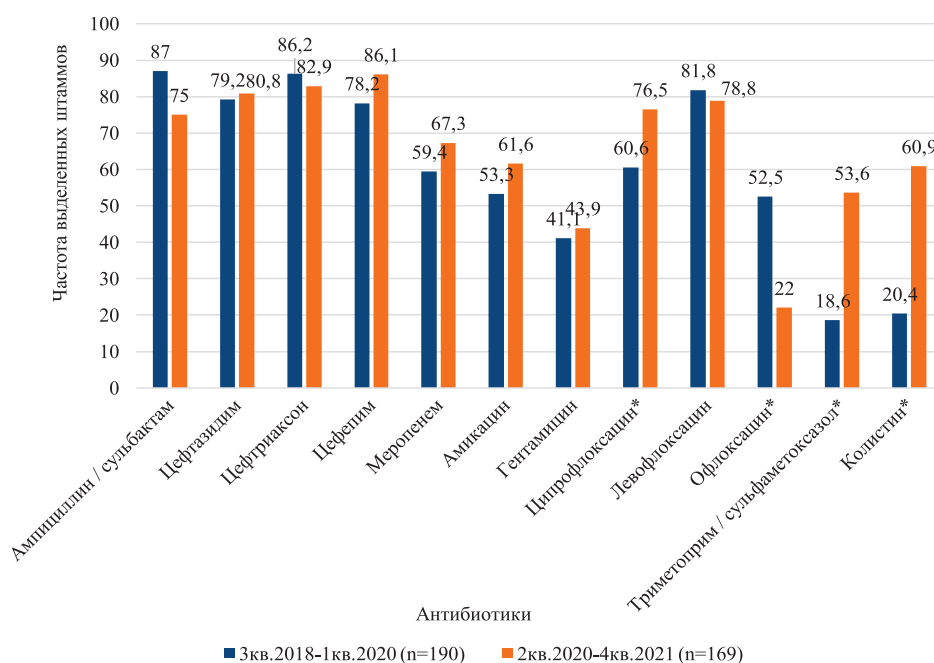


Рисунок 1 – Динамика устойчивости *K. pneumoniae*, выделенных из респираторных образцов новорожденных отделений реанимации и интенсивной терапии с 2018г. до 2021г.

Примечание: * – различия достоверны.

Изоляты *K. pneumoniae* из респираторных образцов новорожденных отделений реанимации и интенсивной терапии, имели высокий уровень резистентности к пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам и тетрациклинам.

Ко многим классам антибиотиков установлены статистически достоверные различия, например, увеличена резистентность к пенициллинам с 86,7% до 94,25% ($p<0,05$) в пандемический период; к цефалоспорином с 77,0 % до 83,7% ($p<0,05$) и к карбапенемам с 55,16 % до 66,8 % ($p<0,05$).

Достоверное увеличение резистентности установлено в отношении ципрофлоксацина с 60,6 % до 76,5 % ($p<0,05$) в пандемию, достоверный рост устойчивости выявлен к колистину с 20,4 % до 60,9% ($p<0,05$) и также к триметоприм/сульфаметоксазолу с 18,6% до 53,6 % ($p<0,05$).

Наблюдается повышение резистентности к цефтазидиму с 79,2% до 80,8 %; к цефепиму с 78,2 % до 86,1%, к меропенему с 59,4 % до 67,3%; к амикацину с 53,3 % до 61,6 % и к гентамицину с 41,1% до 43,9% в пандемический период.

Отмечено снижение уровня резистентности изолятов в отношении ампициллина/сульбактама, до пандемии COVID-19 было 87,0 % а во время пандемического периода стало 75,0%; к цефтриаксону с 86,2 % до 82,9 %; к левофлоксацину с 81,8 % до 78,8 %. Так же установлено статистически достоверное снижение резистентности изолятов к офлоксацину с 52,5 % до 22 % ($p<0,05$) в пандемию.

Проанализированы тенденции изменений антибиотикорезистентности изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из респираторных образцов новорожденных отделений терапевтического и хирургического профиля за 2 равнозначных периода: до и во время пандемии COVID-19 (рисунок 2).

У изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из респираторных образцов новорожденных отделений терапевтического и хирургического профиля, установлен высокий уровень устойчивости к пенициллинам. Наблюдается увеличение резистентности к следующим классам антибиотиков: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и тетрациклины.

За исключением тетрациклинов, ко всем другим вышеперечисленным антибиотикам установлены статистически достоверные различия повышения резистентности в пандемический период: к пенициллинам с 70,4 % до 93,5 % ($p<0,05$); так и к цефалоспорином с 56,5% до 71,7% ($p<0,05$) и к карбапенемам с 16,1 % до 40,1 % ($p<0,05$). Устойчивость в отношении тетрациклинов увеличилась с 19,2 % до 30,0 % в пандемию.

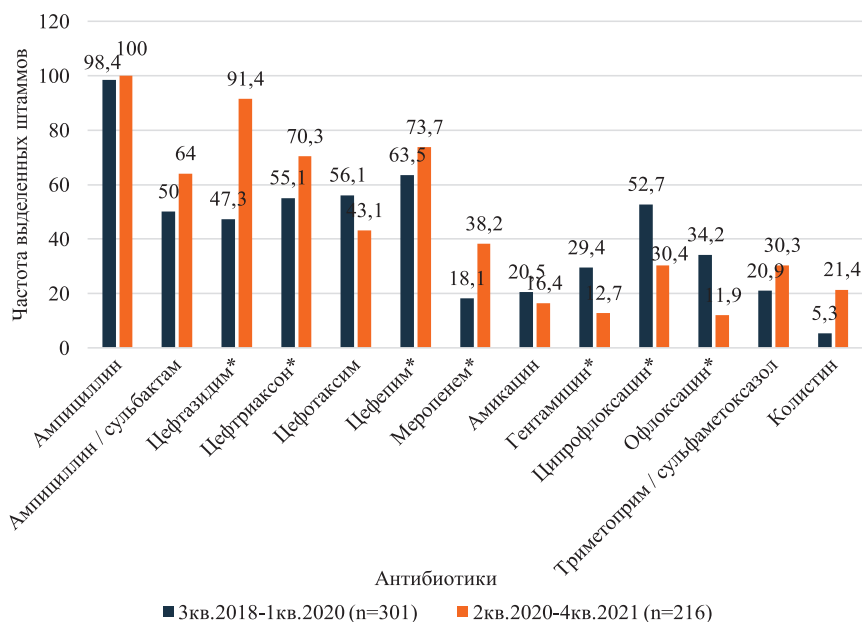


Рисунок 2 – Динамика устойчивости *K. pneumoniae*, выделенных из респираторных образцов новорожденных отделений терапевтического и хирургического профиля с 2018 г. до 2021 г.

Примечание: * – различия достоверны.

Статистически достоверный рост устойчивости выявлен к цефтазидиму с 47,3% до 91,4 % ($p<0,05$), к цефтриаксону с 55,1 % до 70,3 % ($p<0,05$) и к цефепиму с 63,5 % до 73,7 % ($p<0,05$); а также в отношении меропенема с 18,1% до 38,2 % ($p<0,05$), соответственно.

Увеличилась резистентность в пандемию к ампициллину с 98,4 % до 100%; к ампициллин/сульбактаму с 50,0% до 64,0%; к триметоприм/сульфаметоксазолу с 20,9 % до 30,3 %; и к колистину с 5,3% до 21,4% во время пандемии.

Установлено, достоверное снижение устойчивости в пандемию COVID-19 к гентамицину с 29,4 % до 12,7 % ($p<0,05$); к ципрофлоксацину с 52,7% до 30,4% ($p<0,05$) и к офлоксацину с 34,2% до 11,9 % ($p<0,05$), соответственно. Наблюдается снижение резистентности к цефотаксиму с 56,1% до 43,1% и амикацину с 20,5 % до 16,4%.

Выводы: изоляты *K. pneumoniae* продемонстрировали множественную устойчивость к антибиотикам с нарастанием проблемы во время пандемии COVID-19.

Мы обнаружили тревожный всплеск резистентности к антибиотикам резерва: к карбапенемам и полимиксинам в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Это наблюдение может быть связано

с нерациональным применением противомикробных препаратов в клинической практике в качестве отчаянной попытки лечить грамотрицательные инфекции с множественной лекарственной устойчивостью, а также с невыполнением мероприятий инфекционного контроля по сдерживанию распространения грамотрицательных бактерий среди пациентов групп риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Navon-Venezia, S. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance / S. Navon-Venezia, K. Kondratyeva, A. Carattoli. – FEMS Microbiology Ecology, 2017. – 252–275 p.
2. Giske, C.G. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli / C.G. Giske [et al.]. – Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2008. – 813–821 p.
3. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health / K.E. Holt [et al.]. – Proceedings of the National Academy of Sciences U S A, 2015. – 574–581 p.

CYTOKINE PROFILE ANALYSIS OF CONVALESCENT COVID-19 PLASMA: IMPLICATIONS FOR PATIENT OUTCOMES AND THERAPEUTIC OPTIMIZATION

АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ ЦИТОКИНА ПЛАЗМЫ COVID-19: ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЦИЕНТОВ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ОПТИМИЗАЦИЮ

M. P. Potapnev, Li Xiangp, Liu Shuang

М. П. Потапнев, Ли Сянпу, Лю Шуан

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus
lixiangpu3@gmail.com*

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь*

Convalescent COVID-19 plasma (CCP) therapy holds promise as a treatment avenue for SARS-CoV-2-infected patients. Despite its potential, the efficacy of CCP therapy remains debated, necessitating a deeper investigation into its mechanisms. In this retrospective study, we aimed to elucidate the role of cytokines within CCP and their association with patient outcomes. Through comprehensive cytokine profiling and statistical analysis, we found specific cytokine patterns, particularly elevated levels of interleukin-6 (IL-6) and interferon-gamma (IFN- γ) in CCP, to be associated with adverse patient outcomes. Moreover, our subgroup analyses based on disease severity, comorbidities, and CCP donor characteristics revealed nuanced relationships between cytokine profiles and treatment responses, underscoring the importance of personalized therapeutic strategies in optimizing CCP therapy for COVID-19 patients. These findings provide valuable insights into the potential utility of cytokine profiling in predicting therapeutic responses and guiding treatment optimization for COVID-19.

Терапия с использованием плазмы лиц, переболевших COVID-19 (ССР) является перспективным направлением лечения для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Несмотря на свой потенциал, эффективность терапии использованием ССР по-прежнему обсуждается, что требует более глубокого изучения ее механизмов. В этом ретроспективном исследовании мы стремились прояснить роль цитокинов в ССР и их связь с результатами лечения пациентов. Благодаря комплексному профилированию цитокинов и статистическому анализу мы обнаружили специфические цитокины, в частности - повышенные уровни интерлейкина -6 (ИЛ-6) и интерферон-гамма (ИФН- γ) в ССР, связанные с неблагоприятным исходом заболевания (смертью) пациентов. Кроме того, проведенный нами анализ на основе данных о степени тяжести заболевания, коморбидитах и характеристиках доноров ССР выявил взаимосвязи между профилями цитокина и реакцией на лечение, что подчеркивает важность стратегии персонифицированной терапии пациентов для оптимизации лечения COVID-19. Эти заключения позволяют получить ценную информацию о потенциальной полезности оценки профиля цитокином в ССР для прогнозирования терапевтических реакций и оптимизации лечения COVID-19.

Keywords: Cytokine storm, Interleukin-6 (IL-6), Interferon-gamma (IFN- γ), Personalized treatment strategies, Immunomodulation, Prognostic indicators, COVID-19 therapy, Therapeutic optimization.

Ключевые слова: Цитокиновый шторм, интерлейкин -6 (ИЛ-6), интерферон-гамма (ИФН- γ), стратегия персонифицированной терапии, иммуномодуляция, показатели прогноза, терапия COVID-19, оптимизация терапии.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-144-147>

Introduction. Convalescent COVID-19 plasma (CCP) therapy, derived from individuals who have recovered from SARS-CoV-2 infection, has emerged as a potential treatment strategy amidst the ongoing global pandemic. While initial reports suggested its efficacy, conflicting findings have prompted a critical reevaluation of its clinical utility. One significant yet underexplored aspect of CCP therapy is the role of cytokines, key mediators of the immune response, in influencing treatment outcomes. Cytokines play a crucial role in modulating the immune response, and their dysregulation has been implicated in the pathogenesis of severe COVID-19. Investigating the cytokine profiles of CCP and their correlation with patient outcomes is essential for understanding the underlying mechanisms of CCP therapy and optimizing its efficacy.

This retrospective study aimed to address this gap by comprehensively analyzing cytokine profiles within CCP and examining their association with patient outcomes. By leveraging cytokine profiling techniques and robust statistical analyses, we sought to identify specific cytokine patterns that may serve as prognostic indicators for disease progression and therapeutic response in COVID-19 patients treated with CCP.

To support our investigation, we draw upon recent literature highlighting the potential therapeutic benefits of CCP therapy [1, 2]. Additionally, we underscore the importance of understanding cytokine dynamics in COVID-19 pathogenesis, as elucidated by studies exploring the role of cytokines in disease severity and progression [3, 4]. By integrating these insights into our study rationale, we aim to contribute to the growing body of evidence elucidating the mechanisms underlying CCP therapy and guiding personalized treatment strategies for COVID-19 patients.

Through our research, we aim to provide valuable insights into the significance of cytokine profiling in optimizing CCP therapy and improving patient outcomes in the context of the ongoing COVID-19 pandemic. By elucidating the intricate interplay between cytokine profiles and treatment responses, we hope to inform clinical decision-making and pave the way for more effective therapeutic interventions tailored to the individual needs of COVID-19 patients.

Materials and Methods. In this section, we provide a detailed account of the methodology employed in our study to elucidate the cytokine profiles of convalescent COVID-19 plasma (CCP) and their correlation with patient outcomes.

1. Study Design and Participants: A retrospective analysis was conducted on the medical records of 111 hospitalized COVID-19 patients who received CCP therapy as part of their treatment regimen. Patients were included based on the availability of complete clinical data and consent for CCP therapy. Standardized procedures for CCP infusion, in alignment with established guidelines, were followed to ensure consistency across treatment protocols.

2. Sample Collection and Cytokine Profiling: Plasma samples were collected from CCP donors, who had previously recovered from SARS-CoV-2 infection, using aseptic techniques. Cytokine levels were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits specific for interleukin-6 (IL-6), interferon-gamma (IFN- γ), and other relevant cytokines implicated in COVID-19 pathogenesis. Additional cytokines analyzed may include but are not limited to interleukin-10 (IL-10), interleukin-15 (IL-15), interferon-inducible protein 10 (IP-10), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1).

3. Statistical Analysis: Statistical analyses were performed to evaluate the relationship between cytokine profiles and patient outcomes. Correlation assessments, survival analyses, and subgroup analyses were conducted to elucidate the associations between cytokine levels, disease severity, comorbidities, and CCP donor characteristics. The statistical significance of findings was determined using appropriate tests, such as chi-square tests for categorical variables and t-tests or Mann-Whitney U tests for continuous variables. Additionally, multivariate regression analysis may have been employed to adjust for potential confounding factors and identify independent predictors of treatment outcomes.

By employing robust methodologies and rigorous statistical analyses, we aimed to ensure the reliability and validity of our findings. The comprehensive characterization of cytokine profiles within CCP samples and their correlation with patient outcomes provides valuable insights into the potential utility of cytokine profiling in guiding personalized treatment strategies for COVID-19 patients.

Results and Discussion. Analysis of the cohort of COVID-19 patients treated with CCP showed that most of them ($n = 84$) recovered and some ($n=27$) had a fatal outcome related to disease progression. Comparison of these subgroups of patients with different disease outcome showed that they did not significantly differ in age (59.9 and 67.5 years, respectively), sex distribution (35/49 and 14/13 males and females), body mass index (32.8 and 33.32, respectively). The compared subgroups of patients were characterised by the same initial indicators of the course of the disease (duration of the outpatient phase of treatment, duration of the disease, indices of lung tissue damage, oxygen demand. The main difference concerned the need for artificial ventilation, which was required by 3 (3.57%) patients in the subgroup of recovered patients and 10 (37%) patients in the subgroup of deceased patients ($\chi^2 = 22.1$; $p < 0.001$).

Subgroup Analysis Findings: Upon conducting subgroup analysis based on disease severity, comorbidities, and CCP donor characteristics, several trends and patterns emerged. Notably, certain cytokine profiles were consistently associated with better outcomes across various patient demographics.

1. Disease Severity: In our analysis, we observed that patients with milder forms of COVID-19 tended to have lower levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and IFN- γ in their plasma. Conversely, patients with severe disease exhibited higher levels of these cytokines, indicative of a more pronounced inflammatory response. Furthermore, patients with severe disease who received CCP with lower cytokine levels demonstrated improved clinical outcomes compared to those receiving CCP with elevated cytokine levels.

2. Comorbidities: Patients with underlying comorbidities, such as hypertension, diabetes, or cardiovascular disease, often presented with dysregulated cytokine profiles characterized by increased levels of pro-inflammatory cytokines. However, subgroup analysis revealed that patients with comorbidities who received CCP with a balanced cytokine profile, including lower levels of IL-6 and IFN- γ , experienced better treatment outcomes. This suggests that personalized treatment strategies tailored to the cytokine profiles of individual patients may be particularly beneficial for those with underlying health conditions.

3. CCP Donor Characteristics: Our analysis also explored the impact of CCP donor characteristics on treatment outcomes. We found that CCP from donors with certain demographic or immunological profiles exhibited distinct cytokine profiles, which in turn influenced patient responses to therapy. For example, CCP from younger donors or those with higher levels of neutralizing antibodies may be associated with more favorable treatment outcomes due to their ability to modulate the recipient's immune response effectively.

Implications for Personalized Treatment Strategies: The observed trends and patterns in cytokine profiles across different subgroups have significant implications for personalized treatment strategies in COVID-19 patients. By identifying specific cytokine profiles associated with better treatment outcomes, clinicians can tailor CCP therapy to individual patient needs. For instance, patients with mild disease or certain comorbidities may benefit from CCP with lower levels of pro-inflammatory cytokines to prevent exacerbation of inflammation. Similarly, selecting CCP from donors with favorable immunological profiles may enhance treatment efficacy in specific patient populations.

Our analysis revealed distinct cytokine profiles within CCP samples, with notable variations in IL-6 and IFN- γ levels compared to control plasma. Importantly, patients who received CCP with elevated IL-6 and IFN- γ levels exhibited a higher likelihood of fatal outcomes. On the contrary, low level of IL-6 and IFN- γ in CCP was associated with recovery of patients. Furthermore, the examination of cytokine balances, including the IL-6/IL-10, IL-6/IP-10, IL-6/IL-15, IFN- γ /IP-10 IFN- γ /MCP-1 and IFN- γ /IL-10 ratios, unveiled significant associations with patient prognosis [4]. Increased level of these cytokine balanced in CCP was associated with fatal outcome of disease in recipients, and low values of cytokine ratios in transfused CCP was found for group of recovered recipients. These findings underscore the potential utility of cytokine profiling in predicting the therapeutic response to CCP and optimizing treatment strategies for COVID-19 patients [4]. Moreover, subgroup analyses based on disease severity, comorbidities, and CCP donor characteristics further elucidated the nuanced relationships between cytokine profiles and treatment outcomes, highlighting the importance of personalized approaches in CCP therapy.

Understanding the biological roles of cytokines such as IL-6 and IFN- γ is crucial for elucidating their significance as prognostic indicators in COVID-19. Dysregulated cytokine responses contribute to the pathogenesis of severe disease and are associated with adverse outcomes. Cytokine profiling can provide valuable insights into the immune dysregulation occurring in COVID-19 patients, aiding in prognostication and guiding therapeutic interventions.

Interleukin-6 (IL-6): IL-6 is an inflammation-related cytokine produced by various cells, including immune cells and endothelial cells. In COVID-19 patients IL-6 level is often elevated, particularly in severe cases, and correlate with disease severity and poor outcomes. IL-6 plays a central role in orchestrating the inflammatory response by activating immune cells and promoting the production of acute-phase proteins. Excessive IL-6 production can lead to a hyperinflammatory state known as a cytokine storm, characterized by widespread inflammation and tissue damage. Dysregulated IL-6 signaling is implicated in the pathogenesis of various COVID-19 complications, including acute respiratory distress syndrome (ARDS), coagulopathy, and multiorgan dysfunction. Targeting IL-6 signaling pathways has emerged as a potential therapeutic strategy for mitigating inflammation and improving outcomes in severe COVID-19 cases.

Interferon-gamma (IFN- γ): IFN- γ is a key cytokine involved in antiviral defense and immune regulation. In COVID-19, IFN- γ plays a dual role, exerting both protective and pathogenic effects depending on the stage of infection and the context of the immune response. During the early stages of infection, IFN- γ contributes to antiviral defense by stimulating the activity of immune cells, such as macrophages and natural killer cells, and promoting the clearance of infected cells. However, dysregulated IFN- γ signaling can also exacerbate inflammation and tissue damage, particularly in the later stages of infection when a hyperinflammatory response occurs. Excessive IFN- γ production is associated with the development of cytokine storm syndrome and contributes to the immunopathology observed in severe COVID-19 cases. Therapeutic modulation of IFN- γ activity may offer potential benefits in controlling viral replication and dampening inflammation in COVID-19 patients.

Overall, our subgroup analysis underscores the importance of considering patient demographics, disease severity, and CCP donor characteristics when optimizing treatment strategies for COVID-19. By integrating cytokine profiling into clinical decision-making, clinicians can enhance the effectiveness of CCP therapy and improve outcomes for patients with COVID-19.

Conclusion. The study yields crucial insights into the role of cytokine profiling within convalescent COVID-19 plasma (CCP) and its impact on patient outcomes. Through meticulous analysis of cytokine patterns and their correlation with treatment responses, we've identified key factors influencing the efficacy of CCP therapy in managing COVID-19. Our study highlights specific cytokine profiles, notably interleukin-6 (IL-6) and interferon-gamma (IFN- γ), within CCP that significantly correlate with treatment outcomes. Patients administered CCP with elevated levels of IL-6 and IFN- γ were more likely to experience adverse outcomes, while those receiving CCP

with balanced cytokine profiles demonstrated enhanced recovery rates. Additionally, our investigation of cytokine balances underscores the importance of tailored treatment strategies in optimizing CCP therapy for COVID-19.

In summary, our study emphasizes the pivotal role of cytokine profiling in informing clinical decision-making and improving outcomes for COVID-19 patients. By identifying cytokine signatures associated with treatment responses, we pave the way for the implementation of personalized therapeutic strategies tailored to the individual needs of patients, ultimately enhancing the effectiveness of CCP therapy and advancing patient care in the fight against COVID-19.

Acknowledgements. *The authors gratefully acknowledge the support of the Ministry of Health of the Republic of Belarus (Grant No. 20220295) for funding this research. We extend our gratitude to the healthcare professionals involved in patient care and data collection, without whom this study would not have been possible.*

Conflict of Interest Statement: *The authors declare no conflict of interest.*

Data Availability Statement: *The data presented in this study are available upon reasonable request from the corresponding author.*

REFERENCES

1. Zhang J., & Xie B. (2020). Convalescent plasma therapy: A promising rescue strategy for COVID-19 patients with cytokine storm syndrome. Springer Plus, 9(1), 1-5.
2. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. (2020). Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. The Lancet Infectious Diseases, 20(4), 398-400.
3. Rojas M., Rodriguez Y., Monsalve D.M. et al., (2020). Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. Autoimmunity Reviews, 19(7), 102554.
4. Cognasse F., Hamzeh-Cognasse H., Rosa M. et al. (2023). Inflammatory markers and auto-Abs to type I IFNs in COVID-19 convalescent plasma cohort study. eBioMedicine.87; 104414.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМЫ ГОМЕОСТАЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I И II ТИПА

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PERIPHERAL BLOOD HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE I AND II DIABETES MELLITUS

A. A. Николаева¹, Е. М. Шпадарук¹, Р. М. Смолякова²

A. A. Nikolaeva¹, K. M. Shpadaruk¹, P. M. Smolyakova²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ г. Минск, Республика Беларусь

²Государственное учреждение «Республиканский клинический госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны имени П. М. Машерова». anastasianik2003@gmail.com

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU Minsk, Republic of Belarus

²State institution "Republican Clinical Hospital of the Disabled of the Great Patriotic War named after P. M. Masherov".

Проведен анализ динамических изменений клеточных, биохимических показателей и интегральных индексов эндогенной интоксикации периферической крови 60 пациентов с сахарным диабетом в процессе лечения, а также проведен сравнительный анализ исследуемых показателей у пациентов, страдающих сахарным диабетом I-го и II-го типов до начала и после завершения терапии. В результате анализа полученных данных нами было установлено, что реактивность организма пациентов с СД 1-го типа характеризуется снижением относительного содержания нейтрофилов, уровня индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов и уровня индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов, а также общего содержания холестерина и мочевины. Реактивность организма пациентов с СД 2-го типа характеризовалась снижением общего содержания эритроцитов, уровня СОЭ, относительного содержания сегментоядерные нейтрофилов, уровней индекса соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов, индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов, индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, общего холестерина, глюкозы, также повышением содержания общего гемоглобина, общего белка и билирубина.

The analysis of dynamic changes in cellular, biochemical parameters and integral indices of endogenous peripheral blood intoxication in 60 patients with diabetes mellitus during treatment was carried out, as well as a comparative

analysis of the studied parameters in patients with type I and II diabetes mellitus before and after therapy. As a result of the analysis of the data obtained, we found that the reactivity of the body of patients with type 1 diabetes is characterized by a decrease in the relative neutrophil content, the level of the neutrophil-monocyte ratio index and the level of the neutrophil-monocyte ratio index, as well as the total cholesterol and urea content. The reactivity of the body of patients with type 2 diabetes was characterized by a decrease in the total content of erythrocytes, the level of ESR, the relative content of segmented neutrophils, the levels of the leukocyte ratio index and the erythrocyte sedimentation rate, the index of the ratio of neutrophils and monocytes, the index of the ratio of neutrophils and lymphocytes, total cholesterol, glucose, as well as an increase in total hemoglobin, total protein and bilirubin.

Ключевые слова: сахарный диабет, форменные элементы крови, интегральные индексы эндогенной интоксикации, биохимические показатели, клеточная реактивность.

Keywords: diabetes mellitus, shaped blood elements, integral indices of endogenous intoxication, biochemical parameters, cellular reactivity.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-147-151>

Введение. Сахарный диабет является острейшей медико-социальной проблемой. Сахарный диабет определен Всемирной организацией здравоохранения как эпидемия неинфекционного заболевания, которая стремительно распространяется во всем мире [4]. Сахарный диабет – группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при сахарном диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов: глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1, 3].

Актуальность проблемы сахарного диабета определяется как широкой распространенностью заболевания, так и высокой смертностью и ранней инвалидизацией больных. Распространенность сахарного диабета в последние десятилетия неуклонно увеличивается. Этому способствуют такие факторы, как увеличение численности населения земного шара, «старение» популяции, урбанизация, распространенность ожирения, низкая физическая активность и др. По прогнозам экспертов, распространенность сахарного диабета возрастет к 2030 г. до 4,4 % (в 2000 г. она составляла 2,8 %), причем наиболее высокой она будет среди городских жителей развивающихся стран. В абсолютных цифрах общее количество больных к 2030 г. увеличится с 171 млн до 366 млн человек, и большую часть больных будут составлять люди с сахарным диабетом 2 типа [1, 3, 4].

Материалы и методы. Объектом исследования являлись клинические данные 60 пациентов с сахарным диабетом, получавших лечение в ГУ «Республиканский клинический госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны имени П.М. Машерова». Предметом исследования являются показатели общего анализа крови и биохимический анализ крови, а также интегральные индексы эндогенной интоксикации.

В ходе работы изучена динамика клеточной реактивности гомеостаза по показателям периферической крови, развитие биохимических сдвигов в гомеостазе и оценка степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации у 60 пациентов с сахарным диабетом. В исследуемую группу включены 60 пациентов в среднем возрасте 58 лет [40; 71]. Распределение по полу составило: мужчин – 27 человек (45 %); женщин – 33 человек (55 %). Распределению пациентов в зависимости от типа сахарного диабета, пациенты разделились следующим образом: СД 1 типа – 30 человек, СД 2 типа – 30 человек. В исследуемую группу с СД 1-го типа включены 30 пациентов в среднем возрасте 44 лет [32; 42]. Распределение по полу составило: мужчин – 15 (50 %), женщин – 15 (50 %). В исследуемую группу с СД 2-го типа включены 30 пациентов в среднем возрасте 72 лет [66; 77]. Распределение по полу составило: мужчин – 12 (40 %), женщин – 18 (60 %).

Исследование клеточного состава периферической крови (общего содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, СОЭ и относительного содержания нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов) и биохимических (общий белок, холестерин, билирубин, мочевины и глюкозы) показателей периферической крови проводился с помощью гематологических анализаторов Hemacomp 10 (Италия), а также 5-diff XN-350 (Sysmex, Япония).

Интегральные гематологические показатели клеточной реактивности организма рассчитывали согласно полученным значениям гемограммы: индекс соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИЛСОЭ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) [5].

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием компьютерных пакетов статистических программ STATISTICA (версия 13, «StatSoft», США), графическое представление результатов проводилось с использованием пакета прикладных программ EXCEL 2016, STATISTICA 13. Для попарно связанных вариантов (до – после) достоверность различий оценивали по критерию Wilcoxon's. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Mann-Whitney (U-test). Визуальное представление распределения групп числовых данных осуществлено с помощью диаграммы размаха.

Результаты исследования. В ходе исследования проведен анализ динамических изменений клеточных показателей периферической крови у 60 пациентов с диагнозом сахарным диабетом I-го и II-го типа в процессе лечения, а также сравнительный анализ исследуемых показателей у пациентов, страдающих сахарным диабетом I-го и II-го типов до начала и после завершения терапии.

При анализе клеточных данных периферической крови, общее содержание эритроцитов у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составило $4,85 \times 10^{12}/л$ [4,1; 5,1], и что было выше референсных значений ($3,7 - 4,1 \times 10^{12}/л$), а также было незначительно ниже ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) в 1,04 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил $5,05 \times 10^{12}/л$ [4,67; 5,6]. В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа общее содержание эритроцитов статистически значимо ($p_{(Уилкоксона)} = 0,004$) снизилось в 1,07 раза до $4,55 \times 10^{12}/л$ [4,2; 5], что было незначительно ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) ниже, чем у пациентов с СД II-го типа в 1,02 раза, у которых исследуемый параметр незначительно снизился в 1,08 раза ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) и составил $4,66 \times 10^{12}/л$ [4,43; 5,1] по завершению терапии.

До начала лечения общее содержание гемоглобина у пациентов с СД I-го типа составило 154 г/л [140; 165], что было значительно выше ($p_{(Манн-Уитни)} = 0,004$) в 1,11 раза, чем у пациентов с СД II-го типа до начала лечения, у которых данный показатель составил 139 г/л [129; 145], данные показатели находились в пределах референсных значений (120 – 155 г/л). В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа общее содержание гемоглобина статистически значимо ($p_{(Уилкоксона)} = 0,035$) увеличилось в 1,006 раза до 155 г/л [142; 160], что было значительно ($p_{(Манн-Уитни)} = 0,011$) выше, чем у пациентов с СД II-го типа в 1,11 раза, у которых исследуемый параметр повысился в 1,007 раза ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) и составил 140 г/л (130; 150) по завершению лечения.

При сравнительном изучении, общее содержание тромбоцитов у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составило $230 \times 10^9/л$ [184; 267], что было в пределах референсных значений ($180 - 320 \times 10^9/л$), а также было незначительно выше ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) в 1,14 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный параметр составил $202 \times 10^9/л$ [179; 230]. В дальнейшем, в процессе лечения у пациентов с СД I-го типа общее содержание тромбоцитов статистически незначимо ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) снизилось в 1,05 раза до $220 \times 10^9/л$ [188; 269], что было выше ($p_{(Манн-Уитни)} = 0,045$), чем у пациентов с СД II-го типа в 1,11 раза, у которых исследуемый параметр понизился в 1,02 раза ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) и был $197,5 \times 10^9/л$ [170; 225] по завершению.

В группе пациентов с СД I-го типа до начала лечения общий уровень лейкоцитов составил $8,43 \times 10^9/л$ [5,98; 10,5], что было незначительно ниже ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) в 1,02 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил $8,60 \times 10^9/л$ [6,4; 10,1], данные параметры находились на верхней границе референсных значений ($4 - 9 \times 10^9/л$). После лечения у пациентов с СД I-го типа общее содержание лейкоцитов статистически незначимо ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) снизилось в 1,007 раза до $8,37 \times 10^9/л$ [5,8; 9,29], что было незначительно ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) выше, чем у пациентов с СД II-го типа в 1,02 раза, у которых изучаемый параметр снизился в 1,05 раза ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) и составил $8,22 \times 10^9/л$ [6,7; 9,1] по завершению комбинированного лечения.

Анализ данных периферической крови показал, что относительное содержание эозинофилов у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составило 1,55 % [1,2; 2,4] и было в пределах референсного значения (0 – 5%), а также было незначительно выше ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) в 1,07 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил 1,45 % [1; 1,9]. В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа наблюдалось незначительное повышение исследуемого показателя ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) в 1,14 раза до 1,77 % [1,2; 2,5], что было выше ($p_{(Манн-Уитни)} = 0,001$), чем у пациентов с СД II-го типа в 1,26 раза, у которых данный параметр снизился в 1,04 раза ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) и составил 1,4 % [1,2; 2,2] по завершению терапии.

Относительное содержание лимфоцитов у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составило 22,2 % [18,5; 35,8], что было ниже ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) в 1,01 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил 22,45 % [20,3; 27,9], оба показателя находятся в пределах референсных параметров: 18–40 %. В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа данный показатель статистически незначимо ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) повысился в 1,30 раза и составил 28,91 % [20,4; 35,1], что было выше ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$), чем у пациентов с СД II-го типа в 1,27 раза, у которых исследуемый параметр повысился в 1,02 раза ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) и составил 22,8 % [20; 28,9] по завершению терапии.

Относительное содержание моноцитов у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составило 7,85 % [5,5; 9], что было в пределах референсных значений (2 – 9 %), а также было незначительно ниже ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) в 1,03 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил 8,05 % [5; 10,8]. В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа относительное содержание моноцитов незначительно ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) снизилось в 1,006 раза до 7,9 % [6,4; 9,4], что было незначительно ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) ниже, чем у пациентов с СД II-го типа в 1,01 раза, у которых исследуемый параметр незначительно снизился в 1,006 раза ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) и составил 8,0 % [5,5; 10,1].

Уровень СОЭ (2 – 15 мм/ч) у пациентов с СД I-го типа до начала лечения превышало референсные показатели и составил 19,5 мм/час [8; 26], что было ниже ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) в 1,21 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный параметр составил 23,5 мм/час [15; 30]. В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа показатель СОЭ статистически значимо ($p_{(Уилкоксона)} = 0,032$) стремился к нормализации и понизился в 1,26 раза до 15,5 мм/час [8; 29], что было незначительно ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) ниже, чем у пациентов с СД II-го типа в 1,29 раза, у которых исследуемый параметр снизился в 1,18 раза ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) и составил 20 мм/час [15; 25] по завершению терапии, у которых он был выше референсных показателей.

По данным проведённого анализа, относительное содержания сегментоядерных нейтрофилов у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составило 66,9 % [59,8; 76,3], что было незначительно ниже ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$) в 1,05 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил 70,2 % [64,2; 78,9], исследуемые показатели находились в пределах референсных значений 47 – 72 %. В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов статистически стремилось к нормализации и значимо снизилось ($p_{(\text{Уилкоксона})} = 0,002$) в 1,12 раза до 59,65 % [45,6; 66,5], также, как и у пациентов с СД II-го типа ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$), у которых исследуемый параметр статистически значительно снизился в 1,18 раза ($p_{(\text{Уилкоксона})} = 0,002$) и составил 59,65 % [52,1; 70,5].

Для оценки тяжести эндогенной интоксикации использовались показатели лейкоцитарной формулы. Наиболее распространённые индексы эндогенной интоксикации являются: ИСНЛ, ИСЛМ, ИСНМ, которые отражают взаимоотношения гуморального и клеточного звеньев иммунной системы; ИСЛЭ, ИЛСОЭ, которые позволяют судить об уровне эндогенной интоксикации, связанной с инфекционным или воспалительным процессом [5].

При анализе данных, показатель ИЛСОЭ у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составил 1,33 отн. ед. [0,67; 2,52], что был ниже референсного значения ($1,87 \pm 0,24$), а также незначительно ниже ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$) в 1,30 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил 1,73 отн. ед. [0,84; 3,10]. В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа содержание ИЛСОЭ статистически значимо ($p_{(\text{Уилкоксона})} = 0,03$) повысилось в 1,11 раза до 1,47 отн. ед. [0,57; 2,47], что было незначительно ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$) выше, чем у пациентов с СД II-го типа в 1,04 раза, у которых исследуемый параметр понизился в 1,27 раза ($p_{(\text{Уилкоксона})} > 0,05$) и составил 1,41 отн. ед. [0,93; 2,15] по завершению терапии.

Уровень ИСНМ у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составил 9,66 отн. ед. [6,86; 13,74], что было выше референсных значений ($11,83 \pm 1,31$), а также был незначительно выше ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$) в 1,12 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил 8,64 отн. ед. [6,88; 14,56]. В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа ИСНМ статистически значимо ($p_{(\text{Уилкоксона})} = 0,04$) понизился в 1,37 раза до 7,03 отн. ед. [5,26; 10,74], что было ниже ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$), чем у пациентов с СД II-го типа в 1,22 раза, у которых исследуемый параметр статистически значимо снизился в 1,01 раза ($p_{(\text{Уилкоксона})} = 0,04$) и составил 8,59 отн. ед. [6,21; 10,42] по завершению лечения.

При сравнительном изучении ИСЛМ у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составило 3,79 отн. ед. [2,25; 6, 15], что было незначительно выше ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$) в 1,25 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный параметр составил 3,02 отн. ед. [2,05; 4,65], и было ниже референсного значения ($5,78 \pm 0,73$). В дальнейшем, в процессе лечения у пациентов с СД I-го типа уровень ИСЛМ незначительно ($p_{(\text{Уилкоксона})} > 0,05$) снизился в 1,09 раза до 3,48 отн. ед. [2,38; 5,98], что было выше ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$), чем у пациентов с СД II-го типа в 1,11 раза, у которых исследуемый параметр повысился в 1,04 раза ($p_{(\text{Уилкоксона})} > 0,05$) и был 3,14 отн. ед. [2,51; 4,05] по завершению.

По данным проведённого анализа, параметр ИСНЛ у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составил 2,84 отн. ед. [1,76; 3,93], что был незначительно ниже ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$) в 1,10 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил 3,13 отн. ед. [2,39; 3,84], и находились выше референсных значений: $2,67 \pm 0,09$. В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа ИСНЛ статистически стремился к нормализации и статистически значимо снизился ($p_{(\text{Уилкоксона})} = 0,008$) в 1,41 раза до 17,25 отн. ед. [10,88; 20,1], что было ниже ($p_{(\text{Манн-Уитни})} = 0,01$), чем у пациентов с СД II-го типа в 1,27 раза, у которых исследуемый параметр статистически значимо понизился в 1,22 раза ($p_{(\text{Уилкоксона})} = 0,003$) и составил 2,57 отн. ед. [2,09; 2,96].

Уровень ИСЛЭ у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составил 13,32 отн. ед. [10,22; 21,9], что было незначительно ниже ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$) в 1,24 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил 16,57 отн. ед. [11,56; 26,6], данные групп были выше референсных значений: $8,73 \pm 1,26$. В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа ИСЛЭ незначительно ($p_{(\text{Уилкоксона})} > 0,05$) повысилось в 1,30 раза до 17,25 отн. ед. [10,88; 20,1], что было незначительно ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$) выше, чем у пациентов с СД II-го типа в 1,10 раза, у которых исследуемый параметр снизился в 1,06 раза ($p_{(\text{Уилкоксона})} > 0,05$) и составил 15,65 отн. ед. [12,64; 18,2] по завершению специализированной терапии.

Для оценки системы гомеостаза организма были изучены биохимические показатели периферической крови, включающие: общий белок, холестерин, билирубин, мочевины и глюкозу. Биохимические сдвиги в организме пациентов с сахарным диабетом, сопровождающиеся развитием синдрома эндогенной интоксикации. Изменения показателей находятся в зависимости от характера процесса, тяжести течения, реактивности организма, состояния его защитных сил [5].

При анализе данных, содержание общего белка у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составило 68,5 г/л [56; 81], что было в пределах референсных значений ($65 - 85$ г/л) и также было незначительно ниже ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$) в 1,04 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил 71 г/л [62; 82]. В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа содержание общего белка статистически значимо ($p_{(\text{Уилкоксона})} = 0,02$) повысилось в 1,09 раза до 74,5 г/л [58; 85], что было незначительно ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$) ниже, чем у пациентов с СД II-го типа в 1,02 раза, у которых исследуемый параметр повысился в 1,07 раза ($p_{(\text{Уилкоксона})} > 0,05$) и составил 76 г/л [61; 87] по завершению терапии.

У пациентов с СД I-го типа содержание мочевины до начала лечения составило 6 ммоль/л [4,8; 8], что было незначительно ниже ($p_{(\text{Манн-Уитни})} > 0,05$) в 1,13 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель

составил 6,8 ммоль/л [4,8; 8,3], данные параметры были в пределах референсных значений (2.5 – 8.3 ммоль/л). В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа содержание мочевины незначительно ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) уменьшилось в 1,06 раза до 5,65 ммоль/л [4,7; 7,2], что было незначительно ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) ниже, чем у пациентов с СД II-го типа в 1,04 раза, у которых исследуемый показатель понизился в 1,15 раза ($p_{(Уилкоксона)} = 0,02$) и составил 5,9 ммоль/л [4,8; 7,1] по завершению лечения.

Содержание общего холестерина у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составило 6,05 ммоль/л [5,2; 7,8], что было незначительно выше ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) в 1,02 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный параметр составил 5,95 ммоль/л [4,8; 6,7], показатели находились выше референсных значений: 3.10–5.20 ммоль/л. По завершению лечения у пациентов с СД I-го типа содержание холестерина статистически значимо ($p_{(Уилкоксона)} = 0,02$) снизилось в 1,08 раза до 5,6 ммоль/л [4,76; 6,3], что было выше ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$), чем у пациентов с СД II-го типа в 1,05 раза, у которых исследуемый параметр понизился в 1,11 раза ($p_{(Уилкоксона)} = 0,006$) и был 5,35 ммоль/л [5; 5,9].

При анализе полученных данных, содержание общего билирубина у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составило 19,45 мкмоль/л [14,5; 21,9], что было значительно ниже ($p_{(Манн-Уитни)} = 0,004$) в 1,05 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил 20,5 мкмоль/л [16,9; 21,6], данные показатели находились на верхней границе референсных значений (3.4 – 20.5 мкмоль/л). В процессе лечения у пациентов с СД I-го типа содержание общего билирубина статистически значимо ($p_{(Уилкоксона)} = 0,0002$) снизилось в 1,24 раза до 15,65 мкмоль/л [12,9; 17,5], что было значительно ($p_{(Манн-Уитни)} = 0,004$) ниже, чем у пациентов с СД II-го типа в 1,08 раза, у которых исследуемый параметр незначительно снизился в 1,21 раза ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) и составил 16,95 мкмоль/л [14,7; 19,6].

Общее содержание глюкозы у пациентов с СД I-го типа до начала лечения составило 5,5 ммоль/л [4,6; 7,9], что было в пределах референсных значений (референсное значение: 3.90 – 6.10 ммоль/л), и было незначительно выше ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) в 1,02 раза, чем у пациентов с СД II-го типа, у которых данный показатель составил 5,4 ммоль/л [4,5; 6,9]. По окончании выполненной терапии у пациентов с СД I-го типа содержание глюкозы статистически значимо ($p_{(Уилкоксона)} = 0,005$) увеличилось в 1,11 раза до 6,1 ммоль/л [4,9; 7,3], что было незначительно ($p_{(Манн-Уитни)} > 0,05$) выше, чем у пациентов с СД II-го типа в 1,06 раза, у которых исследуемый параметр незначительно увеличился в 1,06 раза ($p_{(Уилкоксона)} > 0,05$) и составил 5,75 ммоль/л [5,2; 6,4].

Заключение. При изучении реактивности организма, по нашим данным, были установлены значимые динамические изменения гомеостаза ($p \leq 0,05$) у пациентов с СД I-го типа, характеризующиеся снижением в 1,12 раза относительного содержания нейтрофилов, уровней ИСНМ в 1,38 раза и ИСНЛ в 1,46 раза, а также общего содержания холестерина в 1,02 раза и увеличением содержания мочевины в 1,13 раза. Реактивность организма пациентов с СД 2-го типа характеризовалась снижением общего содержания эритроцитов в 1,07 раза, уровня СОЭ в 1,26 раза, относительного содержания сегментоядерные нейтрофилов в 1,12 раза, уровней ИЛСОЭ в 1,23 раза, ИСНМ в 1,01 раза, ИСНЛ в 1,22 раза, содержания общего холестерина в 1,05 раза, глюкозы в 1,06 раза, также повышением содержания общего гемоглобина увеличился в 1,006 раза, общего белка в 1,02 раза и билирубина в 1,08 раза.

При сравнительном анализе данных периферической крови групп пациентов с сахарным диабетом I-го и 2-го типа нами было установлено, что до начала проведения специфической терапии отмечались значимые различия ($p \leq 0,05$) в следующих показателях: в общем содержании гемоглобина и тромбоцитов, в относительном содержании эозинофилов, в общем билирубина; значимых различий в уровнях изучаемых интегральных параметров не было выявлено. После завершения терапии были установлены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в уровне индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, а также в содержании общего билирубина между исследуемыми группами пациентов.

Таким образом, исходя из анализа полученных данных, наиболее значимыми у пациентов при сахарном диабете I-го и II-го типов являются интегральные клеточные показатели (ИСНЛ, ИСЛМ, ИСНМ, ИЛСОЭ), которые до начала проведенного лечения находились в дисбалансе гомеостаза, а по завершению терапии стремились к нормализации, что может отражать эффективность проведенного комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром, сахарный диабет / В.В. Долгов, А.В. Селиванова, А.П. Ройтман // М. – Тверь: ООО Издательство Триада, 2013. – 128 с.
2. Кузник, Б. И. Агрегационная активность форменных элементов крови у больных сахарным диабетом I-го и 2-го типа / Б.И. Кузник, Ю.А. Витковский, М.Ю. Захарова, Н.Н. Ключерева и др. // Сахарный диабет, 2012. № 2. С. 49–53.
3. Маслова О.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. / О. В. Маслова // Каталог статей журнала «Сахарный диабет», – 2011. – С. 132–230.
4. Медведева И.В. Статистический ежегодник 2020 / И. В. Медведева, С. Кангро, Ж.Н. Василевская // Национальный статистический комитет Республики Беларусь, 2020. – С.134.
5. Островский, В. К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский [и др.] // Клини. лаб. диагност. – 2006. – № 6. – С.50–53.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИПИДОГРАММЫ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ОТ COVID-19

PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF LIPIDOGRAM DURING RECOVERY FROM COVID-19

Ахмедова Гулсара Баҳодир қизи*¹, Зубтеев Сардор Уктамович²
Akhmedova Gulsara Bakhodir kizi*¹, Zubtiev Sardor Uktamovich²

¹Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, PhD, старший преподаватель
gulsara.akhmedova@inbox.ru

²Ташкентская медицинская академия, ассистент кафедры патологической анатомии

¹National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, PhD, senior lecturer

²Tashkent Medical Academy, assistant at the Department of Pathological Anatomy

Известно, что после пандемии, вызванной COVID-19, физиология его восстановления до сих пор остается предметом обширных исследований. В этой статье анализируется липидный обмен после COVID-19. Биохимический анализ крови проводился в 16-й семейной поликлинике Алмазоровского района и многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии с использованием биохимического анализатора. Для исследования проанализирована динамика изменения количества общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности в крови во время заболевания и после заболевания. Установлено, что у людей с легкой формой заболевания уровень общего холестерина был в норме, а у людей с тяжелой формой - в 1,6 раза выше, чем в контрольной группе. Чтобы определить основную причину, при анализе липидограма было установлено, что основной фактор повышения общего холестерина – липопротеины низкой плотности – увеличился в 1,6 и 1,4 раза после COVID-19.

It is known that after the pandemic caused by COVID-19, the physiology of its recovery is still the subject of extensive research. This article analyzes lipid metabolism after COVID-19. Biochemical blood analysis was carried out in the family clinic 16 of the Almazor district and the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy using a biochemical analyzer. For the research, the dynamics of changes in the amount of total cholesterol, triglycerides, low- and high-density lipoproteins in the blood during the disease and after the disease were analyzed. It was found that in people with a mild form of the disease, the level of total cholesterol was normal, and in people with a severe form it was 1.6 times higher than in the control group. To determine the underlying cause, an analysis of Lipidogram found that the main driver of total cholesterol, low-density lipoprotein, increased 1.6- and 1.4-fold after COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, пост-COVID-19, метаболизм, биохимический анализ крови, холестерин, триглицерид, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности.

Keywords: COVID-19, post-COVID-19, metabolism, biochemical blood analysis, cholesterol, triglyceride, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-152-155>

Введение. В настоящее время в связи с активными исследованиями в условиях COVID-19 и пост-COVID-19, клеток и их метаболизма возрос интерес к специфическим характеристикам биологической активности [1, 2]. Здесь следует сказать, что холестерин является основным липидным компонентом мембран клеток позвоночных, обеспечивающим правильное функционирование клеточной мембраны там, где необходимо сохранение целостности мембраны, и играет ключевую роль в модуляции текучести мембраны, тем самым влияя на неоднородность мембраны [5].

Согласно полученным сегодня научным данным, холестерин признан молекулой, участвующей в регуляции проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку-хозяина. Основываясь на вышеизложенном, в этой статье проанализирован липидный профиль после COVID-19.

Материалы и методы. Для проведения биохимического анализа крови были разделены 2 группы по тяжелым и нетяжелым формам заболевания COVID-19, 2 группы по возрастным группам, всего 4 группы обследования. Также были взяты 2 контрольные группы. Биохимический анализ крови проводился в 16-й семейной поликлинике Алмазоровского района и многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии с использованием биохимического анализатора BA-88A Mindray CO.Ltd (KNR). Исследования проводили при комнатной температуре 26°C по стандартным методикам [3, 5]. Статистический анализ проводился в программе OriginPro2017 (OriginLab Corporation, США).

Полученные результаты и их анализ. Ретроспективный анализ выявил повышенный уровень общего холестерина. В период заболевания в первой и второй группах - $5,01 \pm 0,87$ ммоль/л ($P < 0,05$) и $4,12 \pm 0,13$ ($P < 0,001$) соответственно, а после заболевания - $5,32 \pm 0,21$ ммоль/л ($P < 0,05$) и $3,26 \pm 0,34$ ммоль/л ($P < 0,001$). Установлено,

что у лиц, перенесших легкую форму, показатель снизился до нормы, а у лиц, перенесших тяжелую форму, он был в 1,6 раза выше, чем в контрольной группе.

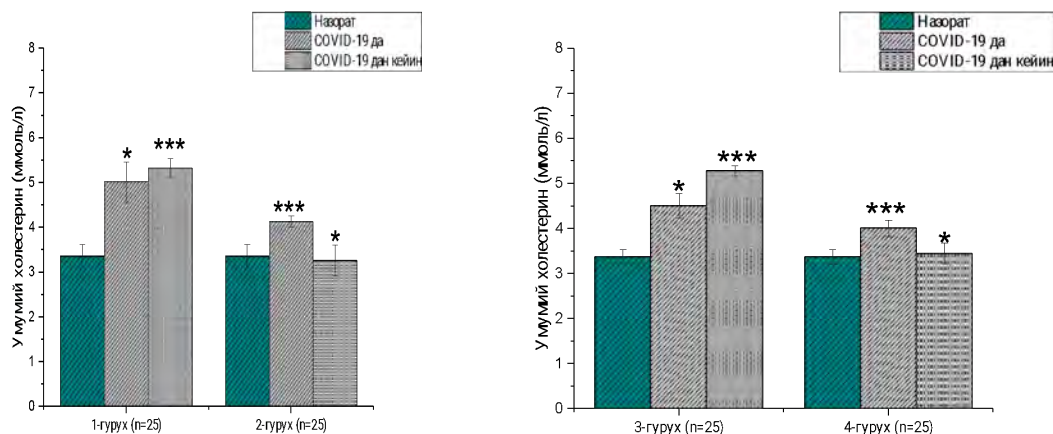


Рисунок 1 – Анализ общего холестерина в период выздоровления
(ед. измерения - ммоль/л; * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

В период заболевания в третьей и четвертой группах - $4,51 \pm 0,27$ ммоль/л ($P < 0,01$) и $4,01 \pm 0,18$ ($P < 0,001$) соответственно, а после заболевания - $5,28 \pm 0,11$ ммоль/л ($P < 0,01$) и $3,45 \pm 0,23$ ммоль/л ($P < 0,01$). Установлено, что у перенесших легкую форму показатель снизился до нормы, а у перенесших тяжелую форму он был в 1,3 раза выше, чем в контроле (см. рисунок 1).

Установлено, что количество триглицеридов в липидограмме увеличивалось до и после заболевания: $2,1 \pm 0,12$ ммоль/л ($P < 0,01$) и $1,8 \pm 0,18$ ммоль/л ($P < 0,05$), а после заболевания - $1,3 \pm 0,05$, $0,02$ ммоль/л ($P < 0,01$) и $1,1 \pm 0,01$ ммоль/л ($P < 0,01$) в первой и второй группах соответственно, необходимо сдать, хотя это несколько выше нормы, установлено, что показатель снизился в 1,6 раза в обеих группах по сравнению с периодом заболевания. $2,3 \pm 0,08$ ммоль/л ($P < 0,01$) и $1,6 \pm 0,18$ ммоль/л ($P < 0,01$) во время заболевания в третьей и четвертой группах, а после заболевания соответственно в первой и второй $1,3 \pm 0,09$ ммоль/л ($P < 0,05$) и $1,2 \pm 0,08$ ммоль/л ($P < 0,01$) в группе уменьшилось в 1,3 раза (см. рисунки 2 и 3).

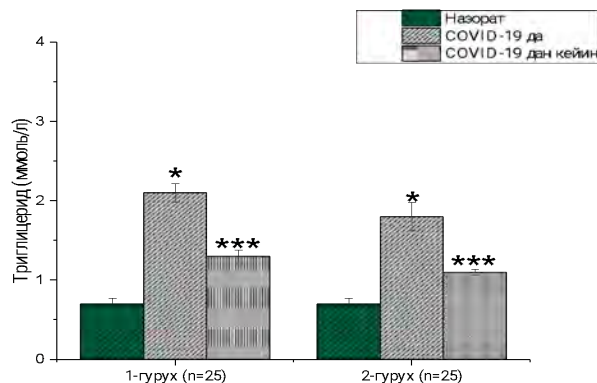


Рисунок 2 – Анализ количества триглицеридов в крови ($M \pm m$)
(единицы измерения - ммоль/л; * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

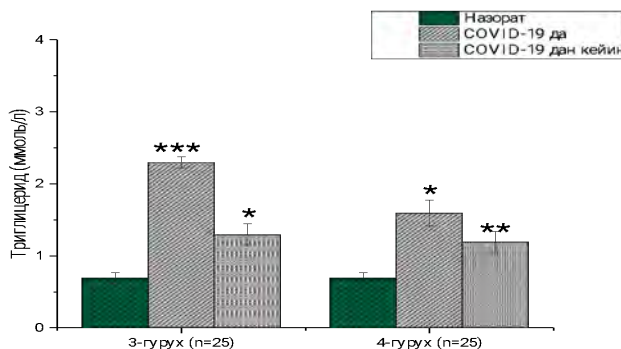


Рисунок 3 – Анализ количества триглицеридов в крови ($M \pm m$)
(единица измерения – ммоль/л; * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

Также анализировали агрегатные липопротеины. Липопротеиды высокой плотности, полезный пластический элемент для организма - ХС ЛПВП, в первой группе составили $1,12 \pm 0,018$ ммоль/л во время заболевания ($P < 0,01$) и $1,03 \pm 0,032$ ммоль/л ($P < 0,01$) после заболевания. Установлено, что полезные липопротеиды снизились до критического уровня в 1,5 раза по сравнению с контролем. Во второй группе наблюдалась противоположная тенденция и она составляла $1,31 \pm 0,021$ ммоль/л ($P < 0,05$) и $1,40 \pm 0,054$ ммоль/л ($P < 0,01$) до и после заболевания. Показатель находится ниже контрольного уровня, но динамично восстанавливается.

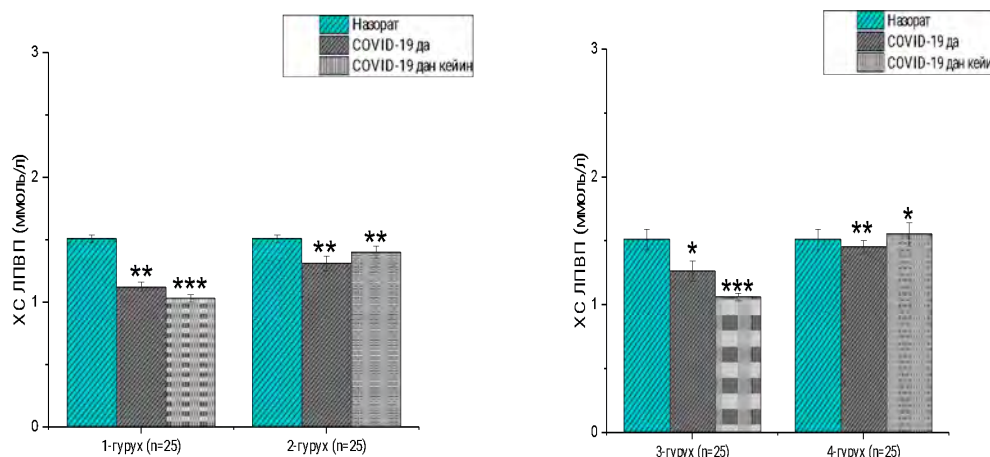


Рисунок 4 – Анализ количества ХС ЮЗЛП в крови ($M \pm m$)
(единица измерения - ммоль/л; * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

Полезные для организма липопротеиды высокой плотности - ХС ЛПВП в третьей группе составили $1,26 \pm 0,02$ ммоль/л во время заболевания ($P < 0,01$) и $1,06 \pm 0,03$ ммоль/л ($P < 0,05$) после заболевания. Полезные липопротеиды снизились до критического уровня и уменьшились в 1,3 раза по сравнению с контролем. В четвертой группе до заболевания она составляла $1,45 \pm 0,01$ ммоль/л ($P < 0,01$), после и $1,55 \pm 0,02$ ммоль/л ($P < 0,01$). Показатель динамично восстанавливается до нормального уровня (см. рис. 4).

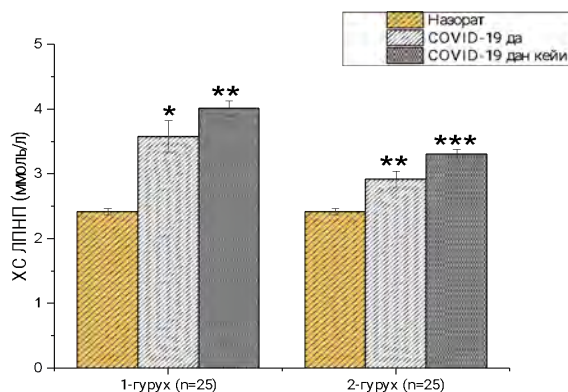


Рисунок 5 – Анализ количества ХС ЛПНП в крови ($M \pm m$)
(единица измерения - ммоль/л; * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

Вредные липопротеиды низкой плотности - ХС ЛПНП в первой и второй группах заболевания составляли $3,58 \pm 0,24$ ммоль/л ($P < 0,01$) и $2,92 \pm 0,12$ ммоль/л ($P < 0,01$), а после заболевания - $4,01 \pm 0,03$ ммоль/л ($P < 0,01$) и $3,31 \pm 0,04$ ммоль/л ($P < 0,01$) в первой и второй группах соответственно. Установлено, что она увеличилась по сравнению с контролем в 1,6 и 1,4 раза (см. рисунок 5).

ХС ЛПНП составляла $3,53 \pm 0,15$ ммоль/л ($P < 0,01$) и $2,68 \pm 0,23$ ммоль/л ($P < 0,05$) в третьей и четвертой группах во время заболевания, а после заболевания в первой и четвертой группах соответственно. Во второй группе - $3,97 \pm 0,31$ ммоль/л ($P < 0,01$) и $2,82 \pm 0,12$ ммоль/л ($P < 0,01$) (см. рисунок 4). Установлено, что она увеличилась по сравнению с контролем в 1,6 и 1,2 раза.

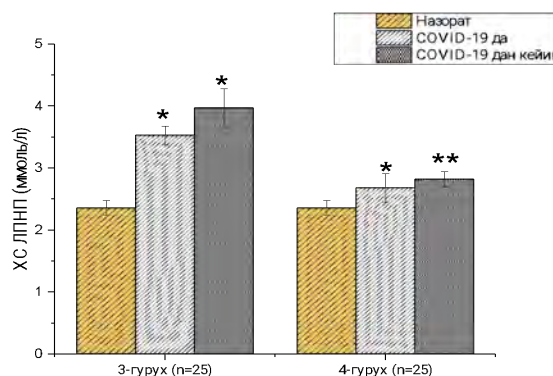


Рисунок 6 – Анализ количества ХС ЛПНП в крови ($M \pm m$)
(единица измерения - ммоль/л; * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

Заключение. Липидный обмен нарушается и при вирусных инфекциях. Липиды входят в состав вирусных и клеточных мембран. Вирусы оказывают прямое влияние на синтез липидов в клетке-хозяине с целью получения липидов, необходимых для их структур. Холестерин и жирные кислоты, необходимые для репликации вируса, являются особенно важными компонентами вирусных оболочек. В то же время холестерин является основным липидным компонентом клеточных мембран позвоночных животных и образует упорядоченные микродомены мембран, обогащенные холестерином и сфинголипидами преимущественно через липидные рафты. Холестерин обеспечивает правильное функционирование клеточной мембраны там, где требуется ее целостность, и играет ключевую роль в модуляции текучести и разделения мембран, тем самым влияя на гетерогенность мембраны. Увеличение количества холестерина при заболевании обусловлено нарушением липидного обмена вследствие поражения ткани печени. Сделан вывод, что основной причиной повышения холестерина является увеличение количества липопротеинов низкой плотности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова Г. Б., Зарипов Б. Анализ физиологических и клинических показателей в период восстановления пост-COVID-19. Г. Б. Ахмедова, Б. Зарипов // Научное обозрение. Биологические науки. Москва, 2022. – № 4 – С. 107-111.
2. Зарипов Б. З. и др. Анализ восстановительного периода здоровья населения Узбекистана составленный после COVID-19 // Химия, физика, биология, математика: теоретические и прикладные исследования. – 2021. – С. 17-21.
3. Мухомедзянова С. В. и др. Липиды биологических мембран в норме и патологии (обзор литературы) // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т.2. – №. 5-1 (117). – С. 43-49.
4. Butler M. J., Barrientos R. M. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term Consequences // Brain, behavior, and immunity. – 2020. – V.87. – P. 53-54.
5. Рожнова О.М., Шарапов В.И., Маянская Н.Н. Биохимия крови // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 2. – С. 47–58;

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ANALYSIS OF BIOIMPEDANCE INDEX ON DIABETES MELLITUS

Олимова Лобар Ганижон кизи, Зарипов Бакридин, Ахмедова Гулсара Баходир кизи
Olimova Lobar Ganijon kizi, Zaripov Bakridin, Akhmedova Gulsara Bakhodir kizi

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, Республика Узбекистан, г. Ташкент
National university of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek
olimovalobar960@gmail.com, zaripov_b@mail.ru, gulsara.akhmedova@inbox.ru

Сахарный диабет является одним из опасных заболеваний людей связанный с нарушением уровня глюкозы в крови. В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом растет. В большинстве случаев причиной сахарного диабета является лишний вес. С этой целью в данной статье анализируются показатели биоимпедансного анализа здоровых и больных сахарным диабетом.

Diabetes mellitus is one of the main dangerous diseases of people associated with impaired blood glucose levels. Currently, the incidence of diabetes mellitus is increasing. In most cases, diabetes is caused by excess weight.

To this end, this article analyzes the indicators of bioimpedance analysis of healthy people and patients with diabetes mellitus.

Ключевые слова: БИА, ИМТ, висцеральный жир, COVID- 19, ожирение.

Keywords: BIA, BMI, visceral fat, COVID- 19, obesity.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-155-159>

Основной проблемой всего мира является увеличение смертности вследствие неинфекционных заболеваний таких как сахарный диабет сердечно-сосудистые заболевания. Ведущей причиной увеличения смертности, помимо курения и злоупотребления алкоголем, являются малоподвижный образ жизни и неправильное питание. В современной медицине используются показатели биоимпедансного анализа и антропометрических измерений. Эти методы широко применяются нутрициологами диетологами, эндокринологами и врачами других специальностей. Для проведения биоимпедансометрии используют аппарат, который называется биоимпедансметр. Биоимпедансметр применяли при введении лекарственных средств в реанимационных отделениях. Настоящее время метод БИА успешно применяется не только в реанимационных отделениях, но и других областях. При помощи этого метода врачи могут получать массивную информацию о больных.

Метод биоимпедансного анализа показывает компонентный состав тела человека таких как висцеральный жир, масса костей, масса мышц, содержание воды в теле, биологический возраст а также основной обмен организма в ккал. Показатели антропометрии помогают определить ИМТ и индекс окружности талия и бедра. По типу распределения жировой массы в теле человека можно определить риск заболеваемости сахарным диабетом и кардиоваскулярных заболеваний. В данной статье анализируются показатели здоровых и больных сахарным диабетом.

Теоритические основы. В современном мире наблюдается тенденция к малоподвижному образу жизни и неправильному питанию населения, что приводит к ожирению. В то же время избыточная масса тела является одним из самых опасных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, таких, как болезни сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет. Фундаментальные научные открытия и прогресс медицины изменили представления о сахарном диабете и о его критерии диагностики и контроля лечения. Согласно результатам клинических исследований при СД крайне важен тщательный контроль уровня глюкозы в крови и показателей, отражающих компенсацию метаболических нарушений[5]. В настоящее время существуют множество способов диагностики таких как метод биоимпедансного анализа, антропометрический анализ и другие. Среди оперативных методов определения состава тела человека наибольшей популярностью в мировой практике пользуются антропометрические методы, а в последние годы с успехом применяется биоимпедансный анализ. История применения антропометрии для определения состава тела насчитывает без малого 85 лет и, по-видимому, берет начало в работе Й.Матейки, предложившего в 1921 году формулы для определения количества жировой, мышечной и костной ткани *in vivo* на основе измерения толщины кожно-жировых складок. Биоимпедансный анализ состава тела является современным, точным и информативным методом, который может применяться у пациентов с сахарным диабетом 1,2 типа а также заболевших сахарным диабетом после вируса COVID-19. Комплекс метаболических изменений, выявляющихся при сахарном диабете (СД), как правило, приводит к нарушению реологических свойств крови. Даже при небольшой продолжительности заболевания наблюдаются отклонения основных гемореологических параметров, таких как вязкость крови, способность эритроцитов к агрегации и деформации. Биоимпедансный анализ даёт возможность оценки компонентного состава тела человека. В последнее время все более расширяется область применения биоимпедансометрии благодаря недорогой аппаратуре и легкость методики измерения. Биоимпедансный анализ развивается в различных областях медицины. Биоимпедансный анализ позволяет оценить широкий спектр морфологических и физиологических показателей организма. Биоимпедансный анализ состава тела помогает контролировать состояние липидного, белкового и водного обмена организма и в этой связи представляет интерес для врачей различных специальностей. Биоимпедансный анализ применяется в медицине как инструмент скрининга для диагностики и оценки эффективности лечения больных ожирением. У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями биоимпедансометрия применяется для оценки нарушений водного баланса и перераспределения жидкости в организме. При диагностике ожирения большую роль играет определение ИМТ. Индекс массы тела определяется по формуле $ИМТ = \frac{МАССА\ ТЕЛА\ (кг)}{РОСТ\ (см\ в\ квадрате)}$. Биоимпедансные показатели весов TANITA определяют процент жира в организме и масса тела, висцеральный жир, мышечная масса (кг), содержание воды в процентах, костная масса , кг, физический рейтинг, основной уровень обмена веществ, метаболический возраст. Ниже указываются нормы показателей биоимпедансного анализа. Для БИА участники должны не употреблять жидкости и пищу, не выполнять физические нагрузки за 2-3 часа до анализа.

Процент жира в организме и масса тела. Распределение жира в организме зависит от возраста, пола и этнической принадлежности, и соотношение между ожирением и частотой выявления СД также может различаться в зависимости от этих факторов. Жир накапливается в подкожной клетчатке. Процент жира в организме – это доля жира в весе всего тела. Жир является источник энергии в нашем организме. Но получать энергию от жира не всегда хорошо так, как кетоны, которые являются вредными для организма. Кетоны выводятся

мочой, а еще через легкие в виде ацетона. Жир необходим для нормального протекания жизненно важных процессов. Он защищает, помогает, регулирует. Но высокий уровень жира в организме вреден и малый процент – это тоже заболевания. Дистрофия – нарушение клеточного метаболизма, анорексия – расстройство пищевого поведения, связанное с психическими и физическими осложнениями.

Границы жировой массы тела для взрослых. Женщины

18 лет	1-16 недостаточно	17-30 норма	31-35 избыток	36-50 ожирение
19 лет	1-18 недостаточно	19-31 норма	32-36 избыток	37-50 ожирение
20-39 лет	1-20 недостаточно	21-32 норма	33-38 избыток	39-50 ожирение
40-59 лет	1-22 недостаточно	24-33 норма	34-39 избыток	40-50 ожирение
60 + лет	1-23 недостаточно	24-35 норма	36-41 избыток	42-50 ожирение

Мужчины

18 лет	1-9 недостаточно	10-19 норма	20-23 избыток	24-50 ожирение
19 лет	1-8 недостаточно	9- 19 норма	20-23 избыток	24-50 ожирение
20-39 лет	1-7 недостаточно	8- 19 норма	20-24 избыток	25-50 ожирение
40-59 лет	1-10 недостаточно	11-21 норма	22-27 избыток	28-50 ожирение
60 + лет	1-12 недостаточно	13-24 норма	25-29 избыток	30-50 ожирение

Висцеральный жир. Это жир, который защищает внутренних органов от механических повреждений. Даже у здорового человека вокруг сердца, почек и печени может быть жировое отложение. Избыток висцерального жира ведет к развитию сахарного диабета 2 типа и нарушению кардиоваскулярной системы. При избытке висцерального жира также нарушается обмен веществ - в частности, влияет на уровень гормонов организма. В норме висцеральный жир составляет 1-12, а в избытке он составляет более чем 13. По возрасту доля висцерального жира растёт.

Мышечная масса. Мышцы играют важную роль при движении, поддержании позы, дыхании и другие жизненно важные движения организма. В мышечную массу входят костные и гадкие мышцы и жидкости организма. Мышечная масса важна по росту мышечной массы уменьшается процент жира в организме. Процент мышц в норме у женщин составляет около 36%, у мужчин от 40 % до 45%, и у спортсменов от 45% до 50%.

Содержание воды. Тело человека на 60-70 процентов состоит из воды. Водный обмен - основная часть общего обмена веществ организма. В здоровом организме взрослого человека сохраняется равновесие водного обмена. В норме организм человека должен потреблять 2000-2500 мл воды. Вода играет важную роль в организме человека в ней протекают жизненно-важные биохимические процессы. Она участвует в регуляции температуры тела, смазывает суставы и уменьшает их трение, выводит из организма ненужные продукты метаболизма. Процент воды в организме человека зависит от возраста. В норме у взрослого человека около 65-70 %. У пожилых людей процент воды уменьшается около 40 %. Для женщин выше 19 лет норма составляет 45–60 %, а для мужчин 50–65 %.

Костная масса. Биоимпедансные весы определяют только примерную массу костей независимо от пола, возраста и особенностей организма. В норме для женщин весом менее 50 кг масса костей составляет 1.95 кг. Научно доказано что масса костей определяется (примерно 60-70 %) наследственностью. В результате исследования оценивания семейный анамнез у молодых женщин с низкой массой костной ткани показано, что их матери также имеют низкую массу костей.

НОРМЫ МАССЫ КОСТЕЙ (женщины)

Вес	<50 кг	50-75 кг	>75 кг
Масса костей в норме	1.95 кг	1.23 кг	2.95 кг

(мужчины)

Вес	<65 кг	65-95 кг	>75 кг
Масса костей в норме	2.68 кг	3.31 кг	3.67 кг

Физический рейтинг телосложения. Существует 9 типов тела. Она определяется на основе мышечной и жировой массы. Соотношение массы жира и мышц показывают ваше телосложение. Если ваш тип телосложения относится к 1, 2 и 3 типу то в вашем организме высокий уровень жира.

1. Первый тип называется скрытой полнотой в данном типе кажется, что человек здоровый но в его организме пониженная мышечная масса и высокое содержание жира, у таких людей малый скелет.

2. Полный – скелет средний, полнота. В отличие от первого типа в этом типе масса мышц составляет средний уровень.

3. Крепко-сложенный – крупный скелет, масса мышц больше чем масса жира в теле.

4. Недостаточно натренированный - процент жира на среднем уровне и малая масса мышц.

5. Стандарт – содержание мышцы и жира в норме.
6. Стандарт- мускулистый – процент мышц высокое , уровень жира в норме.
7. Худой - масса мышц низкая и низкий уровень жира .
8. Худой-мускулистый – процент жира низкое и достаточное количество массы мышц.
9. Очень мускулистый – масса мышц выше среднего уровня и низкий процент жира в организме .

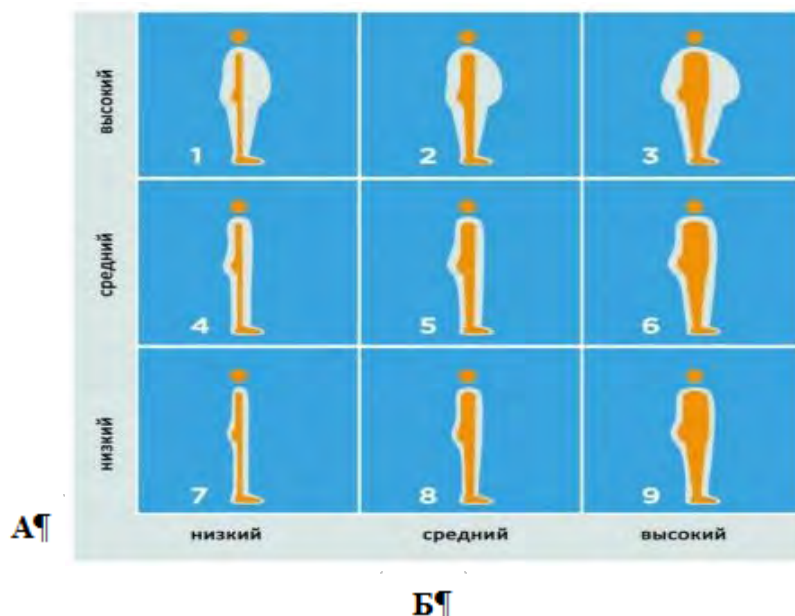


Рисунок 1 – Типы телосложения: А- содержание жира, Б- индекс мускульной массы, примечание: с серым цветом изображено жирная ткань, оранжевым цветом мускулы [6]

Основной уровень обмена веществ (BMR). Основной обмен – это энергия которая обеспечивает функционирование внутренних органов в условиях полного психического и физического покоя. Чтобы получить данные о патологическом отклонении в обмене веществ, необходимо определить величину основного обмена. Величина основного обмена отклоняется под влиянием различных факторов. Гормоны также влияют на основной обмен. При нарушении обмена веществ нейрогормональной регуляции обнаружено среднее снижение основного обмена. Гормон щитовидной железы тироксин, является регулятором митохондриальной проницаемости. Нарушение обмена веществ в митохондриях, следовательно влияет на основной обмен. Повышение основного обмена на 20% и более является признаком тиреотоксикоза, а его снижение приводит к гипотериозу. Доля основного обмена доходит до 80-90 относительно суточных энергозатрат. Уравнение прогноза уровень основного обмена.

Оригинальное уравнение Harris-Benedict :

$$\text{BMR мужчин} = (13,7516 \times \text{Масса тела}) + (5,0033 \times \text{Рост}) - (6,7550 \times \text{Возраст}) + 66,4730$$

$$\text{BMR женщин} = (9,5634 \times \text{Масса тела}) + (1,8496 \times \text{Рост}) - (4,6756 \times \text{Возраст}) + 655,0955.$$

Недостатком уравнений прогноза, в котором были использованы антропометрические показатели является не учитывание состава тела. Благодаря возможностям использования биоимпедансометрии для исследований было выявлено что при определении показателей основного обмена наиболее важной является тощая масса тела. Формула определения основного обмена по биоимпедансометрии выражается следующим образом:

$$\text{Уравнение Katch-McArdle: } \text{BMR} = 21,6 \times \text{тощая масса} + 370.$$

Биологический возраст. Метаболический возраст – это результат сравнения BMR с вашей возрастной группой. Смотря на обменные процессы определяется метаболический возраст. Старение замедляет биологические процессы организма человека. Следует контролировать биологический возраст с целью предотвращения риска заболеваемости. Если ваш биологический возраст старше чем ваш возраст то это связано с ожирением и вследствие ожирения у людей могут развиваться такие заболевания как атеросклероз, диабет, гипертония, астма инфаркт миокарда и другие. Биологический возраст показывает уровень нашего здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайворонский, И.В. и др. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2017. – Т. 12. – №. 4, С. 365-375.

2. Николаев Д.В. и др. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Издательство – Мир и образование 2009- С. 14-22 .
3. Dietz W., Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality // Obesity – 2020. – Т. 28. – №.6- С. 1005.
4. Cai Q. et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China //Diabetes care. – 2020. – Т. 43. – №. 7. – С. 1392–1398.
5. Ахмедова Г. Б., Зарипов Б. Анализ показателей биоимпеданса и основного обмена во время выздоровления от COVID-19 // Universum: химия и биология. – 2022. – №. 8-1 (98). – С. 29–32.
6. https://tanita.lv/Poleznaya_informaciya/CHto_oznachayut_izmereniya_s_Tanita-12/?lang=ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА СЛУЧАЯМИ СКАРЛАТИНЫ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

RESULTS OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF SCARLET FEVER CASES IN HOSPITALIZED CHILDREN

**О. Н. Ханенко¹, А. Р. Гаврильчик², О. Н. Романова³, А. И. Змитрович⁴
O. N. Hanenko¹, A. R. Haurlychik², O. N. Romanova³, A. I. Zmitrovich⁴**

¹*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»*

²*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ г. Минск, Республика Беларусь*

⁴*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»*

⁵*Учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минск, Республика Беларусь
alinakim598@gmail.com*

¹*Institute for Advanced Training and Retraining of Health Care Personnel of the Educational Institution “Belarusian State Medical University”*

²*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

³*Institution of Education “Belarusian State Medical University”*

⁴*Health Care Institution “City Children’s Infectious Diseases Hospital”
Minsk, Republic of Belarus*

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ случаев скарлатины у 487 детей, госпитализированных в инфекционный стационар г.Минска в 2017-2023 годы. Установлено, что в условиях пандемии COVID-19 с 2020 по 2022 гг. частота госпитализации детей с диагнозом «скарлатина» была наименьшей, составив 2,2 случая на 1000 госпитализированных пациентов, тогда как наибольшее число случаев заболевания с показателем 6,9 на 1000 госпитализированных детей зарегистрировано в постпандемический период 2023 года. Наибольшее число случаев – до 76,3% зарегистрировано у детей возрастной группы 3-7 лет. В гендерной структуре доля пациентов из числа лиц мужского пола была в 1,4 раза больше по сравнению с девочками, $p < 0,05$. Большинство пациентов имели среднюю тяжесть течения заболевания - 94,6 % пациентов, тогда как у 4,3 % детей скарлатина имела тяжелое течение с регистрируемыми осложнениями основного заболевания в 36,8 % случаях.

A retrospective epidemiological analysis of scarlatina cases in 487 children hospitalised in an infectious disease hospital in Minsk in 2017-2023 was carried out. It was found that in COVID-19 pandemic conditions from 2020 to 2022, the frequency of hospitalisation of children diagnosed with scarlatina was the lowest: 2,2 cases per 1000 hospitalised patients, while the highest number of cases with a rate of 6,9 per 1000 hospitalised children was registered in the post-pandemic period of 2023. The highest number of cases up to 76,3 per cent were recorded in children of age group 3-7 years. In the gender structure, the proportion of male patients was 1,4 times higher than that of girls, $p < 0,05$. Most patients had an average severity of the disease – 94,6%, however, in 4,3% of children scarlatina had a severe course with recorded complications of the underlying disease in 36,8% of cases.

Ключевые слова: скарлатина, дети, частота госпитализаций, гендерная структура, возрастная структура, тяжесть клинического течения.

Keywords: scarlatina, children, frequency of hospitalisations, gender structure, age structure, severity of clinical course.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-159-162>

Инфекционные заболевания и их осложнения, этиологически обусловленные *Streptococcus pyogenes* (стрептококками группы А, СГА), несмотря на почти 150 летний период изучения возбудителя, продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения во всем мире [1, 2]. К настоящему времени установлена роль СГА в развитии скарлатины, ангины, фарингитов, синуситов, отитов. Пиогенные стрептококки вызывают также кожные поражения в виде пиодермий, импетиго и рожистых воспалений. В силу инвазивности *Streptococcus pyogenes* могут обуславливать системное поражение органов и приводить к развитию высоко летальных состояний, как, например, некротизирующий фасциит и миозит, септицемия и синдром токсического шока. Кроме того, следствием перенесенной СГА-инфекции являются такие аутоиммунные состояния, как постстрептококковые ревматическая лихорадка и гломерулонефрит [1, 2, 3].

Данные мировых исследований показывают, что в условиях пандемии COVID-19 произошли изменения в циркуляции различных патогенов, изменилась не только эпидемиология, но и клинические проявления многих инфекций, включая инфекции, обусловленные *Streptococcus pyogenes* [3, 4].

Целью настоящего исследования явилось ретроспективное изучение эпидемиологических и отдельных клинических особенностей скарлатины у детей, госпитализированных в учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска (ДИКБ) в 2017-2023 годы.

Создана база данных 487 пациентов и проведена оценка частоты встречаемости случаев скарлатины среди госпитализированных в стационар детей. Изучена гендерная, возрастная структура детей с диагнозом «скарлатина», а также тяжесть клинического проявления инфекции у заболевших.

В нашем исследовании мы выделили три периода наблюдения: допандемический (2017-2019 годы); пандемический (2020-2022 годы) и постпандемический (2023 год).

Установлено, что с 2017 по 2019 годы скарлатина диагностирована у 229 госпитализированных в стационар детей. Показатель частоты встречаемости случаев заболевания среди госпитализированных пациентов в допандемический период наблюдения составил 3,3 (95% ДИ 2,9 – 3,7) случая на 1000 госпитализаций. При этом, в отдельные годы этого периода частота встречаемости случаев скарлатины среди госпитализированных в инфекционный стационар детей не претерпевала существенных изменений. Например, в 2017 г. этот показатель составил 2,7 (95% ДИ 2,1 – 3,3) случая на 1000 госпитализаций или 68 детей; в 2018 г. – 3,6 (95% ДИ 2,8–4,4) случая на 1000 госпитализаций или 83 ребенка и в 2019 г. – 3,5 (95% ДИ 2,7 – 4,3) случая на 1000 госпитализаций или 78 детей, $p > 0,05$ (Рисунок 1 –

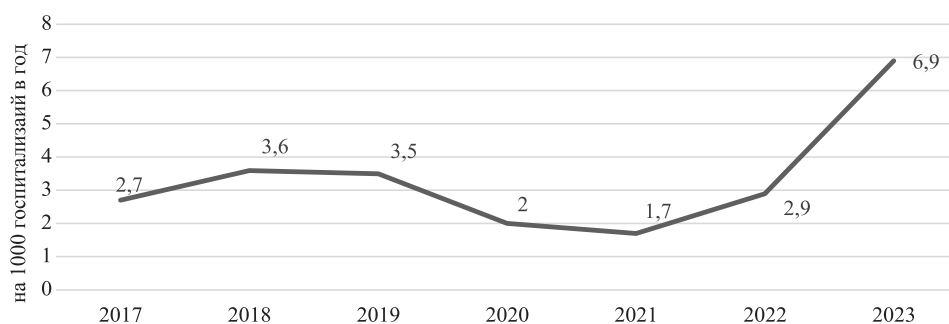


Рисунок 1 – Частота госпитализаций детей с диагнозом «скарлатина» (на 1000 госпитализаций в год) в 2017-2023 годы

В 2020-2022 годы в сравнении с тремя годами до пандемии наблюдалось снижение показателя частоты встречаемости случаев скарлатины среди госпитализированных детей в 1,5 раза ($p < 0,05$). Всего за трехлетний период пандемии COVID-19 было выявлено 120 заболевших с диагнозом «скарлатина» или 2,2 (95% ДИ 1,8–2,6) случая на 1000 госпитализаций. Достоверных отличий в частоте госпитализаций в отдельные годы также не отмечено. Так, в 2020 году скарлатина диагностирована у 26 пациентов или в 2,0 (95% ДИ 1,2 – 2,8) случаях на 1000 госпитализированных детей; в 2021 году - у 35 пациентов или в 1,7 (95% ДИ 1,1 – 2,3) случае на 1000 госпитализированных детей; в 2022 году - у 59 человек или в 2,9 (95% ДИ 2,1 – 3,7) случаях на 1000 госпитализированных детей ($p > 0,05$).

В 2023 году отмечено значительное увеличение числа случаев инфекции среди госпитализированных пациентов. Только за один год наблюдения скарлатина диагностирована у 138 детей или в 6,9 (95% ДИ 5,7 – 8,1) случаях на 1000 госпитализаций, т.е. в сравнении с допандемическим периодом и периодом пандемии COVID-19 выше в 2,1 раза и в 3,1 раза соответственно ($p < 0,05$).

Анализ возрастной структуры пациентов с диагнозом «скарлатина» демонстрирует, что во все годы наблюдения случаи заболевания в возрастной группе до 1 года не регистрировались, единичные случаи инфекции диагностированы у детей 14-17 лет - 4 человека.

Наибольший удельный вес заболевших скарлатиной лиц, стратифицированных по возрасту, отмечен в группе 3-7 лет - 76,3% (95% ДИ 72,5 – 80,1) или 370 человек из числа 487 госпитализированных детей. Ежегодно удельный вес детей, отнесенных к данной возрастной группе составил: 77,9% (95% ДИ 68,0 – 87,8) или 53 пациента в 2017 году; 83,1% (95% ДИ 75,0 – 91,2) или 69 детей в 2018 году; 74,4% (95% ДИ 63,2 – 85,6) или 58

лиц в 2019 году; 69,2% (95% ДИ 51,5 – 87,0) или 18 человек в 2020 году; 77,1% (95% ДИ 63,2 – 91,0) или 27 детей в 2021 году; 72,9% (95% ДИ 61,6 – 84,2) или 43 человека в 2022 году; 73,9% (95% ДИ 66,6 – 81,2) или 102 пациента в 2023 году, $p < 0,05$ (Рисунок 2 –

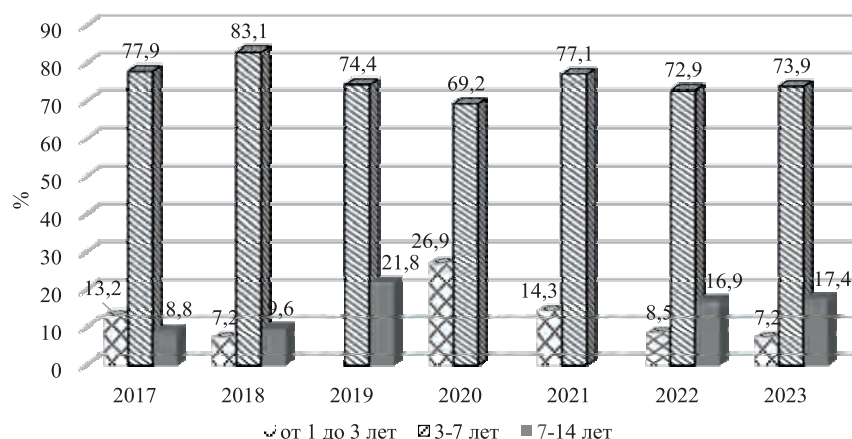


Рисунок 2 – Возрастная структура детей с диагнозом «скарлатина» в 2019-2023 годы

Установлено, что из 487 пациентов с диагнозом «скарлатина», на детей в возрасте 1-3 года пришлось 45 человек или 9,2% (95% ДИ 6,6 – 11,7) наблюдаемых лиц, 7-14 лет – 68 заболевших или 14,0% (95% ДИ 10,9–17,0) детей. В тоже время, в 2019 году в структуре заболевших скарлатиной детей отмечена наибольшая доля лиц в возрасте 7-14 лет – 21,8% (95% ДИ 12,64-30,96) или 17 детей из 78 пациентов, а в 2020 году – наибольшая доля лиц в группе 1-3 лет – 26,9% (95% ДИ 9,9-44,0) или 7 из 26 заболевших лиц. Единичные случаи заболевания регистрировались среди детей 1-3 лет в 2019 году (3 человека), среди детей 7-14 лет – в 2020 и 2021 году (1 и 2 пациента соответственно).

При этом, средний возраст пациентов увеличился с 3,4 лет в 2020 году до 5,6 лет в 2023 году, тогда как в допандемический период колебания составили от 4,2 года в 2017-2018 годы до 4,9 лет в 2019 году (Рисунок 3 –

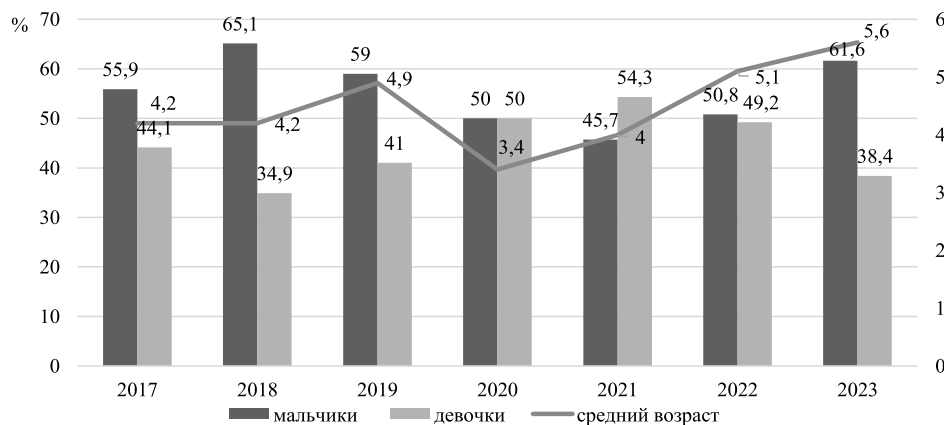


Рисунок 3 – Гендерная структура и средний возраст госпитализированных детей с диагнозом «скарлатина» в 2017–2023 гг.

В гендерной структуре из 487 пациентов с диагнозом «скарлатина» 282 (57,9%; 95% ДИ 53,5 – 62,2) составили мальчики и 205 (42,1%; 95% ДИ 37,7 – 46,4) девочки, т.е. доля лиц мужского пола оказалась больше в 1,4 раза, $p < 0,05$. При этом, как в допандемический, так и постпандемический периоды наблюдения распределение пациентов по гендерному признаку характеризовалось превалированием лиц мужского пола. Так, с 2017 по 2019 годы на мальчиков пришлось 138 (60,3%; 95% ДИ 54,0 – 66,6) госпитализированных лиц, а девочек было в 1,5 раза меньше – 91 (39,7%; 95% ДИ 33,4 – 46,0) человек, $p < 0,05$. В 2023 году из 138 пациентов, мальчиков было госпитализировано в 1,6 раза больше – 85 (61,6%; 95% ДИ 53,49 – 69,7) человек, девочек – 53 (38,4%; 95% ДИ 30,3 – 46,5) человек, $p < 0,05$. Тогда как с 2020 по 2023 годы распределение мальчиков и девочек было примерно одинаковым, составив 59 (50,0%; 95% ДИ 40,9 – 59,0) и 61 (51,7%; 95% ДИ 42,6 – 60,7) человек соответственно, $p > 0,05$.

При анализе степени тяжести клинического течения скарлатины по данным первичной медицинской документации 439 пациентов, установлено, что наиболее часто регистрировались среднетяжелые формы заболевания, которые были диагностированы у 415 (94,6%; 95% ДИ 92,4 – 96,6) пациентов. Только у 5 (1,1%; 95% ДИ 2,9 – 7,0) человек заболевание характеризовалось легким течением.

Случаи с тяжелой формой скарлатины были диагностированы у 19 (4,3%; ДИ 2,4 – 6,2) человек из 439 госпитализированных лиц. При этом, из числа 19 пациентов с тяжелым течением скарлатины 6 (31,6%; 95% ДИ

10,6 – 52,5) случаев зарегистрировано с 2017 по 2019 годы; 4 (21,1%; 95% ДИ 2,7 – 39,4) заболевших - в период пандемии с 2020 по 2022 годы и 9 (47,4%; 95% ДИ 24,9 – 69,8) детей - в 2023 году, $p > 0,05$. Среди всех лиц с тяжелым течением скарлатины на возрастную группу 3-7 лет пришлось 10 человек или 52,6% (95% ДИ 30,1 – 75,0) заболевших, 7-14 лет – 6 случаев или 31,6% (95% ДИ 10,6 – 52,5) и 1-3 лет - 3 случая заболевания. Мальчиков наблюдалось – 12 (63,2%; 95% ДИ 41,5 – 84,8) человек, девочек - 7 (36,8%; 95% ДИ 15,1 – 58,4) человек, $p > 0,05$. У 7 (36,8%; 95% ДИ 15,1 – 58,5) из 19 пациентов с тяжелым течением инфекции диагностированы осложнения основного заболевания (сепсис, эмпиема плевры, сердечная недостаточность, токсикоз, миокардиодистрофия инфекционно-токсического генеза, острое повреждение почек).

Таким образом, по результатам настоящего исследования установлено, что наибольшая частота госпитализации детей с диагнозом «скарлатина» наблюдалась в 2023 году - 6,9 случая на 1000 госпитализированных детей в год, т.е. в сравнении с допандемическим периодом наблюдения и периодом пандемии выше в 2,1 раза и в 3,1 раза соответственно, $p < 0,05$. Наибольший удельный вес заболевших скарлатиной детей (76,3%) пришелся на возрастную группу 3-7 лет. В гендерной структуре доля госпитализированных мальчиков была в 1,4 раза больше по сравнению с девочками, $p < 0,05$. По тяжести течения скарлатины у 94,6% пациентов диагностированы среднетяжелые формы заболевания, тогда как среди 4,3% лиц с тяжелой формой инфекции осложнения основного заболевания регистрировались в 36,8% случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурова, Л.А. Основные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes* / Л.А. Бурова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2022. – С. 33-50.
2. Иськова, И.А. Стрептококковая инфекция группы А: ее значение и диагностика / И.А. Иськова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – С. 32-36.
3. Iyer, V. Group A *Streptococcus* Infections: their mechanisms, epidemiology, and current scope of vaccines / V. Iyer [et al.] // *Cureus*. – 2022.
4. Lee, J-S. Global economic burden per episode for multiple diseases caused by group A *Streptococcus* / J-S. Lee [et al.] // *Vaccines*. – 2023. P. 69.

БОЛЕЗНИ ПТИЦ ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА BIRD DISEASES DANGEROUS TO HUMANS

А. В. Музыченко, А. Н. Голуб, Е. Н. Масленкова, С. Н. Чигирь
A. V. Muzychenko, A. N. Golub, E. N. Maslenkova, S. N. Chigir

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
gnomikrin774@gmail.com

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

В работе рассмотрены наиболее часто встречающиеся заболевания, передающиеся от птиц к человеку, их пути передачи и проявления. К таким заболеваниям относят орнитоз, токсоплазмоз, птичий грипп, кампилобактериоз. Показана важность профилактических мероприятий.

The work examines the most common diseases transmitted from birds to humans, their routes of transmission and symptoms. Such diseases include psittacosis, toxoplasmosis, bird flu, and campylobacteriosis. The importance of preventive measures is shown.

Ключевые слова: птицы, орнитоз, птичий грипп, кампилобактериоз, токсоплазмоз.

Keywords: birds, psittacosis, avian influenza, campylobacteriosis, toxoplasmosis.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-162-165>

Введение. Большинство заболеваний, носителями которых являются животные и птицы, не всегда представляют опасность для здоровья человека, однако о некоторых заболеваниях следует знать, чтобы обезопасить свою жизнь. Голуби, вороны, галки и другие синантропные птицы переносят более 100 возбудителей болезней, из них 10 точно представляют угрозу человеку. Среди прочего, городские птицы являются носителями хламидиоза, орнитоза, сальмонеллеза, псевдотуберкулеза, пастереллеза и других. К тому же среди птиц распространены и паразиты: клопы, клещи, жуки и блохи. Они находятся не только на самих птицах, но и в их гнездах. Паразиты проникают в здания через щели и трещины на крыше, причиняя вред человеку [1].

Популяции сизых голубей в городских экосистемах неустанно растет, что приносит не только материальный ущерб, загрязнение городской инфраструктуры, но и увеличивает риск распространения заболеваний. Самое часто заболевание – это орнитоз. Больше половины птиц больны орнитозом, но зачастую проявления заболевания отсутствуют. Чтобы заразиться, даже не нужно контактировать с птицей напрямую, инфекция попадет в организм воздушно-пылевым путем при взлёте птиц [1].

Некоторые заболевания, переносятся достаточно легко и даже бессимптомно, но есть риск тяжелых осложнений особенно для лиц, находящихся в группе риска. У детей, людей пожилого возраста, людей с иммунодефицитом или больных с онкологией контакт с городскими птицами может стать решающим.

Высокая численность и плотность популяций городских птиц, существенно превышающих в природе, создают ряд проблем. Поэтому важно уделять внимание контролю популяции городских птиц, вводить ограничивающие меры в их широком распространении, поддерживать оптимальную численность особей. Необходимо проводить беседы для информированности населения и обсуждать важность профилактики заболеваний. В этом заключается актуальность данной работы.

Целью данной работы является изучение заболеваний передающиеся к человеку от птиц.

Распространенность заболеваний. Наиболее опасные заболевания, передающиеся от птиц – это птичий грипп и болезнь Ньюкасла. На сегодняшний день в Беларуси этих заболеваний не зарегистрировано, но вопрос остается актуальным, так как ежегодные миграции птиц увеличивают риск занесения заболеваний на территорию страны [1].

Сизые голуби являются носителями орнитоза в 30–80% случаев. Но чаще всего этим заболеваниям болеют разводчики птиц и работники птицефабрик. Орнитоз признается профессиональным заболеванием (в 2–5 % общего числа заболевших – профессиональные работники). В 95–98 % случаев семейные или спорадические вспышки в течение всего года [1].

По статистике, от орнитоза умирает 1% болеющих, а от птичьего гриппа – 3,5 % [3].

Последняя вспышка птичьего гриппа началась в 2020 году и продолжается по настоящее время. На начало октября 2020 года уже было охвачено 37 стран Европы. Первая вспышка была обнаружена в Саудовской Аравии 4 февраля 2020 года, а в летние месяцы распространилась и на Россию и страны Средней Азии. С последующими волнами миграции вирус попал в Европу. В феврале 2021 года сообщили о первых случаях заражения вирусом H5N8 работников птицефабрики [4].

За последние несколько лет в Беларуси зафиксировано более 50 случаев сальмонеллеза. Чаще вспышки заболеваний у птиц фиксируются в Гомельской области [2].

Распространение кампилобактер в развитых странах связывают с заражением куриного мяса и питьевой воды. Крупные вспышки зарегистрированы в Японии, США, Англии, Швеции и других странах. Кампилобактер выделяется из воды различных водоемов: рек, озер, моря. В 20% проб морской воды и в 74 % проб пресной воды был обнаружен кампилобактер [5].

В целях профилактики важно понимать, что не стоит близко контактировать с городскими птицами, не рекомендуется употреблять воду и пищу в местах большого скопления птиц в скверах и парках. Следует ограждать детей от кормления птиц с рук, а также от выпугивания птиц. Очистка поверхностей от помета должна осуществляться в защитной маске и перчатках. При контакте с птицами следует тщательно вымыть руки. Необходимо тщательно мыть фрукты и овощи, разделять в разные пакеты сырую и готовую продукцию [1].

Орнитоз. Орнитоз – это острое, реже хроническое, инфекционное заболевание, вызываемое бактерией *Chlamydia psittaci*. Зачастую микроб проникает в организм человека через дыхательные пути при контакте с птицами. Болезнь протекает с лихорадкой, кашлем, слабостью и тошнотой, могут поражаться лёгкие, нервная система и внутренние органы [1].

Заболевание распространяется домашними и дикими птицами, чаще попугаями, голубями, утками, воронами, индейками и воробьями. Птицы секретируют возбудитель с помётом и респираторными выделениями, которые загрязняют перья. Далее, при высыхании бактерии с частицами пыли рассеиваются в атмосфере, поднимаются в воздух (например, когда птица хлопает крыльями) и при вдыхании попадают в организм человека [1].

Механизмы передачи:

- 1) аэрозольный путь;
- 2) контактный;
- 3) фекально-оральный – с загрязнёнными продуктами питания, например, при употреблении сырых яиц.

При приготовлении или употреблении мяса больных птиц орнитоз не передаётся [1].

Бактерии попадают в организм человека через слизистую оболочку нижних и верхних дыхательных путей, реже через глаза. Далее он легко проникает в клетки бронхов, бронхиол и альвеол, где размножается, разрушает клетки и распространяется дальше. При этом развивается воспаление, отравление организма бактериальными токсинами и разрушенными остатками клеток [3].

При прогрессировании болезни возбудитель попадает в кровь, разносится по всему организму и проникает в органы: печень, селезёнку, сердце, головной мозг и суставы. Из них бактерия снова может попасть в кровь, что поддерживает интоксикацию и патологический процесс. В результате происходит специфическая сенсибилизация (аллергизация) [3].

Если человек имеет хорошую иммунную систему, то орнитоз проходит за 7–10 дней, болезнь при этом протекает легко или без симптомов. После вырабатываются защитные антитела и возбудитель через несколько недель покидает организм. При ослабленной иммунной системе могут возникнуть осложнения, возбудитель надолго остаётся в организме и развивается хроническая форма болезни [3].

Лёгкие формы орнитоза, как правило, не распознаются и лечатся как обычная простуда. Пациентам со среднетяжёлой и тяжёлой формой заболевания рекомендована госпитализация. Разобщать и изолировать больных не нужно [3].

Птичий грипп. Птичий грипп – это очень опасное заболевание птиц, которое передаётся человеку. Это РНК-содержащий вирус *Influenza virus A*, который является родственником вирусу гриппа А животных и человека [1].

Основной фактор риска – это контакт с инфицированной домашней птицей. Люди могут заразиться этим заболеванием при вдыхании или прямом контакте со слюной, слизью или фекалиями больных птиц. Инфекция также может передаваться с недоваренным мясом или яйцами заражённых птиц [1].

Чаще болезнь вначале напоминает сезонный грипп и проявляется лихорадкой, сухим кашлем, одышкой, болью в теле и тошнотой. Насморка обычно нет, наоборот, больные жалуются на чувство сухости в носоглотке. К 2–3-м суткам после проявления первых симптомов заболевание прогрессирует. Температура обычно достигает максимума к началу вторых суток. Практически у всех пациентов развивается вирусная пневмония. В дальнейшем она осложняется бактериальной инфекцией, которая приводит к расстройству дыхания. Потом может развиваться печёночная, полиорганная недостаточность, т. е. нарушение работы двух и более органов или систем, и человек может погибнуть [2].

В различии от тяжести болезни выделяют бессимптомное течение, лёгкой и средней степени тяжести, тяжёлое и крайне тяжёлое течение. Бессимптомное и лёгкое течение встречается редко.

При лёгкой степени тяжести температура может оставаться нормальной или повышаться до 38,5 °С. Преобладают симптомы интоксикации – озноб, ломота, потливость и снижение аппетита. Катаральные симптомы, такие как насморк, кашель и боль в горле, не выражены или слабо выражены. Осложнения отсутствуют [2].

При средней степени тяжести температура повышается до 38,5–39,5 °С. Интоксикационный синдром выражен ярко – возникает озноб, головная боль, головокружение, боль в мышцах и суставах, сонливость или повышенная возбудимость, слабость, тошнота и рвота. Могут развиваться ринит, фарингит, трахеит и бронхит, возникать кровотечение из носа и непродолжительная умеренная геморрагическая сыпь. Могут развиваться осложнения [2].

При тяжёлой форме температура поднимается больше 39,5 °С, ярко выражен интоксикационный синдром и развиваются неврологические нарушения: галлюцинации, судороги, бред и спутанность сознания. Часто заболевание сопровождается геморрагическим синдромом: носовым кровотечением, мелкоточечной или петехиальной сыпью, покраснением слизистых, кровохарканьем и даже кровью в моче. Любой один из этих синдромов повышает риск гибели пациента [2].

Лечение проводится в больнице. Необходима госпитализация в отдельный бокс, чтобы больной не смог заразить других пациентов. Больному требуется постельный режим, полноценная диета, богатая витаминами, и частое питьё, например, полезно пить витаминизированные соки и морсы. Необходимо как можно раньше начать лечение противовирусными препаратами [2].

Токсоплазмоз. *Toxoplasma gondii* – простейший паразит со сложным жизненным циклом. Птицы могут заразиться *T. gondii* при проглатывании спорулированных ооцист, обнаруженных в окружающей среде, или при проглатывании цист, присутствующих в тканях инфицированной добычи. В частности, хищные птицы являются важным индикатором распространённости *T. gondii* среди видов-жертв, а хищные птицы и виды-падальщики, вероятно, более подвержены инфекции *T. gondii* по сравнению с травоядными птицами из-за явления накопления паразита вдоль пищевой цепи. Рацион хищных птиц и обилие видов-жертв будут влиять на распространённость инфекции *T. gondii*. Взаимодействие на границе дикой и домашней среды, типичное для многих местообитаний, в том числе тех, где присутствуют хищные птицы, вероятно, играет роль в эпидемиологии *T. Gondii* [5].

Инфекция *Toxoplasma gondii* может также вызывать заболевание у диких видов птиц, и это будет зависеть от восприимчивости хозяина, физического состояния и инфекционной стадии/генотипа паразита. Клинические признаки, связанные с инфекцией, включают неврологические, глазные и легочные заболевания или поражение многих органов [5].

После случайного заражения *T. gondii* у иммунокомпетентных взрослых и детей заболевание обычно протекает бессимптомно или вызывает легкое гриппоподобное заболевание. Недавние исследования связали токсоплазмоз с изменениями в поведении и могут быть причинным или способствующим фактором различных психических расстройств, таких как депрессия, тревога и шизофрения [5]. Однако у людей с ослабленным иммунитетом, таких как больные СПИДом или беременные женщины, заболевание может серьезно заболеть, а иногда и привести к летальному исходу. Он вызывает тяжелый энцефалит и неврологические заболевания, может поражать сердце, печень, внутреннее ухо и глаза (хориоретинит). При врожденно приобретенной инфекции; широкий спектр проявлений у плода и младенца, включая самопроизвольный аборт, мертворождение, гидроцефалию или микроцефалию новорожденного, церебральные кальцификации и воспаление сосудистой оболочки и сетчатки глаза; это приводит к умственной отсталости, слепоте, эпилепсии и смерти. Высокая распространённость токсоплазменной инфекции и ее тяжелые последствия у плода и ребенка доказывают важность токсоплазмоза у беременных женщин [2].

Кампилобактериоз. Кампилобактериоз по-прежнему остается одной из ведущих причин кишечных бактериальных зоонозных инфекций по всему миру. Несмотря на его общественную значимость, статус этого заболевания у диких птиц и возможность передачи от диких птиц к домашним животным и людям еще не были четко выяснены. Кампилобактер был выделен из различных видов диких птиц по всему миру. Различия в процентном отношении изоляции можно объяснить некоторыми факторами, которые играют роль в передаче *Campylobacter*, такими как виды диких птиц, географическое положение, время отбора проб, модели миграции (добыча пищи на земле вблизи животноводческих ферм, добыча пищи вдали от ферм животных или охота в воздухе) и стрессовые факторы в период миграции. Кроме того, размер птицы играет роль в вероятности переноса инфекции *Campylobacter*, тогда как более мелкие и крупные птицы различаются по предпочтениям и распространению среды обитания. Дикае птицы перемещаются на большие расстояния, а многие виды птиц концентрируются в местах зимовки, размножения и остановки, что способствует передаче возбудителя между разными видами. Кроме того, стрессовые факторы во время миграционных перемещений могут повысить восприимчивость к инфекциям, а выделение патогенов увеличивается, что приводит к загрязнению воды и почвы фекалиями и способствует передаче патогенов в новую среду. Хотя известно, что виды птиц, включая домашнюю птицу и дикие птицы, являются бессимптомными носителями *Campylobacter*, у инфицированных животных наблюдаются более низкие показатели выживаемости и/или плохое состояние тела птиц по сравнению со здоровыми птицами. Например, в исследовании, проведенном Таффом и Таунсендом (2017), которые сравнивали ворон, инфицированных *C. jejuni*, с неинфицированными воронами с целью оценки его влияния на состояние тела и выживаемость ворон, инфицированные вороны были обнаружены в плохом физическом состоянии. по сравнению с незараженными воронами [4].

Среди видов *Campylobacter C. jejuni* является наиболее часто выявляемым видом у нескольких видов диких птиц, как продемонстрировали ряд исследователей. Например, в одном исследовании, проведенном в Италии, *C. jejuni* был обнаружен во всех изолятах (49 из 49) от хищных птиц, а *C. jejuni* и *C. coli* (смешанные инфекции) были обнаружены в 12 изолятах с общей численностью *Campylobacter* sp. распространенность – 33,1 %. Однако большинство исследователей ориентируются на термофильные виды из-за их важности для общественного здравоохранения, и поэтому, похоже, другим видам внимание не уделялось [4].

Вариации распространенности среди диких птиц могут быть обусловлены различными факторами, такими как местоположение, сезон, виды диких птиц, тип выборки, используемый метод, экологические факторы и состояние здоровья птиц. распространение *Campylobacter* может различаться среди видов диких птиц в зависимости от экологических факторов, таких как их пищевые привычки и характер миграции. В подтверждение этого аргумента исследователи доказали, что дикие птицы, которые едят пищу животного происхождения или кормятся на земле вблизи животноводческих ферм, имеют более высокий риск заражения кампилобактериями, чем те, которые добывают пищу вдали от фермы или охотятся в воздухе. Различия между дневными и ночными птицами также оценивались в нескольких исследованиях, где выяснилось, что более высокая распространенность среди ночных птиц [4].

Как правило, люди заражаются фекально-оральным путем, то есть проглатывают частицы фекалий животных. Это происходит при употреблении некипяченой воды, парного молока или неправильно приготовленного мяса. Но заразиться можно и при прямом контакте с домашними или дикими птицами. Для этого достаточно погладить птицу, почистить клетку, убрать в курятнике или голубятне и после этого не помыть руки [1].

Симптомы болезни у человека возникают через 2–5 дней после заражения и в среднем длятся неделю. Кампилобактеры вызывают воспаление слизистой желудочно-кишечного тракта, поэтому симптомы типичны для гастроэнтерита: температура от +38 °C; головная боль; боль и спазмы в животе; диарея; тошнота и рвота. Иногда кампилобактеры менингит, эндокардит, лихорадку неизвестного происхождения и артрит, который захватывает колени. В этом случае симптомы длятся от недели до нескольких месяцев [2].

Заключение. Самыми распространенными заболеваниями, передающимися от птиц, являются орнитоз, птичий грипп, сальмонеллез, токсоплазмоз, кампилобактериоз. Переносчиками заболеваний являются как дикие и синантропные виды птиц, так и домашние. Основными путями передачи являются фекально-оральный, аэрозольный, контактный. В группе риска находятся дети, люди пожилого возраста, беременные, люди с иммунодефицитом. Центральную роль играют профилактические мероприятия .

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессабаров, Б.Ф. Болезни птиц : учеб. пособие / Б.Ф. Бессабаров, И.И. Мельникова, Н.К. Сушкова. – 2-е изд. – Санкт-Петербург : Лань, 2009. – 448 с.
2. Матковский, В.С. Справочник по инфекционным болезням. / В.С. Матковский, А.П. Казанцев. – М.: Медицина, 1985. – 320 с.
3. Казанцев, А.П. Орнитоз. / А.П. Казанцев. – Л.: Медицина, 1973. – 216 с.
4. Igwaran, A. Human campylobacteriosis: a public health concern of global importance. / A. Igwaran; A.I. Okoh. – South Africa: National Institutes of Health, 2019. – 5 p.
5. Filek, N. The impact of invasive plant management on the foraging ecology of the Warbler Finch (*Certhidea olivacea*) and the Small Tree Finch (*Camarhynchus parvulus*) on Galápagos. / Filek N. – Vienna: Journal of ornithology, 2018. – 7 p.

PHYSIOLOGICAL CHANGES IN THE BLOOD COMPOSITION OF RATS EXPERIMENTALLY INFECTED WITH CROHN'S DISEASE

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА КРОВИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ БОЛЕЗНИ КРОНА

Ummatkulova Shakhodat, Zaripov Bakridin, Akhmedova Gulsara
Умматкулова Шаходат, Зарипов Бакридин, Ахмедова Гулсара

National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Uzbekistan
Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, Узбекистан
ummatkulova1995@mail.ru

Crohn's disease is an inflammatory bowel disease, that is characterized by chronic inflammation of any part of the gastrointestinal tract, has a progressive and destructive course and is increasing in incidence worldwide. Several factors have been implicated in the cause of Crohn's disease, including a dysregulated immune system, an altered microbiota, genetic susceptibility and environmental factors, but the cause of the disease remains unknown. In this paper, we analyzed the protein, carbohydrate, and cholesterol content of the blood of rats with chronic experimental Crohn's disease.

Болезнь Крона – воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся хроническим воспалением любого отдела желудочно-кишечного тракта, имеющее прогрессирующее и деструктивное течение и увеличивающее заболеваемость во всем мире. В причину болезни Крона вовлечено несколько факторов, в том числе нарушение регуляции иммунной системы, измененная микробиота, генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды, но причина заболевания остается неизвестной. В данной работе мы проанализировали содержание белков, углеводов и холестерина в крови крыс с хронической экспериментальной болезнью Крона.

Keywords: CD - Crohn's disease, UC - Ulcerative colitis, IBD - Inflammatory bowel diseases.

Ключевые слова: БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-166-169>

Crohn's disease is an inflammatory bowel disease characterized by chronic inflammation of any part of the gastrointestinal tract, with a progressive and fatal course, and the incidence rate is increasing worldwide. Multiple factors have been implicated in the causation of Crohn's disease, including a dysregulated immune system, altered microbiota, genetic predisposition, and environmental factors, but the cause of the disease remains unknown [1]. The global prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) has been increasing since 2000, and IBD now affects 1 in 200 people in Western countries. IBD includes two distinct diseases that differ in pathophysiology, gastrointestinal (GI) tract involvement, symptoms, complications, disease course, and treatment: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The cause of CD is still unclear, but genetic, immunological, and environmental factors contribute to the risk of onset and progression of the disease [2]. CD is characterized by intestinal lesions (i.e., areas of inflammation interspersed with normal-appearing mucosa) anywhere in the gastrointestinal tract and involves chronic, relapsing transmural inflammation, which is characterized by chronic abdominal pain, causes diarrhea, obstruction, and/or perianal lesions. CD is progressive and destructive - 21-47% of patients also present with systemic, extraintestinal manifestations, strongly affecting patients' quality of life and long-term outcomes, including hospitalizations, complications, and surgery in a variety of ways. makes a secret. In addition, half of all patients with CD develop bowel complications such as strictures or fistulas within 10 years of diagnosis. Up to 30% of patients with CD have been found to have bowel involvement at diagnosis, and half of these patients require surgery within 20 years of diagnosis [3]. Although most cases of CD occur in patients under 30 years of age, the incidence is increasing in the elderly. Most studies have found no gender difference in incidence in Western countries, whereas the incidence of CD is higher in men than in women in Asian populations .

Causes of Crohn's disease. Crohn's disease is caused by the interaction between genetic susceptibility, environmental factors and intestinal microflora, which disrupts the mucosal immune response and disrupts the epithelial barrier function.

Environmental factors. In Western countries, smoking has been identified as the only modifiable risk factor for CD. Smoking doubles the risk of developing CD among more women (albeit age-dependent). Smoking is also associated with earlier disease onset, need for immunosuppression, increased need for surgery, and higher rate of postoperative disease recurrence. Intestinal dysbiosis is a characteristic feature of CD, and diet is an environmental factor (which has changed over the past decade) that may affect the gut microbiota. In particular, the host organism–gut microbiota relationship has changed with changes in dietary composition and the shift from high-fiber, low-fat foods to processed foods containing food additives . Reduced dietary fiber intake and frequent fluctuations between high-fiber and low-fiber foods lead to decreased gut microbiota diversity and predisposes to the development of CD. Two prospective studies in Sweden found

that greater adherence to a Mediterranean diet could significantly reduce the risk of subsequent CD development. As low-risk countries such as Japan, China, and India adopted Western lifestyles, the incidence of Crohn's disease increased dramatically. Despite high rates of smoking in Asia and Africa, Crohn's disease is extremely rare. Conversely, Crohn's disease is very high in northern European countries despite low smoking rates [4].

Several studies have shown that the composition of the gut microbiota can change in response to diet. In addition, dietary components can affect epigenetic modification, thereby causing long-lasting phenotypic changes. Elucidating the complex interplay between diet and gut dysbiosis in CC may improve our understanding of the role of diet in the pathogenesis of CC. Frequent use of antibiotics in childhood increases the risk of developing CK. In addition, oral contraceptives, aspirin, and NSAIDs have been reported to increase the risk of CC [5]. Among the environmental factors associated with reduced risk of CC, breastfeeding reduces the risk of CC and statins help reduce the risk [6]. Because potentially relevant environmental factors differ in different populations, interventions selected to prevent disease may be targeted to specific populations. Smoking modification, judicious use of antibiotics, promotion of breastfeeding, and advice on proper nutrition may serve as reliable approaches to reduce the development of CC and improve long-term outcomes. Although better clinical trials are awaited, dietary interventions and new elimination diets have the potential to better control the disease or prevent complications.

Genetic factors. Compared to environmental factors, more progress has been made in identifying genomic variation that determines disease risk. It was found that CD is inherited from generation to generation. In twins developed from the same egg, the development of CD is 50% higher than that of UC. About 12% of patients have a family history of Crohn's disease [16]. Genomic association studies have identified more than 200 alleles associated with inflammatory bowel disease, of which 37 are unique to Crohn's disease [7]. Only 13.1% of disease heritability is explained by genetic variation, emphasizing the importance of epigenetic and other non-genetic environmental factors. Despite all the advances, genetics alone has not been able to explain disease variation and phenotypes, and therefore genetic evaluation is not used in clinical practice. Following the seminal discovery in 2001 of a coding mutation in the NOD2 (also known as CARD15) intracellular pattern recognition receptor gene selectively associated with CD risk, more than 200 loci associated with CD in more than 70,000 individuals identified. Most of the small risk foci for CD are shared by a wide range of immune-mediated diseases. Importantly, most of the overall genetic risk is explained by variation in several loci, including the autophagy genes NOD2 and ATG16L1 (both specific for CD) and the IL-23 receptor gene IL23R (which increases the risk of CK and UC).

Microbiota. Metagenomic studies show that four major bacterial phyla (Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, and Proteobacteria), composed of thousands of predominantly anaerobic species, colonize the human gut with a steep, gastric acid-driven, proximal-to-distal gradient. Species diversity in the gut also typically varies with temporal, individual, dietary, and drug-related factors. However, the variability of the healthy gut microbiota is generally stratified and not continuous. Comparative studies have shown clustering and reduced diversity in patients with Crohn's disease, especially Firmicutes and Bacteroides phyla. It was associated with an increased risk of postoperative recurrence of Crohn's disease in the ileum, and its experimental recovery had an anti-inflammatory effect. Crohn's disease is not only due to reduced commensal diversity, but also requires a susceptible genotype - relevant susceptibility mutations have been confirmed by studies in mice with humans.

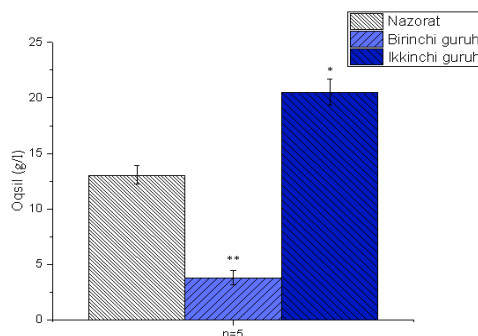
The location of the disease. About one-third of patients with CC have colonic disease, one-third have ileocolonic disease, and one-third have small bowel disease. The prevalence of upper gastrointestinal tract involvement in CC varies considerably between studies. Upper gastrointestinal tract involvement was initially thought to have a low prevalence (0.3–5 %), but a higher prevalence (30–75 %) has been reported over the past two decades [2]. "Involvement of the upper gastrointestinal tract" refers to involvement of the esophagus, stomach, duodenum, and jejunum individually or in combination with other sites. Up to one-third of patients have bowel strictures or penetrating complications at diagnosis, and half of all patients experience bowel complications within 20 years of diagnosis [3]. A large proportion of patients (40 %) have bowel damage within 1 year of diagnosis. Treatment with immunomodulators or TNF antagonists in the first 2 years after the diagnosis of CK reduces the risk of developing intestinal stricture, compared with starting treatment with these drugs more than 2 years after diagnosis. In addition, early treatment with immunomodulators reduces the risk of intestinal surgery, perianal surgery and any complications [1].

Symptoms. Symptoms can be subtle, non-specific and depend on the location and severity of the disease. Some patients may have symptoms for years before the diagnosis of CK [24]. Diarrhea and abdominal pain are the main symptoms reported by patients with CK [5]. Other symptoms include fatigue, weight loss, fever, anemia, and recurrent fistulas or other perianal findings (sores or fissures). Constipation in patients with constipation causes a lack of bowel movement, which can lead to hyperactive bowel sounds, nausea, and vomiting. Fistulas or abscesses may be a manifestation of penetrating disease. When an abscess is present, patients may have systemic symptoms such as fever and chills. Symptoms resulting from fistulas depend on the location of the fistula: diarrhea in the case of enteroenteric fistulas, and urinary tract infections in the case of enterovesicular (between the intestine and the bladder) or enteroureteral fistulas. Symptoms are similar in patients with early-onset CK and patients with late-onset CK, but there are some differences. [6]

Material and methods. A 4 % solution of acetic acid was used to create a chronic experimental Crohn's disease model in animals. For this purpose, the rats were taken care of for 1 week and adaptation was made. Then, 2 ml of 4% acetic acid was rectally injected into the hind intestine of the isolated animals using a polyurethane tube. After 24-48 hours from the time of administration, the following changes are observed in the colon wall: neutrophilic infiltration of the

intestinal wall, necrosis of the mucous and submucosal layers, dilatation of vessels, submucosal edema layer and gastric ulcer. Also, the disadvantages of using acetic acid are the significant frequency of death in experimental animals due to the perforation of the intestinal wall, significant bleeding and the development of peritonitis.

After creating an experimental Crohn's model, the protein in the blood was determined: rats infected with Crohn's were the first group, and the protein in the blood of rats infected twice with Crohn's was taken as the second group.

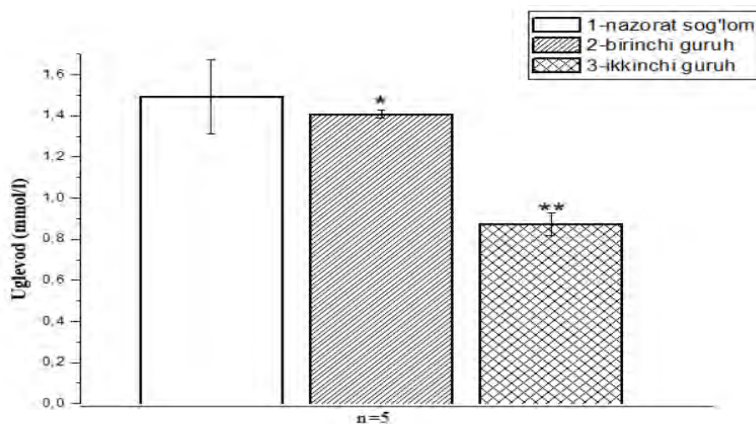


The amount of protein detected in the rat blood in the experimental model

Note: *- $P < 0.05$; **- $P < 0.01$; ***- $P < 0.001$

When the results were analyzed, it was found that the average value in the control group was 13,044 g/l, in the first group it was 3,798 g/l, and in the second group it was 20,524 g/l. It was found that the amount of protein decreased by 70 % in a group with Crohn's disease. It was assumed that this was the result of complete absorption in the intestine. In the group with two cases of Crohn's disease, an increase in the amount of total protein in the blood was observed and increased by 36.44 % compared to the control. It was concluded that an increase in the amount of protein in the blood was observed due to the increase of immunological reactions and the occurrence of apoptosis in the cells when the disease was intensified 2 times.

After creating the experimental Crohn's model, the carbohydrate content of the blood was determined: the rats infected with Crohn's were the first group, and the carbohydrate content of the blood of the rats infected twice with Crohn's was taken as the second group.



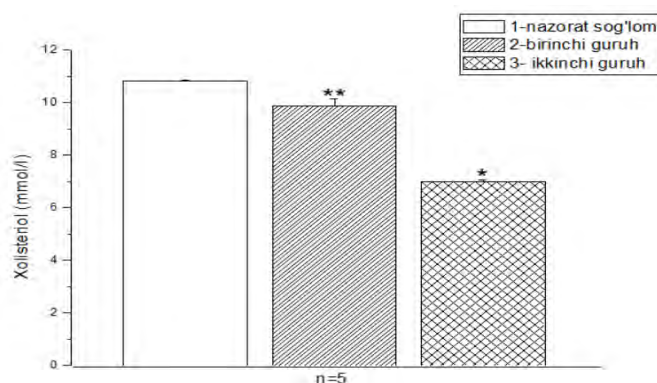
Carbohydrate content determined in rat blood in an experimental model.

Note: *- $P < 0.05$; **- $P < 0.01$; ***- $P < 0.001$

When analyzing the results, it was found that the average value in the control group was 1.492 mmol/l, in the first group it was 1.408 mmol/l, and in the second group it was 0.874 mmol/l. A 5.63 % decrease in carbohydrates was found in the group with Crohn's disease. In the group with two cases of Crohn's disease, carbohydrate content decreased by 41.4 %.

Cholesterol in the blood was determined when the experimental Crohn's model was created: rats infected with Crohn's disease were the first group, cholesterol in the blood of rats infected twice with Crohn's disease was taken as the second group.

When the results were analyzed, it was found that the average value in the control group was 10.83 mmol/l, in the first group it was 9.872 mmol/l, and in the second group it was 7.002 mmol/l. Cholesterol was found to decrease by 8.84 % in the group with Crohn's disease once. Cholesterol content was reduced by 35.3 % in the group with two cases of Crohn's disease.



Cholesterol content determined in rat blood in an experimental model

*Note: *- $P < 0.05$; **- $P < 0.01$; ***- $P < 0.001$*

Summary. Crohn's disease is an inflammatory bowel disease characterized by chronic inflammation of any part of the gastrointestinal tract, has a progressive and fatal course, and the incidence rate is increasing worldwide. Multiple factors have been implicated in the causation of Crohn's disease, including a dysregulated immune system, altered microbiota, genetic predisposition, and environmental factors, but the cause of the disease remains unknown. The appearance of the disease at a young age in most cases requires prompt but long-term treatment to prevent the development of the disease with exacerbation of the disease and intestinal complications. Clinical symptoms usually manifest as abdominal pain, chronic diarrhea, weight loss, and fatigue.

In the experimental Crohn's model, due to changes in digestion and absorption, body weight was found to decrease by an average of 2.3 times.

The amount of protein in the blood of the first group of rats with Crohn's disease decreased by 3.4 times compared to the value of healthy rats, glucose decreased by 44 %, cholesterol by 13.5 %, carbohydrates by 26 % due to the corrective effect of dihydroquercetin and tissue peptides. It was found that the protein increased by 7 % and by 42.8 %.

REFERENCES

1. Ng S. C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies //The Lancet. – 2017. – T. 390. – №. 10114. – C. 2769-2778.
2. Torres J. et al. Crohn's disease //The Lancet. – 2017. – T. 389. – №. 10080. – C. 1741-1755.
3. Fiorino G. et al. Preventing collateral damage in Crohn's disease: the Lémann index //Journal of Crohn's and Colitis. – 2016. – T. 10. – №. 4. – C. 495-500.
4. Ananthakrishnan A. N. et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence //Nature reviews Gastroenterology & hepatology. – 2018. – T. 15. – №. 1. – C. 39-49.
5. Levine A., Boneh R. S., Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases //Gut. – 2018. – T. 67. – №. 9. – C. 1726-1738.
6. Khalili H. et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies //Gut. – 2020. – T. 69. – №. 9. – C. 1637-1644.
7. Ananthakrishnan A. N. Epidemiology and risk factors for IBD //Nature reviews Gastroenterology & hepatology. – 2015. – T. 12. – №. 4. – C. 205-217.

ВЛИЯНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ, НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС IN VITRO

THE EFFECT OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND PLASMA ENRICHED WITH SOLUBLE PLATELET FACTORS ON THE SURVIVAL OF RAT SPLEEN LYMPHOCYTES IN VITRO

М. П. Потапнёв, Т. А. Давидовская, Я. В. Колесникович
M. P. Potapnev, T. A. Davidovskaya, J. V. Kolesnikovich

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
 г. Минск, Республика Беларусь

tansandvd@gmail.com, yana.kolesnikovich.02@mail.ru

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
 Minsk, Republic of Belarus*

Изучена способность мезенхимальных стромальных клеток (МСК) крыс или плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ) крыс влиять на жизнеспособность лимфоидных клеток (спленоцитов), культивированных *in vitro* с или без активатора (форбол миристат ацетата, ФМА). Установлено, что внесение в инкубационную среду к лимфоцитам крыс МСК костного мозга в концентрации 10 % и 20 % вызывало повышение жизнеспособности интактных и ФМА-активированных лимфоцитов, при этом снижало содержание клеток, находящихся в стадии некроза (в 7–14 раз) и позднего апоптоза (в 2–5 раз). Внесение в инкубационную среду к лимфоцитам ПОРФТ не оказывал существенного влияния на жизнеспособность неактивированных лимфоцитов крыс, но обеспечивал повышение жизнеспособности ФМА-активированных лимфоцитов в 1,6–2,2 раза, при этом значительно снизилось содержание клеток в стадии некроза (в 2 раза).

Сделан вывод о выраженном витальном и антиапоптотическом действии МСК на жизнеспособность интактных и ФМА-активированных лимфоцитов крыс *in vitro*, а также способности ПОРФТ обеспечивать жизнеспособность и подавление апоптоза ФМА-активированных клеток.

The ability of rat mesenchymal stromal cells (MSCs) or plasma enriched with soluble platelet factors (PORFTS) of rats to influence the viability of lymphoid cells (splenocytes) cultured *in vitro* with or without an activator (forbol myristate acetate, FMA) was studied. It was found that the introduction of bone marrow MSCs in concentrations of 10% and 20% into the incubation medium for rat lymphocytes caused an increase in the viability of intact and PMA-activated lymphocytes, while reducing the content of cells in the stage of necrosis (by 7–14 times) and late apoptosis (by 2–5 times). The introduction of PORFT into the incubation medium to lymphocytes did not significantly affect the viability of inactive rat lymphocytes, but provided an increase in the viability of PMA-activated lymphocytes by 1.6–2.2 times, while the content of cells in the necrosis stage significantly decreased (by 2 times). The conclusion is made about the pronounced vital and anti-apoptotic effect of MSCs on the viability of intact and FMA-activated.

Ключевые слова: плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов, мезенхимальные стромальные клетки, выживаемость, апоптоз лимфоцитов.

Keywords: plasma enriched with soluble platelet factors, mesenchymal stromal cells, survival, lymphocyte apoptosis.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-169-173>

В последние годы регенеративная медицина обогатилась новыми терапевтическими методами с использованием мезенхимальных стромальных клеток (МСК), внеклеточных везикул МСК (ВВ МСК) и плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ). Их биологическая и терапевтическая активность связана с доступными источниками и установленными противовоспалительными, иммуномодулирующими и регенеративными действиями. Среди свойств этих биопрепаратов недостаточно хорошо изучены их действия по снижению повреждения органов и тканей и ингибированию апоптоза клеток сердца, сосудов, легких, почек и поджелудочной железы. В экспериментах *in vitro* было показано, что МСК обладают антиапоптотическим действием и их кондиционированные среды (содержащие ВВ МСК) снижают апоптоз моноцитов и нейтрофилов, уменьшают гибель β -амилоида и нейронов, вызванную гипоксией. Кроме того, в экспериментах *in vitro* показана способность ПОРФТ повышать выживаемость ЛПС- и эрастин-активированных кардиомиоцитов, пролиферацию и выживаемость фибробластов различного происхождения. Считается, что способность этих биопродуктов вызывать повышение жизнеспособности органов и тканей быстро развивается и предшествует развитию других биологических свойств МСК, ВВ МСК и ПОРФТ.

В экспериментах были использованы самцы и самки крыс породы Wistar массой 250–300 грамм. Для осуществления забора органов и тканей крыс подвергали эвтаназии. Клетки селезенки и костного мозга забирали из бедренных костей обеих ног в стерильных условиях.

Для получения лимфоидных клеток селезенку переносили в пробирки, гомогенизировали и ресуспендировали в среде RPMI с 1% фетальной телячьей сывороткой (FCS), после чего мононуклеарные клетки (МНК) выделяли на градиенте плотности Гистопак-1077.

МСК костного мозга получали из бедренных костей крыс путем перфузии средой для питания DMEM/F12, дополненной 2% ЭТС.

ПОРФТ получали путём забора шприцем 5 мл крови из околосердечной сумки. Кровь переносили в пробирки с 3,8% цитратом натрия и центрифугировали. Затем отбирали концентрат тромбоцитов и замораживали на ночь при -70°C . Через 1–3 дня пробирку размораживали и центрифугировали. Супернатант использовали в экспериментальных исследованиях.

Для определения принадлежности выделенной популяции к мезенхимальным стромальным клеткам оценивали степень экспрессии CD90 и CD45, идентифицирующих молекулы МСК, на поверхности мембраны. Данные регистрировали и анализировали с помощью проточного цитометра FACSCantoII и программного обеспечения FACSDiva 7.0. На первом этапе клетки разделяли с помощью прямого и бокового светорассеяния, а затем бокового светорассеяния и флуоресценции антител против CD90 и CD45.

Для изучения уровней спонтанного и ФМА-индуцированного апоптоза лимфоциты селезенки крыс высеивали в полной питательной среде RPMI-1640 с добавлением 5 % ФБС в лунки 12-луночного планшета и инкубировали в присутствии 10 или 20 % МСК, или крысиной ПОРФТ в конечной концентрации 1,25 и 2,5%.

Клетки культивировали в течение 3 суток. По истечении времени 3-суточного культивирования клеточную взвесь отмывали и проводили подсчет и оценку жизнеспособности (ЖСП) клеток. Для определения показателей жизнеспособности клеток использовали набор “FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I” с последующим анализом при помощи проточной цитофлуориметрии, оценивая интенсивность зеленой флуоресценции FITC-аннексина V и красной 7-AAD. В качестве «негативного контроля» использовали неокрашенные клетки. Степень апоптоза оценивали по включению 7-AAD и экспозиции на внешней мембране фосфатидилсерина (рисунок 1).



Рисунок 1 – Гистограмма распределения окрашенных клеток, при окрашивании аннексином-V-FITC и 7-аминоактиномицином D

Проведено 6 повторных эксперимента, результаты которых обработаны статистически и представлены в исследовании. Для определения достоверности различий уровней спонтанного и индуцированного апоптоза (раннего, позднего и некротических клеток) при культивировании спленоцитов в разных условиях применяли t-критерия Стьюдента. Статистическая компьютерная обработка полученного материала проводилась при помощи пакета программ Microsoft Excel и Statistica 12.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В экспериментах использовали МСК КМ крыс 2 пассажа. Количество CD90+/CD45– клеток в культуре составляло от 94,1 до 99,9% (рис.1). Данные экспрессии антител подтверждают принадлежность и чистоту полученной популяции к МСК крыс.

По истечении времени культивирования количество лимфоцитов селезенки крыс во всех пробах было примерно одинаковым (от 640 тыс. клеток/мл до 700 тыс. клеток/мл), ЖСП клеток составляло 55-85%. МСК к концу 3 суток культивирования не выживали. При внесении 10% интактных МСК жизнеспособность клеток выросла от 57,2 % до 81,4 %, то есть увеличилась в 1,4 раза. А при внесении 20% МСК жизнеспособность возросла от 57,2% до 77% и увеличилась в 1,3 раза (рисунок 2).

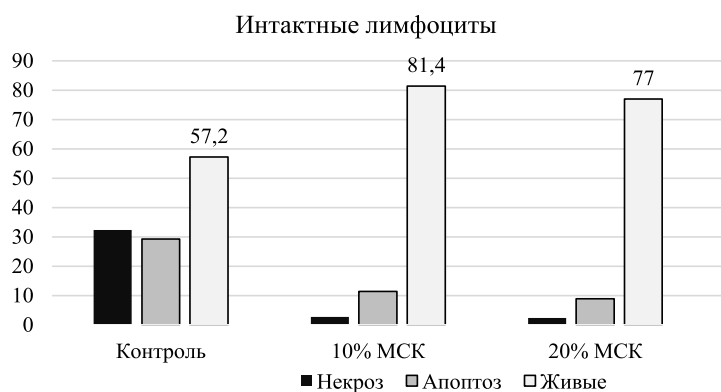


Рисунок 2 – Влияние МСК на жизнеспособность интактных крысиных лимфоцитов селезенки, культивированных *in vitro*

Исходя из этих данных можно сделать вывод, что добавление МСК крыс в культуральную среду в концентрациях 10 % и 20 % повысило жизнеспособность интактных лимфоцитов селезенки крыс. Количество некротических лимфоцитов при культивировании с 10% и 20% МСК крыс сократилось с 32,4 % до 2,7 % и 2,4 % соответственно ($p < 0,001$). Из этого следует, что относительное содержание лимфоцитов селезенки крыс, находящихся в стадии некроза в образцах при сокультивировании с МСК в концентрации 10 % и 20 % снизилось в 12-14 раз, по сравнению с контрольными образцами.

При внесении 10 % и 20 % МСК в культуру ФМА-индуцированных лимфоцитов крыс жизнеспособность клеток, также как и в случае с интактными клетками, выросла от 57,2 % до 81,4 % и 77% соответственно, то есть увеличилась в 1,4 и 1,3 раза (рисунок 3). Следовательно, добавление МСК в концентрациях 10 % и 20 % в культуральную среду ФМА-индуцированных лимфоцитов крыс значительно повысило их жизнеспособность.

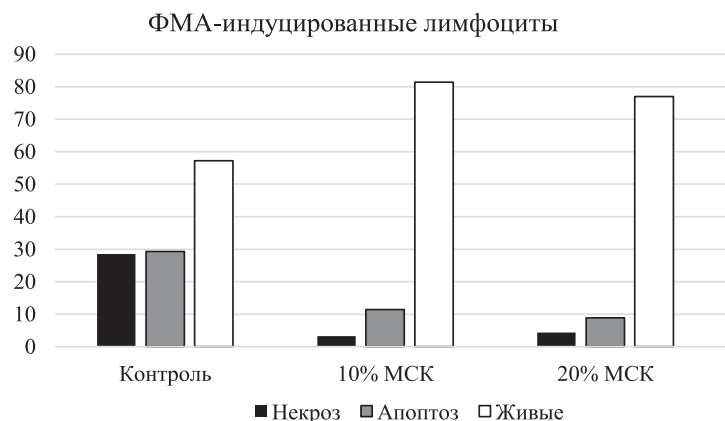


Рисунок 3 – Влияние МСК на жизнеспособность ФМА-индуцированных крысиных лимфоцитов селезенки, культивируемых *in vitro*

При этом количество некротических лимфоцитов при культивировании с 10 % МСК крыс сократилось с 28,5 % до 3,2 %, то есть уменьшилось в 9 раз. А при внесении 20 % МСК количество некротических лимфоцитов уменьшилось с 28,5 % до 4,3% и уменьшилось в 7 раз по сравнению с контрольными образцами.

Антиапоптотическое действие ПОРФТ в культуре лимфоцитов селезенки крыс определяли по аналогичной методике. На рисунках 4 и 5 представлены результаты проведенных экспериментов.

Как видно из рисунка 4, ПОРФТ не оказывал существенного влияния на содержание (%) живых неактивированных лимфоцитов селезенки ($p < 0,05$), в то же время в 2–3 раза снижалось количество некротических клеток ($p < 0,05$).

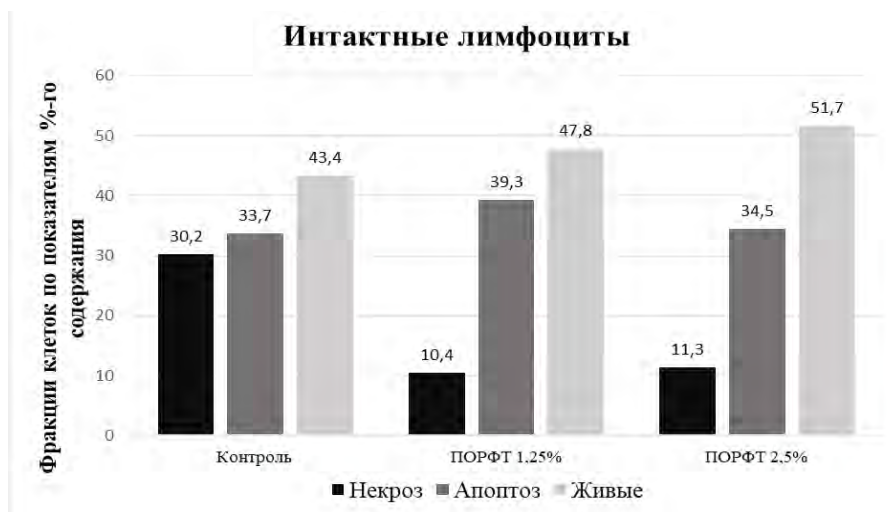


Рисунок 4 – Жизнеспособность интактных лимфоцитов селезенки крыс, культивируемых *in vitro*, в присутствии ПОРФТ

В то же время, как представлено на рисунке 5, внесение в культуру клеток крыс ПОРФТ обеспечивало повышение жизнеспособности (% клеток) ФМА-активированных лимфоцитов в 1,6–2,2 раза ($p < 0,05$), при этом значительно снизилось содержание клеток в стадии некроза (в 2 раза), ($p < 0,05$).

По результатам проведенных экспериментов существенного влияния ПОРФТ на процесс апоптоза лимфоцитов селезенки крыс мы не наблюдали.

В ходе проведенного исследования было показано, что внесение в инкубационную среду к лимфоцитам крыс МСК костного мозга крыс в концентрации 10% и 20% вызывало повышение жизнеспособности лимфоцитов, при этом снижалось содержание клеток, находящихся в стадии позднего апоптоза (в 2-5 раз) и некроза (в 7-14 раз). Внесение в инкубационную среду к лимфоцитам ПОРФТ не оказывал существенного влияния на жизнеспособность неактивированных лимфоцитов крыс, но обеспечивал повышение жизнеспособности ФМА-активированных лимфоцитов в 1,6-2,2 раза, при этом значительно снизилось содержание клеток в стадии некроза (в 2 раза).

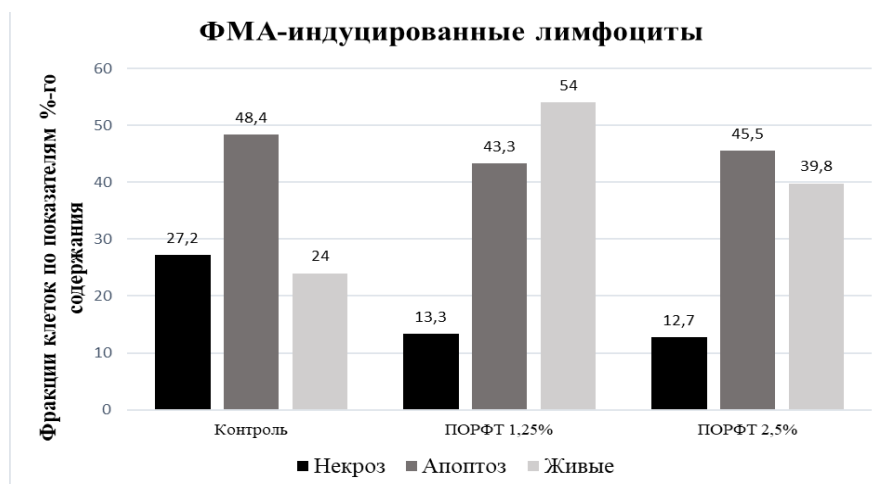


Рисунок 5 – Жизнеспособность ФМА-индуцированных лимфоцитов селезенки крыс, культивированных *in vitro*, в присутствии ПОРФТ

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee JY Extracellular Vesicles in Regenerative Medicine: Potentials and Challenges / Lee JY, Kim HS. // Tissue Eng Regen Med, 2021. – Aug 18(4) – 479-484.
2. Kita S. Extracellular Vesicles as an Endocrine Mechanism Connecting Distant Cells / Kita S, Shimomura I. // Mol Cells, 2022. – Nov 30, 45(11) – 771-780.
3. Nemati M. Plant-derived extracellular vesicles: a novel nanomedicine approach with advantages and challenges / Nemati M, Singh B, Mir RA, Nemati M, Babaei A, Ahmadi M, Rasmi Y, Golezani AG, Rezaie J. // Cell Commun Signal, 2022 – May 23, 20(1) – 69.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ ГОРОДА МИНСКА CONGENITAL MALFORMATIONS OF LIMBS IN THE POPULATION OF THE CITY OF MINSK

А. О. Бадылевич¹, Н. В. Кокорина¹, Е. К. Хрусталева²
A. O. Badylevich¹, N. V. Kokorina¹, E. K. Khrustaleva²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, БелМАПО
annabadylevich166@gmail.com

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, BelMAPE
Minsk, Republic of Belarus

Врожденные пороки развития (ВПР) в мире лидируют среди причин мертворождаемости, младенческой и ранней детской заболеваемости и смертности, детской инвалидности, что приводит к существенным медицинским и социальным проблемам. По данным Всемирной организации здравоохранения, 5–7% новорожденных имеют различную наследственную и врожденную патологию [1].

На протяжении своего существования человечество сталкивается с врожденными аномалиями развития конечностей. Однако именно в последние десятилетия понимание причин и механизмов появления врожденных пороков значительно продвинулось, за счет успехов в развитии генетики и эмбриологии [2].

Congenital malformations (CVD) are the world's leading causes of stillbirth, infant and early childhood morbidity and mortality, and childhood disability, which leads to significant medical and social problems. According to the World Health Organization, 5-7% of newborns have various hereditary and congenital pathologies [1].

Throughout its existence, mankind has been faced with congenital anomalies of limb development. However, the understanding of the causes and mechanisms of the appearance of congenital malformations has significantly advanced in recent decades, due to advances in the development of genetics and embryology [2].

Ключевые слова: врождённые пороки конечностей, новорожденные, беременность.

Keywords: congenital limb defects, newborns, pregnancy.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-173-177>

Объектом исследования являлась статистическая документация о детях и плодах с врождёнными пороками развития конечностей по данным Белорусского регистра врожденных пороков развития. Проведен сравнительный анализ частоты врождённых пороков развития конечностей в г. Минске за период 2018-2020 гг. Исследования проводились на базе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Для проведения собственных исследований и анализа был изучен материнский анамнез 114 супружеских пар.

За исследуемый период в г. Минске было зарегистрировано 65957 новорожденных. Количество живорожденных составило 65752 (99,68 % от общего числа новорожденных). Количество мертворожденных составило 205 (0,31 % от общего числа новорожденных).

Среднее количество новорожденных в год составило 21985,67. Наиболее высокий показатель количества новорожденных был отмечен в 2018 г. и составил 23670. Наиболее низкий показатель количества новорожденных был отмечен в 2020 г. и составил 20494 (табл. 1).

Таблица 1

Количество рождений в г. Минске за 2018-2020 гг.

Количество/Год	2018	2019	2020	Всего	Среднее
Количество новорожденных и плодов	23670	21793	20494	65 957	21985, 67
Соотношение живорожденных к новорожденным	99,73 %	99,65 %	99,68 %	99,68 %	99,69 %
Соотношение мертворожденных к новорожденным	0,27 %	0,34 %	0,32 %	0,31 %	0,31 %

За исследуемый период в г. Минске зарегистрировано 2354 случаев врожденных пороков развития, из них живорожденных - 1722, мертворожденных – 7. Количество элиминированных плодов (абортированы по генетическим показаниям) – 625.

Установлено, что в г. Минске за исследуемый период максимальное количество случаев ВПР составило 836 случаев и было зарегистрировано в 2019 г. Минимальное количество случаев ВПР за данный период было зарегистрировано в 2018 году и составило 729 (табл. 2).

Таблица 2

Количество случаев ВПР в г. Минске за 2018-2020 гг.

Количество рождений с ВПР /Год		2018	2019	2020	Среднее
Количество ВПР	Живорожденные	523	608	591	574
	Мертворожденные	3	2	2	2,33
	Элиминирование плода	203	226	196	208,33
	Всего	729	836	789	784,67

При анализе популяционных частот врожденных пороков развития в г. Минске за период с 2018 по 2020 гг. установлено, что максимальная популяционная частота составила 38,49 ‰ и также была зафиксирована в 2020 г. (рисунок 1).

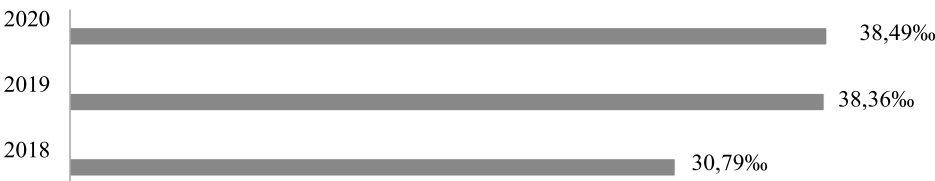


Рисунок 1 – Популяционная частота ВПР в г. Минске за 2018-2020 гг.

Минимальная популяционная частота ВПР по г. Минску была зарегистрирована в 2018 г. и составила 30,79‰. Средний показатель популяционных частот врожденных пороков развития по г. Минску за исследуемый период составил 35,88 ‰.

Таким образом, анализ количества случаев ВПР и популяционных частот в г. Минске за 2018-2021 гг. показал, что среди живорожденных, мертворожденных и плодов, аборттированных по генетическим показаниям, врожденные пороки развития составляли ежегодно в среднем 784,67 случаев со средней популяционной частотой 35,88 %.

При анализе количества врожденных пороков развития верхних конечностей в г. Минске было установлено, что за период с 2018 по 2020 гг. было зарегистрировано 25 случаев, что составило 1,06 % от всех ВПР. Учету подлежали врожденные пороки развития конечностей, выявленные у живорожденных, мертворожденных и плодов, аборттированных по генетическим показаниям (табл. 3).

Таблица 3

Количество случаев врожденных пороков развития верхних конечностей в г. Минске за 2018-2020 гг.

Количество рождений /Год	2018	2019	2020	Среднее Кол-во по годам
Живорожденные	11	6	5	7,33
Мертворожденные	0	0	0	0
Элиминированные плоды	1	0	2	1
Всего	12	6	7	8,33

Максимальное количество врожденных пороков развития верхних конечностей в г. Минске составило 12 случаев и было зарегистрировано в 2018 г.

Минимальное количество врожденных пороков развития верхних конечностей составило 6 случаев и было зарегистрировано в 2019 г. Средний показатель зарегистрированных случаев ВПР верхних конечностей за период 2018 - 2020 гг. составил 8,33.

В ходе проведенного анализа было установлено, что в 22 случаях беременность заканчивалась рождением живых младенцев с ВПР верхних конечностей и в 3 случаях, аборттированных по генетическим показаниям. Средний ежегодный показатель живорожденных с ВПР верхних конечностей составил 7,33 случая.

При анализе количества врожденных пороков развития нижних конечностей в г. Минске было установлено, что за период с 2018 по 2020 гг. было зарегистрировано 48 случаев, что составило 2,04 % от всех ВПР. Учету подлежали врожденные пороки развития конечностей, выявленные у живорожденных, мертворожденных и плодов, аборттированных по генетическим показаниям (табл. 4).

Таблица 4

Количество случаев врожденных пороков развития нижних конечностей в г. Минске за 2018-2020 гг.

Количество рождений в городе/Год	2018	2019	2020	Среднее
				Кол-во по годам
Живорожденные	20	7	19	15,33
Мертворожденные	1	0	0	0,33
Элиминированные плоды	0	1	0	0,33
Всего	21	8	19	16

Максимальное количество врожденных пороков развития нижних конечностей в г. Минске составило 21 случаев и было зарегистрировано в 2018 г.

Минимальное количество случаев врожденных пороков развития нижних конечностей составило 8 случаев и было зарегистрировано в 2019 г. Средний показатель зарегистрированных ВПР нижних конечностей за период 2018 - 2020 гг. составил 16 случая.

В ходе проведенного анализа было установлено, что в 46 случаях беременность заканчивалась рождением живых младенцев с ВПР нижних конечностей; в 1 случае – мертворождение; в 1 случае – прерывание беременности по генетическим показаниям. Средний ежегодный показатель живорожденных с ВПР нижних конечностей составил 15,33 случая.

При анализе количества системных врожденных пороков развития конечностей в г. Минске было установлено, что за период с 2018 по 2020 гг. было зарегистрировано 8 случаев, что составило 0,34 % от всех ВПР. Учету подлежали врожденные пороки развития конечностей, выявленные у живорожденных, мертворожденных и плодов, аборттированных по генетическим показаниям (табл. 5).

Таблица 5

Количество случаев системных врожденных пороков развития конечностей в г. Минске за 2018-2020 гг.

Количество рождений в городе/Год	201 ⁸	2019	2020	Среднее
				Кол-во по годам
Живорожденные	3	2	2	2,33
Мертворожденные	0	0	0	0
Элиминированные плоды	0	0	1	0,33
Всего	3	2	3	2,67

Максимальное количество системных врождённых пороков развития конечностей в г. Минске составило 3 случая и было зарегистрировано в 2018 и 2020 г.

Минимальное количество случаев системных врождённых пороков развития конечностей составило 2 случая и было зарегистрировано в 2019 г. Средний показатель зарегистрированных системных ВПР конечностей за период 2018 - 2020 гг. составил 2,67 случая.

В ходе проведенного анализа было установлено, что в 7 случаях беременность заканчивалась рождением живых младенцев с системными ВПР конечностей; в 1 случае – прерывание беременности по генетическим показаниям. Средний ежегодный показатель живорожденных системных ВПР конечностей составил 2,33 случая.

При анализе популяционных частот врождённых пороков развития верхних конечностей в г. Минске было установлено, что максимальная популяционная частота данных пороков за заявленный период была зарегистрирована в 2018 г. и составила 0,51 ‰ (Рисунок 2 –

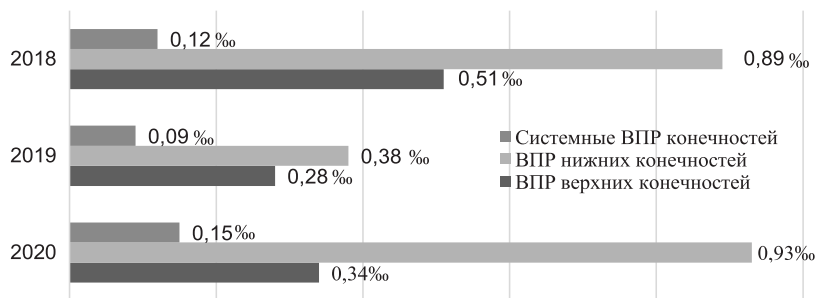


Рисунок 2 – Популяционная частота врождённых пороков развития конечностей у детей г. Минска за 2018-2020 гг.

Минимальная популяционная частота врождённых пороков развития верхних конечностей в г. Минске была зарегистрирована в 2019 г. и составила 0,28‰. В среднем за период 2018 - 2020 гг. популяционная частота составила 0,38 ‰.

Таким образом, анализ ВПР верхних конечностей и популяционных частот в г. Минске за 2018-2020 гг. показал, что среди живорожденных, мертворожденных и плодов, абортированных по генетическим показаниям, данный порок составил ежегодно в среднем 8,33 случая со средней популяционной частотой 0,38‰.

При анализе популяционных частот врождённых пороков развития нижних конечностей в г. Минске было установлено, что максимальная популяционная частота данных пороков за заявленный период была зарегистрирована в 2020 г. и составила 0,93 ‰ (Рисунок 2 –

Минимальная популяционная частота врождённых пороков развития нижних конечностей в г. Минске была зарегистрирована в 2019 г. и составила 0,38 ‰. В среднем за период 2018–2020 гг. популяционная частота составила 0,73 ‰.

Таким образом, анализ ВПР нижних конечностей и популяционных частот в г. Минске за 2018–2020 гг. показал, что среди живорожденных, мертворожденных и плодов, абортированных по генетическим показаниям, данный порок составил ежегодно в среднем 16 случаев со средней популяционной частотой 0,73 ‰.

При анализе популяционных частот системных врождённых пороков развития конечностей в г. Минске было установлено, что максимальная популяционная частота данных пороков за заявленный период была зарегистрирована в 2020 г. и составила 0,15 ‰ (Рисунок 2 –

Минимальная популяционная частота системных врождённых пороков развития конечностей в г. Минске была зарегистрирована в 2019 г. и составила 0,09 ‰. В среднем за период 2018 - 2020 гг. популяционная частота составила 0,12‰.

Таким образом, анализ системных ВПР конечностей и популяционных частот в г. Минске за 2018-2020 гг. показал, что среди живорожденных, мертворожденных и плодов, абортированных по генетическим показаниям, данный порок составил ежегодно в среднем 2,67 случаев со средней популяционной частотой 0,12‰.

Выводы:

1. Среднее количество новорожденных в год составило 21985,67. Наиболее высокий показатель количества новорожденных был отмечен в 2018 г. и составил 23670. Наиболее низкий показатель количества новорожденных был отмечен в 2020 г. и составил 20494.

2. Анализ ВПР и популяционных частот в г. Минске за 2018–2020 гг. показал, что среди живорожденных, мертворожденных и плодов, абортированных по генетическим показаниям врожденные пороки развития, составляли ежегодно в среднем 784,67 случаев со средней популяционной частотой 35,88 ‰.

3. Анализ ВПР верхних конечностей и популяционных частот в г. Минске за 2018-2020 гг. показал, что среди живорожденных, мертворожденных и плодов, абортированных по генетическим показаниям, данный порок составил ежегодно в среднем 8,33 случая со средней популяционной частотой 0,38 ‰.

4. Анализ ВПР нижних конечностей и популяционных частот в г. Минске за 2018–2020 гг. показал, что среди живорожденных, мертворожденных и плодов, абортированных по генетическим показаниям, данный порок составил ежегодно в среднем 16 случаев со средней популяционной частотой 0,73 ‰.

5. Анализ системных ВПР конечностей и популяционных частот в г. Минске за 2018-2020 гг. показал, что среди живорожденных, мертворожденных и плодов, абортированных по генетическим показаниям, данный порок составил ежегодно в среднем 2,67 случаев со средней популяционной частотой 0,12 ‰.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершова-Павлова, А. А. Эффективность пренатальной диагностики и ее вклад в популяционные частоты врожденных пороков развития центральной нервной системы в Беларуси / А. А. Ершова-Павлова, И. В. Наумчик // Медицинские новости. - 2018. - №4. - С. 27
2. Заварухин, В. И. Эмбриогенез верхней конечности: от бугорка до сложнейшего механизма / В. И. Заварухин // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. - 2018. - № 4. - С. 61- 67.

АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИЙ РОДА *BACILLUS* ПО ОТНОШЕНИЮ К НЕКОТОРЫМ ПРЕДСТАВИТЕЛЯМ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА *IN VITRO*

ANTAGONISTIC ACTIVITY OF BACTERIA OF THE GENUS *BACILLUS* IN RELATION TO SOME REPRESENTATIVES OF THE OPPORTUNISTIC MICROFLORA OF THE GASTROINTESTINAL TRACT *IN VITRO*

С. Г. Давлатов, Е. Р. Грицкевич, Ю. В. Жильцова
S. G. Davlatov, E. R. Gritskevich, Y. V. Zhyltsova

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
E-mail: siyovushdavlatov4567@gmail.com

International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University
Minsk, Republic of Belarus

Выявлен антагонистический потенциал штаммов бактерий рода *Bacillus* в отношении некоторых представителей условно-патогенной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (*E. coli* K-12, *E. coli*, *E. coli* ATCC 25922, *Pr. mirabilis*, *Pr. Vulgaris*). Установлено, что наиболее перспективным пробиотическим препаратом из исследованных («Ветом 1.1», «Фитоспорин», «Энтерожермина») является препарат «Энтерожермина», в состав которого входят штаммы бактерий *B. clausii*: наблюдался высокий уровень антагонистической активности по отношению к *Pr. vulgaris* (ЗЗР $9,4 \pm 0,3$ мм) и *E. coli* (ЗЗР $8,2 \pm 0,4$ мм).

The antagonistic potential of bacterial strains of the genus *Bacillus* has been revealed against some representatives of the opportunistic microflora of the gastrointestinal tract (*E. coli* K-12, *E. coli*, *E. coli* ATCC 25922, *Pr. mirabilis*, *Pr. Vulgaris*). It was found that the most promising probiotic drug among the studied (Vetoma 1.1, Phytosporin, Enterogermina) is Enterogermina, which includes strains of *B. clausii* bacteria: a high level of antagonistic activity was observed in relation to *Pr. vulgaris* (ZZR 9.4 ± 0.3 mm) and *E. coli* (ZZR 8.2 ± 0.4 mm).

Ключевые слова: антагонистическая активность, бактерий рода *Bacillus*, пробиотические препараты, штаммы, спорообразующие бактерии, условно-патогенная микрофлора ЖКТ *in vitro*.

Keywords: antagonistic activity of bacteria of the genus *Bacillus*, probiotic drugs, strains, spore-forming bacteria, conditionally pathogenic microflora of the gastrointestinal tract *in vitro*.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-177-180>

Бактерии рода *Bacillus* обычно присутствуют в кишечнике человека и не проявляют патогенной активности, что является предпосылкой их использования в качестве фармацевтических препаратов, пищевых добавок и пробиотических продуктов. Действенность пробиотических препаратов зависит, в первую очередь, от степени проявления ими антагонистической активности в отношении тех или иных представителей условно-патогенных микробных сообществ желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Поэтому целью нашей работы являлось проанализировать антагонистическую активность бактерий рода *Bacillus* по отношению к некоторым представителям условно-патогенной микрофлоры ЖКТ *in vitro*. В связи с чем решались следующие задачи: 1). Самостоятельно выделить и идентифицировать бактерии рода *Bacillus*, входящих в состав пробиотических и микробиологических препаратов. 2). Провести анализ антагонистической активности бактерий вида *Bacillus subtilis* ВКПМ В-10641 (*B. subtilis*), выделенных из пробиотического препарата «Ветом 1.1» по отношению к некоторым представителям

ЖКТ *in vitro*. 3). Провести анализ антагонистической активности бактерий вида *B. subtilis* (штамм 26 Д) выделенных из микробиологического препарата «Фитоспорин» по отношению к некоторым представителям условно-патогенной микрофлоры ЖКТ *in vitro*. 4). Провести анализ антагонистической активности бактерий вида *Bacillus clausii* (*B. clausii*) выделенных из пробиотического препарата «Энтерожермина» по отношению к некоторым представителям условно-патогенной микрофлоры ЖКТ *in vitro*.

Объектами исследования являлись бактерии *B. subtilis*, выделенные из препаратов «Фитоспорин» и «Ветом 1.1», и *B. clausii*, выделенные из препарата «Энтерожермина». В качестве штаммов бактерий условно-патогенной микрофлоры были использованы *E. coli* K-12, *E. coli*, *E. coli* ATCC 25922, *Pr. mirabilis*, *Pr. vulgaris*, предоставленные НИЛ молекулярной генетики и биотехнологий кафедры генетики биологического факультета БГУ Белорусского государственного университета.

Используемые пробиотические препараты и их состав:

Препарат «Ветом 1.1» (рисунок 1) – пробиотик широкого спектра действия, который используется в качестве кормовой добавки для сельскохозяйственных, домашних животных и птиц, с целью нормализации микрофлоры кишечника, в том числе для повышения устойчивости организма к патогенам. Представляет собой порошок белого цвета, мелкодисперсный, без запаха, растворимый в воде, с образованием осадка белого цвета. Данный препарат содержит сухую бакмассу живых спорообразующих бактерий *B. subtilis* штамм ВКПМ В-10641.



Рисунок 1 – Пробиотический препарат «Ветом 1.1»

Препарат «Фитоспорин» (рисунок 2) – микробиологический препарат нового поколения, эффективный против грибных и бактериальных болезней на любых культурах – домашних цветах, укореняемых черенках, в саду на плодовых деревьях и кустарниках, на всех овощных культурах. Главным действующим компонентом является естественный биофунгицид, то есть в нем могут содержаться споры и клетки живых бактерий естественного происхождения *B. subtilis* 26 Д. Производитель: «БашИнком», Россия.



Рисунок 2 – Пробиотический препарат «Фитоспорин»

Пробиотический препарат «Энтерожермина» (рисунок 7) представляет собой суспензию спор *B. clausii*, которые обычно присутствуют в кишечнике и не проявляют патогенной активности. Благодаря действию *B. clausii* препарат восстанавливает кишечную микрофлору, нарушенную в результате лечения лекарственными средствами, которые приводят к дисбактериозу. Производитель: «Sanofi-Aventis Groupe», Франция.



Рисунок 3 – Пробиотический препарат «Энтерожермина»

Приготовление питательной среды для спорообразующих бактерий:

Для выделения спорообразующих бактерий *B. subtilis* и *B. clausii* использовали питательную среду в виде МПА.

Эту питательную среду готовили по следующему алгоритму: брали мясо-пептонный агар массой 3,22 гр, который растворяли в 100 мл дистиллированной воды, затем смесь варили на водяной бане в течение 30 минут. Затем готовую среду слегка охлаждают и разливают в чашки Петри. Далее чашку маркировали (на крышке маркером указывали дату, название питательной среды и фамилию) и помещали вверх дном в инкубатор-термостат. Инкубацию проводили в термостате при 37 °С в течение 48 часов.

Микробиологическую посуду (колбы, пробирки, чашки Петри) стерилизовали сухим теплом (горячим воздухом) в сушильных шкафах, используя следующий режим: 160° – 180°С в течение 2 часов.

Прокаливанием в пламени стерилизовали металлические и стеклянные предметы – иглы, петли, предметные и покровные стекла, горлышки колб, бутылок, пробирок [3].

Посев колоний на питательные среды:

Из разведения 1:100000; 1:1000000 были сделаны посевы шпателем в чашки Петри. Материал предварительно наносят на поверхность питательной среды возле края чашки петлей или пипеткой. Стерильный шпатель пронесают через пламя, охлаждают, касаясь стенки чашки, держа чашку полузакрытой, распределяют материал равномерно по поверхности среды. Внесли в чашку 0,5 мл колонии. Поместили чашки Петри в термостат на 24 часа при температуре 37±0,5°С. Через 24 часа провели морфологическую оценку колоний.

Выделение чистой культуры *B.subtilis* и *B.clausii* из пробиотических препаратов:

Для выделения культуры *B.subtilis* из препаратов «Ветом 1.1» и «Фитоспорин», мы смешали представленные препараты с 2 мл стерильной воды в эппендорфах, затем взбивали используя лабораторный вортекс [4].

Далее во все чашки Петри с МПА раскапывали растворенные в стерильной воде пробиотические препараты по 100 мкл, равномерно распределяя материал по поверхности питательной среды стеклянным шпателем. Стерильный шпатель предварительно пронесли через пламя, охлаждая, касаясь стенки чашки, держа чашку полузакрытой. Затем поставили в термостат при температуре 37 °С в течение 24-48 ч.

Препарат «Энтерожеермина», который содержит в своем составе *B. clausii* раскапывали по 100 мкл на мясопептонный агар, равномерно распределяя его по поверхности питательной среды стеклянным шпателем. Стерильный шпатель предварительно проведя над пламенем, охлаждая, касаясь стенки чашки, держа чашку полузакрытой. Затем поставили в термостат при температуре 37 °С в течение 24-48 ч.

Культивирование на поверхности среды в чашках Петри проводили с помощью бактериологической петли. При посеве клетки микроорганизмов отбирали из среды стерильной петлей и, открыв крышку чашки Петри, небольшими движениями наносили штрихи на поверхность среды, после чего чашку закрывали и помещали в термостат с опущенной крышкой при температуре 36-37°С на 24 часа.

Приготовление среды Эндо: Смешать 51,0 г порошка с 980 мл дистиллированной воды. Кипятить, пока частицы полностью не растворятся. Охладить до 45°С и асептически добавить 20 мл 95% этанола. Смешать и налить по 4 мл в чашки Петри диаметром 60 мм [5].

Анализ антагонистической активности методом агаровых блоков: В этой части исследования мы исследовали антагонистическую активность спорообразующих бактерий, выделенных из трех препаратов, по отношению к некоторым представителям энтеробактерий. Этот анализ проводился с использованием метода агаровых блоков.

Метод агаровых блоков удобен тем, что выращивание штаммов-антагонистов и тест-культур производится на разных питательных средах.

В качестве тестовых культур использовали следующие условно-патогенные микроорганизмы, предоставленные НИЛ молекулярной генетики и биотехнологий кафедры генетики биологического факультета БГУ: *E. coli* , *E. coli* K-12, *E. coli* ATCC 25922, *Pr. mirabilis* и *Pr. vulgaris*, *St. aureus*.

Исследуемые на антагонистическую активность микроорганизмы засеивали на поверхность агаризованной среды в чашке Петри таким образом, чтобы в процессе его роста сформировался «сплошной газон».

После того, как клетки микроорганизма хорошо выросли, стерильным пробочным сверлом (или пробиркой) вырезали агаровые блоки, которые перенесли на предварительно засеянную тест-культурой поверхность среды в другой чашке Петри (рисунок 4).

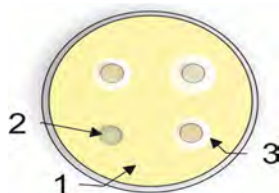


Рисунок 4 – Определение антагонистической активности методом агаровых блоков (1 -тест-культура, 2-агаровый блок, 3-зона задержки роста тест-культуры)

Тест-культуру засеивали шпателем, а агаровые блоки накладывали ростом вверх на равном расстоянии один от другого и от краев чашки, плотно прижимая к агаровой пластинке. На одной чашке Петри размещали по 2 агаровых блока с различными штаммами бактерий рода *Bacillus* [2].

Чашки инкубировали в термостате при температуре 37°С в течение 24 часов. Результаты были просмотрены через 48 часов. В случае чувствительности последнего к антибактериальному веществу продуцента зоны роста

вокруг агаровых блоков не образовывались. Чем больше выделяется антибактериального вещества, тем оно активнее и чем лучше диффундирует в среде, тем больше диаметр зоны задержки роста тест-культуры. Нечувствительные к антибиотическому веществу этого продуцента, клетки растут по всей поверхности среды. Уровень антагонизм бактерий рода *Bacillus* определяли по зоне задержки роста (ЗЗР) условно-патогенных микроорганизмов при совместном культивировании бактерий в условиях оптимальных для роста тестовых культур [1]. Обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel. В связи с этим данные в таблицах представлены в виде среднего значения и соответствующего стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Средние значения и стандартные отклонения рассчитывались по формулам:

$$M_{cs} = \frac{m_1 + m_2 + m_3}{3} \quad (1)$$

где M_{cs} – рассчитанное среднее, m_1, m_2, m_3 – значения, полученные в каждой из повторностей;

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (m_i - m_{cs})^2}{n - 1}} \quad (2)$$

где σ – стандартное отклонение, m_i – значение, полученное в отдельной повторности, m_{cs} – среднее значение, n – число повторностей.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0.

Таким образом, антагонистическая активность бактерий *B. subtilis* ВКПМ В-10641, выделенных из пробиотического препарата «Ветом 1.1», со временем увеличивалась при совместном культивировании с некоторыми представителями условно-патогенной микрофлоры ЖКТ *in vitro* на 1, 3 и 5-е сутки (исключение *E. coli* K-12). Наибольшее подавляющее действие *B. subtilis* ВКПМ В-10641 отмечалось по отношению к энтеробактериям *E. coli*, *E. coli* ATCC 25922 на 5-е сутки совместного культивирования, однако отсутствие данного действия наблюдалось по отношению к *E. coli* K-12 (зона задержки роста (ЗЗР) $1,5 \pm 0,1$ мм). *B. subtilis* ВКПМ В-1064, выделенный из пробиотического препарата, проявил высокую антагонистическую активность по отношению к *Pr. vulgaris* (ЗЗР $10,3 \pm 0,3$ мм). При исследовании антагонистической активности бактерий *B. subtilis* 26 Д, выделенных из микробиологического препарата «Фитоспорин», было отмечено, что данный штамм проявил более низкую антагонистическую активность среди рассматриваемых спорообразующих бактерий. Бактерии *B. subtilis* 26 Д проявляли антагонистическую активность по отношению к *Pr. vulgaris* (ЗЗР $6,3 \pm 0,2$ мм) и *Pr. mirabilis* ($5,3 \pm 0,1$ мм) на 5-е сутки совместного культивирования. Бактерии *B. clausii*, выделенные из пробиотического препарата «Энтерожермина» проявляли высокий уровень антагонистической активности по отношению к *Pr. vulgaris* (ЗЗР $9,4 \pm 0,3$ мм) и *E. coli* (ЗЗР $8,2 \pm 0,4$ мм) на 5-е сутки совместного культивирования. Наименьшая степень антагонистической активности *B. clausii* наблюдалась по отношению к *E. coli* ATCC 25922 (ЗЗР $3 \pm 0,1$ мм). На основании проделанной работы установлено, что более перспективным пробиотическим препаратом из представленных спорообразующих является препарат «Энтерожермина», в состав которого входят штаммы бактерий *B. clausii*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aleshkin, V.A. History, present situation, and prospects of probiotic research conducted in the G. N. Gabrichevsky Institute for Epidemiology and Microbiology / V. A. Aleshkin [et al.] // *Microbial ecology in Health and Disease*. – 2016. – V. 20. – P. 113-114.
2. Almada, C. N. Characterization of the intestinal microbiota and its interaction with probiotics and health impacts / C. N. de Almada [et al.] // *Appl Microbiol Biotechnol*. – 2015. – P. 1-25.
3. Atkinson, S. Quorum sensing and the lifestyle of *Yersinia* / S. Atkinson [et al.] // *Curr Issues Molecular Biology*. – 2018. – V. 1. – P. 1-2.
4. Auger, S. Biofilm formation and cell surface properties among pathogenic and nonpathogenic strains of the *Bacillus cereus* group / S. Auger, N. Ramarao, C. Faille // *Environ. Microbiol*. – 2013. – V. 10. – P. 1128 p.
5. Corthesy, B. Cross-Talk between probiotic bacteria and the host immune system / B. Corthesy [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2019. – V. 137. – P. 781-782.

ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ ВОЗДУХА НА БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ THE IMPACT OF AIR POLLUTION ON RESPIRATORY DISEASES

Е. Д. Милашевская, Д. С. Ляшук, В. О. Лукашевич, С. Н. Чигирь

Y. D. Milasheuskaya, D. S. Lyashuk, V. O. Lukashevich, S. N. Chigir

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
o5lizka@gmail.com

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

В стремительно развивающемся мире решение экологических проблем является одной из важнейших составляющих в программе национальной безопасности. Люди все больше сталкиваются с проблемой загрязнения атмосферного воздуха в городах, которая является причиной заболеваемости населения, а также негативно влияет на флору и фауну и вызывает ухудшение экологической ситуации в городах.

In the rapidly changing world, solving environmental problems is one of the most important components of national security and is impossible without environmental education and upbringing of the entire population. People are increasingly facing the problem of air pollution in cities. This issue affects public health, the impact on flora and fauna, and overall deterioration of the ecological situation in cities.

Ключевые слова: загрязнение, заболевания населения, атмосфера.

Keywords: pollution, diseases of population, atmosphere.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-180-184>

Целью работы является изучение влияния экологической обстановки на заболеваемость органов дыхания у населения г. Минска.

В наиболее крупных промышленных центрах Республики Беларусь наблюдается неблагоприятная экологическая обстановка. В основном в атмосферу выделяются оксиды углерода, углеводороды, оксиды азота, диоксид серы, неметаллические летучие органические соединения и твердые вещества. Все перечисленные вещества токсичны для организма человека. Многие из них (окисленный азот, сера, ртуть, кадмий, свинец) выпадают с атмосферными осадками.

Причин загрязнения атмосферы множество. Автомобильное загрязнение связано с выхлопными газами. В выхлопных газах содержится смесь примерно 200 веществ (углеводороды, альдегиды, углекислый газ, оксиды азота и др.). Важным фактором, определяющим состав выбросов от автотранспорта, является вид и качество потребляемого топлива. Автотранспорт города работает в основном на бензине и дизельном топливе, в меньшей степени на сжиженном нефтяном газе и сжатом природном газе. В последние годы сокращается доля автомобилей, потребляющих низкооктановые бензины. С ростом народонаселения увеличивается и количество автомобилей – это и является причиной увеличения концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе. Одним из решений этой проблемы являются электромобили. Они не загрязняют окружающую среду, так как не используют бензин, соответственно прямого выделения выхлопных газов в воздух не происходит.

Энергетическое загрязнение связано с потреблением энергии в городах. Широко используется ископаемое топливо - каменный уголь, нефтепродукты и природный газ. Это пагубно сказывается на состоянии загрязнения городской среды продуктами сгорания. К жилым домам и производственным помещениям энергия попадает в форме электричества, газа, водяного отопления.

Промышленное загрязнение образуется в процессе работ различных отраслей промышленности: металлургии, химической промышленности и других. В атмосферный воздух промышленные предприятия выбрасывают такие загрязняющие вещества, как пыль, углеводород, оксиды азота, органические вещества, сернистые газы, хлористые соединения и многие другие.

Оценка уровня загрязнения атмосферного воздуха, создаваемого выбросами стационарных источников за 2022 г. показала, что 36,8 % выделяющихся от стационарных источников загрязняющих веществ, выбрасывается без очистки; из поступивших на очистку 88,6 % улавливается на очистных сооружениях.

При этом отходящие газы очищаются в основном от твердых веществ (степень очистки составляет 94,6 %) и оксида углерода (79,5 %). Диоксид серы и диоксид азота улавливаются в незначительной степени.

Источниками загрязнений являются сточные воды промышленных предприятий, животноводческих комплексов и жилищно-коммунального хозяйства, составляющие основную долю (61%) всех выбросов. Обычно вместе со сточными водами в поверхностные водоемы поступают биогенные вещества, такие как аммонийный азот, нитриты, фосфаты, хлориды, сульфаты, а также синтетические поверхностно-активные вещества и нефтепродукты [1].

Основными источниками загрязнения атмосферного воздуха города являются РУП «Минский тракторный завод», филиалы РУП «Минскэнерго»: «ТЭЦ-3», «ТЭЦ-4», «Минские тепловые сети»; КУПП «Минскводоканал», РУП «Минский автомобильный завод», ОАО «Минский завод отопительного оборудования», ОАО «Минский завод строительных».

Оценка уровня загрязнения атмосферного воздуха, создаваемого выбросами стационарных источников за 2022 г. показала, что 36,8 % выделяющихся от стационарных источников загрязняющих веществ, выбрасывается без очистки; из поступивших на очистку 88,6 % улавливается на очистных сооружениях [4].

В структуре суммарных выбросов преобладают: оксид углерода (64,2 %), углеводороды (17,7 %), азот диоксид (9,5%) и твердые вещества (3,8%). При этом передвижные источники обеспечивают 91,8 % выбросов углерода оксида и 78,5% выбросов азота оксидов.

К основным вредным примесям можно отнести следующие: оксид углерода, сернистый ангидрид, серный ангидрид, сероводород и сероуглерод, оксиды азота, соединения фтора, соединения хлора.

Содержащиеся в атмосфере вредные вещества воздействуют на человеческий организм при контакте с поверхностью кожи или слизистой оболочкой. Загрязненный воздух раздражает большей частью дыхательные пути, вызывая бронхит, эмфизему, астму, трахеит. К раздражителям, вызывающими эти болезни, относятся SO₂ и SO₃, азотистые пары, HCl, HNO₃, H₂SO₄, H₂S, фосфор и его соединения.

Долевой вклад экологического неблагополучия в развитие патологии органов дыхательной системы составляет примерно от 40 до 60%. При этом экономические потери вследствие заболеваемости населения более чем на 50 % определяются болезнями органов дыхания.

Изучение роли и влияния загрязнения атмосферного воздуха на развитие заболеваний органов дыхания в сравнении с другими вредными факторами (курение, простуда, экстремальные климатические условия) позволило выявить преобладающее патогенное влияние именно окружающей среды на возникновение, течение и осложнение заболеваний дыхательной системы у подростков.

Из-за своих физиологических особенностей дети подвергаются более сильному, чем взрослые, воздействию загрязнения воздуха, поскольку они дышат в два раза быстрее и часто дышат ртом, вбирая в себя больший объем загрязняющих веществ, а также часто находятся ближе к земле, где накапливаются загрязняющие вещества. Дети более уязвимы к загрязнению воздуха, чем взрослые, поскольку их мозг, легкие и другие органы еще находятся в процессе формирования, поэтому механизмы защиты от воздействия токсичных загрязнителей работают у них не так, как у взрослых. Длительное воздействие токсичных загрязняющих веществ ведет к нарушению роста и развития их органов, влияет на развитие мозга в ранние годы жизни, что приводит к долгосрочным последствиям для физического и умственного развития детей.

Загрязняющие вещества, находящиеся в атмосфере, в первую очередь оказывают прямое действие, нарушая функцию внешнего дыхания. Известно, что в легких происходят три основных процесса: вентиляция альвеол, диффузия молекулярного кислорода и углекислого газа через альвеолокапиллярную мембрану и перфузия, строгая взаимосвязь которых и обеспечивает нормальный газовый состав крови. Химические соединения, находящиеся в атмосфере, могут приводить к нарушению одного из этих механизмов, снижению эффективности дыхания и развитию его недостаточности [3].

В силу того, органы дыхания находятся на границе раздела двух сред: внутренней среды организма и окружающей среды. Это и является главной причиной почему они более восприимчивы к неблагоприятному влиянию токсичных веществ, загрязняющих атмосферный воздух. Широкая распространенность болезней системы дыхания среди населения городов и территорий с неблагоприятной экологической обстановкой в большой мере связана с загрязнением окружающей среды.

Одними из значимых характеристик общественного здоровья населения являются медико-демографические показатели. Динамика данных показателей, которые являются важнейшими интегральными критериями, характеризующими здоровье населения и качество жизни, отражает особенности адаптации населения к новым социально-экономическим и изменяющимся экологическим условиям [4].

Важнейших показателей общественного развития является здоровье населения. Это представляет собой экономический, трудовой и культурный ресурс общества, отражающий социально-экономическое и гигиеническое состояние страны. В настоящее время установлена и отчетливо видна взаимосвязь между здоровьем населения и воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды (экологических и образа жизни), что проявляется в изменении показателей заболеваемости и смертности, отражающих уровень общественного развития [2].

Состав населения по возрасту является одним из основных факторов, определяющих демографическую динамику в ближайшие десятилетия, и тесно связан с процессами естественного размножения и миграции. В возрастной структуре населения г. Минска, так же как и во всей республике, произошли значительные изменения в пользу увеличения числа людей старшего возраста.

Старение населения является одним из наиболее важных медико-демографических процессов, влияющих на изменение структуры населения в современном мире. Этот процесс затрагивает каждого человека, экономику, социальную структуру общества и систему здравоохранения каждой страны. При этом темпы старения населения продолжают увеличиваться. Возрастная структура населения г. Минска в течение ряда лет характеризуется уменьшением доли детей и значительным увеличением числа лиц старше трудоспособного возраста.

Смертность традиционно считается ключевым показателем здоровья населения, и статистическое преимущество этого показателя заключается в его высокой достоверности и объективности. Вместе с рождаемостью смертность определяет характер и особенности демографического развития.

Среди всех причин смертности населения города Минска ведущими являются болезни системы кровообращения, на долю которых приходится более половины всех смертей (2022 г. – 55 %); онкологические заболевания (13 %); внешние причины (14 %); болезни органов пищеварения (4,0 %); болезни органов дыхания (4 %) (рис. 1).

Динамика интенсивных показателей смертности населения города по отдельным классам причин неоднозначна. За период 2022–2023 гг. отмечено снижение смертности от инфекционных и паразитарных болезней на 66,7%, болезней органов дыхания – на 77,7 % (рис. 2,3), болезней мочеполовой системы – на 54,8 %, врожденных аномалий – на 51,2%, внешних причин – на 66,6 %, по классу причин – симптомы, признаки, отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках – на 70,8 %. В то же время отмечается рост показателей смертности от болезней нервной системы (в 2,9 раз), болезней системы кровообращения (на 18,3 %).



Рисунок 1 – Заболеваемость населения города Минска за 2022 год



Рисунок 2 – Заболеваемость органов дыхания у населения по областям Республики Беларусь и в городе Минске за 2022 год

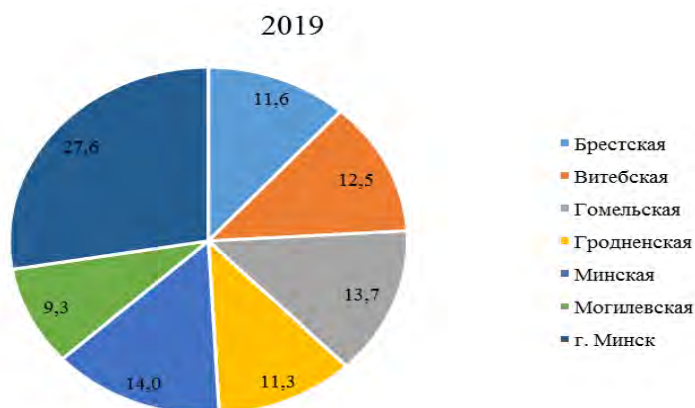


Рисунок 3 – Заболеваемость органов дыхания у населения по областям Республики Беларусь и в городе Минске за 2023 год

Таким образом установлено что в 2023 году отмечается снижение заболеваемости органов дыхания в городе Минске на 9,5 %.

Одно из мероприятий по совершенствованию профилактики заболеваемости органов дыхания у населения является санитарно-гигиенический мониторинг. Он представляет собой систему организационных, социальных, медицинских мероприятий, обеспечивающих непрерывное наблюдение, оценку прогноз состояния здоровья и окружающей среды.

В ходе изучения данных по теме научной работы, можно сделать вывод, что загрязненность атмосферного воздуха в г. Минске несмотря на то, что он относится к городам с высокой плотностью эмиссии загрязняющих веществ индекс загрязнения атмосферы - один из самых низких среди промышленных центров республики и находится в пределах нормы, не оказывая сильного влияния на развитие у населения заболеваний дыхательных путей. Также, радиационный показатель не превышает значений, которые могли бы пагубно сказаться на заболеваемости населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венско, В.А. Экологическая безопасность / В.А. Венско, Д.О. Казаков. – Минск : Издательский центр БГУ, 2014. – 41 с.
2. Гегерь, Э.В. Экологическая оценка влияния техногенных нагрузок окружающей среды на формирование биологических и медицинских показателей здоровья населения / Э.В. Гегерь. – Брянск, 2014. – 43 с.
3. Глазачева, вед. научный сотрудник РУП БелНИЦ «Экология», канд. хим. наук, Г.И. Состояние атмосферного воздуха г. Минска / Г.И. Глазачева, вед. научный сотрудник РУП БелНИЦ «Экология», канд. хим. наук, Т.А. Курлович, ст. научный сотрудник РУП БелНИЦ «Экология», И.А. Залыгина, зав. сектором РУП БелНИЦ «Экология» // Новости науки и технологии. – Т. 1, № 18. – С. 6-8
4. Грецул, А.Е. Экология и защита окружающей среды: сборник тезисов докладов Международной научно-практической конференции / А.Е. Грецул. – Минск : Издательский центр БГУ, 2014. – 144 с.

ЭКСПРЕССИЯ CD16 НА РЕЗИДЕНТНЫХ И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТКАХ У ПАЦИЕНТОВ С СИНОАЗАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

CD16 EXPRESSION ON RESIDENT AND CIRCULATING LYMPHOID CELLS IN PATIENTS WITH SINONASAL TUMOURS

**А. А. Страх¹, Д. Б. Нижегородова^{1,2}, Н. А. Морозова³,
М. И. Ванславе², М. М. Зафранская^{1,2}**

**A. A. Strakh¹, D. B. Nizheharodava^{1,2}, N. A. Marozava^{1,2},
M. I. Vanslau², M. M. Zafranskaya^{1,2}**

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь,
alenastrakh2003@gmail.com, kaf_immunal@iseu.by

²НИИ экспериментальной и клинической медицины Белорусского государственного медицинского университета, НИИ ЭКУМ БГМУ, Минск, Республика Беларусь

³Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова,
Минский район, а/г Лесной, Республика Беларусь

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

²Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

³N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk District, Republic of Belarus

В данном исследовании у пациентов с синоназальными опухолями обнаружена взаимосвязь экспрессии CD16⁺ (FCγR3) на резидентных и циркулирующих лимфоидных клетках, что указывает на вовлечение механизмов антителозависимой клеточной цитотоксичности в патогенезе опухолевого процесса, и может быть использовано как прогностический биомаркер вероятности малигнизации.

In this study, patients with sinonasal tumors the correlation of CD16⁺ (FCγR3) expression on resident and circulating lymphoid cells was found, which indicates the involvement of antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanisms in the pathogenesis of tumors process and can be used as a prognostic biomarker of malignancy probability.

Ключевые слова: синоназальные опухоли, антителозависимая клеточная цитотоксичность, CD16 рецептор, лимфоциты.

Keywords: sinonasal tumors, antibody-dependent cellular cytotoxicity, CD16 receptor, lymphocytes.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-184-187>

Введение. Синоназальные опухоли вследствие различных клинических проявлений, характера роста и отмечаемого потенциала агрессивности представляют собой серьезную медицинскую проблему, требующую внимания и дальнейших исследований. Опухоли синоназальной области представляют собой разнообразную группу опухолей, включающую как доброкачественные, так и злокачественные образования, поражающих полость носа, околоносовые пазухи, структуры передней и средней черепных ямок основания черепа [1]. К факторам,

способствующим возникновению злокачественных новообразований в синоназальной области, можно отнести различные хронические воспалительные процессы, наследственность, воздействие канцерогенов, вирусные инфекции, радиационное воздействие, профессиональные вредности и др. Воздействие данных триггеров может играть ключевую роль в развитии синоназальных опухолевых образований, среди которых полипозный риносинусит и инвертированная папиллома входят в группу наиболее часто диагностированных среди пациентов. Полипозный риносинусит и инвертированная папиллома, как наиболее часто диагностированное заболевание среди пациентов возрастной категории 50-60 лет, которые под воздействием данных триггеров склонны приводить к злокачественным новообразованиям.

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, сопровождающееся рецидивирующим ростом полипов и характеризующееся высокой распространенностью. Помимо изучения различных этиологических факторов, их взаимосвязи и роли в патогенезе носовых полипов, рассматривается ПРС и как иммунный процесс, в возникновении которого играет роль вялотекущее воспаление в полости носа и придаточных пазухах, приводящее к изменению антигенной структуры слизистой оболочки на фоне сниженной местной иммунологической реактивности организма [2].

Инвертированная папиллома (ИП) относится к доброкачественным опухолям и гистологически характеризуется инвагинацией покровного эпителия в подлежащую строму. Этиология инвертированной папилломы до сих пор неизвестна, но многочисленные исследования ключевым этиологическим и патогенетическим фактором, запускающим рост ИП, указывают вирус папилломы человека (ВПЧ) – 6-го, 11-го, 16-го и 18-го подтипов вируса [3].

Постановка диагноза и точная дифференциация между различными опухолями синоназальной области на ранних стадиях формирования может быть затруднительной только на основе анамнеза пациента, лабораторной и инструментальной диагностики. Таким образом, необходимо осуществлять диагностику на основании дополнительных гистологических и иммунологических исследований с учетом молекулярных механизмов развития опухолей. Одним из активно изучаемых направлений в иммунологических исследованиях является дифференциальная диагностика новообразований синоназальной области, а именно, оценка экспрессии CD16 рецепторов на субпопуляциях лимфоидных клеток.

Низкоаффинные рецепторы Fc-фрагментов иммуноглобулинов G III типа (CD16, FCγR3) кодируются у человека двумя генами: FCGR3A и FCGR3B. Экспрессия белка CD16A (FCγR3A) характерна для натуральных киллеров. Дополнительно CD16A обнаруживается на мембране моноцитов, тканеспецифичных макрофагов, γδТ-лимфоцитов и дендритных клеток. Белок CD16B (FCγR3B) является молекулярным маркером нейтрофилов. Наличие CD16A на Т- и γδТ-лимфоцитах позволяет данным клеткам распознавать опухолевые клетки без МНС I, в отличие от Т-киллеров, и осуществлять антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) из-за наличия на их мембране Fc-рецептора. Оценка экспрессии мембранных молекул CD16 используется для определения популяционного состава клеток периферической крови и их функционального состояния при различных, в том числе онкологических заболеваниях [4].

Целью исследования явилась оценка экспрессии CD16 рецептора на субпопуляциях лимфоидных клеток в периферической крови и опухолевой ткани, а также определение корреляции экспрессии CD16 между резидентными и циркулирующими лимфоидными клетками у пациентов с синоназальными опухолями.

Материалы и методы. Материалом для исследования явились периферическая венозная кровь и биопсийный материал, полученные у пациентов с полипозным риносинуситом (n=16) и инвертированной папилломой (n = 14). Группа сравнения включала пациентов со злокачественными новообразованиями полости носа и околоносовых пазух (n = 13). Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1. Диагнозы подтверждены морфологическим исследованием биопсийного материала.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Исследуемая группа	Количество, n	Пол, М/Ж	Возраст, года
Пациенты с полипозным риносинуситом	16	9/7	54,0 [45,0÷63,5]
Пациенты с инвертированной папилломой	14	9/5	53,5 [40,0÷69,0]
Пациенты со злокачественными опухолями полости носа	13	9/4	55,0 [45,0÷61,0]

Примечание: указаны медианы и процентиля (25%; 75%).

Выделение опухоль-ассоциированных лимфоидных клеток из опухолевой ткани проводили с помощью набора реагентов для первичной диссоциации опухолевых тканей Tumor Dissociation Kit, (Miltenyi Biotec, Германия). Образцы опухолевой ткани измельчали на фрагменты и инкубировали в течение 1 ч: фрагменты ткани помещали в пробирку для диссоциации объемом 25 мл, содержащую смесь ферментов (100 мкл фермента H, 50 мкл фермента R и 12,5 мкл фермента А на 1 г ткани), и диссоциировали на клеточном диссоциаторе GentleMACS™

Dissociator (Германия). Затем супернатант переносили в другую пробирку и пропускали через стерильный фильтр диаметром 10 мкм и промывали 10 мл физиологического раствора с последующим центрифугированием при 1500 об/мин в течение 10 мин.

Для выделения мононуклеаров из периферической крови осуществляли разделение клеток на градиенте плотности фиколла-верографина. Периферическую кровь разводили в физиологическом растворе в соотношении 2:1, центрифугировали в течение 30 мин при 1500 об/мин на градиенте плотности ROTISep-1077 (Германия). К полученной суспензии мононуклеарных клеток добавляли отмывающий фосфатно-буферный раствор (10 мл). Клеточную суспензию подвергали 2-кратному отмыванию, для получения прозрачного супернатанта при последнем отмывании. Иммунофенотипирование мононуклеарной фракции периферической крови и опухолевых ассоциированных лимфоидных клеток опухолевой ткани осуществляли методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора моноклональных антител к соответствующим антигенам и проточного цитометра Cytotflex (Beckman Coulter, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0. Статистически значимые различия определяли при уровне $p < 0,05$. Для описательной статистики исследуемых групп использовали показатели медианы, нижнего и верхнего процентилей ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Сравнение групп и определение статистически значимых различий осуществляли непараметрическим U-критерием Манна-Уитни для независимых переменных. Корреляционный анализ выполняли по Спирмену.

Результаты и обсуждение. В ходе данного исследования проведен анализ субпопуляций лимфоидных клеток в периферической крови и опухолевой ткани пациентов с синоназальными опухолями (таблица 2).

Таблица 2

Характеристика субпопуляций лимфоидных клеток, экспрессирующих CD16 рецептор, в исследуемых группах, %, Me (25÷75%)

Субпопуляции лимфоидных клеток	Исследуемая группа						p
	Пациенты с полипозным риносинуситом		Пациенты с инвертированной папилломой		Пациенты со злокачественными опухолями		
	Периферическая кровь	Опухолевая ткань	Периферическая кровь	Опухолевая ткань	Периферическая кровь	Опухолевая ткань	
	1	2	3	4	5	6	
Т-клетки (CD3+16+), %	6,9 (3,8 ÷14,5)	3,0 (1,03÷5,8)	5,9 (0,36÷8,2)	1,6 (0,7÷7,8)	3,5 (1,9÷5,8)	1,7 (0,7÷2,8)	p₁₋₅=0.05 p ₁₋₃ =0,1 p ₂₋₆ =0.35 p ₂₋₄ =0.61
НК-клетки (CD56+16+), %	74,5 (63.6÷82.3)	39,2 (31,3÷58,7)	77,0 (71,1÷82,1)	27,0 (21,2÷49,7)	84,8 (64,8÷88,2)	20,7 (11,2÷48,3)	p ₁₋₅ =0.42 p₂₋₄=0.05 p₂₋₆=0.02
γδT-клетки (CD3+γδTCR CD16+), %	37,0 (13.6÷53.9)	12,1 (9,1÷16,5)	15,2 (8,8÷35,1)	25,3 (9,6÷34,0)	11,5 (4,6÷42,8)	15,4 (2,7÷21,9)	p₁₋₅=0.04 p ₁₋₃ =0.15 p ₂₋₄ =0.23 p ₄₋₆ =0.17

Примечание: p – уровень статистически значимых различий

Исходя из данных табл.2, у пациентов со злокачественными новообразованиями установлено уменьшение количества Т- и $\gamma\delta$ Т-клеток, экспрессирующих CD16, в периферической крови относительно пациентов с полипозным риносинуситом ($p < 0,05$), при отсутствии статистически значимых изменений в опухолевой ткани. Увеличение количества Т- и $\gamma\delta$ Т-клеток в периферической крови может быть связано со слабым проникновением Т-клеток в плотную ткань новообразований. Тем самым предполагая, о недопущении интравазации опухолевых клеток с их дальнейшей малигнизацией в других органах, путем распознавания их Т-клетками с CD16+ и запуском механизма антителозависимой клеточной цитотоксичности, которая снижается под воздействием ингибирующих рецепторов в микроокружении опухоли, приводя к истощению Т-клеток [5]. В биопсийном материале опухолевой ткани установлено статистически значимое снижение количества НК-клеток у пациентов со злокачественными новообразованиями относительно пациентов с полипозным риносинуситом.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции (R) между показателями экспрессии CD16+ на субпопуляциях лимфоидных клеток в периферической крови и опухолевой ткани между группами пациентов с синоназальными опухолями

Параметр	Т-клетки (CD3+16+)	НК-клетки (CD56+16+)	γδТ-клетки (CD3+γδTCR+CD16+)
ПРС и ЗНО	0,39*	0,26	0,09
ПРС и ИП	0,43*	0,2	-0,06
ИП и ЗНО	0,49*	0,36	0,1
ПРС, ИП и ЗНО	0,44*	0,26	0,24

Примечание: * $p < 0,05$

Коэффициенты корреляции между показателями экспрессии CD16+ на субпопуляциях лимфоидных клеток в периферической крови и опухолевой ткани между группами пациентов с синоназальными опухолями представлены в таблице 3. Показатель экспрессии CD16+ на Т-клетках в периферической крови у пациентов из групп с ИП и ЗНО коррелировал с показателем в опухолевой ткани, и составил 0,49 при уровне значимости (р) меньше 0,05, отражая умеренную положительную корреляционную связь. Данная сила корреляционной связи между показателями экспрессии CD16+ на Т-клетках в периферической крови и в опухолевой ткани отмечена у пациентов из групп с ПРС и ИП, коэффициент корреляции (R) составил 0,43 при уровне значимости (р) меньше 0,05. У пациентов с ПРС и ЗНО коэффициент корреляции составил $R=0,39$ при уровне значимости (р) меньше 0,05. Корреляционная связь между показателем экспрессии CD16+ на Т-клетках в периферической крови и тем же показателем на Т-клетках в опухолевой ткани является слабой положительной, по сравнению с показателем экспрессии CD16+ на Т-клетках между пациентами с ИП и ЗНО, ПРС и ИП.

Объединив значения показателей экспрессии CD16+ по всем группам, статистически значим ($p < 0,05$) считался один результат. Коэффициент корреляции (R) составил 0,44, что доказывает умеренную положительную корреляционную связь между экспрессией CD16+ на Т-клетках в периферической крови и опухолевой ткани.

Заключение. У пациентов со злокачественными опухолями полости носа выявлено статистически значимое снижение количества мукозальных натуральных киллерных клеток, экспрессирующих рецептор CD16, опосредующий развитие антителозависимой клеточной цитотоксичности по отношению к трансформированным клеткам. Кроме того, установлено снижение экспрессии CD16+ на Т- и γδТ-клетках в периферической крови у пациентов со злокачественными новообразованиями в сравнении с пациентами с полипозным риносинуситом и инвертированной папилломой. Выявлена положительная корреляционная связь показателя экспрессии CD16+ между резидентными и циркулирующими Т-клетками у пациентов с синоназальными опухолями, что свидетельствует о вовлеченности лимфоцитов с экспрессией CD3+16+ в механизмы противоопухолевого иммунитета посредством АЗКЦ. Результаты свидетельствуют о потенциальной возможности использования показателя экспрессии CD16+ на циркулирующих Т-клетках в качестве прогностического биомаркера малигнизации синоназальных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sinonasal tumors: a clinicopathologic update of selected tumors / Pieter J. Slootweg [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2013. – № 270. – P. 5-20.
2. Верещагин, М.Ю. Полипозный риносинусит / М.Ю. Верещагин, А.У. Минкин // Экология человека. – 2012. – . – № 8. – С. 54-58.
3. Сапова, К. И. Инвертированная папиллома синоназальной локализации: современные представления об этиологии, патогенезе, классификации и клинических проявлениях / К. И. Сапова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2017. – № 4. – С. 82–87.
4. Уровень мРНК CD16A и CD16B как потенциальный иммунологический маркер при колоректальном раке / Н.В. Красногорова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 1, № 18. – С. 220-227.
5. LANIER, LEWIS L. Functional properties of a unique subset of cytotoxic CD3+ T lymphocytes that express Fc receptors for IgG (CD16/Leu-11 antigen) / LEWIS L. LANIER, THOMAS J. KIPPS, JOSEPH H. PHILLIPS // J Exp Med. – 1985. – . – V. 6, № 162. – P. 2089-2106 .

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В ПЕРИОД 1996–2022 гг. EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF VIRAL HEPATITIS IN THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS IN THE PERIOD 1996–2022

К. А. Ковалёва¹, В. С. Высоцкая², Н. Д. Коломиец³
K. A. Kovalova¹, V. S. Vysotskaya², N. D. Kolomiets³

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
kovale123va@gmail.com

²Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск, Республика Беларусь

³Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

²State Institution «Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health» RCHEandPH of Ministry of Health of the Republic of Belarus.

³Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University

Актуальность темы определяется тем, что в настоящее время вирусные гепатиты являются глобальной проблемой здравоохранения практически во всех странах мира. В данной работе проанализирована заболеваемость гепатитом В и С среди населения Республики Беларусь в период с 1996–2022 гг. Была выявлена выраженная тенденция снижения заболеваемости гепатитом В, что свидетельствует о влиянии вакцинации на эпидемический процесс этой инфекции.

The relevance of the topic is determined by the fact that viral hepatitis is currently a global health problem in almost all countries of the world. This paper analyzes the incidence of hepatitis B and C among the population of the Republic of Belarus in the period from 1996 to 2022.. There was a pronounced tendency to reduce the incidence of hepatitis B, which indicates the effect of vaccination on the epidemic process of this infection.

Ключевые слова: гепатит В, гепатит С, заболеваемость, эпидемический процесс. вакцинация.

Keywords: hepatitis B, hepatitis C, morbidity, epidemic process. vaccination.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-188-190>

Гепатиты, вызываемые вирусами HBV и HCV, являются антропонозными инфекциями с заражением через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. Они относятся к числу повсеместно распространенных болезней и занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека, особенно в уязвимых группах населения. Эти заболевания имеют сходные механизмы и пути передачи и поэтому рассматриваются как парентеральные инфекции. Они характеризуются тяжелым клиническим течением, являясь частой причиной хронического гепатита, цирроза и первичного рака печен, поэтому сохраняют позицию глобальной проблемы здравоохранения практически во всех странах мира. По оценкам ВОЗ, в мире насчитывается не менее 296 млн человек, живущих с хроническим гепатитом В (ХГВ) и 58 млн человек, с хроническим гепатитом С (ХГС) [1, 2, 3].

Источниками вирусной инфекции являются лица больные острой или хронической формой заболевания. Вирусы HBV и HCV передаются естественно и искусственно (артифициально). К естественным условиям передачи относят контактный-гемоконтактный и вертикальный пути передачи без участия абиогенных объектов (например, незащищенные сексуальные контакты, рождение ребенка инфицированной матерью, совместное проживание с инфицированным – бытовые контакты). При артифициальной передаче заражение происходит всегда при прямом участии искусственно созданных человеком абиогенных объектов окружающей среды, играющих роль вторичных факторов передачи инфекций (например, инвазивные медицинские и немедицинские манипуляции, трансплантация и переливание крови, проведенные с нарушением правил профилактики инфекций и инфекционного контроля). Из-за многообразия механизмов, путей и факторов передачи, а также продолжительного инкубационного периода: для ГВ – 60–150 дней (в среднем 90 дней) и ГС – 14–120 дней (в среднем 40 дней) определить источник инфекции не всегда представляется возможным, поэтому с без принятия специальных мер повлиять на дальнейшее распространение гепатитов не представляется возможным [2, 3].

Учитывая беспрецедентное распространение вирусных гепатитов и их влияние на социально-экономические характеристики в мире, ВОЗ построила амбициозные планы и разработала глобальную стратегию по снижению смертности на 65% и излечиванию как минимум 80 % инфицированных людей, что позволит спасти около 7 миллионов жизней. Сегодня реально существуют вакцины и лекарства для борьбы с гепатитом. В этих условиях, на национальном уровне, каждая страна должна определить и охарактеризовать имеющуюся ситуацию, разработать, внедрить и мониторировать действенность специфических и неспецифических мер профилактики по распространению гепатитов, вызванных HBV и HCV [1].

Цель работы: дать характеристику течения эпидемического процесса вирусных гепатитов, вызванных HBV и HCV, среди населения Республики Беларусь в период с 1996–2022 гг.

Материалы и методы. Проведено описательное сплошное исследование методом ретроспективного анализа случаев ГВ и ГС в Республике Беларусь. Ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование включало оценку динамики показателей в целом за анализируемый период, а также по каждой нозологической форме. Обработку полученных данных проводили с применением пакета статистических программ Excel 2010.

Результаты и обсуждение. На основании данных о числе случаев инфекционной заболеваемости населения по Республике Беларусь был проведен ретроспективный анализ заболеваемости ГС и ГВ в период 1996–2022 гг.

В Республике Беларусь регистрируются: острый гепатит С (ОГС – с 1996 г.), носительство вируса ГС (ВГС – с 1996 г.) и хронический гепатит С (ХГС – с 2002 г.). С начала регистрации случаев ГС произошли изменения в уровне и динамике заболеваемости.

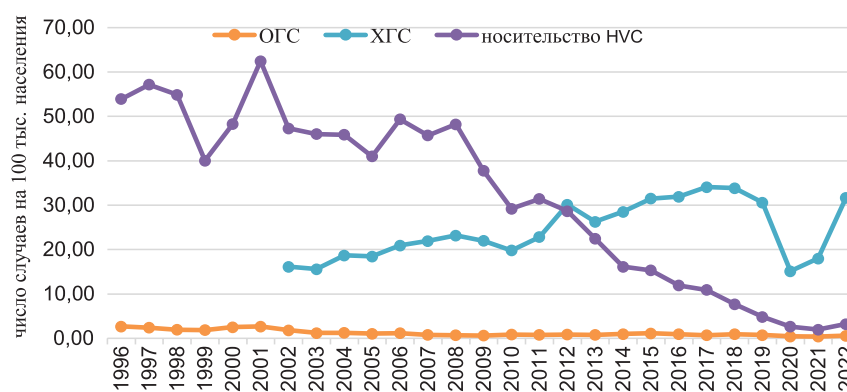


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости различными формами гепатитом С среди населения за период 1996–2022 гг.

За 27-летний период эпидемиологического наблюдения заболеваемость ОГС снизилась в 4,5 раза – с 2,68 на 100 тыс. населения в 1996 г. до 0,6 – в 2022 г. с формированием умеренной тенденции. Средний темп снижения составляет 3,2 % ($p \leq 0,05$).

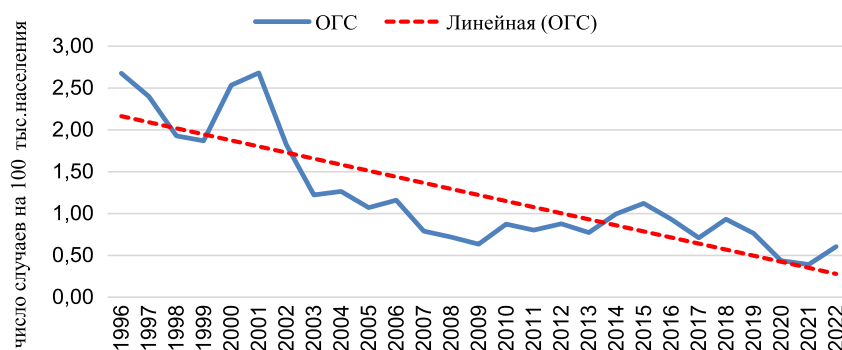


Рисунок 2 – Заболеваемость ОГС и тенденция динамики заболеваемости 1996–2022 гг.

Заболеваемость ХГС интенсивно возрастала в период с 2002 г. по 2019 г. Она увеличилась с 16,16 на 100 тыс. населения до 30,61 на 100 тыс. населения. Затем снизилась до 18,01 на 100 тыс. населения в 2021 г. В 2022 году показатель заболеваемости вырос в 1,8 раз. Выявлена умеренная тенденция к снижению регистрации случаев носительства ГС с темпом – 3,8 %.

Изучение сведений статистики о регистрации разных нозологических форм ГВ говорит о заметном воздействии вакцинации на эпидемический процесс этой инфекции. С начала вакцинопрофилактики некоторых групп жителей отмечено уменьшение количества случаев ОГВ.

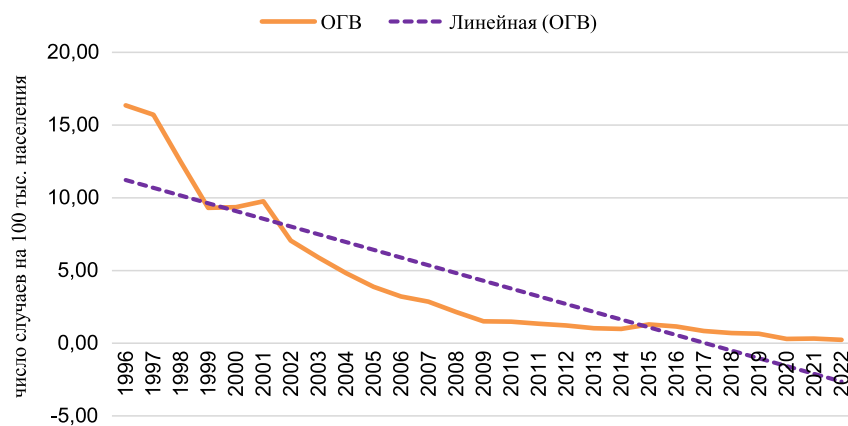


Рисунок 2 – Заболеваемость ОГВ и тенденция динамики заболеваемости 1996-2022 гг.

Заболеваемость ОГВ снизилась в 71 раз – с 16,35 на 100 тыс. населения в 1996 г. до 0,23 – в 2022 г. с формированием выраженной тенденцией снижения с темпом – 6,6%.

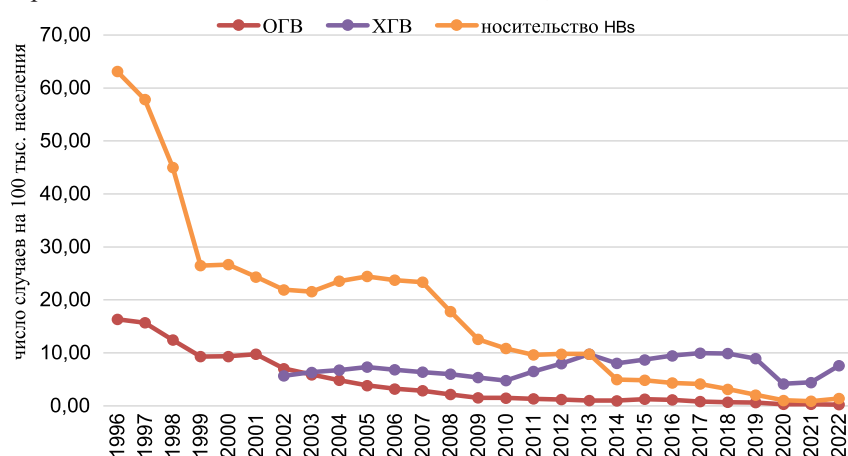


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости различными формами гепатитом В среди населения за период 1996-2022 гг.

В 2021 г. в Республике Беларусь зарегистрирован минимальный уровень носительства HBsAg 0,89 на 100 тыс. населения. Наблюдается выраженная тенденция к снижению регистрации случаев носительства HBs с темпом – 5,5 %. На графике можно заметить, что для ХГВ в 2010 г. показатель заболеваемости составил 4,79 на 100 тыс. населения, однако с 2011 г. он стремительно стал возрастать. Самый высокий уровень заболеваемости был в 2017–2018 гг. 9,86 и 9,96 на 100 тыс. населения, что в 2,39 раза выше самого минимального показателя, который был отмечен в 2020 г. и составил 4,17 на 100 тыс. населения. Наблюдается стабильная динамика заболеваемости ХГВ среди населения Республики Беларусь.

В 2022 г. число заболевших составило 694 человек, а показатель заболеваемости 7.6 на 100 тыс. населения ($p \leq 0,05$).

Заключение. Динамика заболеваемости вирусными гепатитами в Республике Беларусь имеет тенденцию к умеренному снижению. Заболеваемость ОГС снизилась в 4,5 в период 1996-2022 гг. Самый высокий уровень заболеваемости ХГВ был в 2017-2018 гг., а минимальный показатель наблюдался в 2020 г. Выраженная тенденция снижения числа случаев ОГВ отмечаемая с 1997 года, свидетельствует о положительном влиянии вакцинации против гепатита В, включенной в Национальный календарь профилактических прививок в 2000 году, на эпидемический процесс этой инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Hepatitis Day 2023 - One life, One liver [Электронный ресурс] / WHO, 18 July 2023 - Режим доступа: <https://www.who.int/campaigns/world-hepatitis-day> (Дата обращения: 03.02.2024 г.)
2. Hepatitis B. Key facts [Электронный ресурс] / WHO.- Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (Дата обращения: 17.02.2024 г.)
3. Hepatitis B in the WHO European Region. Fact sheet | July 2022 [Электронный ресурс] / WHO.- Режим доступа: <https://www.who.int/europe/publications/m/item/factsheet---hepatitis-b-in-the-who-european-region> (Дата обращения: 17.02.2024 г.).

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ

STUDY OF THE IMMUNOMODULATORY EFFECT OF DIMETHYL SULFOXIDE ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS

С. Д. Чадович^{1,2}, Я. И. Мельникова^{1,2}

S. Chadovich^{1,2}, Y. Melnikova^{1,2}

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
cadovicsnezana3@gmail.com

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

Изучено иммуномодулирующее действие диметилсульфоксида на функциональную активность нейтрофилов и доказано положительное действие низких концентраций ДМСО на эффективность фагоцитоза как на начальной стадии (первые 20 минут), так и на стадии полноценного развития фагоцитарной реакции (60 минут). В экспериментах с использованием грамположительной бактерии *St. aureus*, грамотрицательной бактерии *E.coli* и дрожжеподобного микроскопического гриба *C. albicans* установлено, что предварительная инкубация нейтрофилов периферической крови человека с ДМСО приводит к стимуляции их фагоцитарной и поглотительной активности, с максимумом активации при концентрации ДМСО равной 5 и 8 %.

The immunomodelling effect of dimethyl sulfoxide on the functional activity of neutrophils was studied and the positive effect of low concentrations of DMSO on the efficiency of phagocytosis was proved both at the initial stage (first 20 minutes) and at the stage of full development of the phagocytic reaction (60 minutes). In experiments using Gram-positive bacterium *St. aureus*, Gram-negative bacterium *E.coli* and yeast-like microscopic fungus *C. albicans* it was found that pre-incubation of human peripheral blood neutrophils with DMSO leads to stimulation of their phagocytic and absorptive activity, with maximum activation at DMSO concentration equal to 5 and 8 %.

Ключевые слова: диметилсульфоксид, нейтрофил, рецепторный аппарат нейтрофилов, функциональная активность нейтрофилов.

Keywords: dimethyl sulfoxide, neutrophil, neutrophil receptor apparatus, functional activity of neutrophils.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-191-194>

Учитывая значительное содержание НФ в периферической крови и ферментативную специализацию этих клеток с их эффекторной активностью, можно считать, что основной клеткой, в начальные сроки реагирующей на любой патологический процесс, является нейтрофил. В норме большинство НГ крови находятся в состоянии покоя, а способность этих клеток к стимуляции тех или иных систем отражает их «готовность» к осуществлению главных функций, а именно к поглощению и перевариванию, которые, в дальнейшем обеспечивают антигенпредставляющие и иммунорегуляторные функции в защите организма при патологии [1].

НФ периферической крови человека имеют сложную рецепторную структуру. Наиболее значимыми рецепторами человека являются Toll-подобные рецепторы, рецепторы-мусорщики, рецепторные лектины С-типа, Fc-рецепторы.

НФ, активированный ДМСО, значительно быстрее осуществляет все процессы, связанные с рецепторным распознаванием патоген-ассоциированных паттернов, значительно облегчаются процессы кластеризации рецепторов, активации цитоскелета при образовании псевдоподий и образовании фагосом, а также запуска механизмов «дыхательного взрыва» и внутриклеточного киллинга патогена [3].

ДМСО способен оказывать ингибирующий эффект на различные виды бактерий и вирусов тремя способами в зависимости от продолжительности болезни. На ранних этапах заболевания димексид замедляет сборку вируса. Второй способ основан на снижении транскрипции генов кодирующих белки, которые формируют вирион. Но главное ценное свойство димексида - растворять протеиновую оболочку вируса, делая незащищенным его ядро, вследствие чего вирус становится более чувствительным к лекарственным препаратам [].

Целью данной работы было изучение иммуномодулирующего действия диметилсульфоксида на функциональную активность полиморфноядерных гранулоцитов периферической крови человека.

Материалы и методы исследования. Для проведения экспериментов были использованы НФ, выделенные из венозной крови двадцати здоровых доноров, подвергнутые инкубации с 5, 8 и 11 % ДМСО. Далее к клеточному осадку добавляли суспензию предварительно опсонизированных пуловой донорской сывороткой клеток

Candida albicans, *Escherichia coli* или *Staphylococcus aureus* и инкубировали 20 (незавершённый фагоцитоз) или 40 (завершённый) минут в термостате при 37°C. После этого клетки осаждали центрифугированием, из осадка готовили мазки и окрашивали по методу Романовского-Гимзы. Определение фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа проводили с использованием стандартной методики при условии подсчета не менее 100 лейкоцитарных клеток.

Результаты и обсуждение. При проведении экспериментов интактные или ДМСО-обработанные НФ использовались для постановки реакции фагоцитоза по стандартной методике: к клеточному осадку добавляли суспензию предварительно опсонизированных пуловой донорской сывороткой клеток *E. coli*, инкубировали (20 мин, 37°C), центрифугировали (15 мин, 2000 об/мин), из осадка готовили мазки и окрашивали по методу Романовского-Гимзы. Результаты оценивали микроскопически, определяли ФП и ФЧ по стандартной методике (подсчитывалось не менее 100 лейкоцитов). В качестве контроля использовали интактные НФ.

Как видно из представленных результатов экспериментов 20-минутного фагоцитоза (рис. 1).

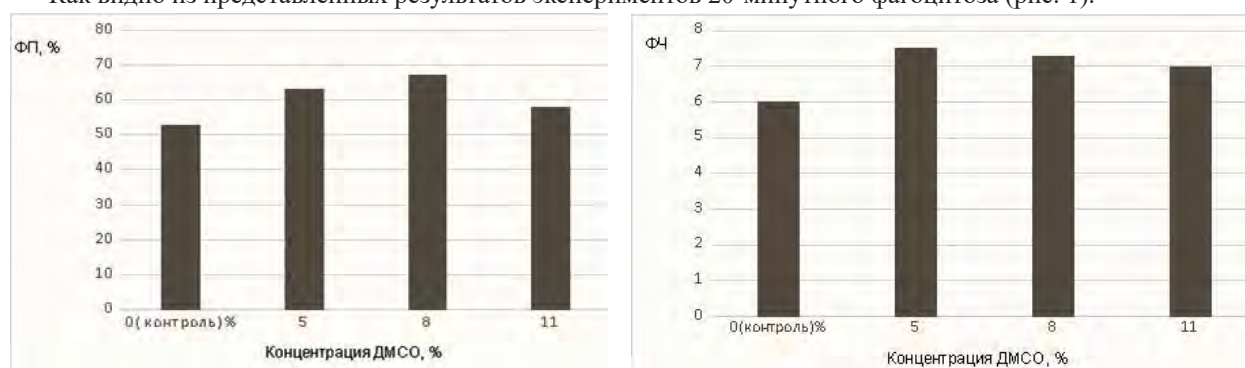


Рисунок 1 – Изменение фагоцитарного показателя и поглотительной способности (ФЧ) интактных и прединкубированных с различными концентрациями ДМСО НФ после 20 минут инкубации с *Escherichia coli*

Фагоцитарная активность гранулоцитов, прединкубированных с 5, 8 и 11 ДМСО, на 10-30 % превышает значения этого показателя для контрольной пробы. При этом следует отметить, что наибольшее значение ФП регистрируется для НФ, предварительно инкубированных с 8% ДМСО.

Изменения поглотительной способности ДМСО-прединкубированных нейтрофилов имеют другую тенденцию и характеризуются значительным возрастанием ФЧ почти на 2 единицы у нейтрофилов, прединкубированных с 5% ДМСО с последующим некоторым снижением способности изучаемых нейтрофилов поглотить *E. coli* (рис. 2)

При оценке фагоцитарной активности интактных и ДМСО-прединкубированных нейтрофилов через 60 минут после начала фагоцитоза наблюдается увеличение показателя ФП на 10, 15 и 20% от значений контроля для клеток, предварительно прединкубированных с 5, 8 и 11% ДМСО соответственно (рис.2)

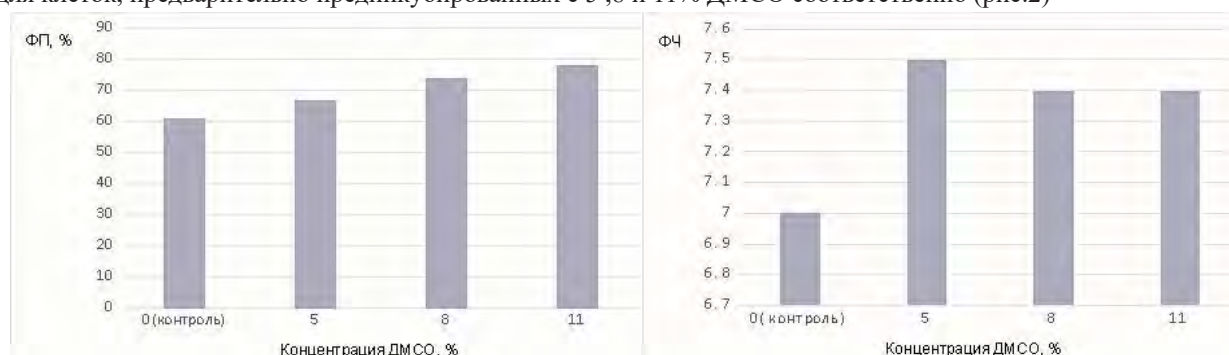


Рисунок 2 – Изменение фагоцитарного показателя и поглотительной способности (ФЧ) интактных и прединкубированных с различными концентрациями ДМСО НФ после 40 минут инкубации с *Escherichia coli*

Поглотительная способность (ФЧ) при 60 минутном фагоцитозе также имеет тенденцию к увеличению, с максимальным значением у нейтрофилов, инкубированных с 5% ДМСО. При этом активирующий эффект сохранялся и для клеток, предварительно инкубированных с 8 и 11 % ДМСО.

Начальный этап процесса поглощения *St. aureus*, регистрируемый в течение первых 20 минут инкубации, характеризовался увеличением на 20% фагоцитарной активности нейтрофилов, прединкубированных с 5 и 8 % ДМСО, что соответствовало аналогичной динамике данного процесса при использовании в экспериментах *E. coli* и на всего на 5% увеличивался фагоцитарный показатель у нейтрофилов с 11% ДМСО (рис.3).

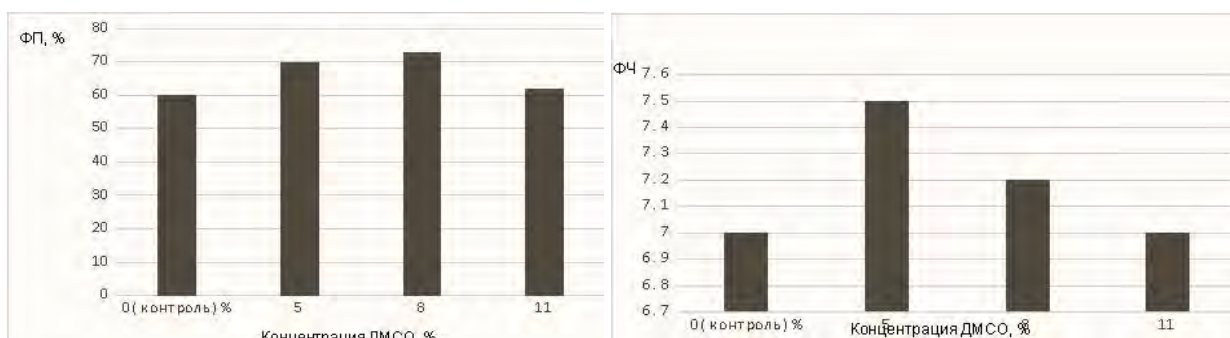


Рисунок 3 – Изменение фагоцитарного показателя и поглотительной способности (ФЧ) интактных и прединкубированных с различными концентрациями ДМСО НФ после 20 минут инкубации с *St. aureus*

При этом наблюдалось лишь незначительное – на 5-10 % от контрольного – увеличение поглотительной способности нейтрофилов, прединкубированных с 5 и 8 % ДМСО, а у клеток, прединкубированных с 11 % ДМСО, поглотительная способность практически не изменилась по сравнению с контролем.

Оценивая завершённый фагоцитоз, можно отметить увеличение ФП на 5, 10 и 15% от контрольного для клеток, предварительно прединкубированных с 5, 8 и 11% ДМСО соответственно (рис.4).

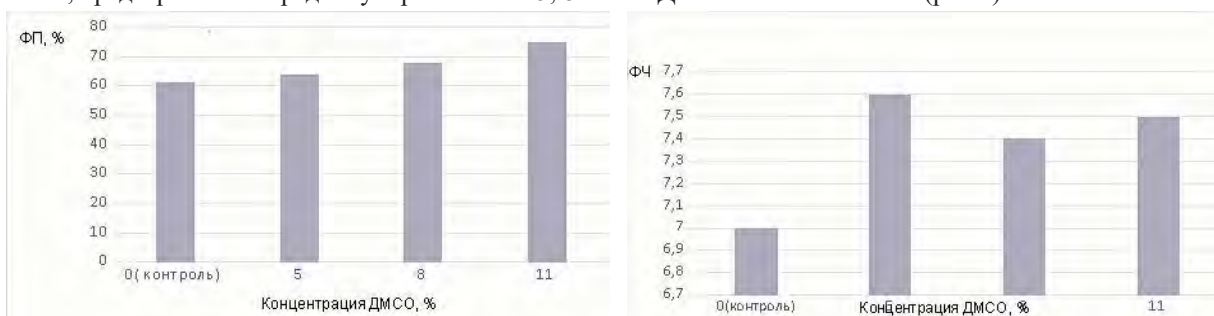


Рисунок 4 – Изменение фагоцитарного показателя и поглотительной способности (ФЧ) интактных и прединкубированных с различными концентрациями ДМСО НФ после 60 минут инкубации с *St. aureus*

Поглотительная способность тоже увеличивается и составляет по отношению к ФЧ интактных нейтрофилов – 20 % для нейтрофилов, обработанных 5 % ДМСО, 10 % для нейтрофилов с 8 % ДМСО и 15 % для нейтрофилов с 11 % ДМСО.

Начальный этап процесса поглощения *C. albicans*, регистрируемый в течение первых 20 минут инкубации, характеризовался увеличением на 10–20 % фагоцитарной активности нейтрофилов, прединкубированных с 5 и 8 % ДМСО (рис. 5).

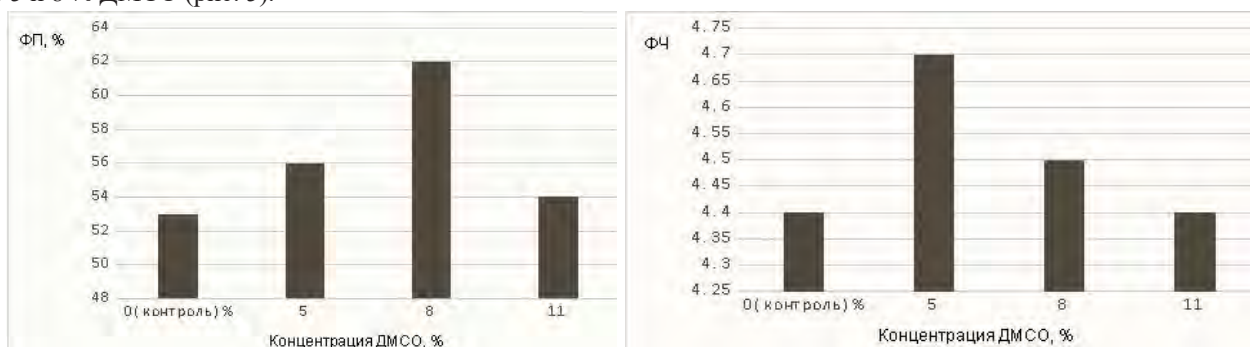


Рисунок 5 – Изменение фагоцитарного показателя и поглотительной способности (ФЧ) интактных и прединкубированных с различными концентрациями ДМСО НФ после 20 минут инкубации с *C. albicans*

Но при этом наблюдалось незначительное – на 5–10 % от контрольных значений- увеличение фагоцитарного числа нейтрофилов, прединкубированных с 5 и 8 % ДМСО, а у клеток, прединкубированных с 11 % ДМСО, поглотительная способность практически не изменялась по сравнению с контролем.

Фагоцитарная активность нейтрофилов после 60 минут инкубации с *C. albicans* увеличивалась на 10–15 % для клеток, прединкубированных с 5 и 11% ДМСО (рис.6).

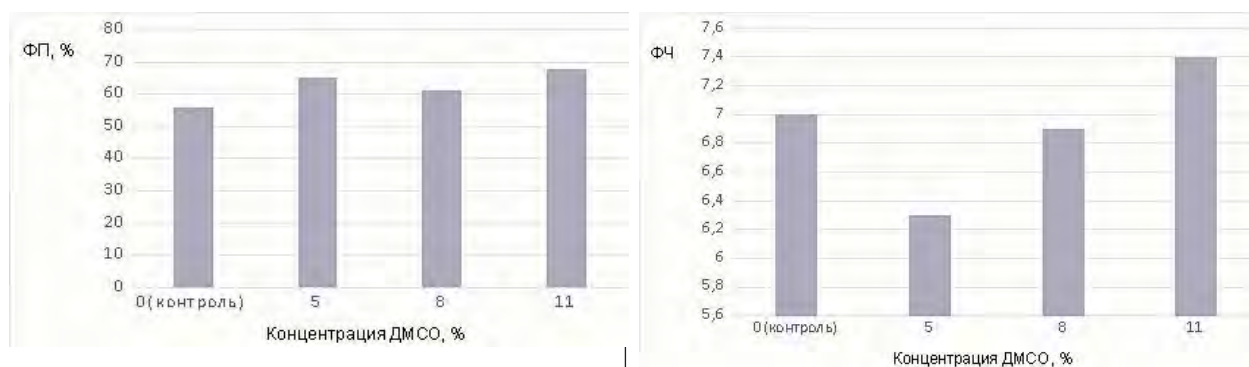


Рисунок 6 – Изменение фагоцитарного показателя и поглотительной способности (ФЧ) интактных и прединкубированных с различными концентрациями ДМСО НФ после 60 минут инкубации с *C. albicans*

В динамике изменения фагоцитарного числа прединкубированных с ДМСО нейтрофилов при инкубации в течение 60 минут с *C. albicans* наблюдалось некоторое снижение поглотительной способности для 5%-ДМСО-индуцированных нейтрофилов, с последующим увеличением этого показателя на 20-25 % для 8 и 11% ДМСО-индуцированных клеток.

По результатам проведенного исследования и в соответствии с современными данными научной литературы по данной теме, можно сделать вывод о том, что изучение иммуномодулирующего действия диметилсульфоксида, приводящего к повышению активности полиморфноядерных гранулоцитов, может позволить в будущем не только расширить спектр и повысить эффективность его применения, но и создавать на его основе новые фармакологические средства, направленно регулирующие иммунную функцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Levy, O. Therapeutic potential / O. Levy. – Expert Opinion on Investigational Drugs, 2018. – 159–167 p.
2. Мельникова, Я. И. Сочетанное воздействие пониженных температур и ДМСО на физиологическую активность нейтрофилов / Я. И. Мельникова – Минск : Сахаровские чтения 2015 года: Экологические проблемы XXI века, 2015. – 136 с.
3. Цыганкова, А. С. Диметилсульфоксид и его применение в медицине / А. С. Цыганкова – Курск: Курс. гос. ун-т, 2022. – 125 с.

РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И ДРУГИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ У НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО ОТ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС

RISK OF DEVELOPMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS AND OTHER CHANGES IN THE BODY IN THE POPULATION AFFECTED BY THE CHERNOBYL NPP DISASTER

А. Н. Сухан, Д. А. Яцкевич, С. Н. Чигирь
A. N. Sukhan, D. A. Yatskevich, S. N. Chigir

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
 г. Минск, Республика Беларусь
 suhananna41@gmail.com

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
 Minsk, Republic of Belarus

Объект исследования: население, пострадавшее от аварии на ЧАЭС, относящееся к 1-4-й группам первичного учета. Было проведено исследование случаев злокачественных новообразований крови (МКБ10: C90-96) за период 1986–2020 гг. Рассчитаны и проанализированы показатели стандартизованного соотношения заболеваемости. Анализ показателей стандартизованного соотношения заболеваемости показал значимо высокий риск развития множественной миеломы и злокачественных плазмоклеточных новообразований, лимфолейкоза и миелолейкоза (у мужчин) в группе ликвидаторов. В ГПУ 4 отмечается достоверно высокий риск развития лимфолейкоза и миелолейкоза (у мужчин).

Object of study: the population affected by the Chernobyl accident, belonging to the 1st-4th groups of primary registration. A study was conducted of cases of malignant neoplasms of the blood (ICD10: C90-96) for the period 1986–2020. Standardized incidence ratio indicators were calculated and analyzed. Analysis of standardized incidence ratio indicators showed a significantly high risk of developing multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms, lymphocytic leukemia and myeloid leukemia (in men) in the group of liquidators. In GPU 4, there is a significantly high risk of developing lymphocytic leukemia and myeloid leukemia (in men).

Ключевые слова: заболеваемость, риск, население, рак, канцерогенез, эффект, лучевая болезнь.

Keywords: morbidity, risk, population, cancer, carcinogenesis, effect, radiation sickness.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-194-198>

Целью данной работы было провести эпидемиологический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь и оценить риск их развития в различных группах пострадавшего населения за период с 1986 по 2020 гг.

Взрыв на четвертом энергоблоке Чернобыльской атомной электростанции стал одним из крупнейших техногенных катастроф XX века, которая сильно ударила по репутации атомной энергетики. После катастрофы в течение 16 лет в странах Европы и Северной Америки не построили ни одной атомной электростанции, в России было заморожено строительство 10 АЭС.

Авария на Чернобыльской АЭС была наиболее масштабной радиационно-экологической катастрофой, которая сопровождалась массивным выбросом радиоактивных изотопов йода, цезия, стронция и других, что привело к массивному облучению большей части населения Республики Беларусь.

После катастрофы на ЧАЭС на 136,5 тыс. км² (66 %) территории Беларуси уровни загрязнения почвы цезием-137 (¹³⁷Cs) превышали 10 кБк/м² (0,3 Ки/км²). Загрязнение носит весьма неравномерный, «пятнистый» характер. Основные пятна: прежде всего это ближняя зона Чернобыльской АЭС, куда входит и 30-км зона вокруг самой станции. Уровни загрязнения почвы цезием-137 этой территории чрезвычайно высоки, максимальные значения в отдельных точках превышали 37000 кБк/м² (1000 Ки/км²). В то же время значения загрязнения в некоторых точках не превышают 185 кБк/м² (5 Ки/км²). Часть загрязнения именуется как северо-западный след (второе пятно). К нему относятся южная и юго-западная часть Гомельской области, центральные части Брестской, Гродненской и Минской областей. Уровни загрязнения в этом следе существенно ниже, чем в ближней зоне ЧАЭС. Третье пятно находится на севере Гомельской и центральной части Могилевской областей.

Загрязнение территории республики стронцием-90 (⁹⁰Sr) носит более локальный, по сравнению с цезием-137, характер. Уровни загрязнения почвы этим радионуклидом выше 5,5 кБк/м² (0,15 Ки/км²) обнаружены на площади 21,1 тыс. км², что составило 10% от территории республики. Максимальные уровни стронция-90 обнаружены в пределах 30-км зоны ЧАЭС и достигали величины 1800 кБк/м² (48,6 Ки/км²) в Хойникском районе Гомельской области. Наиболее высокая активность стронция-90 в почве в дальней зоне обнаружена на расстоянии 250 км - в Чериковском районе Могилевской области и составила 29 кБк/м² (0,78 Ки/км²), а также в северной части Гомельской области, в Ветковском районе - 137 кБк/м² (3,7 Ки/км²).

Первым ожидаемым эффектом облучения было увеличение заболеваемости практически всеми формами злокачественных новообразований, особенно раком щитовидной железы (РЩЖ), злокачественными новообразованиями крови и лимфатической системы (ЗНК), раком желудка (РЖ), ободочной кишки (РОК), бронхов и легких (РЛ), молочной железы (РМЖ), почки (РП), мочевого пузыря (РМП). Особенно высокий риск развития злокачественных новообразований ожидался в группах наиболее пострадавших в результате катастрофы: дети, эвакуированное население и участники ликвидаций последствий катастрофы на ЧАЭС.

Проведенный анализ выявил интенсивный рост показателей заболеваемости (CR) РЩЖ у населения республики после аварии на ЧАЭС, который прекратился после 2001 г. ($CR_{1986} = 1,5 \pm 0,24$; $CR_{2001} = 10,3 \pm 0,63$; $CR_{2015} = 12,8 \pm 0,72$). Рост заболеваемости был особенно выражен в Гомельской, Могилевской и Брестской областях. Показано, что максимальное увеличение заболеваемости отмечалось у лиц в возрасте 0-4 года на момент аварии.

Последствия облучения могут быть острыми или отдаленными. Первые развиваются сразу после происшествия, вторые сказываются на здоровье спустя годы. Отдаленные последствия часто неправильно трактуются – появление тех или иных болезней может быть вызвано другими факторами и не связано с радиацией. Поэтому исследования таких нарушений здоровья требуют тщательной проверки.

Острая лучевая болезнь стала одним из наиболее тяжелых последствий для здоровья после взрыва реактора ЧАЭС. При этом значимо высокие дозы облучения получила только часть ликвидаторов. А вот среди населения с учетом и тех, кто не был эвакуирован с загрязненных территорий, случаев острой лучевой болезни вообще не было.

Одним из последствий острой лучевой болезни стали катаракты и серьезные повреждения кожи, поскольку основное воздействие было связано с внешним облучением. Так, у некоторых пациентов дозы в коже превышали дозы в костном мозге в 30 раз.

С онкологическими заболеваниями ситуация неоднозначна. Оценить данные можно только по ликвидаторам, и здесь процент раковых больных составляет 4,6 %. 4 из 19 пациентов, погибших до 2006 года, умерли от

лейкоза. Эта болезнь действительно чаще других упоминается в связи с пагубным действием радиации. Однако, по имеющимся данным, заметного увеличения случаев лейкоза среди населения нет. К тому же количество онкологических больных ежегодно увеличивается во всем мире, даже в тех районах, где радиационный фон не превышает норму.

Люди подверглись как внешнему облучению от проходящих радиоактивных облаков и радиоактивных осадков, так и внутреннему – от потребления загрязненных продуктов питания. В некоторых группах населения, особенно среди самых маленьких детей, дозы облучения щитовидной железы радиоактивным йодом были достаточно высокими для того, чтобы вызвать краткосрочные функциональные изменения щитовидной железы и даже рак железы. Внутренняя доза облучения щитовидной железы в результате поступления йода-131 в основном была обусловлена потреблением свежего коровьего молока. В среднем дети получили дозу, которая была гораздо выше, чем доза, полученная взрослыми, поскольку масса их щитовидной железы меньше, а уровень потребления свежего коровьего молока на единицу массы тела выше, чем у взрослых.

Полученные в результате научно-исследовательской работы данные о риске развития РЩЖ однозначно свидетельствуют о причинной связи с облучением в результате катастрофы на ЧАЭС. Риск РЩЖ у пострадавшего населения стал превышать популяционный уже в первые годы после аварии и достиг своего максимума в 1995–1999 гг. (в 12,6 раз выше у населения эвакуированного из зоны отчуждения). Максимальный риск отмечался у лиц, которые были детьми на момент аварии (риск превышал популяционный в 25 раз в 1995–1999 гг.).

В 2016–2020 гг. риск рака щитовидной железы остается выше популяционного (в 1,5–2,0 раза) во всех группах пострадавшего населения за исключением потомков пострадавшего населения. В то же время следует отметить, что в 2016–2020 гг. превышение риска РЩЖ над популяционным стало уже статистически незначимым, в отличие от предыдущего периода 2010–2015 гг. Максимально высокий риск отмечается у эвакуированных лиц, особенно у тех, кто был на момент аварии в возрасте до 9 лет – в 8,0 раз выше популяционного. Количество выявленных случаев в 2016–2020 гг., в когорте пострадавшего населения составило 99 случаев (что ниже на 50 случаев, чем за период с 2010–2015 гг.) [3].

Следует отметить, что рак щитовидной железы является заболеванием с наибольшей частотой устанавливаемой причинной связи с катастрофой на Чернобыльской АЭС (70% от всех связанных заболеваний), ввиду доказанной связи с радиационным фактором (воздействие короткоживущего изотопа йода). Для данного заболевания устанавливаются категории граждан, указанные в статье 13, абзацах втором и третьем статьи 14, статье 15, т.е. все лица, на которых распространяется действие закона о социальной защите.

Рак щитовидной железы связан с воздействием изотопов радиоактивного йода, в связи с чем, обязательным условием для установления связи является проживание (работа) в период с 26 апреля 1986 г. по 30 августа 1986 г. на территории, загрязненной радионуклидами (в связи с катастрофой на Чернобыльской АЭС) или проживание (работа) на территории радиоактивного загрязнения первые 80 дней после радиационной аварии (период полного распада изотопа ^{131}I).

Таким образом в популяции отмечается стабилизация показателей заболеваемости РЩЖ и снижение его риска в категориях населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС.

Радиационный канцерогенез, то есть канцерогенез, обусловленный воздействием излучения – наиболее значимое ожидаемое последствие облучения человека в малых дозах. Канцерогенные эффекты относятся к группе стохастических эффектов, которые в отличие от детерминированных характеризуются следующими особенностями.

Это так называемые одноклеточные эффекты, первопричиной которых является нарушение генома с последующим переключением генетической программы одной единственной клетки органа мишени. Проявление этих эффектов не имеет дозового порога, а по мере увеличения дозы излучения лишь увеличивается вероятность их реализации и времени проявления – это отдаленные эффекты. Так, например, радиогенные раки могут возникать через многие годы (десятилетия) после радиационного воздействия [1,2]. Эти эффекты называют стохастическими («случайными») по двум причинам.

Во-первых, они развиваются у относительно малого числа облученных людей, причем даже при больших дозах внешнего излучения.

Во-вторых, невозможно заранее предсказать, у кого из подвергшихся облучению людей появится заболевание, например, радиогенный рак. Можно только попытаться оценить вероятность (риск) его появления. Отсутствие дозового порога для стохастических эффектов приводит к концепции оценки уровня риска их проявления, в отличие от значений пороговой дозы радиационного воздействия, характеризующей детерминированные эффекты [3].

Ранными формами проявления радиационного канцерогенеза являются лейкозы, которые начинают появляться уже через 2–3 года после острого облучения. Позднее (через 5–10 лет) развиваются солидные раки. Но если большинство лейкозов реализуется в течение 15–20 лет, то солидные опухоли могут возникать в течение последующей жизни, причем для злокачественных новообразований многих локализаций вероятность их развития с возрастом резко увеличивается [1, 2]. Известно, что у различных категорий пострадавшего вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС населения эффективные дозы колеблются от 20 до 100 мЗв [4]. В этой связи спустя почти 30 лет особый интерес представляют исследования динамики и структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями у различных категорий пострадавшего населения.

Неонкологические эффекты:

Катаракты. Клинически значимые катаракты развились у некоторых лиц, переживших ОЛБ и получивших высокие дозы радиации. Результаты нескольких новых исследований показали, что помутнение хрусталика может вызываться дозами менее 1 Гр. Хотя в большинстве случаев речь идет о доклинических повреждениях, недавнее исследование лиц, переживших атомные бомбардировки, позволяет предположить, что при таких дозах возможно повышение частоты возникновения клинических форм катаракты. Результаты украинско-американского черномыльського офтальмологічного дослідження показують, що помутнення хрусталика, розвинене у ліквідаторів, з поправкою на найбільш важливі тягарчі фактори, пов'язано з отриманою дозою. В більшості випадків дози були нижче 0,5 Гр опромінення з низької ЛПД, отриманого невеликими порціями впродовж тривалого часу. Основним результатом було, що ці дані не збігаються з порогом “доза–ефект” більше 0,7 Гр і що нижня межа оціненого порога дози близька до нинішнього межі дози для хрусталика ока, т. е. 150 мЗв, хоча такий висновок слід пом'якшити, враховуючи похибку дозиметрії. Хоча радіаційне вплив зазвичай викликає певний вид катаракти (а саме задню підкапсулярну катаракту – PSC), декілька серій даних дозволяють передбачити, що з впливом радіації можуть також бути пов'язані більш широкі категорії (задні кортикальні катаракти). PSC може, крім того, викликатися дією наркотиків, систематичними розладами, деякими запальними або дегенеративними захворюваннями очей і їх травмами. Однак ця проблема наявності інших можливих причин в цілому враховується в дослідженнях осіб, підданих опроміненню в результаті чорномыльської аварії, шляхом статистичної оцінки і внесення поправок на вплив різних додаткових факторів ризику. Для кращого розуміння будь-яких невідповідностей необхідно критичний аналіз всієї існуючої інформації про викликані опроміненням катаракти, в частині порівняння нових даних з уже існуючими знаннями. Необхідні далі спостереження за основними групами для більш точної оцінки латентних станів і розвитку катаракти і вдосконалення оцінки ризику, пов'язаного з опроміненням хрусталика в діапазоні від низьких до середніх доз.

Серцево-судинні і цереброваскулярні захворювання. Давно відомо, що опромінення серця в високих дозах, застосовуване в радіаційній терапії, веде до підвищенню ризику захворювань системи кровообігу. Разом з тим існує мало надійних свідчень якого-небудь помітного впливу більш низьких доз в зв'язі з чорномыльської аварією на захворюваність серцево-судинними і цереброваскулярними захворюваннями і смертність від них. В результаті одного з досліджень ліквідаторів в Російській Федерації отримані дані про статистично значимий зв'язок доз радіації як з показателем смертності від серцево-судинних захворювань, так і з частотою виникнення цереброваскулярних захворювань. Наблюдаємі надмірні цереброваскулярні захворювання відзначені у ліквідаторів, працювалих менше шести тижнів і маючих накоплені дози більше ніж 150 мЗв. Однак в це дослідження не вводились поправки для врахування інших факторів, таких як тютюнок, куріння і вживання алкоголю. Для того щоб визначити, привело ли вплив опромінення в зв'язі з чорномыльської аварією до підвищення захворюваності серцево-судинними і цереброваскулярними захворюваннями і пов'язаної з ними смертності, необхідно зібрати додаткові дані.

Аутоімунний тиреоїдит. Аутоімунний тиреоїдит є прогресуючим захворюванням щитовидної залози, характеризуємі наявністю антитіл, діяльність яких направлена проти неї. Це захворювання майже завжди пов'язано з взаємодією генетичної схильності і екологічних факторів, наприклад рівня вживання їди з їжею. Однак його зв'язок з радіаційним впливом неоднозначний. Крім того, фоновий рівень виникнення аутоімунного тиреоїдиту зростає з віком. В зв'язі з цим виділення впливу радіації після чорномыльської аварії з інших елементів, які можуть або не можуть мати вплив на захворюваність аутоімунним тиреоїдитом серед населення, потребує проведення дуже ретельного дослідження. Було проведено небагато масштабних досліджень, в яких розглядалась зв'язок між аутоімунним тиреоїдитом і впливом радіації в результаті чорномыльської аварії. Результати самого масштабного дослідження не змогли дати переконливих свідчень зв'язку між дозою на щитовидну залозу і захворюванням аутоімунним тиреоїдитом. Це узгоджується з результатами досліджень серед інших груп населення, підданих опроміненню.

В Республіці Білорусь причинно-наслідкова зв'язок стохастичних захворювань з впливом радіаційного фактора встановлюється згідно з Додатком 2 до Постановлення Міністерства охорони здоров'я Республіки Білорусь від 26.06.2009 г. № 73 «Перелік захворювань, виникнення яких може бути пов'язано з катастрофою на Чорномыльській АЕС, іншими радіаційними аваріями» (Перелік). Нозологіями, включеними в Перелік є гострі лейкози, хронічні мієлоїдні лейкози, мієлодиспластичні синдроми і множинна мієлома.

К нинішньому часу накоплено велика кількість нової інформації про випадках злоякісних новоутворень у постраждалого населення [5]. Слід зазначити, що дані про захворюваність злоякісними новоутвореннями населення Республіки Білорусь, що стосуються різних груп постраждалого населення, знаходяться в Державному реєстрі осіб, підданих впливу радіації внаслідок катастрофи на ЧАЕС, інших радіаційних аварій (Госреєстр). Багаторічні дослідження показали, що Госреєстр є надійним інструментом забезпечення своєчасного автоматизованого особистого обліку осіб, підданих опроміненню в результаті катастрофи на ЧАЕС, оцінки стану їх здоров'я, вивчення структури і динаміки захворюваності і її наслідків. Аналіз даних Госреєстра дозволяє економічно обґрунтовано впровадити систему медичних заходів для різних категорій постраждалого населення.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биологические эффекты при облучении в малых дозах. Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет НКАДР 2000 г. Генеральной Ассамблеи ООН с научными приложениями. – Т.2: Эффекты (Ч. 3) / Пер. с англ. – М.: РАДЭКОН, 2010. – С.215.
2. Радиационная медицина / М. В. Васин [и др.]; под общ. ред. Л. А. Ильина. – М.: Наука РАН, 2014. – 989 с.
3. Кенигсберг, Я. Э. Облучение населения Беларуси в результате чернобыльской катастрофы. Реальные и возможные стохастические эффекты / Я. Э. Кенигсберг, Ю. В. Крюк // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – No 1(7). – С. 17–23.
4. Рожко, А. В. Заболеваемость лейкозами у лиц, пострадавших в результате радиационных аварий / А. В. Рожко, А. А. Чешик // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2014. – No 2(12). – С. 6–13.
5. Значение Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС, других радиационных аварий в организации медицинской помощи пострадавшему населению / А. А. Чешик [и др.] // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике: материалы междунар. науч.- практ. конф., Гомель, 24 апреля 2015 г.: в 1 ч. / РНПЦ РМиЭЧ; редкол.: А. В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2015. – С. 24–25.

АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ И ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КОШЕК

DIAGNOSTIC ANALYSIS AND ETIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FELINE CORONAVIRUS INFECTION

П. Д. Суша, Я. И. Мельникова

P. D. Susha, Y. I. Melnikova

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
polly.susha2002@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

Коронавирус кошек – это РНК-содержащий вирус, принадлежащий к типу Alphacoronavirus 1, который кроме него включает коронавирус собак (CCoV) и коронавирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV). Он имеет две разные формы: кишечный коронавирус кошек (FeCoV), который поражает кишечник, и вирус инфекционного перитонита кошек (FIPV), который вызывает заболевание инфекционный перитонит кошек (FIP). В то время как коронавирус кошек (FeCoV) широко распространены в популяции кошек, заболеваемость инфекционным перитонитом кошек (FIP) остается низкой. FeCoV является кишечным патогеном кошек, который часто является эндемичным в приютах и других средах с несколькими кошками. Заражение FeCoV обычно происходит фекально-орональным путем, чаще всего через общие лотки, зараженные вирусом. В некоторых случаях более вирулентные штаммы FeCoV приводят к более тяжелому заболеванию, связанному с FECV, или к повышенной вероятности мутации в FIPV [1].

Feline coronavirus is an RNA virus belonging to the phylum Alphacoronavirus 1, which also includes canine coronavirus (CCoV) and porcine transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV). It has two different forms: feline enteric coronavirus (FeCoV), which attacks the intestines, and feline infectious peritonitis virus (FIPV), which causes the disease feline infectious peritonitis (FIP). While feline coronavirus (FeCoV) is widespread in the cat population, the incidence of feline infectious peritonitis (FIP) remains low. FeCoV is an enteric pathogen of cats that is often endemic in shelters and other multi-cat environments. FeCoV infection usually occurs through the fecal-oral route, most often through shared litter trays contaminated with the virus. In some cases, more virulent FeCoV strains lead to more severe FECV-associated disease or an increased likelihood of mutation into FIPV [1].

Ключевые слова: коронавирус кошек, вирусные инфекции кошек, диагностика, лечение коронавирусной инфекции кошек, распространение коронавирусной инфекции кошек, вакцины.

Keywords: feline coronavirus, feline viral infections, diagnosis, treatment of feline coronavirus infection, spread of feline coronavirus infection, vaccines.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-198-201>

Коронавирус кошек встречается в популяциях кошек по всему миру, широко распространен среди диких и домашних кошек. Вызванная им болезнь протекает относительно легко и может хронизироваться. Коронавирус кошек обычно выделяется с фекалиями здоровыми кошками и передается фекально-оральным путем другим кошкам. В среде с несколькими кошками скорость передачи намного выше, чем в среде с одним животным. Вирус не обладает значительной патогенностью до тех пор, пока мутации не вызовут трансформацию вируса из FeCoV в FIPV, который вызывает инфекционный перитонит кошек, лечение которого обычно симптоматическое и только паллиативное [2].

По разным исследованиям от 60 до 80% всей популяции кошек заражены коронавирусом или когда-либо контактировали с ним. Вирус относительно стабилен и во внешней среде может оставаться жизнеспособным в течение 7 недель. Вирус проникает в организм через ротоглотку, и в первую очередь поражает клетки эпителия желудочно-кишечного тракта (тонкого кишечника).

Коронавирус довольно непрост в диагностике, что связано с тем, что абсолютное большинство кошек являются бессимптомными носителями или выделяют вирус в течение значительного промежутка времени. Однократное исследование фекалий методом ПЦР малоинформативно. ПЦР-тест должен быть частью серии исследований, лучше всего делать его в сочетании с иммунофлюоресцентными анализами на антитела [3].

Исходя из этого, целью данной работы является провести анализ диагностики и этиологическую характеристику коронавирусной инфекции кошек.

В соответствии с поставленной целью, были определены следующие задачи:

1. Определить основные этиологические характеристики коронавирусной инфекции кошек;
2. Оценить эффективность различных способов диагностики коронавирусной инфекции кошек.

В исследовании были использованы результаты диагностических исследований 1052 животных, среди которых 674 животных не имели выраженных клинических признаков заболеваний и 378 животных имели клинические признаки расстройства пищеварения.

Для проведения лабораторной диагностики использовали пробы крови и пробы фекальных масс.

В ходе проведения анализа были использованы следующие методы исследования: полимеразная цепная реакция в режиме real-time, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, иммунохроматографический анализ.

После проведения тестов было обнаружено 198 FeCoV позитивных кошек. Среди обследуемых животных было 106 котят, 65 кошек, 27 стерилизованных. Исследованы были 326 котят, 128 юниоров, 201 взрослых, 351 молодых, 46 возрастных кошек.

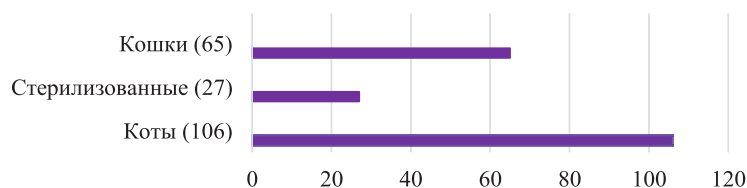


Рисунок 1 – FeCoV- распределение животных по полу

Распределение доли инфицированных животных по полу свидетельствует о том, что наличие вируса FeCoV у котят обнаруживается на 21 % больше, чем у кошек и на 40 % больше, чем у стерилизованных животных.

Кошки стоят на втором месте по инфицированности, так как напряженность их противовирусного иммунитета во многом регулируется гормональным статусом, периоды беременности и лактации влияют на степень иммунной защиты против коронавирусной инфекции, ослабляя ее в эти периоды.

Напряженности противовирусного иммунитета зависит не только от пола, но и от возраста животных, потому что формирование полноценных клеточных и гуморальных механизмов происходит в первые двенадцать месяцев жизни [2].

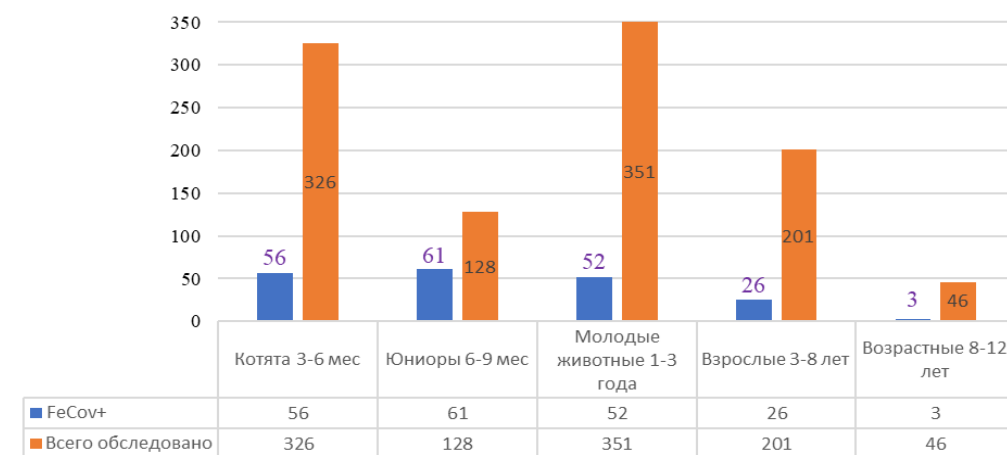


Рисунок 2 – FeCoV- распределение кошек по возрасту

Как видно из представленных результатов, FeCoV инфекция поражает в первую очередь котят в возрасте до 6 месяцев и юниоров до 9 месяцев и создает прогностическую неопределенность для здоровых братьев и сестер больных кошек.

Так, среди котят до 6 месяцев FeCoV - инфекция зафиксирована у 17% из 326 обследуемых животных. У юниоров в возрасте 6-9 месяцев FeCoV – инфекция выявлялась у 47% животного из 128 обследованных. На третьем месте по инфицированности молодые животные в возрасте 1–3 года, из 351 исследуемой кошки FeCoV – инфекция обнаружилась у 15 %. В то время как у взрослых животных 3–8 лет и возрастных 8–12 лет возбудитель коронавируса обнаружился у 13 % из 201 кошки и 6 % из 46 обследуемых животных кошек соответственно.

Взрослые кошки периодически выделяют FeCoV – инфекцию с фекалиями по крайней мере один раз в течение года. Согласно этому, кошки и коты 3–12 лет получают инфекцию реже, чем котята, юниоры и молодые кошки [3].

Существенным для процесса распространения коронавируса среди кошек является плотность популяции.

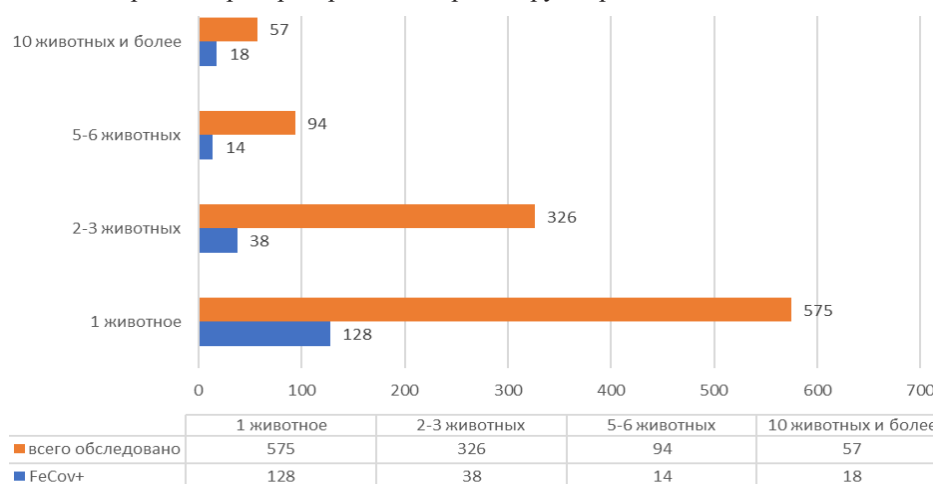


Рисунок 3 – Зависимость степени инфицированности FeCoV кошек от плотности популяции

Исследования проводили в местах, где проживает одно животное и из 575 обследованных кошек процент инфицированных составил 22 %. Также исследования были проведены в популяциях с 2–3 животными и из 326 обследованных кошек было выявлено 11 % FeCoV положительных животных. В популяциях с 5–6 животными и 10 животными и более возбудитель коронавируса обнаружился у 15 % из 94 обследуемых и у 31 % из 57 обследуемых кошек. Как видно из представленных результатов, наличие нескольких животных, проживающих на одной территории, увеличивает риск заражения FeCoV и вероятность инфицирования находится в прямой зависимости от количества животных.

Обычно контроль и профилактика FECV являются проблемой только в питомниках и спасательных приютах. Необходимо максимально предотвратить проглатывание зараженных вирусом фекальных частиц. Фекальное загрязнение окружающей среды можно свести к минимуму при достаточном количестве лотков, ежедневной очистке лотков, еженедельной дезинфекции лотков и стрижке/чистке шерсти с задней части длинношерстных кошек [2].

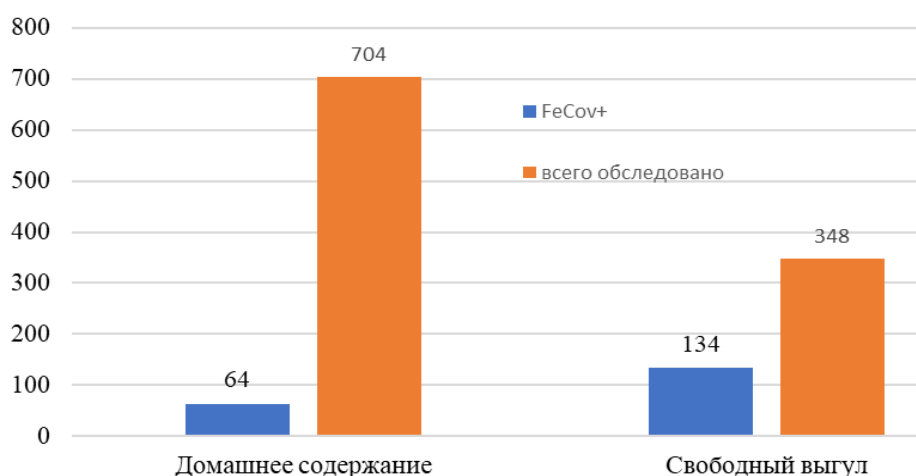


Рисунок 4 – Сравнение инфицированности FeCoV кошек домашних и имеющих свободный выгул

Анализ инфицированности кошек, проживающих только дома без выхода на улицу и кошек, имеющих возможность выгула, показал, что кошки свободного выгула были инфицированы FeCoV больше, чем кошки, не имеющие контакта с внешней средой. Так возбудитель коронавируса у кошек домашнего содержания обнаружился у 9 % из 704 обследованных животных. У кошек свободного выгула было выявлено 38% FeCoV положительных из 348 обследованных животных.

Для сравнения диагностической ценности ИФА и ПЦР при FeCoV -инфекции, были исследованы одни и те же пробы крови от кошек с различными патологиями, на присутствие у них в крови как самого коронавируса кошек (метод ПЦР), так и антител к нему (метод ИФА).

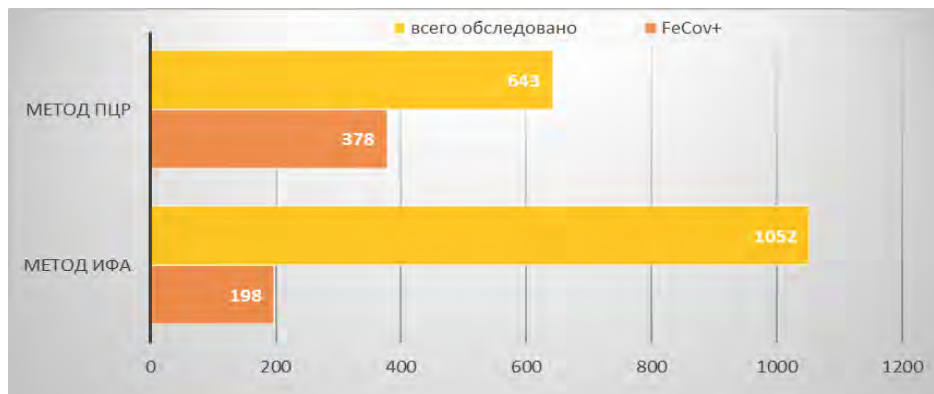


Рисунок 5 – Диагностика животных

Титры антител к FeCoV в сыворотке не являются индикатором наличия вируса FeCoV.

Методом ИФА было установлено, что из исследуемых 1052 животных 19% оказались FeCoV позитивными. Результаты молекулярно-генетических исследований тех же проб методом ПЦР показали наличие позитивного FeCoV у 59% животных из 643 обследованных.

Количественное определение РНК FeCoV из образцов фекалий домашних кошек с использованием ПЦР в реальном времени проблематично из-за присутствия в образцах ингибиторов ферментов.

Серия экспериментов показала, что это ингибирование было серьезной проблемой только для реакции обратной транскрипции, а не для стадии амплификации ПЦР.

Real-time RCR можно использовать для выявления бессимптомных кошек, выделяющих FeCoV [3].

Таким образом, анализируя полученные данные, можно сделать следующие выводы:

1. Инфицирование кошек вирусом FeCoV зависит от:

- пола (более подвержены этому заболеванию кошки),
- возраста (легче всего инфицируются котята в возрасте до 6 месяцев)
- наличия свободного выгула (кошки домашнего содержания менее подвержены инфицированию)
- плотности популяции (кошки из больших сообществ (приюты, питомники) более подвержены инфицированию).

2. Наиболее эффективным способом диагностики FeCoV инфекции является сочетанное использование ПЦР тестов и ИФА методов.

В заключении следует отметить, коронавирус кошек (FeCoV) – распространенная вирусная инфекция у кошек. Большинство кошек, инфицированных FeCoV, элиминируют вирус после заражения, но у некоторых кошек может развиться персистирующая инфекция. Эти кошки, как правило, не имеют клинически выраженных симптомов, но могут выделять большое количество вируса с фекалиями и служат постоянным источником инфекции для других кошек в окружающей среде. Непрерывная циркуляция FeCoV в популяции кошек может увеличить вероятность появления вирулентного штамма FIP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kratzel, A. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2 / A. Kratzel [et al]. // Nature Reviews Microbiology – 2020.- №3. – P. 9–13.
2. Шуурман, Н. Коронавирусный энтерит и инфекционный перитонит кошек / Н. Шуурман // Вирусные заболевания: Коронавирус кошек. – 2020. -№ 2. - С. 78–80.
3. Kosinski-Collins, M. Coronavirus Structure, Vaccine and Therapy Development / M. Kosinski-Collins // Emory University School of Medicine. – 2020. – №8. – P. 48–57.

**ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ
НА ФОРМИРОВАНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА**
**PERINATAL OUTCOMES OF CORONAVIRUS INFECTION AND ITS IMPACT ON THE
FORMATION OF CONGENITAL HEART DEFECTS**

Е. Д. Милашевская¹, Н. В. Кокорина¹, Е. Н. Альферович²
E. D. Milasheuskaya¹, N. V. Kokorina¹, E. N. Alferovich²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь, Республика Беларусь

³Белорусский государственный медицинский университет
г. Минск, Республика Беларусь
o5lizka@gmail.com

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

³Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus

Заболеемость коронавиральной инфекцией остается глобальной проблемой во всем мире. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и своевременным оказанием медицинской помощи больным [1]. Пандемия Covid-19 внесла существенные изменения в структуру заболеваемости населения. Это явилось причиной повышенного внимания влияния коронавиральной инфекции на перинатальную патологию. В настоящее время лидирующее место среди перинатальной патологии занимают врожденные пороки развития, которые являются основной причиной мертворожденности, младенческой смертности и детской инвалидности [2]. Врожденные пороки сердца составляют до 30% среди всех врожденных аномалий у детей. Наиболее частыми пороками являются дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки (сообщения между двумя предсердными камерами) [1].

The incidence of coronavirus infection remains a global problem worldwide. The emergence of COVID-19 has posed challenges for healthcare professionals related to rapid diagnosis and timely medical care for patients [1]. The Covid-19 pandemic has brought significant changes to the population's morbidity structure, prompting increased attention to the impact of coronavirus infection on perinatal pathology. Currently, congenital developmental defects rank highest among perinatal pathologies, serving as the leading cause of stillbirth, infant mortality, and childhood disability [2]. Congenital heart defects account for up to 30% of all congenital anomalies in children. The most common defects are the defects of the interatrial and interventricular septum (openings between the two atrial chambers) [1].

Ключевые слова: перинатальные исходы, коронавирусная инфекция, врожденные пороки сердца, новорожденные.

Keywords: perinatal outcomes, coronavirus infection, congenital heart defects, newborns.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-202-204>

Дефект межпредсердной перегородки - врожденное аномальное сообщение между двумя предсердиями сердца вследствие недоразвития межпредсердной перегородки на различных уровнях. Выделяют первичные, вторичные дефекты и полное отсутствие межпредсердной перегородки. Первичные дефекты возникают в результате недоразвития первичной межпредсердной перегородки. Данный дефект, как правило, большой по размеру и локализован в нижней части перегородки. Вторичный дефект формируется на поздних сроках гестации вследствие недоразвития вторичной межпредсердной перегородки. Размеры дефекта варьируют в пределах от 2–3 мм до 20–23 мм. В большинстве случаев дефект находится в центре межпредсердной перегородки, реже в верхней и задней частях перегородки.

Открытое овальное окно – вариант межпредсердной коммуникации, обусловленный недоразвитием створки овального окна. Данный дефект входит в группу малых аномалий сердца (МАС).

Дефект межжелудочковой перегородки - врожденное аномальное сообщение между двумя желудочками сердца вследствие недоразвития межжелудочковой перегородки. По локализации выделяют следующие типы дефекта межжелудочковой перегородки: перимембранозный (может с возрастом уменьшаться в размерах), отточный (почти всегда требует хирургической коррекции), приточный, мышечный (составляет 10-12 %), которые

имеют тенденцию к спонтанному закрытию за исключением расположенных в отточной части межжелудочковой перегородки [3].

Причинами формирования врождённых пороков сердца являются как наследственные факторы, так и внешние факторы, влияющие на плод внутриутробно, как правило, в первом триместре беременности. К таким факторам относят вирусные инфекции матери, употребление психоактивных веществ, использование ряда лекарственных препаратов на ранних сроках гестации [3].

Пандемия Covid-19 внесла существенные изменения в структуру заболеваемости населения, что привело к повышенному вниманию влияния коронавирусной инфекции на перинатальную патологию.

Целью работы явилось изучение перинатальных исходов на фоне коронавирусной инфекции, анализ частоты встречаемости врождённых пороков сердца у новорожденных детей и влияние инфекции SARS-Cov2 и других неуточненных острых респираторных инфекций на формирование врожденных пороков сердца у плода.

Работа выполнялась в учреждении здравоохранения «6-я городская клиническая больница» г. Минска. Проведен анализ постнатальной адаптации 229 новорожденных, родившихся в УЗ «б-я ГКБ» г. Минска на основании изучения медицинских карт стационарного пациента (форма 003/у).

Все исследуемые были разделены на 3 группы. Критерием отбора был срок беременности, в котором матери переносили инфекцию SARS-Cov2.

I группу составили 42 ребёнка, чьи матери перенесли инфекцию SARS-Cov2 в сроке беременности до 12 недель (I триместр гестации); II группу составил 91 ребенок, чьи матери болели инфекцией SARS-Cov2 во втором или третьем триместре беременности или в родах. Группу сравнения (контроль) составили 96 детей, чьи матери не болели SARS-Cov2 во время беременности или в родах.

Обследование детей проводилось согласно протоколу исследования и лечения детей с SARS-Cov2 с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем детям проведена ЭХО-КГ.

Результаты исследования обработаны с помощью программ «STATISTICA 6,0», статистическую значимость между группами оценивали с помощью критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Характер связи оценивали с помощью корреляционного анализа Пирсона.

При исследовании детей I группы установлено, что 35(83,3 %) из 42 родились доношенными в сроке гестации от 37 до 40 недель, 7 детей родились недоношенными в сроке гестации от 33 до 36 недель, что составило 16,7 %. В асфиксии умеренной степени родилось 4 ребенка (9,5 %), врожденной пневмонией болели 3 ребенка (7,1 %). Инфекция, специфичная для перинатального периода, была выставлена 12 детям, что составило 28,6 % (таблица 1).

Таблица 1

Течение неонатального периода

Состояние при рождении	1 группа (42 ребенка)	2 группа (91 ребёнок)	3 группа (96 детей)
Доношенные	35 (83,3 %)	38 (41,7 %)	50 (52,1 %)
Недоношенные	7 (16,7 %)	53 (58,2 %)	46 (47,9 %)
Асфиксия умеренной степени	4 (9,5 %)	9 (9,9 %)	3 (3,1 %)
Асфиксия тяжёлой степени	-	2 (2,2 %)	-
Респираторный дистресс синдром	-	47 (51,6 %)	-
Врождённая пневмония	3 (7,1 %)	16 (17,6 %)	19 (19,8 %)
Инфекция, специфичная для перинатального периода	12 (28,6 %)	53 (58,2 %)	59 (61,5 %)

В I группе при проведении ЭХО-КГ у 16 детей был диагностирован врождённый порок сердца, что составило 42,0 % от всех диагностированных пороков. С большей частотой регистрировался вторичный дефект межпредсердной перегородки (10 детей), дефект межжелудочковой перегородки выявлен у 3 детей, сочетание вторичного дефекта межпредсердной перегородки и дефекта межжелудочковой перегородки выявлено у 3 детей (рисунок 1).

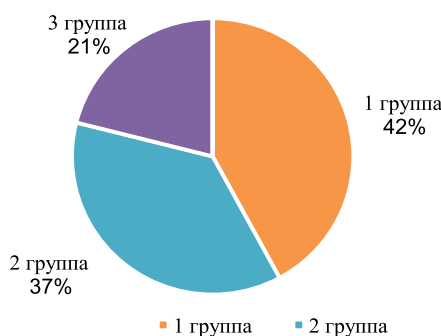


Рисунок 1 – Врожденные пороки сердца

Таким образом, частота встречаемости врождённых пороков сердца у детей, матери которых в первом триместре болели Covid-19 или другой неуточненной ОРИ, составила 42,0 % от всех обследованных детей в данной группе. Используя t-критерий Стьюдента, получена статистически достоверная разница (4,029) с вероятностью ошибки не более 0,1 %.

При исследовании детей II группы установлено, что доношенными родились только 38 детей, остальные 53 (58,2 %) ребенка родились недоношенными в сроках гестации от 31 до 36 недель. В асфиксии тяжелой степени родились 2 (2,2 %) детей, в асфиксии умеренной степени -- 9 (9,9%) детей, с врожденной пневмонией - 16 детей (17,6 %), с инфекцией, специфичной для перинатального периода - 53 ребенка (58,2%) (таблица 1). Респираторный дистресс синдром диагностирован у 47 детей (51,6 %), которые родились недоношенными. Врожденный порок сердца был диагностирован у 14 детей, что составило 37,0 % от всех диагностированных пороков. ВПС в виде вторичного мышечного дефекта межжелудочковой перегородки у 10 детей и сочетания вторичного дефекта межпредсердной перегородки и мышечного дефекта межжелудочковой перегородки у 4 детей (рисунок 1).

Частота встречаемости врождённых пороков сердца у детей, матери которых болели Covid-19 или другой неуточненной ОРИ во втором и третьем сроке гестации, составила 37,0 % от всех обследованных детей в данной группе.

Таким образом частота врождённых пороков сердца у детей, чьи матери во время беременности и в родах болели Covid-19 или другой неуточненной ОРИ (I и II группы) составила 22,7 % от всех обследованных.

В связи с перенесенной беременными инфекцией Covid-19 во II группе отмечалсяотягощённый период ранней неонатальной адаптации, что проявлялось асфиксией, врожденной пневмонией, инфекцией перинатального периода. Был сделан вывод о том, что Covid-19 у беременной женщины приводил к внутриматочной гипоксии плода, и, как следствие, рождению ребенка в асфиксии. Ухудшение состояния маточно-плацентарного барьера приводило к росту инфекционной патологии у новорожденных в виде врожденных пневмоний и инфекций, специфичных для перинатального периода.

В третьем триместре инфекция Covid-19 не оказала существенного влияния на частоту встречаемости ВПС, однако увеличила частоту преждевременных родов и количество детей, родившихся недоношенными .

Группу сравнения (контроль) оставили 96 детей, родившихся от матерей, не болевших инфекцией Covid-19 во время беременности и родов. Доношенными родились 50 (52,1 %) детей, недоношенными 46 (47,9 %) детей. В асфиксии умеренной степени тяжести родились 3 (3,1 %) ребенка, с врожденной пневмонией – 19 (19,8 %) детей, с инфекцией, специфичной для перинатального периода – 59 (61,5 %) детей (таблица 1). Врожденный порок сердца диагностирован у 8 детей, что составило 21,0 % от всех диагностированных пороков; из них у 6 - в виде вторичного дефекта межпредсердной перегородки, у 2 – в виде сочетания вторичного дефекта межпредсердной перегородки и дефекта межжелудочковой перегородки (рисунок 1).

Выводы:

1. Частота врождённых пороков сердца у детей, чьи матери во время беременности и в родах болели Covid-19 или другой неуточненной ОРИ, составила 22,7 % от всех обследованных. Установлено, что частота врождённых пороков сердца в популяции составляет 0,9 %, что значительно меньше чем в нашем исследовании [3].

2. Перенесенная инфекция Covid-19 во втором и третьем триместре беременности, а также в родах оказывала влияние на тяжесть состояния новорожденных детей, а именно частоту асфиксий, врожденных пневмоний и внутриутробных инфекций. Таким образом, инфекция Covid-19 у беременных явилась причиной внутриматочной гипоксии плода и, как следствие, рождение ребенка в асфиксии.

3. Ухудшение состояния маточно-плацентарного барьера у женщин, перенесших Covid-19, приводило к росту инфекционной патологии у новорожденных в виде врожденных пневмоний и инфекций, специфичных для перинатального периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019- CoV: уроки эпидемии SARS-CoV. / Д. К. Львов [и др.]. // Вопросы вирусологии. – 2020; Т. 65, № 1. – С. 6–15.

2. Беженарь, В. Ф. Случай стремительного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной / В. Ф. Беженарь, И. Е. Зазерская, А. Н. Кучерявенко // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 186–193.

3. Белокриницкая, Т. Е. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока / Т. Е. Белокриницкая, Н. В. Артымук, О. С. Филиппов // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 48–54.

CARBAPENEM-RESISTANT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* BLOODSTREAM INFECTIONS: RETROSPECTIVE ANALYSIS

КАРБАПЕНЕМУСТОЙЧИВЫЕ ИНФЕКЦИИ КРОВотоКА *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Лю Шуан, Ли Сянпу, М. В. Лобай
Liu Shuang, Li Xiangpu, M. V. Lobai

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
liushuang55185@gmail.com

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

Bloodstream infections caused by carbamazepine-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-CR) are a serious clinical problem worldwide. The main problem in the treatment of bloodstream infections is the search for effective antibiotic treatment regimens, since carbapenem resistance, *Klebsiella pneumoniae*, as a rule, has associated resistance to many non- β -lactam antibiotics, and the bloodstream infections caused by them are accompanied by high attributable mortality. Recent studies have shown that high-dose carbapenem, extended meropenem infusion, and additional drugs such as aminoglycosides and colistin warrant investigation to increase treatment efficacy. In addition, there is evidence that the use of carbapenems in combination with other active agents may reduce mortality, especially when strains have low levels of resistance to these antimicrobials *in vitro*. Moreover, a number of reports indicate that combination therapy is often more effective than monotherapy. Despite the promising prospects of combination therapy, challenges remain in finding optimal and effective treatment regimens. This study highlights the complexity of controlling bloodstream infections and highlights the need to find optimal strategies for their therapy.

Инфекции кровотока, вызванные устойчивостью *Klebsiella pneumoniae* к карбамазепину (КР-КП), представляют собой серьезную клиническую проблему во всем мире. Основная проблема лечения инфекций кровотока заключается в поиске эффективных схем лечения антибиотиками, поскольку устойчивость к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae*, как правило, имеют ассоциированную устойчивость ко многим не β -лактамам антибиотикам, а вызываемые ими инфекции кровотока сопровождаются высокой атрибутивной летальностью. Недавние исследования показали, что высокие дозы карбапенем, расширенное инфузирования меропенемом, а также дополнительные препараты, такие как аминогликозиды и колистин, требуют исследования для увеличения эффективности лечения. Кроме того, имеются данные указывающие на то, что использование карбапенемов в сочетании с другими активными агентами может способствовать снижению смертности, особенно когда штаммы имеют низкий уровень устойчивости к этим противомикробным препаратам *in vitro*. Более того, ряд сообщений свидетельствует о том, что комбинированная терапия часто более эффективна, чем монотерапия. Несмотря на многообещающие перспективы комбинированной терапии, сохраняются проблемы в поиске оптимальных и эффективных схем лечения. Это исследование подчеркивает сложность борьбы с инфекциями кровотока и подчеркивает необходимость поиска оптимальных стратегий для их терапии.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, carbamazepine, bloodstream infections, antibiotic resistance, antimicrobial drugs.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, карбамазепин, инфекции кровотока, антибиотикорезистентность, противомикробные препараты.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-205-207>

Bloodstream infection denotes the presence of pathogenic microorganisms in a patient's blood, whether or not accompanied by symptoms or signs of infection. Positive blood cultures are typically indicative of such infections, which can progress to severe conditions like sepsis, septic shock, bacteremia, and multiple organ dysfunction syndrome (MODS), often culminating in high mortality rates. This poses a substantial global public health burden, necessitating effective diagnostic and treatment strategies [1].

At present, blood culture remains the cornerstone for diagnosing bloodstream infections, crucially facilitating the isolation of infecting pathogens and guiding precise treatment plans through antimicrobial susceptibility testing.

Carbapenems stand out as broad-spectrum antibiotics renowned for their potent antibacterial activity against both aerobic and anaerobic bacteria. Particularly noteworthy is their efficacy against multidrug-resistant Gram-negative bacilli, earning them the moniker “last line of defense” against bacterial resistance.

Klebsiella pneumoniae, a member of the Enterobacteriaceae family, emerges as a common opportunistic pathogen with clinical significance. While primarily colonizing the respiratory tract, it can also inhabit various bodily sites, including the urinary, gastrointestinal, reproductive tracts, as well as the bloodstream and nervous system. Notably, *Klebsiella pneumoniae* infections, especially bloodstream infections, exhibit alarmingly high mortality rates, reaching 37–50 %.

The focal point of this study lies in the analysis of drug resistance patterns and risk factors associated with mortality in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) bloodstream infections. For patients necessitating treatment with multiple antibiotics concurrently, in vitro combination sensitivity tests are conducted to facilitate prompt empirical antibacterial therapy. Adjustments to treatment regimens are then made based on susceptibility results, highlighting the feasibility of certain combination therapies in clinical practice.

Clinical data of patients diagnosed with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) bloodstream infections and admitted to Shaanxi Provincial People’s Hospital between January 2020 and December 2020 were screened. All patients had bloodstream infection of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* which was the most basic eligibility criterion for the study.

Patients meeting the following criteria were included: having at least one positive blood culture for CRKP, meeting diagnostic criteria for bloodstream infection (body temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$, possibly accompanied by chills), and presenting with one of the following: (1) Evidence of invasion portal or metastatic foci; (2) Isolation and culture results indicating *Klebsiella pneumoniae* bacterial strain concentration $>10^{(7)}$ CFU/ml; (3) Demonstrated resistance to meropenem and/or imipenem based on susceptibility results (with imipenem and meropenem resistance as the criteria for carbapenem resistance), confirming CR-KP positivity.

Additionally, patients exhibiting rash or petechiae, hepatosplenomegaly, and increased neutrophil count with left shift in blood without other explanatory causes were included. Cases with multiple pathogenic microorganisms isolated from blood cultures were excluded.

Initially, there were more than 400 cases of *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. After the first grouping, a variety of medical records that did not meet the criteria was excluded, and 102 patients with carbapenem-resistant bloodstream infection were sorted out. After the second grouping according to the exclusion criteria, two groups of 91 patients survived and 11 patients died due to treatment failure were analyzed. Subsequently, according to the direction of the study, 11 patients with CR-KP bloodstream infection who died were selected for the study.

Collection of clinical data encompassed demographic characteristics (gender and age) of patients, department of onset of bloodstream infection (intensive care unit [ICU] or non-ICU), source of bloodstream infection, clinical manifestations (presence of septic shock), bacterial resistance and susceptibility analysis, antibacterial drug treatment regimen, and effectiveness of anti-infection measures.

General data: all 11 patients included in the study presented with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) bloodstream infections. Among them, 4 were male and 7 were female, with ages ranging from 59 to 85 years. Distribution by department revealed 6 cases in the intensive care unit (ICU) and 5 cases in non-ICU departments. The sources of infection were identified as the urinary tract (4 cases), lungs (5 cases), and central venous catheter-related (2 cases). Notably, six patients developed septic shock during the course of their illness.

Drug sensitivity results: antimicrobial susceptibility test and zymogram analysis of CRKP isolated from 11 patients were performed. The results of drug sensitivity test shown that microbial strains were sensitive to tigecycline, but all of them were resistant to imipenem and meropenem, and some strains were sensitive to fosfomycin. In addition, CRKP strains from 11 patients were zymogram analyzed, and 10 were KPC-type, of which one was zinc-dependent metal-like β -lactamase (M β LS), a minimally resistant phenotype that is rare and rarely observed even in clinical isolates because M β L producers often have other mechanisms that increase the level of carbapenem resistance.

Biochemical and serological data: all the patients in this study had elevated white blood cells count, C-reactive protein, serum amyloid A and procalcitonin (CRP, SAA, and PCT respectively) values. When compared the PCT values before and after antibiotic treatment in this patient, it was found that the PCT value was high before death and did not decrease, which supports the limited efficacy of tigecycline-combined antibiotic therapy against CR-KP strains.

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) poses a significant global health threat, commonly mediated by the production of KPC enzymes, which hydrolyze carbapenems and other β -lactam antibiotics [2, 3]. Studies report lower survival rates in patients receiving combination therapy compared to monotherapy, especially in high-risk patients. However, the most effective combination regimen remains uncertain [2, 3]. All microbial strains will be tested for drug resistance, and the drug will be adjusted according to the results of drug resistance and the clinical situation.

In our study, most patients received tigecycline-based combination therapy, had severe status and subsequently died. Interestingly, some studies suggest that tigecycline-containing regimens may even increase mortality rates in CR-KP bloodstream infections, possibly due to factors like higher illness severity scores and suboptimal serum concentrations [2, 4].

In this study, tigecycline was almost the only antibiotic available that was sensitive (some patients were sensitive to fosfomycin), so most patients were treated with tigecycline plus other antibiotics (fosfomycin or polymyxin and so on). Predictions were made based on the results that the main cause of death was bloodstream infection caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, which was almost pansusceptible to antibiotics, making it difficult to choose antibiotic

treatment and facing a possible “no cure” state in clinical treatment, where the patient had no high-order antibiotics to treat the disease. In the literature there was also raised the possibility that the use of tigecycline may increase mortality, so it should be discussed whether the use of tigecycline is also a factor in the death of patients.

It is worth mentioning that there are still imperfections in this study. The interpretation of the survey results in this study is limited by the sample size, and the KP resistant strains have geographical differences and resistance migration. In future studies, large samples, multi-center and multi-region in-depth studies are needed to further investigate the death of patients caused by CR-KP.

In the past few decades, the interaction of multiple mechanisms has made KP resistant to carbapenems. More targeted new antibiotics are being developed, and it is believed that the worldwide problem of CRKP treatment will be solved as soon as possible in the near future.

In described case with 11 patients with blood-born CR-KP antibiotic treatment plan was dynamically adjusted according to the drug sensitivity results of the laboratory, and the tigecycline-based combination of different antibiotics was used. Nevertheless that gave little effect, and eventually all these patients died due to the aggravation of bloodstream infection and various complications.

REFERENCES

1. Tzouveleakis, L. S. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clinical Microbiology Reviews*. – 2012. – T. 25, № 4. – С. 682–707.
2. Munoz-Price, L. S. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infectious Diseases*. – 2013. – T. 13, № 9. – С. 785–796.
3. Qureshi, Z. A. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2012. – T. 56, № 4. – С. 2108–2113.
4. Giannella, M. Effect of combination therapy containing a high dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2018. – T. 51, № 2. – С. 244–248.

ДИНАМИКА КЛЕТОК ПАМЯТИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

MEMORY CELLS DYNAMICS AFTER VACCINATION AGAINST SARS-COV-2 INFECTION

**А. С. Георгиева¹, М. И. Ванславе², Е. М. Назаренко¹,
А. Е. Шатова³, Д. Б. Нижегоородова^{1,2}, М. М. Зафранская^{1,2}**

**A. Georgieva¹, M. Vanslau², E. Nazarenko¹, A. Shatova³,
D. Nizheharodava^{1,2}, M. Zafranskaya^{1,2}**

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
Alenageorgieva834@gmail.com

²Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения
образования «Белорусский государственный медицинский университет», ИПКиПКЗ БГМУ,
аг. Лесной, Республика Беларусь

³Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», ГУ
«РНПЦ «Кардиология»,
г. Минск, Республика Беларусь

¹*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

²*Institute of Advanced Training and Retraining of healthcare personnel of the educational institution “Belaru-
sian State Medical University”, IPKBSMU,
Lesnoy ag., Republic of Belarus*

³*State institution “Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”,
State Institution “RNPC “Cardiology”, Minsk, Republic of Belarus*

Вакцинирование считается эффективным методом предотвращения и контроля распространения инфекционных заболеваний, в том числе вызванных вирусом SARS-CoV-2. В статье представлена динамика клеток памяти у 15-ти вакцинированных вакциной «Vero Cell» и «Спутник Лайт» в качестве бустера добровольцев. Установлено увеличение наивных В-клеток-памяти, плазмобластов с тенденцией к увеличению тер-

минально дифференцированных Т-клеток-памяти через 9-12 мес. после полной вакцинации, сохраняющееся в течение года после бустерной вакцинации.

Vaccination is considered an effective method of preventing and controlling the spread of infectious diseases, including those caused by the SARS-CoV-2 virus. The article presents the dynamics of memory cells in 15 vaccinated with the vaccine “Vero Cell” and “Sputnik Lite” as a booster of volunteers. An increase in naive B memory cells, plasmoblasts with a tendency to increase terminally differentiated T memory cells 9-12 months after full vaccination, persisting for a year after booster vaccination, was found.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, клетки памяти, вакцинирование, Vero Cell, Спутник Лайт.

Keywords: SARS-CoV-2, memory cells, vaccination, Vero Cell, Sputnik Light.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-207-210>

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), также известный как коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), возник в декабре 2019 года в Ухане, Китай. С тех пор он быстро распространился по всему миру, вызывая на своем пути заболеваемость и смертность. В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала вспышку COVID-19 пандемией. Чтобы положить конец пандемии COVID-19, необходим справедливый доступ к эффективной вакцине. В настоящее время в 184 странах было введено 7,38 миллиарда доз вакцины. Население в странах и регионах с самыми высокими доходами получает инъекции в 20 раз больше, чем население в регионах с самыми низкими доходами. Это неравенство в прививках приводит к появлению новых мутантных штаммов, которые могут сделать прививки неэффективными.

ВОЗ при поддержке Стратегической консультативной группы экспертов (SAGE) по иммунизации и ее рабочей группы по вакцинам против COVID-19 предположила, что (1) ослабление иммунитета с течением времени, (2) снижение эффективности защиты от тяжелого заболевания вызывает беспокойство, и (3) недостаточность иммунитета для защиты в некоторых группах риска являются причинами для поддержки ревакцинации вакцины против covid-19. Управление дозами ревакцинации может различаться в зависимости от вакцинного продукта, эпидемиологической обстановки, группы риска и уровня охвата прививками.

Несмотря на рекомендации ВОЗ по ревакцинации, нехватка вакцины, ее распределение и справедливость остаются ключевыми проблемами в странах с низким и средним уровнем дохода. В качестве решения этих проблем было рекомендовано внутрикожное введение вакцины против Covid-19. [1].

Иммунологическая память является основной целью вакцинации. Это явление характеризуется качественно и количественно улучшенным и/или усиленным распознаванием антигена/эпитопа В- и Т-клетками адаптивной иммунной системы. В- и Т-клетки выполняют разные, но совместные функции в ответе на инфекции. В-клетки памяти генерируют высокоаффинные нейтрализующие антитела, которые, если они вырабатываются в достаточном количестве, могут предотвратить заражение клеток вирусами и бактериями. Т-клетки памяти также участвуют в этой защите, поскольку их быстрое размножение и цитотоксические свойства способствуют контролю и выведению патогенов, тем самым ограничивая или устраняя развитие патологии. [2].

Периферические В-клетки необходимы для гуморального ответа на вакцинацию. Ранняя активация В-клеток и их дифференцировка в плазмобласты, секретирующие антитела, является неотъемлемой частью защитного противовирусного ответа. Помимо антигенспецифической активации, опосредованной рецептором В-клеток (BCR), В-клетки также могут неспецифически активироваться лигандами Toll-подобного рецептора (TLR) или интерфероном I типа. Пиковые частоты плазмобластов выявляются в крови инфицированных пациентов примерно через 7 дней после заражения. *In vitro* В-клетки памяти эффективно дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие антитела, в присутствии IL-2, IL-10, CD40L и взаимодействия с BCR, тогда как дифференцировка наивных В-клеток прекращается на стадии бластной активности без какой-либо секреции антител. Благодаря более высокой экспрессии TLR в В-клетках памяти по сравнению с наивными В-клетками, TLR-опосредованная стимуляция запускает дифференцировку В-клеток памяти, но не наивных В-клеток, в плазматические клетки, секретирующие антитела.

Взаимодействие с Т-клетками во вторичных лимфоидных органах облегчает активацию наивных В-клеток *in vivo*, что может привести к образованию зародышевых центров для созревания В-клеток. Отобранные В-клетки сохраняются в лимфоидных или нелимфоидных органах в течение длительных периодов времени и составляют часть иммунной памяти. Во время последующего заражения тем же вирусом или антигенно родственным вирусом ранее разросшиеся «первичные» В-клетки памяти могут повторно войти в зародышевые центры для дальнейшего созревания и отбора, чтобы стать «вторичными» В-клетками памяти. Таким образом, ответ В-клеток включает образование В-клеток памяти и плазмобластов, при этом только последние обладают способностью секретировать антитела. [3].

Цель исследования: оценить в динамике количественные изменения В- и Т-клеток памяти после прохождения курса вакцинации против инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материалом послужила периферическая кровь 15-ти добровольцев, прошедших курс вакцинации против инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Забор биологического материала осуществлялся:

- до вакцинации,

- через 3 недели после 1-й дозы вакцины,
- через 6 мес. после 2-й дозы вакцины (перед бустером),
- через 9-12 мес. после полного курса вакцинации или
- через 9-12 мес. после бустерной вакцинации.

Использовался метод проточной цитометрии (Cytoflex). Для обнаружения наивных В-клеток-памяти использовался коктейль моноклональных антител CD19⁺CD27⁺ с положительной экспрессией; для плазмобластов - CD27^{high}CD38^{high}; для наивных Т-клеток-памяти CD45RO⁺ с отрицательной экспрессией для обнаружения клеток памяти и CD27 с положительной экспрессией; для терминально дифференцированных Т-клеток-памяти - CD45RO⁺ с отрицательной и CD27 с положительной экспрессией.

Для обработки полученных результатов использовался метод статистического анализа данных в приложениях *Excel* и *STATISTICA*. Для сравнения групп 1-4.1 (таблица) использовался непараметрический Т-критерий Вилкоксона, для групп 1 и 4.2 был применён критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в медианах и 25÷75 процентилях.

Результаты. В таблице представлены результаты статистической обработки количества клеток-памяти (наивные В-клетки памяти CD19⁺CD27⁺, плазмобласты CD27^{high}CD38^{high}, наивные Т-клетки памяти CD45RO⁺CD27⁺, терминально дифференцированные Т-клетки памяти CD45RO⁺CD27⁻) в динамике после вакцинации.

Через 3 недели после введения первой дозы вакцины Vero Cell наблюдалась тенденция к повышению CD27^{high}CD38^{high} В-клеток и CD45RO⁺CD27⁻ Т-клеток. Однако наивные CD45RO⁺CD27⁺, предшественники CD45RO⁺CD27⁻, наоборот показывают тенденцию снижения таких клеток, что говорит о стимулировании таких клеток антигеном и их дальнейшей дифференцировке в более зрелые клетки.

При анализе клеток спустя 6 месяцев после получения второй дозы вакцины наблюдается характерное увеличение CD27^{high}CD38^{high} В-клеток с уровнем значимости $p=0,032$. Так же наблюдается тенденция к повышению CD19⁺CD27⁺ В-клеток, соответственно количество CD45RO⁺CD27⁻ наоборот снижается.

У пациентов, не прошедших бустерную вакцинацию, через 9-12 месяцев после второй дозы количество В-клеток памяти статистически значимо превышало аналогичные показатели до вакцинации (с уровнем значимости для CD19⁺CD27⁺ $p=0,043$; для CD27^{high}CD38^{high} показатель $p=0,034$).

Таблица

Клетки памяти после вакцинации против инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

№	Клетки памяти	В-клетки		Т-клетки	
		CD19 ⁺ CD27 ⁺	CD27 ^{high} CD38 ^{high}	CD45RO ⁺ CD27 ⁺	CD45RO ⁺ CD27 ⁻
1	До вакцинации	32,35 (29,08÷39,75)	0,065 (0,032÷0,16)	36,30 (27,40÷44,90)	19,500 (11,40÷27,20)
2	3 недели после вакцинации (после первой дозы)	36,70 (32,25÷51,90)	0,28 (0,09÷0,67)	30,400 (16,90÷49)	28,900 (8,14÷36,70)
3	перед бустером (6 мес. после второй дозы вакцины)	39,40 (36,10÷48,20)	0,30 (0,11÷0,35)	20,700 (11,50÷49,80)	15,100 (10,80÷30,70)
4.1	9-12 мес. после второй дозы вакцины	56,70 (54,90÷59,90)	0,48 (0,36÷0,61)	22,500 (20,40÷37,50)	22,200 (16,80÷33,80)
4.2	9-12 мес. после бустера	31,20 (23,90÷38,90)	0,42 (0,14÷1,30)	22,700 (21,90÷34,30)	24,600 (16÷28,90)
p		$p_{1-3}=0,062$; $p_{1-4.1}=0,043$;	$p_{1-2}=0,054$; $p_{1-3}=0,032$; $p_{1-4.1}=0,034$; $p_{1-4.2}=0,036$;	$p_{1-2}=0,1$; $p_{1-3}=0,043$;	$p_{1-2}=0,097$; $p_{1-3}=0,067$; $p_{1-4.2}=0,061$.

По данным проведённых ранее исследований [4] абсолютные количества CD19⁺IgD⁺CD27⁻ наивных В-клеток, CD19⁺IgD⁺CD27⁺ предварительно переключенных В-клеток памяти и CD19⁺IgM⁺CD38⁺⁺ плазмобластов были значимо связаны с анти-SARS-CoV-2 ответом в одномерном анализе. Однако только количество CD19⁺IgD⁺CD27⁻ наивных В-клеток было независимым предиктором строгого ответа на вакцинацию в многофакторном анализе, что указывает на их функциональную значимость для получения гуморального иммунного ответа. Действительно, выработка специфических антител к новому антигену зависит от присутствия антигенспецифических клонов В-клеток в популяции CD19⁺IgD⁺CD27⁻ наивных В-клеток. Таким образом, резко сокращенный пул CD19⁺IgD⁺CD27⁻ наивных В-клеток снижает вероятность появления В-клеток с В-клеточным рецептором достаточной антигенной avidности, который может успешно взаимодействовать с Т-фолликулярными хелперными клетками и впоследствии подвергаться соматической гипермутации с развитием оптимальный ответ антител. Следовательно, связь величины гуморального вакцинационного ответа с обилием CD19⁺IgD⁺CD27⁻ наивных В-клеток, скорее всего, является причинно-следственной связью. [4].

Т-клеточная память является важным механизмом долгосрочной защиты от различных патогенов. Генерация и сохранение Т-клеток памяти являются жизненно важными компонентами противоопухолевого иммунитета, учитывая их способность сохраняться в течение длительного времени, а также быстро активироваться и мигрировать.

Популяция Т-клеток памяти представляет собой гетерогенную популяцию, включающую как эффекторные клетки, которые вызывают прямой вторичный иммунный ответ, так и покоящиеся или промежуточные клетки, которые служат резервуаром и выполняют возможную регуляторную роль. Т-клеточная память – важнейшее свойство иммунной системы, характеризующееся увеличением частоты антигенспецифических Т-клеток с прямой эффекторной активностью.

Наивные Т-клетки и Т-клетки памяти человека можно идентифицировать по взаимной экспрессии изоформ CD45RA или CD45RO. Костимулирующая молекула CD27 обычно используется для определения стадий дифференцировки Т-клеток. Более поздние сообщения показывают, что в компартменте CD8⁺CD45RA⁺(CD45RO⁻) наивных клеток можно идентифицировать подмножество эффекторных Т-клеток, у которых отсутствует рецептор CD27, а также рецепторы самонаведения в лимфатических узлах CD62L и CCR7. Считается, что эти CD8⁺CD45RO⁻CD27⁻ Т-клетки эффекторного типа происходят из предшественников CD27⁺ в ответ на антигенную стимуляцию. Они характеризуются более короткой длиной теломерного рестрикционного фрагмента (TRF) по сравнению с непраймированными клетками, проявляют цитолитическую активность и обильно продуцируют IFN- γ и TNF- α . Было высказано предположение, что эта субпопуляция CD8⁺ Т-клеток играет важную роль в противоопухолевой защите хозяина. Популяция клеток CD27⁻ является эффекторными клетками памяти, что выявлено как на транскрипционном, так и на белковом уровне. Клетки CD27⁺CD45RO⁺, с другой стороны, имеют более спокойный фенотип и действуют как тип клеток, не обладающих памятью, согласно транскрипционному и функциональному анализу, демонстрируя неспособность реагировать на запуск антигена и Т-клеточного рецептора без костимуляции. [5].

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении наивных В-клеток-памяти, плазмобластов, с тенденцией к увеличению терминально дифференцированных Т-клеток-памяти через 9-12 мес. после полной вакцинации вакциной Vero Cell, сохраняющееся в течение года после бустерной вакцинации вакциной Спутник Лайт.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chalermphanchai, N. Safety, tolerability, and antibody response after intradermal vaccination of PFE-BNT in adults who have completed two-doses of Verocell (inactivated vaccine) / N. Chalermphanchai, W. Arunothong, N. Jettavan, S. Chanta, T. Boonpisitsakul, M. Mayo, P. Lueangchiranothai, N. Yodsurang, W. Chanchue, Y. Tananuchit, K. Jangaroon, W. Meungsuwan, T. Nantawong // Vaccine X. – 2022 Apr. – 10:100148. – P.1-6.
2. Corrado, M. Targeting memory T cell metabolism to improve immunity / M. Corrado, E. L. Pearce // J Clin Invest. – 2022 Jan 4. – 132(1). – P. 1-11.
3. Rouers, A. CD27^{hi}CD38^{hi} plasmablasts are activated B cells of mixed origin with distinct function / A. Rouers, R. Appanna, M. Chevrier, J. Lum, M. C. Lau, L. Tan, T. Loy, A. Tay, R. Sethi, D. Sathikumar, K. Kaur, J. Böhme, Y. S. Leo, L. Renia, S. W. Howland, A. Singhal, J. Chen, K. Fink // iScience. – 2021 Apr 29. – 24(5):102482. – P. 1-18.
4. Schulz, E. CD19+IgD+CD27⁻ Naïve B Cells as Predictors of Humoral Response to COVID 19 mRNA Vaccination in Immunocompromised Patients / E. Schulz, I. Hodl, P. Forstner, S. Hatzl, N. Sareban, M. Moritz, J. Fessler, B. Dreo, B. Uhl, C. Url, A. J. Grisold, M. Khalil, B. Kleinhapfl, C. Enzinger, M. H. Stradner, H. T. Greinix, P. Schlenke, I. Steinmetz // Front Immunol. – 2021 Dec. – 12:803742. – P. 1-10.
5. Takahashi, H. / Circulating naïve and effector memory T cells correlate with prognosis in head and neck squamous cell carcinoma // H. Takahashi, K. Sakakura, S. Ida, R. Kawabata-Iwakawa, T. Matsuyama, H. Tada, I. Mito, K. Chikamatsu. – Cancer Sci. – 2022 Jan. – 113(1). – P. 53-64.

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ НА АКТИВАЦИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

INFLUENCE OF INFECTIOUS AGENTS ON THE ACTIVATION OF INFLAMMATORY CELLS

М. А. Палачич¹, О. В. Тонко²

М. А. Palachich¹, O. V. Tonko²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
E-mail: palachichm@bk.ru

²Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет, ИПКиПК УО БГМУ,
г. Минск, Республика Беларусь

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

²Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
of the Educational Institution «Belarusian State Medical University», IPK BSMU,
Minsk, Republic of Belarus

Воспаление – наиболее распространенный патологический процесс, который лежит в основе более чем 80% заболеваний. Это делает понятным необходимость детального изучения причин, роли влияния различных факторов и условий, механизмов развития данного процесса. Именно локализация и степень развития воспаления влияет на специфику заболевания. Целью исследования является оценка влияния патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на функциональную активность фагоцитов при их совместном культивировании.

Inflammation is the most common pathological process, that underlies more than 80% of diseases. This makes clear the need for a detailed study of the causes, the role of influence of various factors and conditions, and the mechanisms of development of this process. It is the localization and degree of development of inflammation that influences the specifics of the disease. The purpose of the study is to assess the influence of pathogenic and opportunistic microorganisms on the functional activity of phagocytes during their co-cultivation.

Ключевые слова: воспаление, медиаторы, TLR, PBMC, проточная цитофлуориметрия.

Keywords: inflammation, mediators, TLR, PBMC, flow cytometry.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-211-215>

Воспалительный процесс, представляющий собой сложную реакцию, которая может быть вызвана патогенами, токсическими соединениями, поврежденными клетками и различными другими факторами. Защитная система организма, т.е. иммунная система, реагирует на травму или внедрение патогенных агентов, запуская процессы клеточных и биохимических событий, которые приводят к повреждению тканей и развитию воспалительной реакции.

Инициаторами воспалительного ответа являются медиаторы воспаления. Медиаторы воспаления, вырабатываемые в начале воспаления, способствуют расширению и нарушению целостности кровеносных сосудов, что способствует миграции воспалительных клеток из кровотока в пораженные ткани. К клеткам, играющим ключевую роль в процессе воспаления относятся: нейтрофилы, макрофаги, моноциты, лимфоциты. Эти клетки после распознавания патогенов (микроорганизмов) вырабатывают и высвобождают дополнительные медиаторы воспаления, оказывающие воздействие на различные ткани и клетки-мишени, которые реагируют, изменяя свои функциональные состояния и вырабатывая дополнительные медиаторы для создания эффективной воспалительной реакции на повреждающих раздражителей [2].

Нейтрофилы. Нейтрофилы – это самые распространенные клетки воспаления. Нейтрофилы представляют собой тип гранулярных лейкоцитов, способных осуществлять три основные функции: фагоцитоз, дегрануляция и высвобождение ядерного материала в виде нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs).

Это самые многочисленные гранулоциты, занимающие около 40-60% от общего числа лейкоцитов в крови. Нейтрофилы, находящиеся в кровотоке, получают сигналы от медиаторов воспаления, обладающих хемотаксическим действием, после чего покидают кровоток мигрируя в место воспаления. Хемотаксическим действием обладают ряд цитокинов, имеющие название хемокины. Примерами являются IL-1 β , который способен привлекать

нейтрофилы, моноциты и лимфоциты. Решающую роль в привлечении нейтрофилов играют СХС-хемокины. Самым изученным и самым важным СХС-хемокином является IL-8. Также в привлечении нейтрофилов принимают участие следующие медиаторы: фактор некроза опухоли (TNF), некоторые лейкотриены, простагландины и белки системы комплемента – C3a и C5a. Попадая в очаг воспаления начинают активно фагоцитировать патогены, после чего погибают. Кроме того, происходит активация нейтрофилов, и путем экзоцитоза они выделяют содержимое своих гранул, создавая при этом высокие концентрации АФК, сериновых протеаз, лизоцима, дефензинов, лактоферрина и других веществ, которые, в основном, представлены белками, обладающими антимикробными свойствами и помогающими бороться с инфекциями. Также может образовываться интерферон, который воздействует на вирусы, и пирогены – биологически активные вещества, которые способны повышать местную температуру и активность других лейкоцитов, запуская каскад иммунных и воспалительных реакций.

Нейтрофильные ловушки (NETs) – это специфический механизм, используемый нейтрофилами для борьбы с инфекциями. Они представляют собой сеть из ДНК, гистонов и белков, которые выстраиваются вокруг бактерий, вирусов или других патогенов, захватывая и уничтожая их. Образуются в результате активации нейтрофилов при стимуляции различными факторами, такими как бактерии, вирусы, цитокины и другие медиаторы воспаления.

Моноциты. Моноциты – это тип лейкоцитов, образующиеся в костном мозге, циркулирующие в крови. В воспалительной реакции моноциты активируются и мигрируют к месту воспаления под действием хемотаксических сигналов. По прибытии в очаг воспаления они превращаются в макрофаги. Моноциты также способны фагоцитировать бактерии, вирусы, клетки-мишени и другие чужеродные частицы.

Макрофаги. Макрофаги являются основным компонентом мононуклеарной фагоцитарной системы, состоящей из близкородственных клеток костного мозга, включая моноциты крови, и тканевые макрофаги. Из крови моноциты мигрируют в различные ткани и дифференцируются макрофаги. Макрофаги вызывают воспаление за счет продукции IL-1, IL-6 и TNF- α . Макрофаги активируются несколькими способами, в том числе Т-клетками, цитокинами (IFN- γ , GM-CSF, TNF- α), или соединениями патогенного происхождения, такими как токсины липополисахаридов бактерий. Во время воспаления очищают клетки от ненужных продуктов и мертвых нейтрофилов путем фагоцитоза [4].

Лимфоциты. Это еще один вид клеток, которые играют важную роль в воспалительной реакции. Лимфоциты делятся на несколько подтипов с различными функциями: Т-лимфоциты, В-лимфоциты и НК-клетки.

НК-клетки (натуральные киллеры). Данные клетки являются частью врожденного иммунитета и способны уничтожать зараженные или поврежденные клетки организма, тем самым они играют важную роль в воспалительной реакции. Активированные НК-клетки следующие функции: производство цитокинов, таких как интерферон- γ (IFN- γ), который стимулирует воспалительную реакцию и активирует другие иммунные клетки, и прямое уничтожение зараженных или поврежденных клеток путем высвобождения киллерных гранул, содержащих перфорин и гранзимы, которые совместно нарушают целостность мембраны и тем самым вызывают гибель клетки.

Т-лимфоциты. Активация Т-лимфоцитов происходит в лимфоузлах, где им предоставляются антигены. После активации Т-лимфоцитов начинается их дифференцировка, которая происходит под воздействием различных цитокинов и других сигнальных молекул, примерами которых являются интерлейкины (IL-12), интерфероны (IFN- γ), способствующие дифференцировке в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), тогда как IL-4 и IL-6 могут способствовать дифференцировке Т-хелперов (Th).

Т-лимфоциты могут вырабатывать цитокины, которые усиливают или уменьшают воспаление, тем самым данные клетки регулируют иммунный ответ. Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), способны распознавать и уничтожать клетки, зараженные вирусами или другими патогенами.

В-лимфоциты. Главная функция В-лимфоцитов продукция антител. Также В-клетки могут выделять цитокины, которые участвуют в регуляции воспалительного ответа. Цитокины, выделяемые В-лимфоцитами во время воспаления, могут включать в себя различные медиаторы воспаления, такие как интерлейкины (IL-6, IL-10), фактор некроза опухоли (TNF- α), интерфероны (IFN- γ) и другие. Эти цитокины играют важную роль в регуляции воспалительного процесса, усиливая иммунный ответ и участвуя в балансе противовоспалительных и провоспалительных механизмов [1].

Инфицирование клеток микроорганизмами активизирует воспалительную реакцию, и первоначальное восприятие инфекции опосредовано врожденными паттерн-распознающими рецепторами (PRR). Фагоциты распознают микробы по патоген-ассоциированным молекулярным образам (PAMP). Наибольшая роль в распознавании PAMP отводится толл-подобным рецепторам (TLR). У людей идентифицировано 10 видов TLR, каждый из этих рецепторов специализирован на распознавании определенных патогенов или молекул. Например, TLR4 локализуется преимущественно на поверхности цитоплазматической мембраны фагоцитов и распознает липополисахариды клеточных стенок у грамотрицательных бактерий, а TLR3 располагается, как правило, в цитоплазме и участвует в распознавании двуцепочечных РНК, образующихся во время репликации вирусов.

TLR входящие в состав клеток распознают патогены, активируют сигнальные пути, после чего клетки вырабатывают и высвобождают медиаторы воспаления, оказывающие воздействие на различные ткани и клетки-мишени, которые реагируют, изменяя свои функциональные состояния и вырабатывая дополнительные медиаторы для создания эффективной воспалительной реакции на повреждающих раздражителях [3].

Материалы и методы. В процессе проведения исследования подбирались патогенных и условно-патогенные микроорганизмы в различных концентрациях, которые культивировались совместно с мононуклеарными клетками, с целью изучения их влияния на функциональную активность.

Выделение мононуклеаров. Мононуклеарные клетки (РВМС) – это крупные одноядерные клетки лимфоидного ряда (лимфоциты, моноциты, бластные клетки). Выделение РВМС проводилось из цельной венозной крови, полученной от здоровых доноров. Выделенную фракцию крови поместили в одноразовую стерильную пробирку и добавили гепарин – антикоагулянт, предотвращающий свертывание крови, и, способствующий сохранению клеточных компонентов.

Образец размещается на градиенте плотности, который обычно состоит из различных концентраций градиентных разделителей, например, Ficoll-Paque Plus. Градиент позволяет разделить клетки по плотности, с более легкими клетками оставаясь ближе к верхней части градиента, а тяжелыми клетками перемещаясь ближе к нижней части градиента. После того, как клетки разделены в градиенте, РВМС могут быть аккуратно извлечены при помощи обычного дозатора или пастеровской пипетки в отдельную пробирку. Разделение на градиенте плотности включает также и центрифугирование (1500 об./мин., 10-15 минут).

В последующем, выделенные клетки требуют процедуры отмывания для избавления от клеточных обломков и других ненужных веществ. Отмывание осуществляется изотоническим раствором хлорида натрия. После отмывания подсчитывается концентрация клеток, а также изучается их морфология.

Микроскопия. Для микроскопического изучения РВМС используется оптический микроскоп. Для этого образец крови с РВМС наносится на предметное стекло, фиксируется и окрашивается специальными красителями, чтобы улучшить контрастность и видимость клеток под микроскопом. В качестве красителей используются эозин, гематоксилин [6].

Проточная цитофлуориметрия. Выделенные РВМС используются, также для анализа методом проточной цитофлуориметрии (FCM). Проточная цитофлуориметрия - это метод исследования клеток, основанный на пропускании клеточной суспензии через узкий поток жидкости (проточную камеру) и одновременном измерении различных параметров клеток.

Принцип работы проточного цитофлуориметра основан на регистрации параметров светорассеяния и флуоресценции от каждой отдельно взятой клетки в клеточной суспензии, предварительно окрашенной моноклональными антителами (МАТ), конъюгированными с флуорохромами. Клетки по одной проходят через специальную камеру, пересекая лазерный луч высокой интенсивности, со скоростью несколько тысяч в секунду и при этом происходит возбуждение флуорохромов, которые испускают рассеянные и флуоресцентные световые сигналы. Эти сигналы регистрируются при помощи светочувствительных детекторов, усиливаются и при помощи аналого-цифровых преобразователей переводятся в цифровые значения, выводимые на компьютер, который используется также для переработки и хранения информации.

Изучение РВМС при помощи проточной цитофлуориметрии позволяет точно определить различные подтипы клеток, такие как лимфоциты, моноциты, нейтрофилы и другие, что позволяет проводить дифференциальный анализ клеточного состава крови и выявлять изменения в клеточных подтипах при различных патологиях. Также данный метод дает возможность анализировать уровень экспрессии различных поверхностных маркеров на мононуклеарных клетках, что является важным для идентификации активных клеток, оценки степени дифференцировки и выявления изменений. Оценивается функциональные характеристики мононуклеаров: продукция цитокинов, фагоцитоз, а также оценивается активация и апоптоз мононуклеарных клеток

В качестве поверхностных маркеров используются TLR, в частности TLR2 и TLR4, поскольку данные рецепторы способны распознавать и взаимодействовать со многими патогенами, существует возможность изучения уровня экспрессии на исследуемых клетках [5].

Результаты. При выделении РВМС, удалось выделить чистую суспензию нейтрофилов. Данные клетки играют важную роль в развитии воспаления, мигрируя первыми в очаг, осуществляя фагоцитоз микроорганизмов и, выделяя цитокины. Исследовались фагоцитарный показатель (ФП) и фагоцитарное число (ФЧ) – главные параметры фагоцитоза, при смешивании нейтрофилов с микроорганизмами в разных концентрациях (1:10; 1:100; 1:1000). После чего при помощи учебной программы «STATISTIKA» проводилась статистическая обработка данных по критерию «Стьюдента» (Р): сравнивались показатели контрольной группы с разведениями.

Таблица 1

Сравнение данных контрольной группы и первого разведения (1:10)

Оцениваемый параметр	Контроль	1:10	Р
Фагоцитарный показатель (%)	55,5	24	0,010104
Фагоцитарное число	5,7	4,05	0,019286

При разведении 1:10 наблюдается снижение ФП и ФЧ. Следовательно при больших концентрациях раздражения, т.е. микроорганизмов, наблюдается низкий уровень фагоцитоза, уменьшение количества клеток, а следовательно иммунная система продуцирует большое количество клеток на борьбу с воспалением.

Таблица 2

Сравнение данных контрольной группы и первого разведения (1:100)

Оцениваемый параметр	Контроль	1:100	P
Фагоцитарный показатель (%)	55,5	36	0,016320
Фагоцитарное число	5,7	4,55	0,136275

При разведении 1:100 наблюдается снижение ФЧ и ФП, но в данном случае ФП меньшим, а ФЧ большим. Исходя из этого можно сделать вывод, что при увеличении концентрации микроорганизмов, в первую очередь происходит значительная гибель клеток.

Таблица 3

Сравнение данных контрольной группы и первого разведения (1:1000)

Оцениваемый параметр	Контроль	1:1000	P
Фагоцитарный показатель (%)	55,5	69	0,116572
Фагоцитарное число	5,7	5,58	0,795167

При разведении 1:1000 было обнаружено, что незначительно увеличивается ФЧ, так же как и ФП. Исходя из этого, можно сделать вывод, что при воздействии на нейтрофилы малых доз раздражителей, их способность к фагоцитозу увеличивается.

С помощью метода проточной цитофлуорометрии были определены уровни экспрессии TLR2 и TLR4 на мембранах моноцитов и лимфоцитов, а также CD-314 на поверхности NK-клеток.

Экспрессия TLR2 и TLR4 на мембранах моноцитов при отсутствии воздействия микроорганизмов составила 77,4% для TLR2 и 90,6% для TLR4 от всей популяции клеток.

Коктейль антител 100 мкл включает в себя TLR2, TLR4 и CD-314, добавили к 100 мкл PBMC, культивированными вместе с микроорганизмами и инкубировали 24 часа, после чего провели измерение на проточнике. Использовались разные концентрации микроорганизмов и PBMC (1:1 и 1:20).

При взаимодействии PBMC с микроорганизмами в соотношении 1:1, наблюдается следующая экспрессия TLR на мембране моноцитов: TLR2 – 66,6% и TLR4 – 79,4%, что ниже чем показатели отрицательного контроля. Это может свидетельствовать о активном взаимодействии рецепторов с патогенными микроорганизмами.

При взаимодействии PBMC с микроорганизмами в соотношении 1:20, наблюдается следующая экспрессия TLR на мембране моноцитов: TLR2 – 72,9% и TLR4 – 87,6%. Уровень экспрессии снижался менее значительно, чем при отрицательном контроле.

В результате эксперимента было выявлено, что при добавлении большей концентрации микроорганизмов все больше увеличивается количество моноцитов, экспрессирующих TLR2 и TLR4. Высокие уровни экспрессии данных рецепторов показывают высокий уровень ответной реакции организма на воздействие патогенов.

Уровни экспрессии CD-314 на NK-клетках изучались при взаимодействии с микроорганизмами и без них. Использовались различные концентрации патогенов и разное время культивирования (24 и 48 часов).

Таблица 3

Экспрессия CD-314

Условия культивирования	Экспрессия CD-314, %	
	24 часа	48 часов
Отрицательный контроль	16,99	19,13
Положительный контроль	17,52	34,15
PBMC с патогенами (1:1)	24,45	39,63
PBMC с патогенами (2:1)	21,88	39,07
PBMC с патогенами (10:1)	22,99	33,32
PBMC с патогенами (100:1)	27,46	35,96
PBMC с патогенами (1000:1)	29,72	34,85

При увеличении концентрации патогенных микроорганизмов происходит повышение экспрессии CD-314 на мембранах NK-клеток. При уменьшении концентрации патогенов происходит незначительное снижение экспрессии рецептора.

В заключении можно отметить, что рецепторы TLR2 и TLR4, а также CD-314 являются ключевыми компонентами иммунной системы человека, ответственными за распознавание патогенов и запуск иммунного ответа, соответственно иммунные клетки, имеющие данные рецепторы, играют важную роль в иммунном ответе организма. Исследование экспрессии данных рецепторов являются важными для понимания их роли в воспалительном ответе, а также для выявления возможных нарушений в иммунной системе, связанных с различными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abul, K. Cellular and Molecular Immunology / K. Abul [et al.]. // Elsevier. – 2014. – №8. – P. 63-96.
2. Agita, A. Inflammation, Immunity, and Hypertension / A. Agita // Acta Med Indones. – 2017. – №2. – P. 158-165.
3. Bikash, R. Structure of fish Toll-like receptors (TLR) and NOD-like receptors (NLR) / R. Bikash // Elsevier. – 2020. – №161. – P. 1602-1617.
4. Brown, J. What is the role of white blood cells in the inflammatory response? / J. Brown // The knowledge burrow. – 2020. – №4. – P. 20-23.
5. McKinnon, K. Flow Cytometry: An Overview / K. McKinnon // Curr Protoc Immunol. – 2019. – №120. – P. 1-16.
6. Payne-Tobin, A. Designing a rigorous microscopy experiment: Validating methods and avoiding bias/ A. Payne-Tobin [et al.]. // Journal of Cell Biology. – 2019. – №218. – P. 1452-1466.

К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТРОИТЕЛЬНЫХ ОТДЕЛОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ПОЛИМЕРНОЙ ОСНОВЕ

ON THE ISSUE OF ASSESSING THE POTENTIAL RISK TO HEALTH WHEN USING POLYMER-BASED CONSTRUCTION FINISHING MATERIALS

Р. В. Богданов, А. А. Евтерева, В. М. Василькевич, Л. М. Бондаренко
R. Bogdanov, A. Yeutserava, V. Vasilkevich, L. Bondarenko

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь
promtox@rspch.by*

*Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene,
Minsk, Republic of Belarus*

В сфере строительства широко используются полимерные и полимерсодержащие материалы для отделки помещений, которые могут изменять качество внутренней среды помещений и негативно влиять на здоровье людей. Наше исследование, основанное на собственных санитарно-химических испытаниях, показывает, что полимерная продукция может стать источником многокомпонентного загрязнения воздуха в помещениях. Особенно, при использовании лакокрасочных материалов на органической основе, отделочных материалов на основе полистирола и поливинилхлорида, при этом выделение формальдегида может служить индикатором уровня загрязнения воздуха. При оценке потенциального риска для здоровья населения, связанного с суммарной эмиссией химических веществ, мы определили, что качество воздуха в помещениях, где используются изученные полимерные материалы для отделки, соответствует приемлемому уровню риска для здоровья населения.

In the construction industry, polymer and polymer-containing materials are widely used for finishing premises, which can change the quality of the internal environment of premises and negatively affect people's health due to the release of harmful chemicals. Our research, based on our own sanitary and chemical tests of polymer products, shows that such materials can become sources of multi-component indoor air pollution. Especially when using various organic-based paints and varnishes, finishing materials based on polystyrene and polyvinyl chloride, the release of formaldehyde can serve as an indicator of the level of indoor air pollution. When assessing the potential risk to public health associated with the total emission of chemicals, we determined that the air quality in premises where these polymer finishing materials are used corresponds to an acceptable level of risk to public health.

Ключевые слова: полимерные материалы, полимерсодержащие материалы, оценка риска, потенциальный риск, химические вещества, эмиссия.

Keywords: polymer materials, polymer-containing materials, risk assessment, potential risk, chemicals, emissions.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-215-218>

Качество воздушной среды в жилых помещениях является важным фактором риска для здоровья человека, и это обусловлено несколькими ключевыми аспектами. Прежде всего, недостаточный естественный воздухообмен в закрытых пространствах способствует накоплению вредных веществ внутри помещений. Кроме того, жилая среда подвержена постоянному поступлению различных химических соединений из различных источников, что дополнительно увеличивает потенциальный риск. Наконец, длительность и стабильность химического со-

става воздуха в помещениях играют важное значение, поскольку могут оказывать влияние на здоровье в течение продолжительного времени.

Полимерные и полимерсодержащие строительные материалы, применяемые в современном строительстве и ремонте, представляют собой объекты повышенного интереса в контексте их потенциального влияния на внутреннюю среду помещений и здоровье людей. Среди их преимуществ выделяют высокую функциональность, эстетичный внешний вид, прочность и устойчивость к воздействию внешних факторов. Однако, с позиции потенциального риска для здоровья населения следует учитывать возможность выделения различных вредных химических соединений со временем из полимерных материалов, таких как остаточные мономеры, пластификаторы, стабилизаторы и антиоксиданты, которые могут выделяться в окружающую среду [1, 2].

Под воздействием факторов, таких как тепло, свет и влага, полимерные строительные материалы подвергаются процессам деградации, что может привести к образованию и эмиссии различных химических веществ. Эти выделения могут оказывать негативное воздействие на качество внутренней среды помещений и, в конечном итоге, на здоровье людей, пребывающих в этих помещениях [3].

Среди вредных химических веществ, выделяющихся из полимерных материалов, следует отметить летучие органические соединения, такие как бензол, формальдегид, толуол, винилбензол и другие. Даже при низких концентрациях данные вещества могут вызывать аллергические реакции, а при продолжительном воздействии могут негативно влиять на организм.

Учитывая вышеизложенное, эффективным подходом снижения загрязнения воздушной среды в помещениях является использование материалов с низкой миграцией летучих органических соединений, при этом необходимо проводить оценку потенциального риска для здоровья населения на стадии выбора строительных материалов, что позволит выбрать более безопасные варианты и минимизировать потенциальные риски для здоровья населения.

Цель исследования заключалась в проведении оценки потенциального риска воздействия на здоровье при совместном выделении химических веществ из различных полимерных и полимерсодержащих строительных отделочных материалов.

В ходе эксперимента проведен анализ состава и областей применения более 20 образцов отделочных строительных материалов на полимерной основе отечественного и зарубежного производства, предназначенных для облицовки потолков, стен и полов. Среди них: материалы на основе водо- и органорастворимых акриловых лакокрасочных составов для отделки потолков, материалы на основе полистирола (обои) для отделки стен; полимерных материалов на основе поливинилхлорида (линолеум) для отделки полов помещений.

Миграцию химических веществ из этих отделочных материалов изучали в климатической камере объемом 0,120 м³. Испытания проводились в динамическом режиме при температуре $40 \pm 0,5$ °C и относительной влажности 30–65 % при постоянной кратности воздухообмена $0,5 \pm 0,05$ объема/час. Параллельно проводился отбор контрольной пробы воздуха из камеры без материалов. Концентрацию химических веществ в воздухе климатической камеры определяли соответствующими аттестованными методиками измерения контролируемых веществ. Для определения миграции химических веществ использовались газохроматографические и фотометрические методы, при этом учитывалась эмиссионная способность материалов, требования к чувствительности и специфичности методик, а также возможность одновременного определения нескольких веществ. Размеры образцов для исследований определялись исходя из соотношения площади поверхности материала к объему климатической камеры: для потолков – 0,4 м²/м³, для стен – 0,6 м²/м³ и для полов – 0,4 м²/м³. В ходе исследования была выявлена эмиссия более чем 20 химических веществ, включая акрилонитрил, стирол, формальдегид, метилметакрилат, дибутилфталат, диоктилфталат, метанол, бутилацетат, метилацетат, ацетон, этилацетат, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, ацетальдегид, фталевый ангидрид, бензол, толуол, ксилолы, этилбензол, альфа-метилстирол, метилакрилат, метилметакрилат, этиленгликоль, винилацетат, фенол, бензальдегид, изопропилбензол, и уксусная кислота.

После измерения уровня концентрации химических веществ была проведена комплексная оценка опасности загрязнения на основе общей эмиссии мигрирующих химических соединений с использованием коэффициента суммарной миграции химических веществ (K_c). Анализ проводился с учетом класса опасности каждого полимерного материала.

После определения уровня концентраций химических веществ проводили интегральную оценку опасности загрязнения по суммарной эмиссии мигрирующих химических веществ по коэффициенту суммарной миграции химических веществ (K_c) с учетом класса опасности по каждому полимерному материалу по формуле (1)

$$K_c = \sum_{n=1}^n \frac{C}{ПДК} \times a, \quad (1)$$

где K_c – коэффициент суммарной миграции химических веществ из изучаемого материала;

C – концентрация химического вещества в воздухе климатической камеры (мкг/м³);

ПДК – предельно допустимая среднесуточная концентрация химического вещества в атмосферном воздухе (мкг/м³);

a – коэффициент изоэффективности, определяемый классом опасности химических веществ: 1 класс опасности – 2,0; 2 класс опасности – 1,5; 3 класс опасности – 1,0; 4 класс опасности – 0,8.

Для комплексной оценки риска загрязнения воздушной среды в помещениях была использована предельно допустимая среднесуточная концентрация химических веществ в атмосферном воздухе. Оценка риска, связанного с одновременным выделением нескольких химических веществ из различных исследуемых материалов, проводилась с использованием комплексного показателя «R», рассчитываемого по формуле (2).

$$R_i = \sqrt{\sum_{i=1}^n K_{ci}^2 \times b_i}, \quad (2)$$

где: R_i – комплексный показатель оценки потенциального риска;

K_c – коэффициент суммарной миграции химических веществ каждого материала;

b_i – отношение площади поверхности каждого изученного материала, выделяющего летучие органические вещества, к рабочему объему камеры.

Потенциальный риск для здоровья оценивали в зависимости от количества исследованных полимерных и полимерсодержащих строительных материалов [5], величины показателя « R_i » и по градации риска: приемлемый риск, удовлетворительный риск, неудовлетворительный риск, опасный риск (таблица 1).

Таблица 1

Комплексный показатель потенциального риска « R_i »

Оценка потенциального риска	Комплексный показатель потенциального риска « R_i » в соответствии с количеством исследованных полимерных материалов, ед.				
	2	3	4	5	> 6
Приемлемый риск	до 6,0	до 7,0	до 8,0	до 9,0	до 10,0
Удовлетворительный риск	6,1-10,0	7,1-11,0	8,1-12,0	9,1-13,0	10,1-14,0
Неудовлетворительный риск	10,1-15,0	11,1-16,0	12,1-17,0	13,1-18,0	14,1-19,0
Опасный риск	15,1 и выше	16,1 и выше	17,1 и выше	18,1 и выше	19,1 и выше

Для анализа данных применялись методы многофакторного анализа в соответствии с принципами статистической вариационной обработки, с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и STATISTICA 13. Проверка анализируемых данных на соответствие нормальному распределению осуществлялась с применением критерия Шапиро-Уилка. При описании результатов использовались показатели, представленные в виде медианы (Me) и межквартильного интервала ($Q_{25} - Q_{75}$). Статистическая значимость различий между сравниваемыми группами считалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Анализ результатов показал, что во всех изученных полимерных и полимерсодержащих строительных отделочных материалах на основе водо- и органорастворимых акриловых лакокрасочных материалов, полистирола и поливинилхлорида обнаружена миграция формальдегида. Концентрации формальдегида составили от 0,003 до 0,01 мг/м³ в материалах для отделки потолка, с медианным значением 0,008 мг/м³ (межквартильный интервал: 0,004; 0,01 мг/м³); от 0,0022 до 0,01 мг/м³ в материалах для отделки стен, с медианным значением 0,007 мг/м³ (межквартильный интервал: 0,006; 0,008 мг/м³); и от 0,005 до 0,01 мг/м³ в материалах для отделки пола, с медианным значением 0,007 мг/м³ (межквартильный интервал: 0,005; 0,01 мг/м³). Обнаруженные концентрации формальдегида соответствовали гигиеническим нормам для указанных видов полимерных материалов [5].

Анализ санитарно-химических результатов исследований полистирольных строительных отделочных материалов показал, что помимо миграции формальдегида, наблюдалась эмиссия стирола на уровне 0,001 мг/м³.

Выполненный анализ концентраций химических веществ в воздушной среде, выделяющихся из строительных отделочных материалов на основе поливинилхлорида, показал присутствие миграции формальдегида, на уровне 0,007 мг/м³ (межквартильный интервал: 0,005; 0,01 мг/м³). Кроме того, выявлена эмиссия углеводородов ароматического ряда, включая ксилолы, на уровне 0,06 мг/м³ (межквартильный интервал: 0,029; 0,083 мг/м³).

В результате проведенных санитарно-химических исследований воздушной среды при испытаниях полимерных материалов в стандартных условиях установлено, что исследуемые материалы являются источником миграции ряда химических соединений, включая формальдегид, стирол и ксилолы. Концентрации данных веществ для каждого из отделочного материала были ниже установленных гигиенических нормативов.

На основе классификации опасности химических веществ, согласно которой формальдегид и стирол отнесены ко 2-му классу опасности, а ксилолы – к 3-му, проведен исследовательский анализ суммарной миграции данных веществ из строительных отделочных материалов.

Результаты расчета коэффициентов суммарной миграции (K_c) являются весьма значимыми для оценки потенциального риска для здоровья человека при воздействия вредных веществ. Для полимерных материалов, предназначенных для отделки потолка, коэффициент миграции составил 0,66, для отделки стен – 1,07, а для отделки пола – 0,03. Данные свидетельствуют о различной степени риска, связанного с миграцией химических веществ в воздушную среду, в зависимости от типа отделочного материала и его назначения. Результат анализа по комплексному показателю оценки потенциального риска (R_i) для исследованных материалов составил 1,1, что характеризуется приемлемым риском для здоровья населения и не требует проведения корректирующих мероприятий по выбору иных строительных отделочных материалов.

Таким образом, полимерные и полимерсодержащие строительные отделочные материалы представляют собой потенциальные источники формирования многокомпонентного загрязнения воздушной среды помещений. Для материалов, основанных на водо- и органорастворимых акриловых лакокрасочных материалах, полистирольной и поливинилхлоридной основе, формальдегид может выступать в качестве индикаторного загрязнителя воздушной среды при совместном использовании различных полимерных материалов, определение которого позволяет оценить качества воздуха в помещениях.

Комплексный показатель оценки потенциального риска при суммарной эмиссии химических веществ представляет собой важный гигиенический критерий для оценки опасности для здоровья, связанной с использованием полимерных и полимерсодержащих строительных материалов на этапе планирования отделки помещений в процессах строительства, реконструкции и модернизации.

Качество воздушной среды при использовании изученных полимерных материалов на основе водо- и органорастворимых акриловых лакокрасочных материалов, полистирола и поливинилхлорида соответствует приемлемому уровню риска для здоровья населения, что подтверждается значением комплексного показателя R_p , равным 1,1. Это говорит о том, что не требуется проведение дополнительных корректирующих мероприятий для поддержания безопасности воздушной среды в помещениях, где используются указанные строительные материалы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малышева, А. Г. Химическое загрязнение воздушной среды жилых помещений как фактор риска здоровью населения / А. Г. Малышева, Н. В. Калинина, С. М. Юдин // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 72–82.
2. 13. Губернский, Ю. Д. Актуальные вопросы гигиены жилой среды и пути их решения / Ю. Д. Губернский, Н. В. Калинина // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 8–10.
3. Василькевич, В. М. Изучение эмиссии химических веществ из полимерных отделочно-интерьерных материалов при различных температурных условиях моделирования / В. М. Василькевич, Л. В. Половинкин, Т. П. Крымская // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. Г. Е. Косяченко. – Минск, 2013. – Вып. 22. – С. 152–160.
4. Метод оценки потенциального риска здоровью населения при воздействии химических веществ в условиях использования совокупности полимерных и полимерсодержащих строительных отделочных материалов : инструкция по применению, рег. № 046-0622 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 26.08.2022. – Минск, 2022. – С. 12.
5. Требования к полимерным и полимерсодержащим строительным материалам и мебели : утв. Решением Комис. тамож. союза 28 мая 2010 г. № 299 // Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. – Гл. II, разд. 6. – С. 720–730.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИПРОДИОНА – ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА СРЕДСТВА ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ

DETERMINATION OF THE APPROXIMATE SAFE LEVEL OF EXPOSURE TO IPRODIONE, THE ACTIVE INGREDIENT OF THE PLANT PROTECTION AGENT, IN THE ATMOSPHERIC AIR OF POPULATED AREAS

С. Ю. Петрова, С. Н. Камлюк, И. И. Ильюкова, Т. Н. Гомолко

S. Petrova, S. Kamliuk, I. Iliyko, T. Gomolko

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
Минск, Республика Беларусь
toxlab@mail.ru*

*Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene»,
Minsk, Republic of Belarus*

Приведена токсиколого-гигиеническая характеристика ипродиона – действующего вещества ряда препаративных форм пестицидных составов, применяемых в аграрном секторе Республики Беларусь. Представлено обоснование гигиенического норматива, регулирующего уровень содержания ипродиона в атмосферном воздухе населенных мест. Определение ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ) для действующего вещества ипродиона в атмосферном воздухе населенных мест проводили расчетным путем. Рекомендуемое значение ОБУВ ипродиона в атмосферном воздухе, полученное расчетным путем, составило

0,001 мг/м³. С учетом указанного значения ОБУВ в организм человека может поступить 0,04 мг ипродиона с атмосферным воздухом (указанное значение составит лишь 0,6 % от величины допустимого суточного поступления данного вещества).

Toxicological and hygienic characterization of iprodione – the active ingredient of a number of preparative forms of pesticide formulations used in the agricultural sector of the Republic of Belarus is presented. The substantiation of hygienic standard regulating the level of iprodione content in the atmospheric air of residential areas is presented. Determination of the approximate safe exposure level (ASEL) for the active substance iprodione in the atmospheric air of settlements was carried out by calculation. The recommended value of ASEL of iprodione in the atmospheric air, obtained by calculation, was 0.001 mg/m³. Taking into account the specified value of ASEL in the human body can enter 0.04 mg of iprodione with atmospheric air (this value will be only 0.6% of the value of the permissible daily intake of this substance).

Ключевые слова: пестициды, действующее вещество, гигиенический норматив, атмосферный воздух, ипродион, населенные места, допустимое суточное потребление.

Keywords: pesticides, active substance, hygienic standard, atmospheric air, iprodione, populated areas, permissible daily intake.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-218-221>

Интенсивное развитие химизации сельскохозяйственного производства берет свое начало еще с 70-х гг. 20-го века и продолжается по сей день. Расширение спектра действующих веществ пестицидных составов, препаративных форм средств защиты растений, разнообразия технологий внесения и применения агрохимикатов, с одной стороны, представляет собой мощное подспорье для экономики стран, являющихся как производителями, так и потребителями средств защиты растений. С другой стороны, активное внедрение в производственные процессы сельского хозяйства значительных объемов средств защиты растений (включая удобрения, биопестициды, пестицидные препараты химического синтеза, регуляторы роста растений и другие агрохимикаты иного назначения) как в агропромышленном комплексе, так и в личных подсобных хозяйствах, обуславливает необходимость формирования ответственного отношения у компетентных органов и инстанций к обеспечению безопасного обращения химической продукции на территории страны [1]. В свою очередь, проведение исследований в рамках токсиколого-гигиенической оценки широкого спектра препаратов, применяемых в сельскохозяйственном производстве нашей республики, как и других стран, предполагает наряду с анализом токсикометрических параметров действующих веществ и непосредственно препаративной формы пестицида, также анализ данных о наличии разработанных и научно обоснованных гигиенических нормативов, регулирующих уровни содержания действующих веществ пестицидных препаратов в объектах окружающей среды (почве, воде водоемов, атмосферном воздухе), а также остаточных количеств действующих веществ в сельскохозяйственной продукции, конечным потребителем которой является население [2].

Управление рисками, связанными с возможным негативным влиянием факторов окружающей среды, включая химическое загрязнение атмосферного воздуха от промышленных предприятий, во многом базируется на разработке и научном обосновании гигиенических требований, рекомендаций, нормативов. Регламентирование уровней содержания химических веществ – компонентов пестицидных препаративных форм, широко применяемых в аграрном секторе Республики Беларусь, в объектах окружающей среды и сельскохозяйственной пищевой продукции осуществляется посредством технических нормативно-правовых актов локального (государственного) и международного значения, как, например, ЕСТ [3].

Таким образом, разработка гигиенических нормативов является одним из механизмов реализации предупредительного санитарного надзора, призванного обеспечить защиту среды обитания человека от химического загрязнения, источником которого в настоящее время наряду с промышленными комплексами является ряд факторов. Процедура токсиколого-гигиенического изучения препаратов, применяемых в сельскохозяйственном производстве страны, в том числе и пестицидов, в значительной степени направлено на идентификацию опасных для здоровья человека свойств как действующих веществ, входящих в состав препаративной формы, так и самих препаратов [4].

В настоящей работе представлены основные результаты проведенных исследований по определению ориентировочно безопасного уровня воздействия ипродиона – действующего вещества ряда средств защиты растений, в атмосферном воздухе населенных мест.

Ипродион – химическое вещество, относящееся к классу дикарбоксамидов, представляет собой негигроскопичную, не имеющую выраженного запаха кристаллическую порошкообразную субстанцию белого цвета, с относительно низкой водорастворимостью. Характерной особенностью водных растворов ипродиона является способность разрушаться под действием ультрафиолетовой части волнового спектра естественного солнечного излучения.

На сегодняшний день для данного промышленно- и экономически значимого вещества разработаны основные гигиенические нормативы, регламентирующие уровни содержания в объектах окружающей природной среды и сельскохозяйственной продукции.

Токсикологическая характеристика технического продукта ипродиона.

Оценка острой пероральной токсичности: значения показателя средней смертельной дозы установленные для крыс и мышей (количество вещества, вызывающее 50 %-ю гибель, далее – DL_{50}), составляют свыше 2000 мг/кг массы тела.

Установленное для мышей значение DL_{50} составляло 1870 мг/кг массы тела для самцов и 2670 мг/кг массы тела для самок животных, соответственно.

Показатель средней ипродиона при перкутанном пути поступления в остром эксперименте, установленный для кроликов и крыс, составлял более 2000 мг/кг массы тела;

Выявленное для крыс значение показателя острой летальной дозы при ингаляционном пути воздействия (длительность экспозиции – 4 часа) составляло 5,16 мг/л

Клинические проявления острой интоксикации при всех путях поступления: общие признаки токсичности включают снижение двигательной активности, атаксию и паралич. У мышей были отмечены клонические судороги, пилоэрекция, истощение.

При оценке местно-раздражающих свойств вещества ипродиона установлено отсутствие Раздражающего воздействия на неповрежденные кожные покровы, а также отсутствие раздражительного воздействия на слизистые оболочки глаз.

Подострая пероральная токсичность. В исследованиях длительностью 90 дней на крысах значение NOEL (No Observable Effects Level – уровень доз, не вызывающий наблюдаемого эффекта / недействующий уровень доз) установлено на уровне 33,3 мг/кг/день.

По результатам изучения подострой накожной токсичности в эксперименте продолжительностью 21 день на кроликах значение NOEL установлено на уровне 1000 мг/кг/день.

Хроническая токсичность (недействующий уровень воздействия). В исследованиях длительностью 2 года на крысах значение NOEL установлено на уровне 150 мг/кг.

В исследованиях по оценке хронической токсичности длительностью 1 год на собаках животные получали ипродион с пищей в концентрации 0, 100, 600, 3600 ppm. Значение NOAEL установлено на уровне 4,1 мг/кг массы тела/день (использованные показатели – обнаружение телец Гейнца в эритроцитах и снижение массы предстательной железы). В другом годовом исследовании ипродиона, где были использованы заданные концентрации вещества 0, 200, 300, 400, 600 ppm, значение NOAEL установлено на уровне 400 ppm, равное 18 мг/кг массы тела/день (использованные показатели – снижение численности эритроцитов при воздействии вещества в концентрации 600 ppm).

В ходе исследований на мышах продолжительностью 18 месяцев животные (60 самцов и 60 самок) получали ипродион с пищей в концентрациях 0, 200, 500 или 1250 ppm. Не выявлено эффектов, связанных с воздействием ипродиона на массу тела, на потребление пищи или смертность. Значения гематологических, биохимических показателей крови и показателей в моче у животных после 6, 12 и 18 месяцев периода кормления были в пределах физиологической нормы. Результаты вскрытия мышей последних 6 месяцев периода испытания показали повышенное количество увеличенных лимфоузлов у самцов, подверженных воздействию вещества в концентрации 200 ppm. При гистопатологических наблюдениях не удалось выявить аномальные особенности. Наиболее распространенными обнаруженными у мышей опухолями были лимфосаркома в селезенке, лимфатических узлах и тимусе.

Изучение параметров хронической токсичности ипродиона на крысах (задействованы 60 самцов и 60 самок) проводили в течение 24 месяцев при заданных концентрациях вещества: 0, 125, 250 или 1000 ppm. Крысы получали ипродион с пищей. Небольшое снижение веса тела наблюдалось при 1000 ppm, что сопровождалось некоторым снижением потребления пищи.

Установлено, что в результате повторного внутрижелудочного поступления ипродиона у крыс не установлено существенных и изменений в характере потребления пищи, значительных сдвигов по гематологическим и биохимическим показателям крови, значимых изменений по показателям функционального состояния мочевыделительной системы у испытуемых животных.

Согласно результатам морфологического анализа внутренних органов животных, подверженных субхроническому воздействию ипродиона, проведенному после вскрытия, существенных изменений регистрируемых показателей, обусловленных воздействием препарата, не обнаружено. Полученные результаты гистологических исследований, проведенных не выявили наличия опухолевых или неопухолевых образований, связанных с воздействием ипродиона.

Репродуктивная токсичность ипродиона изучалась на двух последующих поколениях крыс. Сначала дважды были спарены животные (F_0), чтобы произвести F_{1a} и F_{1b} пометы. F_{1a} животные были скрещены два раза, чтобы произвести F_{2a} и F_{2b} пометы. Группы животных (28 крыс) получили корм, содержащий ипродион в концентрациях: 0, 300, 1000, или 3000 ppm, начиная с 10 недель до спаривания. Высокое дозирование 3000 ppm было снижено до 2000 ppm во время первого спаривания поколения F_{1a} из-за чрезмерной токсичности. Вводимые дозы для самцов поколения F_0 составили 17–160 мг/кг массы тела/день; для самок поколения F_0 – 21–210 мг/кг массы тела/день; для самцов поколения F_1 – 20–150 мг/кг массы тела/день; для самок F_1 – 25–190 мг/кг массы тела/день.

Токсическое воздействие ипродиона в концентрации 1000 ppm и более отмечено у взрослых особей крыс. Показатели массы тела, прироста массы тела, потребления пищи были снижены на протяжении всего периода

приема ипродиона в поколении F_0 и F_1 у самцов, получавших ипродион в концентрации 3000 ppm, и в поколении F_0 и F_1 у самок, получавших 1000 или 3000 ppm. Установлено отсутствие значимого воздействия ипродиона на функционирование репродуктивной системы организма на основании результатов изучения репродуктивной токсичности данного вещества с применением метода «двух поколений» на крысах.

Лимитирующим показателем вредного действия ипродиона является общетоксическое действие.

На основании анализа представленных сведений о токсичности вещества, с учетом лимитирующего показателя вредного действия, установленного значения максимально недействующей дозы в хроническом эксперименте – 150 ppm (6 мг/кг веса тела в день), а также значения коэффициента запаса – 100, установлено, что значение допустимой суточной дозы (ДСД) ипродиона составляет 0,06 мг/кг массы тела человека. Определение значения для ипродиона расчетным путем в атмосферном воздухе населенных мест проводили базировавшись на значениях физико-химических констант и обозначенных выше основных токсикометрических параметрах [5]. Основные этапы расчетного определения ОБУВ для ипродиона в атмосферном воздухе представлены в таблице 1 [5].

Таблица 1

Определение ОБУВ ипродиона в атмосферном воздухе населенных мест

Наименование используемого показателя	Формула и расчеты по ней
1	2
<i>Расчет прогнозируемых величин ОБУВ по параметрам токсичности</i>	
CL_{50} (концентрация паров, газов или пыли вещества, выраженная в $см^3/м^3$ (миллионных долях) – для паров и газов, в $мг/дм^3$ – для пыли, которая при вдыхании (экспозиции) в течение 1 ч вызывает гибель 50 % подопытных животных)	ОБУВ с.с. ат. в. = $0,58 \lg LC_{50} - 1,6$ ОБУВ с.с. ат. в. = 0,050
DL_{50}	$\lg \text{ОБУВ с.с. ат.в.} = -6,0 + 1,5 \lg LD_{50}$ ОБУВ с.с. ат.в. = 1,0
CL_{50} DL_{50}	$\lg \text{ОБУВ с.с. ат.в.} = -0,7 + 1,7 \lg LC_{50} - 0,8 \lg LD_{50}$ ОБУВ с.с. ат.в. = 0,001
1	2
ОБУВ _{в.р.з.}	$\lg \text{ОБУВ с.с. ат.в.} = -1,77 + 0,62 \lg \text{ОБУВ в.р.з.}$ ОБУВ с.с. ат.в. = 0,017
ПДК _{в.р.з.} (предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны)	ОБУВ с.с. ат.в. = $(0,110 + 0,0654 \sqrt{\sqrt{\text{ПДК}_{\text{в.р.з.}}}})$ ОБУВ с.с. ат.в. = 1,49
<i>Расчет прогнозируемых величин ОБУВ вещества по его молекулярной массе</i>	
Молекулярная масса	$\lg \text{ОБУВ с.с. ат.в.} = -8,0 \lg M.m. + 14,75 + K$ ОБУВ с.с. ат.в. = 0,0040

Таким образом, с учетом рассчитанного лимитирующего показателя, рекомендуемое значение ОБУВ ипродиона в атмосферном воздухе, составило 0,001 мг/м³. Полученное расчетным путем значение ОБУВ предполагает, что в организм человека может поступить 0,04 мг/сутки ипродиона,

При данной величине ОБУВ в организм человека с атмосферным воздухом может поступить что составит 0,6 % от допустимого суточного поступления для человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попов, С. Я. Основы химической защиты растений / С. Я. Попов, Л. А. Дорожкина, В. А. Калинин ; под ред. С. Я. Попова. – М. : Арт-Лион, 2003. – 208 с.
2. Березняк, И. В. Токсиколого-гигиенические требования безопасности при работе с пестицидами в сельском хозяйстве / И. В. Березняк, С. Г. Федорова, А. В. Ильницкая // Гигиена и санитария. – 2022. – 101(10). – С. 1243–1248.
3. Об утверждении гигиенических нормативов [Электронный ресурс] : Постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 25.01.2021 № 37. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100037&p1=1>. – Дата доступа: 16.02.2024.
4. Ракитский, В. Н. Основы обеспечения безопасного применения пестицидов / В. Н. Ракитский, Л. П. Терешкова, Е. Г., Чхвиркия, Т.М. Епишина // Здоровоохранение РФ. – 2020. Т. 64 – № 1. – С. 45–50.
5. Разработка ориентировочно безопасных уровней воздействия и класса опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе : Инструкция по применению : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 24.12.2010, № 119-1210 / разраб.: д. м. н., проф. Филонов В. П., д. м. н., проф. Соколов С. М., к. м. н., доц. Науменко Т. Е., к. б. н. Гриценко Т. Д., Пшегорода А. Е., Шевчук Л. М., Андрианова С. Т., Курлович В. И. – Минск : [б. и.], 2010. – 24 с.

**РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗАГРЯЗНЕНИЯ СВИНЦОМ ОБЪЕКТОВ СРЕДЫ
ОБИТАНИЯ И ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ КАК БАЗИС ВЫБОРА ЦЕЛЕВЫХ
ТЕРРИТОРИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ БИОМОНИТОРИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**
**RETROSPECTIVE ANALYSIS OF LEAD CONTAMINATION OF ENVIRONMENTAL
OBJECTS AND FOOD PRODUCTS AS A BASIS OF CHOICE OF TARGET
TERRITORIES FOR BIOMONITORING RESEARCH**

Е. С. Юркевич, И. И. Ильюкова, С. Н. Камлюк, В. И. Иода
E. Yurkevich, I. Iliyko, S. Kamliuk, V. Ioda

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь
ecoltox@rspch.by*

*Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene,
Minsk, Republic of Belarus*

По результатам проведенного ретроспективного анализа загрязнения свинцом объектов среды обитания (вода, почва, атмосферный воздух) и пищевых продуктов за 2018–2022 гг. определены основные источники и пути экспозиции, приоритетные сценарии контаминации населения свинцом. Установлено, что при выборе территорий, находящихся в зоне повышенного воздействия свинца, основным критерием выбора является ретроспективный анализ выбросов свинца из промышленных источников. Обоснован выбор трех целевых территорий для проведения исследований по определению фоновых значений свинца в биологических системах организма человека для населения в целом и для уязвимых групп (дети, беременные): урбанизированная территория – г. Минск, район влияния выбросов свинца от стационарных точечных источников – г. Белозерск (Брестская область) и сельская местность – Гродненская область.

Based on the results of a retrospective analysis of lead contamination of habitats (water, soil, atmospheric air) and food products for 2018–2022, the main sources and routes of exposure, priority scenarios for lead contamination of the population have been identified. It has been established that when selecting territories located in a zone of increased exposure to lead, the main selection criterion is a retrospective analysis of lead emissions from industrial sources. The choice of three target areas for conducting research to determine the background values of lead in the biological systems of the human body for the population as a whole and for vulnerable groups (children, pregnant women) is justified: urbanized area - Minsk, area influenced by lead emissions from stationary point sources – Beloozersk (Brest region) and rural areas – Grodno region.

Ключевые слова: объекты среды обитания, пищевые продукты, ретроспективный анализ, загрязнение свинцом, целевые территории, биомониторинговые исследования, фоновые значения.

Keywords: habitat objects, food products, retrospective analysis, lead contamination, target areas, biomonitoring studies, background values.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-222-226>

Международная программа по химической безопасности (МПХБ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относит свинец к 10 опасным химическим веществам, требующих действий со стороны общественного здравоохранения и государства по защите здоровья трудящихся, детей и женщин детородного возраста.

Источники экологического загрязнения свинцом – добыча, выплавка, промышленное производство и переработка вторсырья, использование свинецсодержащих красок и этилированного бензина; около 85 % глобального потребления свинца приходится на производство свинцово-кислотных аккумуляторов (Международная ассоциация производителей свинца) [1].

В Республике Беларусь основными источниками поступления свинца в объекты среды обитания (воздух, почву, воду) являются производство и переработка свинцово-кислотных аккумуляторных батарей, производство содержащей свинец лакокрасочной продукции, стекла, хрусталя, керамики, цемента, сжигание отходов, сжигание угля, производство и использование минеральных удобрений и агрохимикатов.

При попадании в организм свинец аккумулируется в мозге, почках, печени и костях, проникает через гематоэнцефалический барьер. Наибольшему риску подвергаются дети в самом раннем возрасте (включая плод в период развития), которые абсорбируют на 1 кг массы тела в 4–5 раз больше попадающего в организм свинца, чем взрослые.

Высокие уровни воздействия свинца приводят к нарушению функционирования мозга и центральной нервной системы, вызывают кому, судороги и даже смерть. Дети, выжившие после тяжелого отравления свинцом, страдают от задержки психического развития и поведенческих расстройств. Более низкие уровни экспозиции свинцом, не вызывающие явных симптомов интоксикации и ранее считавшиеся безопасными, влияют на развитие мозга, приводят к снижению коэффициента умственного развития (IQ), к поведенческим изменениям (снижение продолжительности и концентрации внимания, усиление антиобщественного поведения, ухудшению усвоения знаний), вызывают анемию, гипертензию, почечную недостаточность, иммунный токсикоз и репродуктивную токсичность. Неврологические и поведенческие последствия воздействия свинца считаются необратимыми. Безопасная концентрация свинца в крови не установлена, но доказана прямая зависимость увеличения спектра и тяжести симптомов отравления от полученной дозы.

Референтные значения свинца в крови в Европейском союзе (БМЧ-I (контрольные значения) и БМЧ-II (пороговые значения)), ранее установленные Немецкой комиссией по БМЧ по результатам биологического мониторинга человека, отменены в 2011 г. на основании новых сведений о токсичном воздействии свинца [2].

Согласно Пармской декларации (5-ая министерская конференция по окружающей среде и охране здоровья, 2010 г.) одной из приоритетных задач определено содействие разработке стандартного и рационального подхода к использованию методов биомониторинга человека (БМЧ), чтобы способствовать реализации научно обоснованных мер охраны здоровья населения и окружающей среды и мер по повышению осведомленности людей [3].

Цель исследования заключалась в проведении ретроспективного анализа за 2018–2022 гг. загрязнения свинцом объектов среды обитания (вода, почва, атмосферный воздух) по данным Национальной системы мониторинга окружающей среды (НСМОС) Республики Беларусь и пищевых продуктов по данным государственного санитарного надзора (г. Минск, Брестская и Гродненская области) для обоснования выбора целевых территорий при проведении биомониторинговых исследований населения – урбанизированная территория, район влияния выбросов свинца от стационарных производственных предприятий и сельская (предположительно «чистая») местность.

На основании проведенного ретроспективного анализа установлено, что суммарная величина годовых выбросов свинца из всех обнаруженных источников, в среднем по стране за отчетный период, составила 8,037 т, при этом, примерно 95 % от суммарной величины выбросов свинца приходится на выбросы от крупных точечных промышленных источников, а среднегодовое значение измеренных концентраций выбросов свинца в 2022 г. составило 2,29 нг/м³ [4].

Наблюдения за химическим загрязнением земель в населенных пунктах страны осуществляются на территории 34 городов – областных центров, городов с населением 50 тыс. человек и более, а также с населением менее 50 тыс. человек, в которых сосредоточены крупные промышленные предприятия. Уровни свинца в фоновых почвах Беларуси находятся в пределах 5,4–7,0 нг/м³. По результатам мониторинга свинца в почве, проводимого на 33 станциях в 19 городах Беларуси отмечено, что среднегодовые концентрации свинца в почвах за пятилетний период находятся в пределах от 5,3 до 98,9 нг/м³. Анализ загрязнения городских почв тяжелыми металлами (общее содержание) показал, что наибольшее количество проб с превышением предельно допустимой концентрации (далее – ПДК) характерно для цинка, мышьяка, свинца и никеля.

По результатам оценки состояния городских почв в 2019 году установлено, что одним из наиболее распространенных тяжелых металлов является свинец, а наиболее высокие средние концентрации свинца 0,5–0,7 ПДК выявлены в Кричеве, Слониме, Бобруйске, Слуцке, максимальные – достигают 3,3 ПДК (Бобруйск) и 4,9 ПДК (Кричев). В остальных обследованных населенных пунктах среднее содержание элемента составляет 0,2–0,4 ПДК. Четко выраженной тенденции в изменении содержания свинца в почвах городов за период исследований не установлено.

В 2020 г. случаи превышения ПДК по свинцу установлены в трех из пяти обследованных городов (кроме Гомеля и Новополоцка) и составили от 4,2 % проанализированных проб в Молодечно до 10,0 % – 12,0 % в Могилеве и Бресте, при максимальном содержании 3,5 ПДК и 2,5 ПДК в пробах из Могилева и Бреста, соответственно. Сравнение данных, собранных в предыдущие годы наблюдений, показало превышение значений ПДК по сравнению с максимальными значениями концентраций свинца в почвах всех выбранных для исследований городов. В отдельных пробах наблюдалось превышение значений свинца в почвах в разные годы от 1,7 до 7 ПДК. Стабильно неблагоприятная ситуация по данным показателям наблюдается в Могилеве, Лиде, Борисове, Пинске, Белоозерске и Бресте [4].

Анализ загрязнения городских почв тяжелыми металлами (суммарное содержание) в 2021 г. показал, что наибольшее количество проб с превышением ПДК (ОДК – ориентировочно допустимая концентрация) характерно для цинка и свинца. Случаи превышения ПДК по свинцу в 2021 г. установлены в четырех из семи обследованных городов (Березовка, Белоозерск, Минск и Кричев) в 3,4–20 % проанализированных проб при максимальном содержании 2,1 ПДК. Среднее содержание свинца в почвах населенных пунктов находится на уровне 0,2–0,7 ПДК. Сравнение данных предыдущих лет наблюдений показало превышение значений ПДК для максимальных значений концентраций свинца в почвах четырех городов из семи. В отдельных пробах наблюдалось превышение значений свинца в почвах в разные годы от 1,2 до 4,9 ПДК. В 2022 г. стабильно неблагоприятная ситуация по данному показателю наблюдалась в Лиде, Светлогорске, Бресте, Минске, Борисове, Калинковичах, Пинске, Березе, поселке городского типа Березовка [4].

Сравнение данных предыдущих лет наблюдений показало превышение значений ПДК для максимальных значений концентраций свинца в почвах многих городов, а в отдельных пробах наблюдалось превышение значений свинца в почвах в разные годы от 1,2 ПДК до 5,5 ПДК [4].

Проблема загрязнения атмосферного воздуха проявляется преимущественно в городах. Основными источниками загрязнения воздуха являются стационарные производственные предприятия и городской транспорт.

Следует отметить, что по результатам стационарных наблюдений наметилась тенденция к снижению уровня загрязнения воздуха городов диоксидом азота и свинцом. По сравнению с 2014 г. средние концентрации свинца снизились на 59 %, оксида углерода – на 22 %, диоксида азота – на 13 % [4, 5].

К примеру, основными источниками загрязнения атмосферного воздуха в Лиде являются выбросы заводов «Лакокраска», «Липласт», «Изотрон», литейно-механических заводов, теплоэлектростанций и автотранспорта, а в сравнении с 2014 г. концентрации свинца снизились в 2022 году на 76 % и состояние атмосферного воздуха в городе в целом оценивалось как стабильно хорошее.

Следовательно, содержание свинца в воздухе (от 8 до 20 м³), превышающее гигиенические нормативы с учетом среднесуточного поступления в организм человека воздуха, может быть одной из основных причин отравлений и негативных последствий для здоровья человека.

На основании данных мониторинга содержания свинца в почве, атмосферном воздухе нами разработана карта рисков, связанных с загрязнением свинцом населенных пунктов Республики Беларусь, по данным за период 2018–2022 гг. (рисунок 1).

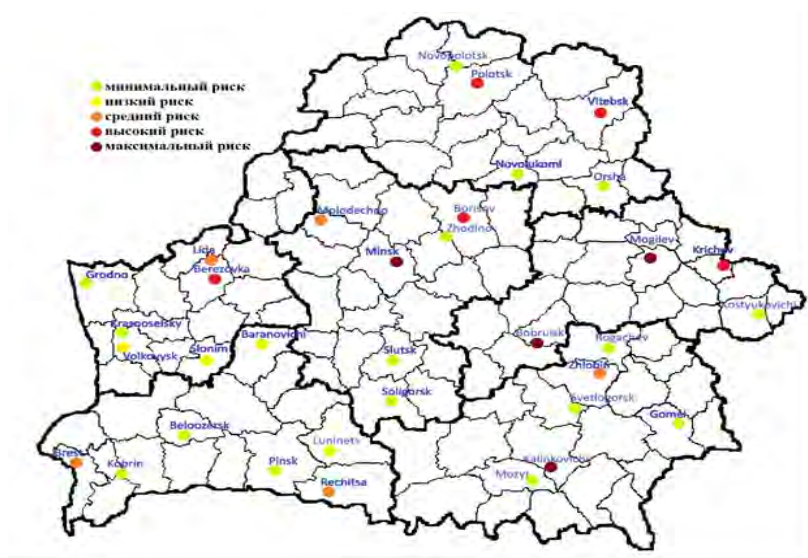


Рисунок 1 – Карта рисков, связанных с загрязнением свинцом населенных пунктов Республики Беларусь, по данным за период 2018–2022 гг.

Обеспечение населения питьевой водой гарантированного качества является одним из наиболее существенных факторов и эффективных инструментов для укрепления здоровья населения и экономического потенциала страны. Доступ к питьевой воде имеет 100 % населения республики. Обеспеченность населения республики централизованными системами питьевого водоснабжения по итогам 2022 г. составляет 91,7 %. Обеспеченность потребителей качественной питьевой водой составляет 97,1 %. На надзоре санитарно-эпидемиологической службы республики находятся 16156 подземных и 1 поверхностный источник, подающих воду в системы централизованного водоснабжения населения. В результате проводимых надзорных мероприятий отмечено уменьшение удельного веса источников водоснабжения, не отвечающих требованиям санитарных норм с 12,5 % в 2021 г. до 9,5 % в 2022 г. [5].

В сравнении с 2021 г. количество водоисточников, у которых не организованы зоны санитарной охраны, снизилось с 490 в 2021 г. до 284 в 2022 г. В 2022 г. обеспечены рекомендованные ВОЗ показатели безопасности (удельный вес не соответствующих гигиеническим нормативам проб не должен превышать 5 %) питьевой воды. Удельный вес выявленных отклонений по показателям безопасности (в эпидемиологическом отношении) питьевой воды, подаваемой населению, составил 0,6 % случаев (в 2021 г. – 1,3 %) для воды коммунальных водопроводов, 0,9 % случаев (в 2021 г. – 1,0 %) для воды из ведомственных водопроводов. Вода из коммунальных водопроводов в 2022 г. в целом по республике не соответствовала требованиям по органолептическим и санитарно-химическим показателям в 18,3 % случаев (в 2021 г. – 20,0 %), ведомственных – в 22,5 % (в 2021 г. – 19,0 %) [5].

Пищевые продукты могут загрязняться тяжелыми металлами, такими как свинец, в результате различных факторов. Одним из наиболее распространенных источников загрязнения является контаминация сырья растительного и животного происхождения. Например, свинец может попадать в растения через загрязненный воздух, почву и воду. В свою очередь, животные могут накапливать свинец из корма. Другим источником загрязнения

является миграция свинца в пищевые продукты из тары и упаковки. В частности, в консервной продукции свинец может попадать из припоя, используемого для герметизации банок. На основании проведенного мониторинга установлено, что естественное содержание свинца в большинстве растительных и животных продуктов, произведенных в республике, колеблется в пределах 0,5–1,0 мг/кг. Однако исследования показали, что в некоторых продуктах концентрация свинца может значительно превышать эти значения. Примерно 20 % свинца в ежедневном рационе взрослых (за исключением детей до года) поступает из консервированной продукции. Из них 13–14 % приходится на свинец из припоя, а остальные 6–7 % – на свинец, содержащийся в самом продукте.

Свинец чаще всего обнаруживается в хищных рыбах, таких как тунец, и продуктах из них (до 2,0 мг/кг). Высокие концентрации свинца также встречаются в моллюсках и ракообразных (до 10 мг/кг).

Наличие свинца в молоке, представленном на рынке Беларуси в 2019–2020 гг., варьировалось от 0,08 до 0,17 мг/кг. В большинстве проб присутствие свинца не превышало допустимого уровня (далее – ДУ) в 0,1 мг/кг, однако в одной пробе наблюдалось превышение в 1,7 раза.

Содержание свинца в печени составляло от 0,07 до 0,19 мг/кг, что не превышало ДУ. Диапазон значений уровня свинца в соках из фруктов составлял от 0,09 до 0,19 мг/кг. Эти значения не превысили порога допустимого содержания (0,4 мг/кг). Количество свинца в овощных пюре варьировалось от 0,08 до 0,18 мг/кг, что ниже ДУ в 0,5 мг/кг. Исследования на загрязненность зерна тяжелыми металлами не выявили превышений ДУ свинца. Факт наличия свинца в йогуртах вызывают обеспокоенность. В 2019 году в 2,5 % образцов йогуртов было обнаружено превышение ДУ в 1,2 раза.

В колбасных изделиях, протестированных в 2019–2020 гг., превышений содержания свинца не было обнаружено. Исследования образцов мяса, поступающих на рынок Беларуси, также не обнаружили превышений ДУ свинца.

Таким образом, анализ загрязнения пищевой продукции показал, что загрязнение тяжелыми металлами встречается редко (1,6–2,5 случая) и превышает допустимые уровни в 1,2–1,7 раза только в молочных продуктах (молоко, йогурт). В целом загрязнение тяжелыми металлами пищевой продукции, представленной на рынке Республики Беларусь, не превышает допустимых уровней, установленных нормативными документами.

На этапе выбора целевых территорий обязательно определяются возможные источники поступления химических контаминантов в окружающую среду и пищевые продукты. В качестве примера в таблице 1 приведены наиболее вероятные источники поступления в окружающую среду свинца, загрязняемые среды и возможные негативные последствия для здоровья.

Таблица 1

Основные источники информации для выбора целевых территорий при проведении биомониторинговых исследований

Химический фактор	Загрязняемая среда обитания	Основные источники загрязнения	Негативные последствия для здоровья населения
Свинец	Воздух, почва, вода, продукты питания	– образование вредных выбросов от промышленной деятельности и транспорта; – переработка свинцово-кислотных батарей для моторного транспорта; – сжигание отходов, сжигание угля; – производство стекла, хрусталя, керамики; – электрометаллургия; – производство цемента; – производство и использование минеральных удобрений и агрохимикатов	Нейротоксикант, вызывающий ослабление мозговой деятельности, снижение способности концентрировать внимание, повышенная возбудимость

Адекватный выбор целевых территорий для проведения биомониторинговых исследований является важным фактором для эффективного решения задач по профилактике экологически обусловленных заболеваний. Требуется обязательное наличие установленных причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием факторов среды обитания человека. При выборе целевых территорий для проведения пилотных биомониторинговых исследований устанавливаются все основные источники загрязнения объектов окружающей среды, включая прилегающие территории, потенциально способные воздействовать на исследуемое население в связи с возможностью пространственного распространения загрязнения.

При оценке риска конкретного объекта, например, промышленного предприятия, наиболее важным источником информации являются сведения о качественном и количественном составе выбросов или сбросов от данного объекта, их пространственных и временных характеристиках.

Использование подобных сведений позволяет наиболее точно определить целевые территории предполагаемых биомониторинговых исследований. При выборе территорий для целевых пилотных биомониторинговых исследований, направленных на установление национальных фоновых/референтных уровней, стандартными являются сценарии для условий урбанизированной территории, сельской местности и территории, связанной с крупным стационарным источником промышленных выбросов.

Таким образом, при планировании биомониторинговых исследований на население в целом и для уязвимых групп населения используется рандомизированный кластерный дизайн обследования, который позволяет оценить внутриутробное воздействие свинца среди населения в целом и в «горячих точках» воздействия, таких как районы, загрязненные промышленными выбросами.

Следовательно, при выборе территорий, находящихся в зоне повышенного воздействия загрязнителя (свинца) в качестве критерия выбора места можно использовать ретроспективный анализ выбросов свинца из промышленных источников.

При исследовании объектов с высоким уровнем воздействия, при определении границ промышленных горячих точек или загрязненных зон, необходимо учитывать несколько факторов. Во-первых, важно узнать размер, местоположение и другие характеристики активных источников загрязнения, которые вызывают беспокойство. Это поможет понять, какие именно источники являются основными поллютантами и какие меры необходимо принять. Во-вторых, следует обратить внимание на историческое загрязнение территории. Если ранее на этом месте осуществлялась деятельность, связанная с загрязнением свинцом, то это может оказать влияние на текущую ситуацию. Знание о прошлых загрязнителях помогает оценить масштаб проблемы и разработать соответствующие меры. Третий фактор, который необходимо учесть – это концентрации свинца в окружающей среде. Следует учитывать уровни свинца в воздухе, почве, поверхностных и грунтовых водах, а также в пищевых продуктах местного производства. Превышение рекомендованных значений свинца является опасным для здоровья людей. Случаи обнаружения высоких концентраций свинца сигнализируют о необходимости принятия мер по устранению источников загрязнения. Четвертый фактор – жалобы жителей на состояние здоровья. Каждая конкретная ситуация, связанная с подозрением на отравление свинцом и документально подтвержденная, вызывает повышенную обеспокоенность и свидетельствует о наличии проблемы в регионе. Пятый фактор – метеорологические и географические характеристики района. Направление ветра и топография могут существенно влиять на распространение загрязнений. Например, если ветер дует с одной стороны объекта, загрязняющего воздух, то сценарий воздействия будет отличаться от ситуации, когда ветер дует в другом направлении. Также важно учитывать направление течения воды, особенно если рассматривается загрязнение водных ресурсов. В случае отсутствия данных об окружающей среде, необходимо использовать проверенные модели рассеяния, которые учитывают географические и метеорологические условия, что позволит представить возможные сценарии воздействия загрязнений. Например, загрязнение воздуха будет наиболее значительным по направлению ветра от источника выбросов, и при этом опасные отходы могут распространяться вниз по течению реки. Получить полную картину загрязнения свинцом конкретного региона и разработать эффективные меры для устранения загрязнений и защиты окружающей среды и здоровья людей возможно при проведении полноценного мониторинга объектов среды обитания.

Таким образом, по результатам проведенного ретроспективного анализа и с учетом приведенных критериев был обоснован выбор трех целевых территорий для проведения биомониторинговых исследований для определения фоновых/референтных значений свинца в биологических системах организма человека для населения в целом и для уязвимых групп (дети, беременные и др.): урбанизированная территория – г. Минск, район влияния выбросов свинца от стационарных точечных источников – г. Белоозерск (Брестская область) и сельская местность – Гродненская область.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lead Conference. International. 20TH 2017. (Pb 2017). Held 28-30 April 2017, Berlin, Germany. – [Электронный ресурс]: Режим доступа: <https://www.proceedings.com/international-lead-association-ila/> – Дата доступа: 19.02.2024.
2. Reprint of «Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission» / C. Schulz [et al.] // Int. J. Hyg. Environ. Health. – 2012. – Vol. 215, № 2. – P. 150–158.
3. Пятая министерская конференция по окружающей среде и охране здоровья «Защитим здоровье детей в изменяющейся среде», Парма, Италия, 10–12 марта 2010 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/104426/Parma_EH_Conf_rdoc01.pdf. – Дата доступа: 19.02.2024.
4. Национальный правовой интернет-портал Республики Беларусь: pravo.by: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=C22100037>. – Дата доступа: 19.02.2024.
5. Управление химическими веществами в Республике Беларусь: обзор ситуации : отчет / под ред.: С. Сычика, И. Ильюковой. – Минск, 2019. – 94 с.

АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИМОРФНОЯДЕРНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ

ANALYSIS OF METHODS FOR DETERMINING THE ENZYMATIC ACTIVITY OF POLYMORPHONUCLEAR GRANULOCYTES

П. А. Кравцова, Я. И. Мельникова
P. Kravtsova, Y. Melnikova

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

Polikravtsova17@gmail.com

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В данной статье представлены результаты исследования анализов определения активности миелопероксидазы полиморфноядерных гранулоцитов несколькими методами определения.

This article presents the results of a study of analyzes for determining the activity of polymorphonuclear granulocyte myeloperoxidase by several methods of determination.

Ключевые слова: миелопероксидаза, гранулоцит, клеточные лизаты, спектрофотометрический метод, гидрофобная поверхность.

Keywords: myeloperoxidase, granulocyte, cell lysates, spectrophotometric method, hydrophobic surface.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-227-230>

За последние десятилетия увеличилось представление о функциональных возможностях гранулоцитов. На данный момент нейтрофилы считаются достаточно сложными клетками. Ферментативная активность нейтрофилов означает, что эти клетки способны вырабатывать и секретировать внутриклеточные ферменты, которые участвуют в уничтожении и ликвидации микроорганизмов, вызывающих инфекции в организме. Аналитические методы измерения ферментативной активности полиморфноядерных гранулоцитов являются важной задачей иммунологических исследований и медицины. Измерение ферментативной активности гранулоцитов позволяет оценить функциональное состояние иммунной системы и выявить нарушения, связанные с различными заболеваниями, такими как воспалительные процессы, аутоиммунные и опухолевые заболевания [1].

Относительно морфологических особенностей нейтрофилов и их биологического значения важно указать, что эти клетки относятся к категории полиморфноядерных клеток, а их созревание в костном мозге сопровождается значительными изменениями структуры, метаболизма и свойств [1,2].

Ферменты – органические вещества, обладающие белковыми свойствами, которые синтезируются в клетках и во много раз ускоряют реакции, протекающие в клетках, не подвергаясь химическим превращениям. Все живые клетки содержат большое количество ферментов, каталитическая активность которых определяет функцию клетки. Почти каждая из множества различных реакций, происходящих в клетках, требует участия специфических ферментов [3].

Одним из методов определения ферментативной активности нейтрофилов является определение активности миелопероксидазы. Для этого используются специальные наборы реагентов, которые позволяют измерить количество продуктов окисления, образующихся при взаимодействии миелопероксидазы с перекисью водорода [2,3].

Миелопероксидаза – гемопротеиновый фермент, восстанавливающий пероксид водорода донорами электронов различной химической природы. Миелопероксидаза образует гипохлорит-анион, который, будучи сильным окислителем, обладает неспецифическим бактерицидным действием. Однако при многих воспалительных заболеваниях (фиброз, ревматоидный артрит) нейтрофильная миелопероксидаза способна вызвать повреждение ткани. Миелопероксидаза повышается в крови при воспалительном процессе в артериях, который часто вызывает разрушение жировых атеросклеротических отложений в стенке сосуда и последующий тромбоз. Поэтому миелопероксидаза является одним из диагностических параметров риска инфаркта или инсульта. Локализуется в азурофильных гранулах нейтрофилов.

Цель работы: оценка ферментативной активности миелопероксидазы полиморфноядерных гранулоцитов периферической крови разными методами [3].

Для реализации данной цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Оценить эффективность различных методов определения активности миелопероксидазы нейтрофилов человека в растворе

2. Определить наиболее корректный метод определения миелопероксидазной активности с точки зрения основных требований, предъявляемых к лабораторным методам определения активности ферментов в клинических условиях.

3. Сравнить результаты, полученные с применением различных методов оценки активности миелопероксидазы.

Материалы и методы исследования. В экспериментах была использована кровь 10 здоровых доноров. Для получения нейтрофилов к цельной венозной крови добавляли равный объем рабочего буфера, а затем наслаивали на градиент фиколл-урографина ($\rho=1,085/1,18$) в соотношении объемов 2:1, центрифугировали 30 минут при 2000 об/мин, после чего отбирали образовавшийся слой лейкоцитов. К выделенной клеточной суспензии добавляли 10мМ К,Na-фосфатный буфер. Концентрацию лейкоцитов определяли путем подсчета в камере Горяева.

Определение фагоцитарной активности полиморфноядерных гранулоцитов производили как на цельной крови, так и на предварительно выделенных нейтрофилах. Определение фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа проводили с использованием стандартной методики при условии подсчета не менее 100 лейкоцитарных клеток.

Непосредственно перед экспериментами готовились разведения клеточной суспензии нейтрофилов в концентрациях: 100, 200, 300 и 400 тыс. клеток в пробе.

В качестве субстрата использовали свежеприготовленную смесь следующего состава: ортофенилендиамин (0,04 %), перекись водорода (0,002 %) в 0,1 М фосфатно-цитратном буфере (рН = 4,5). При проведении спонтанного теста в растворе интактные нейтрофилы вносили в пробирки для микроанализа в объеме 200 мкл, затем добавляли 200 мкл субстратной смеси, состоящей из ортофенилендиамина (0,04 %) и 0,002 % перекиси водорода в 0,1 М фосфатно-цитратном буфере, рН=4,5. Через 15 мин реакцию останавливали добавлением 200 мкл 10 % серной кислоты, затем пробы центрифугировали 15 мин при 2000 об/мин. Результаты оценивались спектрофотометрически при длине волны 492 нм.

Для определения общего содержания и общей активности миелопероксидазы, содержащейся в гранулах нейтрофилов, используется тест оценки пероксидазной активности лизированных клеток. Для этого суспензию выделенных из периферической крови нейтрофилов в концентрациях 100, 200, 300 и 400 тысяч клеток на пробу помещают в пробирки для микроанализа, вносят равный объем дистиллированной воды, а затем добавляют субстратную хромогенную смесь. Перед спектрофотометрией все пробы центрифугируют для удаления из раствора остатков разрушенных клеток или нелизированных клеток.

Результаты исследования. На рисунке 1 представлены значения определения активности миелопероксидазы в клеточном лизате полиморфноядерных гранулоцитов.

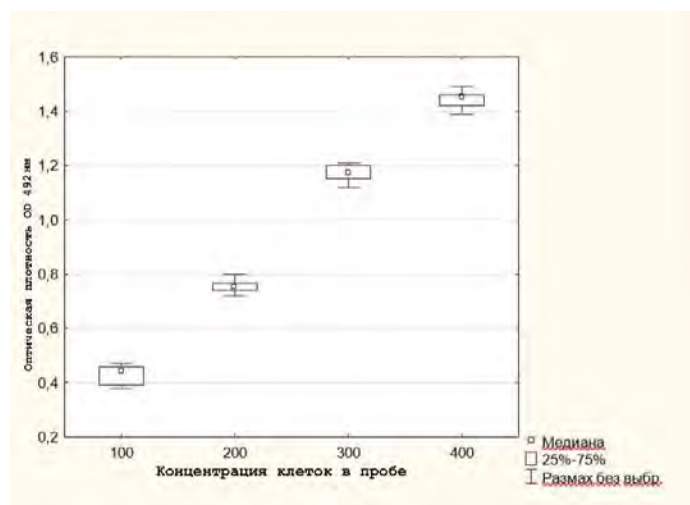


Рисунок 1 – Диаграмма активности миелопероксидазы в клеточном лизате нейтрофилов

Нейтрофилы периферической крови (концентрации 100, 200, 300 и 400) помещали в пробирки для микроанализа. Перед получением спектрофотометрических результатов все образцы центрифугировали для удаления из раствора остатков разрушенных клеток.

Полученные экспериментальные данные отражают практически линейный характер зависимости. Это показывает, что график очень чувствителен. Для одной концентрации клеток данные не очень разбросаны.

Анализ полученных данных позволяет сделать выводы о преимуществах и недостатках метода.

К преимуществам относится высокая чувствительность.

К недостаткам можно отнести наличие этапа центрифугирования, увеличение времени лабораторного исследования, а также невозможность оценить активность МПО полиморфноядерных гранулоцитов и определить коэффициент стимуляции клеток, который служит критерием оценки активности МПО полиморфноядерных гранулоцитов. Физиологическое состояние иммунной системы нейтрофилов.

На рисунке 2 представлены данные определения спонтанной активности миелопероксидазы нейтрофилов в растворе со спектрофотометрическим методом определения.

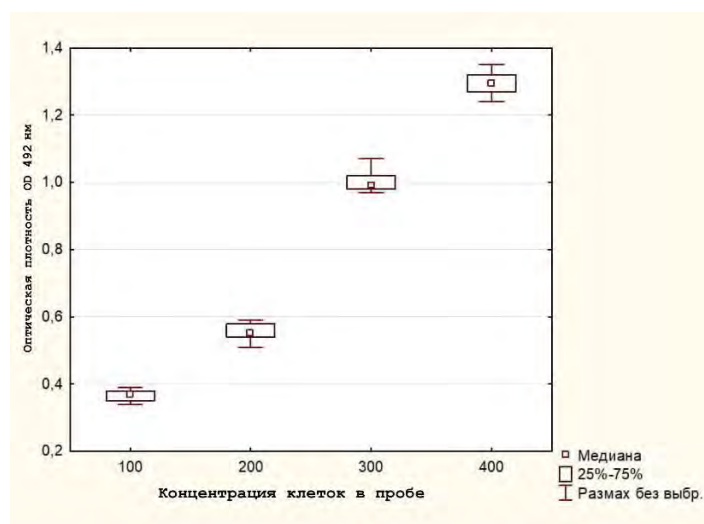


Рисунок 2 – Диаграмма спонтанной активности миелопероксидазы нейтрофилов в растворе (модифицированный метод)

Для того чтоб определить спонтанную активность миелопероксидазы нейтрофилов, был использован спектрофотометрический метод определения.

Содержание миелопероксидазы в лизате Нф оценивают количественным спектрофотометрическим методом с использованием 0,04 % раствора ортофенилендиамина на фосфатном буфере с pH 5,0 и добавлением 0,33 % раствора перекиси водорода в соотношении 20:1 по объему. Длина волны 495 нм.

В пробирки для микроанализа вносили 200 мкл суспензии нейтрофилов (в концентрации 100, 200, 300 и 400 тыс. клеток в пробе), добавляли равный объем дистиллированной воды и инкубировали при 37 °C в течении 1 часа. Затем в каждую пробирку вносили субстратную смесь и инкубировали при 37 °C 15 минут. Остановку реакции производили добавлением 10 % серной кислоты, затем центрифугировали 15 мин. при 2000 об/мин. Результаты оценивали спектрофотометрически при длине волны 495 нм.

Из представленных результатов можно увидеть, что график носит почти линейный характер и разброс между значениями одной концентрации незначительный. Это позволяет сделать вывод, что чувствительность высокая, но ниже по сравнению с предыдущим графиком, однако это все равно позволяет использовать ее в качестве лабораторного метода определения пероксидазной активности.

Таким образом, модифицированная лабораторная тест-система оценки пероксидазной активности Нф, является достаточно чувствительной и высокоспецифичной. Данная система может быть использована в качестве лабораторного метода оценки спонтанной миелопероксидазной секреции.

На рисунке 3 представлены данные определения активности миелопероксидазы полиморфноядерных гранулоцитов в тесте с использованием клеток, иммобилизованных на гидрофобной поверхности.

Для определения спонтанной секреции МРО полиморфноядерных гранулоцитов была использована тест-система, которая обширно используется в лабораториях, включающая Нф, предварительно иммобилизованные на поверхности полистирольного планшета с концентрацией клеток равной 100, 200, 300, 400, с последующим внесением субстратной смеси. Результаты оценили с помощью спектрофотометра при длине волны 495 нм.

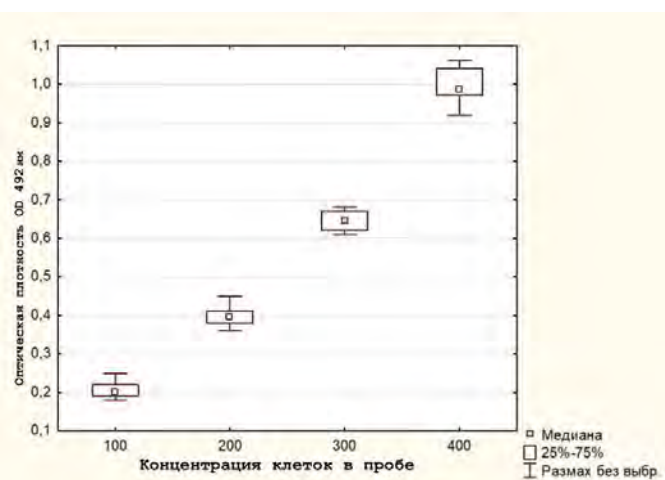


Рисунок 3 – Диаграмма активности миелопероксидазы нейтрофилов периферической крови в твердофазном спонтанном тесте

Мы можем предположить, что данный график имеет почти линейную зависимость. Общее количество окрашенного продукта пероксидазной реакции, выраженное в единицах оптической плотности, зависит от концентрации секретируемой из азурофильных гранул миелопероксидазы.

В ходе проведения данного исследования установлено, что оба метода определения являются достаточно точными и количественными, с регистрацией результатов с помощью спектрофотометра, что исключает вероятность ошибок при ручном подсчете и значительно сокращает время анализа. Также, установили, что определение активности миелопероксидазы с помощью гомогенного метода позволяет оценить спонтанную секрецию фермента интактными клетками, без разрушения целостности клеток и без использования методов иммобилизации клеток на твердых носителях, что является несомненными преимуществами данного метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нестерова, И. В. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 / И. В. Нестерова, Н. В. Колесникова, Г. А. Чудилова, Л. В. Ломтатидзе, С. В. Ковалева, А. А. Евглевский // Инфекция и иммунитет. – 2017. – № 3. – С. 219–230.
2. Hidalgo, A. The Neutrophil Life Cycle / A. Hidalgo // Annual Reviews. – 2019. – № 3.
3. Мурашко, О.В. Определение активности миелопероксидазы у женщин с кистозными доброкачественными опухолями яичников / О.В. Мурашко, О.К.Кулага, И.В. Горудко, Д.В. Григорьева, О.В. Бичан // УО «Белорусский государственный медицинский университет». – 2015.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОАКТИВНЫХ ГРИБНЫХ СУБСТАНЦИЙ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ

INFLUENCE OF IMMUNOACTIVE FUNGAL SUBSTANCES ON THE PHAGOCYTIC ACTIVITY OF BLOOD NEUTROPHILS

**С. А. Пичкур, М. В. Лобай, Н. В. Иконникова,
Чжан Шофань, Бай Лэй, Ши Жуйсян**

S. Pickur, M. Labai, N. Ikonnikova, Zhang Shuofan, Bai Lei, Shi Ruixiang

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

pickursofa@gmail.com, marina.lobai@mail.ru, sofnat@mail.ru

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

В работе представлены результаты исследования иммуотропных свойств субстанций на основе грибного мицелия известного лекарственного гриба. Биологическую активность грибных субстанций гриба *Ganoderma lucidum* оценивали в различных моделируемых условиях. Проводили сравнительную оценку биохимического состава плодовых тел различных штаммов гриба, изучали влияние полисахаридной фракции грибов на фагоцитарную активность нейтрофилов крови человека и экспериментальных животных. Показано, что полисахариды плодовых тел различных штаммов гриба *G. lucidum* стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях *in vitro*. Применение субстанции на основе плодовых тел *G. lucidum* штамм № 9 в использованных дозах ингибирует функциональную активность перитонеальных макрофагов мышей, при этом в отношении метаболической активности макрофагов выявлен максимальный эффект.

The paper presents the results of a study of the immunotropic properties of substances based on the fungal mycelium of the famous medicinal mushroom. The biological activity of fungal substances from the fungus *Ganoderma lucidum* was assessed under various simulated conditions. A comparative assessment of the biochemical composition of the fruiting bodies of various strains of the fungus was carried out, and the influence of the polysaccharide fraction of fungi on the phagocytic activity of neutrophils in the blood of humans and experimental animals was studied. It has been shown that polysaccharides from the fruiting bodies of various strains of the fungus *G. lucidum* stimulate the phagocytic activity of neutrophils *in vitro*. The use of a substance based on the fruiting bodies of *G. lucidum* strain N 9 in the doses used inhibits the functional activity of peritoneal macrophages in mice, while the maximum effect was revealed regarding the metabolic activity of macrophages.

Ключевые слова: грибная субстанция, нейтрофилы, иммуотропный эффект, фагоцитоз, система комплемента.

Keywords: fungal substance, neutrophils, immunotropic effect, phagocytosis, complement system.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-230-233>

Грибы являются перспективным источником биологически активных веществ, используемых в медицине. Наиболее важным эффектом этих соединений является их способность снижать побочные эффекты при радио- или химиотерапии. Полисахариды грибов являются основным источником противоопухолевого действия, и успешно используются в клинической терапии. Значительными фармакологическими эффектами и физиологическими свойствами грибов являются поддержание гомеостаза и регуляция биоритмов, повышение иммунитета, также их используют как источник гиполипидемических, противовирусных, антибактериальных, противовоспалительных, противогрибковых, гепатопротекторных, антидиабетических, антитромбических и гипотензивных субстратов. Перспективными для исследований являются грибы представители рода *Ganoderma* [1].

В нашей стране разработан ряд соответствующих методических рекомендаций, регламентирующих изучение влияния на иммунную систему фармакологических средств, а именно, изучение аллергизирующего и иммунотоксического действия потенциальных лекарственных препаратов. Предложенный подход к оценке иммунотоксического действия заключается в исследовании ряда интегральных иммунологических функций, позволяющих, в эксперименте на животных, с учетом результатов гематологических и морфологических исследований лимфоидных органов, доказать или исключить возможность развития иммунотоксического действия, вызванного фармакологическим средством или его метаболитами. Существующие представления о ходе развития защитных реакций иммунной системы свидетельствуют о том, что в эксперименте обнаружить повреждения в иммунной системе под воздействием фармакологических средств с большей вероятностью можно при использовании модели антигенного стимула, т. е. на фоне развития специфического иммунного ответа, включающего в себя все этапы иммунного реагирования. Однократное введение фармакологического средства с перерывом в 1 ч от введения антигена позволяет выявить прямое действие на иммунные реакции и на клетки иммунной системы.

Фагоцитоз является одной из главных систем защиты организма от чужеродных агентов и играет важную роль при гнойно-воспалительных заболеваниях, особенно при стафилококковой инфекции. Фагоциты первыми мобилизуются в очаг воспаления, и от их функциональной активности зависит элиминация возбудителя. Активированные клетки являются мощными эффекторами и запускают механизмы каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления.

Биологическую активность грибных субстанций гриба *G. lucidum* оценивали в различных моделируемых условиях. В условиях *in vivo* в качестве объектов исследования фагоцитарной активности использовались нейтрофилы, выделенные из лейкоцитарной сыворотки крови и грибные субстанции на основе нескольких штаммов плодовых тел *Ganoderma lucidum*. Опыты проводились на нелинейных мышах массой тела 18–22 г. Каждая группа состояла из 9 животных, получавших стандартный рацион питания и содержавшихся в одинаковых условиях. Группы животных определены в соответствии с поставленными задачами:

- опытная группа 1 – животные, получавшие комбинированную грибную субстанцию на основе плодовых тел гриба *G. lucidum*;
- группа контроля – интактные животные, вместо грибной субстанции получали дистиллированную воду в том же объеме и в те же дни, что и животные опытной группы.

Дозы и режимы введения субстанций, как потенциальных фармакологически активных веществ, разработаны согласно общепринятым методикам. Субстанции вводили 7 дней (*per os*) 1 раз в день в дозе 50 мг/кг. Индукция иммунного ответа производилась суспензией эритроцитов барана. Первая иммунизация эритроцитами барана в концентрации $1 \cdot 10^7$ эритроцитов в 0,1 мл изотонического раствора NaCl, совмещена с первым введением субстанции. На 6-й день эксперимента проводилась индукция ГЗТ (введение разрешающей дозы антигена – эритроцитов барана под апоневроз задней лапы). На 8-е сутки животных снимали с эксперимента.

Согласно общепринятым требованиям к исследованию иммуностропного действия лекарственных препаратов, для оценки показателей видового иммунитета определялись следующие показатели периферической крови лабораторных животных:

- общее количество лейкоцитов периферической крови и лейкоцитарная формула;
- функциональные параметры перитонеальных макрофагов, отражающие поглотительную способность фагоцитов в отношении *Staphylococcus aureus*: фагоцитарный показатель – ФП и фагоцитарное число – ФЧ;
- показатели, отражающие метаболическую активность фагоцитов: количество НСТ⁺-клеток и средний цитохимический коэффициент – СЦК;
- функциональная активность классического пути активации системы комплемента – СН50;
- функциональная активность альтернативного пути активации системы комплемента – АР50.

Исследование гемато- и иммуностропных свойств субстанций на основе грибного мицелия проведено в соответствии с методическими рекомендациями по изучению иммуномодулирующих лекарственных средств. Все использованные методики стандартны.

Характер распределения данных был проанализирован по критерию Шапиро-Уилка. Было показано, что для большинства полученных данных характерно параметрическое (нормальное) распределение ($p < 0,05$). В связи с этим данные в таблицах представлены как среднее и соответствующее стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Сравнение данных было проведено по t-критерию Стьюдента в случае нормального распределения. Для анализа использовались табличные значения критерия Стьюдента с уровнем достоверности 95 % ($p < 0,05$). Если вычисленное значение t оказывалось меньше табличного, то различие между средним признавалось статистически не значимым. При вычисленном t большим, чем табличное значение, различие считалось значимым с вероятностью > 95 %.

Для получения полисахаридсодержащих экстрактов сухую навеску размолотых плодовых тел грибов (10 г) заливали 100 мл дистиллированной воды и кипятили на водяной бане в течение 12 ч. Биомассу отделяли центрифугированием при 3000 g в течение 15 мин. Надосадочную жидкость осаждали этиловым спиртом в соотношении 1:1 и оставляли при температуре 4° С до полного осаждения. Выпавший осадок (полисахарид) отделяли центрифугированием, затем его диализовали в течение 3-х сут. против дистиллированной воды, пересаждали этиловым спиртом 1:1. В эксперименте использованы растворы полисахаридов в конечной концентрации 1 мкг/мл, 10 мкг/мл, 100 мкг/мл, 200 мкг/мл и 300 мкг/мл. При проведении эксперимента, без предварительной инкубации нейтрофилов с полисахаридами, в пробирку вносили последовательно 100 мкл раствора полисахарида, 200 мкл цельной венозной крови человека, 200 мкл раствора *St. aureus* (10⁹ к.о.е./мл). В контроле вместо раствора полисахарида использовали физиологический раствор. Смесь инкубировали при 37°С в течение 20 мин, охлаждали в течение 30 сек при –10°С, и центрифугировали 3 мин при 1500 об/мин. Супернатант удаляли, из осадка готовили мазки. Фиксированные этанолом мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе (30 мин). Подсчет нейтрофилов проводили на микроскопе МБИ-6 при увеличении 90×50. Фагоцитарное число (ФЧ) рассчитывали, как общее число поглощенных клеток *St. aureus*, деленное на количество фагоцитировавших нейтрофилов. Нормальные показатели фагоцитоза при использовании суспензии стафилококка: ФП – 45–75; ФЧ– 4,5–7,5. Данные таблиц сравнивались по t-критерию.

Проводили сравнительную характеристику биохимического состава плодовых тел различных штаммов. А также влияние полисахаридов *Ganoderma lucidum* на фагоцитарную активность нейтрофилов. В таблице 1 охарактеризован биохимический состав 4-х штаммов плодовых тел грибов рода *Ganoderma*. Как показывают полученные нами результаты, из грибов р. *Ganoderma* следует выделить *G. lucidum* № 2, №5, №9, которые превосходят два других по содержанию белка и полисахаридной фракции.

Таблица 1

Компонентный состав плодовых тел различных штаммов грибов рода *Ganoderma*

Показатель, %	<i>Ganoderma lucidum</i> , штаммы			
	№ 1	№ 2	№ 5	№ 9
Белковая фракция	13,5±0,12	17,5±0,14	15,0±0,12	18,0±0,10
Липидная фракция	2,8±0,21	3,0±0,20	2,7±0,18	2,9±0,14
Полисахариды	20,0±0,03	25,5±0,07	20,8±0,02	24,1±0,04

В таблице 2 представлено влияние полисахаридов *G. lucidum* штамм №9 на фагоцитарную активность нейтрофилов крови человека.

Таблица 2

Влияние полисахаридсодержащих фракций *G. lucidum* штамм №9 на фагоцитарную активность нейтрофилов

Вариант	Концентрация полисахаридов, мкг/мл	Фагоцитарное число
при культивировании без инкубации полисахаридов и <i>S. aureus</i>	Контроль	6,59
	1	6,60
	10	6,72
	100	8,77*
	200	8,83*
	300	8,95*
при предварительной инкубации нейтрофилов с полисахаридами	Контроль	6,81
	1	7,74
	10	7,97
	100	9,74*
	200	9,88*
	300	9,96*

* - различия достоверны в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$

Полученные результаты свидетельствуют о том, что полисахариды плодовых тел различных штаммов гриба *G. lucidum* стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов в концентрации свыше 100 мкг/мл. Дальнейшее увеличение концентрации полисахаридов незначительно влияло на изменение показателей.

Изучено влияние субстанции на основе плодовых тел *G. lucidum* штамм №9 на функциональную активность перитонеальных макрофагов мышей, на показатели функциональной активности системы комплемента мышей. Результаты приведены в таблице 3.

Влияние субстанции на основе плодовых тел *G. lucidum* штамм №9 на функциональную активность перитонеальных макрофагов мышей, на показатели функциональной активности системы комплемента мышей

Показатели	Группы животных	
	Контроль	Опытная 1
ФП, %	30,9 ± 19,6	17,8 ± 12,7
ФЧ	4,8 ± 2,5	3,03 ± 2,2
НСТ ⁺ -клетки, %	12,4 ± 8,2	7,7 ± 3,6
СЦК	0,22 ± 0,17	0,09 ± 0,04*
AP50, усл.ед.	4,6 ± 2,6	3,2 ± 2,4
CH50, усл.ед.	30,4 ± 6,3	31,8 ± 7,9

* - различия достоверны в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$

Анализ влияния субстанции на показатели функциональной активности системы комплемента не показали значимых эффектов: параметры в опытных и контрольной группах были практически на одном уровне.

Таким образом, установлено, что полисахариды плодовых тел различных штаммов гриба *G. lucidum* стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов в концентрации свыше 100 мкг/мл, в условиях *in vitro*. Дальнейшее увеличение концентрации полисахаридов незначительно влияло на изменение показателей. Полученные данные согласуются с исследованиями других авторов [2-4].

Показано, что в отношении влияния на функциональную активность перитонеальных макрофагов изученная субстанция *G. lucidum* оказывает неоднозначные эффекты, что может быть связано с определенным состоянием организма животных (например, наличие условно-патогенных микроорганизмов) в конкретный промежуток времени. Так, применение субстанции на основе плодовых тел *G. lucidum* штамм № 9 в использованных дозах ингибирует функциональную активность перитонеальных макрофагов. При этом в отношении метаболической активности макрофагов эта субстанция оказывает максимальный эффект. Показано, что применение субстанции на основе плодовых тел *G. lucidum* в экспериментальных дозах не оказывало влияния на функциональную активность системы комплемента по параметрам AP50 и CH50, на реакции гуморального иммунного ответа, индуцированного эритроцитами барана. Выявлено незначительное снижение массы тела у мышей, получавших субстанцию. Установлены достоверно различимые значения показателей, свидетельствующие о влиянии субстанции на основе плодовых тел *Ganoderma lucidum* на показатели клеточного иммунного ответа мышей при иммунизации их эритроцитами барана. Результаты исследования согласуются с данными известных зарубежных авторов по данной тематике [5].

На основании вышеизложенного следует заключить, что исследованная грибная субстанция с учетом выявленных иммуномодулирующих эффектов может быть востребована в целях ограничения выраженности воспалительного синдрома, а также применяться, как средство вспомогательной терапии, для усиления реакций клеточного иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семёнова, Е.В. Биологически активные соединения грибов – источник инноваций в медицине / Е. В. Семёнова [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 74–78.
2. Автономова, А.В. Противоопухолевые и иммуномодулирующие свойства трутовика лакированного *Ganoderma lucidum* / А.В. Автономова, Л.М. Краснопольская // Микология и фитопатология. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 3–11.
3. Бляхер, М.С. Влияние ксиломаннана, выделенного из *Ganoderma lucidum* на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови человека / М.С. Бляхер [и др.]. // Цитокины и воспаление. – 2017. – Т. 16, № 1-2. – С. 27–30.
4. Смирнов, Д.А. Влияние полисахаридов глубинной культуры *Ganoderma lucidum*, *Lentinus edodes* и *Crinipellis schwezenkovi* на фагоцитарную активность нейтрофилов / Д.А. Смирнов [и др.] // Биотехнология. – 2007. – № 1. – С. 47–51.
5. Wasser, S. P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides / S. P. Wasser // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2002. – V. 60, №3. – P. 58–74.

ОПУХОЛЕВОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ: МЕТА-АНАЛИЗ TUMOR MICROENVIRONMENT: META-ANALYSIS

**А. В. Величко^{1,2}, Б. А. Музыченко¹, Н. А. Манеева²,
А. В. Филиппчик³, Д. Б. Нижегородова^{1,2}**

A. Vialichka^{1,2}, B. Muzychenka¹, N. Manaeva², H. V. Filipchik³, D. Nizheharodava^{1,2}

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ г. Минск, Республика Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь;

²НИИ экспериментальной и клинической медицины Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Республика Беларусь;

³Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации, Минская область, Республика Беларусь

kaf_immunal@iseu.by

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus;

²Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, BSMU, Minsk, Republic of Belarus;

³Republican clinical hospital of medical rehabilitation, Minsk region, Belarus

В данной работе проведен мета-анализ научных публикаций базы данных PubMed, посвященных изучению опухолевого микроокружения. В ходе мета-анализа изучено 2547 источников, из которых в процессе скрининга отобрано 68 статей, включенных в исследование. Сформированная группа научных статей позволит более детально изучить клеточный и молекулярный состав опухолевого микроокружения, а также основные мишени для разработки новых методов терапии и диагностики новообразований с вовлечением опухолевого микроокружения.

In this paper, a meta-analysis of scientific articles included in the PubMed database devoted to the study of the tumor microenvironment has been carried out. 2,547 publications were analyzed, of which 68 articles were selected and included in the study during the screening process. The formed group of scientific articles will allow to study in more detail the cellular and molecular composition of the tumor microenvironment, as well as the main targets for the development of new therapy and diagnosis of neoplasms involving the tumor microenvironment.

Ключевые слова: мета-анализ, микроокружение, опухоль, иммунные клетки, иммунологические контрольные точки, микробиота, терапия.

Keywords: meta-analysis, microenvironment, tumors, immune cells, immunological checkpoints, microbiota, therapy.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-234-237>

Введение. Опухолевое микроокружение (ТМЕ) представляет собой сложную структуру, состоящую из стромы, иммунных клеток, раковых стволовых клеток, внеклеточного матрикса, а также миофибробластов, таких как фибробласты, нейроэндокринные клетки, жировые клетки, и сети кровеносных и лимфатических сосудов [1]. ТМЕ определяет малигнизацию опухоли наряду с генетическими мутациями, а также факторами окружающей среды, включая курение табака, употребление алкоголя, действие химических канцерогенов, нарушение микробиоты и онкогенные вирусы, которые могут создавать среду, благоприятную для злокачественных новообразований. Все чаще доказывается, что ТМЕ играет критическую роль в последующем развитии более стойких и запущенных злокачественных новообразований [2], так как не только позволяет опухолевым клеткам ускользать от иммунологического надзора, но и поддерживает рост, прогрессирование и распространение опухоли, индуцируя ангиогенез и образование раковых стволовых клеток [3].

Подобно хроническому воспалению, злокачественные клетки выделяют провоспалительные медиаторы, такие как цитокины, хемокины и эйкозаноиды, которые рекрутируют и перепрограммируют различные типы провоспалительных лейкоцитов и других клеток для создания более благоприятного протуморогенного микроокружения. Под влиянием опухоли значительным изменениям, подвергается иммунный профиль в ТМЕ. Основные эффекторы иммунитета – Т-клетки – находятся в состоянии толерантности, активируются супрессивные клетки. Если опухоль ассоциирована с воспалением, то воспалительные факторы могут влиять на иммунный фенотип опухолевых инфильтратов, изменять функции Т-лимфоцитов, воспалительные медиаторы оказывают влияние на рекрутирование иммунных клеток в область ТМЕ. Иммунное уклонение от рака включает в себя переключение иммунных реакций с хелперных Т-лимфоцитов 1 типа на хелперные Т-лимфоциты 2 типа, толерогенную

функцию антиген-презентирующих клеток, нарушение цитотоксической активности Т-клеток и естественных киллеров и активацию иммуносупрессивных клеток, таких как миелоидные супрессорные клетки и регуляторные Т-лимфоциты [4].

Таким образом, изучение механизмов функционирования клеток и факторов в микроокружении опухоли может способствовать контролю прогрессирования злокачественных новообразований и достижению положительных результатов в диагностике и терапии [1, 3].

Цель исследования – провести мета-анализ литературных данных базы PubMed о современных представлениях ТМЕ, опубликованных за период с 2019 по 2024 г.г.

Материалы и методы. В текущем исследовании рассматривались различные аспекты ТМЕ путем анализа существующей совокупности научных данных в базе PubMed. Поиск был ограничен статьями, которые опубликованы на английском языке за последние 5 лет. Для выявления статей использованы следующие поисковые запросы и фразы: «микроокружение опухоли», «иммунные клетки», «опухоль», «ТМЕ», «онкогенез», «метастазирование».

Аннотации доступных статей детально проанализированы, чтобы определить их качество и уместность, а также изучены цель, дизайн исследования, результаты и выводы в каждом из отобранных материалов. На рисунке 1 показана блок-схема Prisma для данного исследования.



Рисунок 1 – Блок-схема отбора для мета-анализа (диаграмма Prisma)

На данной блок-схеме отражена динамика анализа информации на различных этапах мета-анализа: количество идентифицированных публикаций по названию; количество публикаций, включенных на основании названий в скрининг; количество отобранных полнотекстовых статей, оцененных на приемлемость, количество статей, включенных в обзор и исключенных публикаций по названию.

Результаты. В результате применения методологии проведения мета-анализа по изучению ТМЕ отобрано 68 полнотекстовых статей, приемлемых для обзора согласно критериям Prisma 2020. Осуществлен мета-анализ литературных данных электронной базы PubMed о современных представлениях ТМЕ, опубликованных за период с 2019 по 2024 г.г. На рисунке 2А представлена динамика изменения количества научных работ, посвященных изучению ТМЕ, в течение последних 5 лет наблюдается активный рост публикаций по данной теме. Статьи, включенные в обзор ТМЕ, классифицировали на 6 групп, в зависимости от направления изучения (рис.2Б): 1) клеточный состав ТМЕ (опухолевые, иммунные, эндотелиальные и стромальные клетки); 2) молекулярный состав (внеклеточные сигнальные молекулы, хемокины, цитокины, факторы роста); 3) межклеточные взаимодействия; 4) иммунные контрольные точки; 5) опухолевая микробиота; 6) терапия опухолевых заболеваний.

Клеточный компартмент ТМЕ представлен опухолевыми клетками, иммунные клетки, клетками стромы и эндотелиальными клетками сосудистого русла [3], взаимодействие между которыми определяет развитие и прогрессирование злокачественных новообразований. Доброкачественные клетки в ТМЕ часто выполняют противоопухолевую функцию на всех этапах канцерогенеза, стимулируя неконтролируемую клеточную пролиферацию. Напротив, злокачественные клетки проникают в здоровые ткани и распространяются в другие части тела через лимфатическую или кровеносную систему. Считается, что это воспалительное микроокружение инициирует

трансформацию эпителиальных клеток и способствует росту и прогрессированию опухоли. Хотя молекулярные механизмы, лежащие в основе хронического воспаления при канцерогенезе, до конца не изучены, передача сигналов ядерного фактора-карра В и некоторых цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, 17, 22 и 23 важны для связи воспаления с онкогенезом.

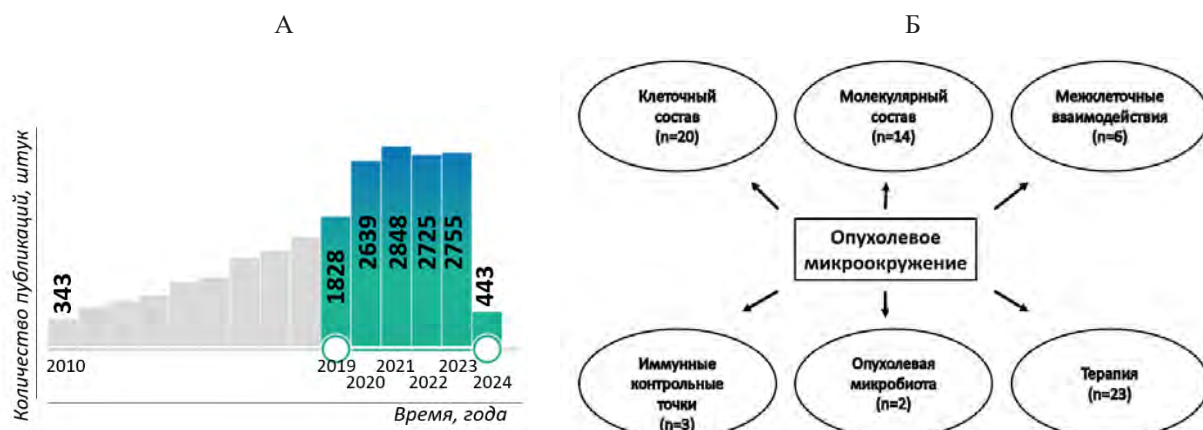


Рисунок 2А – Динамика изменения количества научных работ, посвященных изучению ТМЕ;
2Б – Направления изучения ТМЕ при проведении мета-анализа

Недавние исследования показали, что рекрутинг, успешная активация и перепрограммирование иммунных и стромальных клеток во внеклеточном пространстве являются результатом взаимных взаимодействий между раковыми клетками и ТМЕ. Кроме того, на развитие и прогрессирование рака влияют компоненты ТМЕ и контролируются иммунной системой хозяина [1].

На начальных стадиях развития опухоли злокачественные клетки в ТМЕ являются слабыми стимуляторами и мишенями иммунного ответа. Со временем эти клетки становятся устойчивыми ко врожденному иммунному ответу, а затем начинают нарушать адаптивный иммунный ответ. Процесс истощения иммунных реакций влечет за собой блокирование функции и созревания Т-лимфоцитов, которые в конечном итоге формируют значительную часть ТМЕ [4].

Иммунные клетки, инфильтрирующие ТМЕ, включают клетки врожденного иммунитета (гранулоциты, фагоциты, дендритные клетки, НК-клетки, минорные субпопуляции Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов) и клетки приобретенного иммунитета (Т-лимфоциты, В-лимфоциты). НК- и NKT-клетки экспрессируют и используют ингибирующие, адгезивные, активирующие и цитокиновые рецепторы для идентификации клеточных мишеней и сохранения здоровых клеток [2]. Некоторые популяции Т-клеток способствуют онкогенезу, в то время как другие ограничивают рост опухоли. Одним из распространенных субпопуляций Т-лимфоцитов в ТМЕ являются цитотоксические $CD8^+$ Т-клетки памяти, которые способствуют положительному исходу, эффективно уничтожая опухолевые клетки. Цитотоксические $CD8^+$ Т-клетки памяти инициируют апоптоз опухолевых клеток, распознавая опухолевые антигены и стимулируя иммунный ответ. $CD8^+$ Т-клетки в ТМЕ обычно поддерживаются $CD4^+$ Т-хелперными клетками 1 типа, которые высвобождают интерферон-гамма и IL-2. Другие популяции $CD4^+$ Т-клеток, такие как Т-хелперные клетки 2 типа, поддерживают В-клеточный ответ посредством выработки IL-4, IL-5 и IL-13, которые играют критическую роль как в регуляции выживания и пролиферации опухолевых клеток, так и в развитии резистентности к лечению. В частности, синтезируемые В-лимфоцитами антитела могут экранировать опухолевые антигены и, тем самым, поддерживать рост новообразования. Наряду с этим, Т-хелперы 17 продуцируют IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22, которые способствуют хроническому воспалению, формирующему патологическое протумогенное окружение [1]. Также регуляторные Т-клетки в ТМЕ подавляют противоопухолевые иммунные реакции, тем самым способствуя развитию иммуносупрессивного ТМЕ и прогрессированию рака [2].

Опухоль-ассоциированные макрофаги (TAMs), дендритные клетки и ассоциированные с раком фибробласты (CAFs) определяют профиль ТМЕ в развитии и прогрессировании опухоли. В некоторых исследованиях сообщалось, что ТАМ поддерживают инвазию и экспансию клеток посредством выработки различных молекул, способствующих ремоделированию тканей. Кроме того, эти клетки обладают иммунными функциями и могут высвобождать факторы роста и цитокины в ответ на раковые клетки, тем самым способствуя пролиферации, миграции и выживанию опухолевых клеток [4]. Известно, что CAFs способствуют пролиферации опухолевых клеток, поддерживая непрерывное деление и рост в местах метастазирования. Кроме того, CAFs секретируют цитокины и факторы роста, такие как секретируемый фибробластами белок-1, которые инициируют метастатический рак толстой кишки и молочной железы [3].

Для прогрессирования новообразования раковые клетки должны разрушить базальную мембрану и отделить тканевую паренхиму от эпителиального слоя, в связи с чем компоненты внеклеточного матрикса играют важную роль в формировании ТМЕ. Кроме того, в процессе инвазии рост опухоли частично контролируется ТМЕ посредством паракринных взаимодействий. В таких случаях ассоциированная с опухолью строма обеспечивает

питательные вещества, кислород, ферменты и связанные с матриксом факторы роста, которые способствуют прогрессированию и пролиферации опухоли.

Помимо субпопуляционного состава важное значение имеет функциональная регуляция противоопухолевого сигнала и экспрессия ингибиторных контрольных точек. Молекулы иммунных контрольных точек, включая ингибирующие и стимулирующие молекулы иммунных контрольных точек, определяются как пары лиганд-рецептор, которые оказывают ингибирующее или стимулирующее воздействие на иммунные реакции. Большинство молекул иммунных контрольных точек, которые описаны до сих пор, экспрессируются на клетках адаптивной иммунной системы, особенно на Т-клетках, и врожденной иммунной системы. Например, PD-1 широко экспрессируется в В-клетках, Т-клетках, естественных клетках-киллерах и миелоидных клетках. В качестве лиганда PD-1 лиганд 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1) может экспрессироваться в дендритных клетках, макрофагах, Т-клетках, НК-клетках и опухолевых клетках. Связываясь с PD-L1, в присутствии сигнального комплекса рецептора Т-клеток PD-1 инициирует коингибирующий сигнал, что приводит к прекращению передачи информации и ингибированию пролиферации Т-клеток, анергии и истощению Т-клеток [3].

В последнее время большое внимание уделяется роли микробиоты в поддержании ТМЕ, которые колонизируют слизистые оболочки и кожу, продуцируют метаболиты и молекулы и оказывают прямое систематическое и локальное воздействие на развитие опухолевого процесса. Внутриопухолевые микробные компоненты обнаруживаются во многих опухолевых тканях и тесно коррелируют с возникновением и развитием рака, а также с эффективностью терапии. Некоторая внутриопухолевая микробиота может быть тесно связана с плохим прогнозом у пациентов с опухолями. *H. Pylori* при раке желудка и колоректальной аденоме способствовал более высокому риску заболевания и ухудшению болезненных состояний. Другое исследование показало, что *F. Nucleatum* и *P. Gingivalis* коррелируют с более высоким риском рака поджелудочной железы. Кроме того, повышенные уровни *F. Nucleatum* тесно коррелировали с поздней стадией и рецидивом плоскоклеточного рака пищевода [1,4]. Раковая микробиота и другие микроорганизмы в ТМЕ влияют на такие процессы, как биотрансформация и метаболизм ксенобиотиков, которые определяют онкогенез, в частности, скорость роста и распространения опухолевых клеток в организме. Недавние исследования показали, что микробиота оказывает выраженное влияние на эффективность методов лечения рака, таких как иммунотерапия. Таким образом, опухолевая микробиота считается важным фактором, который может влиять на здоровье онкологических пациентов и определять их ответ на терапию [3].

Терапия новообразований остается сложным процессом, в котором используются как традиционные подходы к лечению, такие как хирургия, химиотерапия и лучевая терапия, так и новые направления с использованием таргетной терапии, нанопрепаратов, природных антиоксидантов, хемодинамической терапии, терапия на основе ферроптоза. Современным иммунотерапевтическим подходом, является использование противоопухолевых вакцин. Механизм действия этих препаратов состоит в иммунизации пациента опухоль-ассоциированными антигенами, что приводит к активации адаптивного звена иммунной системы, направленного на опухолевые клетки. Наиболее перспективной представляется разработка дендритно-клеточных вакцин, в основе которых лежит способность дендритных клеток презентировать антиген Т-лимфоцитам, вызывать их активацию и инициировать противоопухолевый иммунный ответ [2].

Терапия химерными антигенными рецепторами (CAR)-Т-клетками стала многообещающим иммунотерапевтическим подходом к борьбе с раком. Подход заключается в использовании генетически модифицированных иммунных клеток, экспрессирующих поверхностный рецептор, называемый CAR, который специфически нацелен на антигены, экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток. Однако ценность этой терапии остается неубедительной в контексте солидных опухолей и сдерживается рядом препятствий, включая ограниченный транспорт опухоли и ее инфильтрацию, наличие иммуносупрессивного опухолевого микроокружения, а также нежелательные явления, связанные с такой терапией [1, 4].

Заключение. Таким образом, мета-анализ показал, что, ТМЕ широко вовлечено в онкогенез, поскольку в нем содержатся опухолевые клетки, которые взаимодействуют с окружающими клетками через кровеносную и лимфатическую системы, влияя на развитие и прогрессирование рака. Глубокое понимание ТМЕ, его роли и связанные с ним молекулы позволят получить решающее представление о биологическом поведении различных типов опухолей. Кроме того, такие данные станут важной основой для разработки терапевтических средств на основе ТМЕ и могут иметь решающее прогностическое значение, дополняя гистопатологические и молекулярные биомаркеры в отношении оценки реакции пациента на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rad, H.S. Understanding the tumor microenvironment for effective immunotherapy / H.S. Rad [et al.] // Med Res Rev. 2021. № 41. P. 174–1498.
2. Arneth, B. Tumor Microenvironment / B. Arneth // Medicina. 2020. № 15. P. 1–21.
3. Khalaf, K. A Comparison of Phenotypic and Functional Properties of Mesenchymal Stromal Cells and Multipotent Adult Progenitor Cells / K. Khalaf [et al.] // Frontiers in Immunology. 2021. № 12. P. 1–30.
4. Neophytou, C.M. The Role of Tumor Microenvironment in Cancer Metastasis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities / C.M. Neophytou [et al.] // Cancers. 2021. № 13. P. 1–22.

**ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И БИОХИМИЯ,
БИОФИЗИКА И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ**

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛИШАЙНИКОВ

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF EXTRACTS OF DIFFERENT TYPES OF LICHENS

Е. И. Тарун¹, М. В. Амбросович¹, В. П. Курченко²

E. I. Tarun¹, M. V. Ambrosovich¹, V. P. Kurchenko²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь, ktarun@tut.by

²Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Проведен анализ состава и содержания биологически активных веществ в 11 видах лишайников различного происхождения. Определено количество непредельных углеводородов и ароматических спиртов, обнаруженных в экстрактах лишайников. Проведено исследование антиоксидантной активности экстрактов лишайников. Получены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина от логарифма концентрации экстрактов лишайников, из которых графически определены показатели IC_{50} . Экстракты лишайников восстанавливали флуоресценцию флуоресцеина до 80-95 % при концентрации образцов 0,01-0,1 %. Показатели IC_{50} находились в пределах $2-5 \cdot 10^{-5}$ %.

An analysis of the composition and content of biologically active substances in 11 types of lichens of various origins was carried out. The amount of unsaturated hydrocarbons and aromatic alcohols found in lichen extracts was determined. A study of the antioxidant activity of lichen extracts was carried out. The dependences of fluorescein fluorescence intensity on the logarithm of the concentration of lichen extracts were obtained, from which IC_{50} values were graphically determined. Lichen extracts restored fluorescein fluorescence to 80-95% at sample concentrations of 0.01-0.1%. IC_{50} values were in the range of $2-5 \cdot 10^{-5}$ %.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, экстракты лишайников, флуоресцеин.

Keywords: antioxidant activity, extracts of lichens, fluorescein.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-239-242>

Благодаря своему химическому составу, лишайниковые кислоты широко используются в медицине как тонирующее и антисептическое средства. Они обладают антимикробной активностью в отношении многих болезнетворных организмов, таких как стафилококки, стрептококки, палочки Коха, а также успешно применяются при лечении дерматитов [1-3]. Особые виды лишайников обладают выдающимися антиоксидантными свойствами: мох (*Cladonia*) богат антиоксидантами, включая витамин С и каротиноиды, он помогает укрепить иммунитет и защитить организм от окружающей среды, лавровик (*Usnea*) содержит усниновые кислоты, которые обладают антиоксидантными и антибактериальными свойствами [4].

Для углубленного исследования состава биологически активных веществ в экстрактах, исследуемых видов была использована газовая хроматография с масс-спектрометрией. Проведенные исследования позволили определить состав и содержание биологически активных веществ в 11 видах лишайников различного происхождения. Многие из этих соединений, такие как непредельные кислоты, сложные эфиры непредельных кислот, непредельные углеводороды и ароматические спирты, обуславливают антиоксидантную активность экстрактов лишайников. Каждый вид лишайника содержит индивидуальный набор биологически-активных веществ, содержащих различное количество двойных связей или спиртовых групп. Анализ состава каждого образца лишайника позволит предположить, какие из соединений оказывают наиболее значительное влияние на антиоксидантную активность. В таблицах 1 и 2 представлено общее количество непредельных соединений и ароматических спиртов, содержащихся в экстрактах лишайников.

Метод определения АОА по отношению к активированным формам кислорода (АФК) основан на измерении интенсивности флуоресценции окисляемого соединения и ее уменьшении под воздействием АФК. В настоящей работе для детектирования свободных радикалов использован флуоресцеин, обладающий высоким коэффициентом экстинкции и близким к 1 квантовым выходом флуоресценции. Генерирование свободных радикалов осуществляли, используя систему Фентона, в которой образуются гидроксильные радикалы при взаимодействии комплекса железа (Fe^{2+}) с этилендиаминтетрауксусной кислотой (EDTA) и пероксида водорода

[5]. При взаимодействии флуоресцеина со свободными радикалами происходит тушение его флуоресценции, восстановить которую можно при добавлении в систему веществ, проявляющих антиоксидантные свойства. В качестве таких веществ использовали метанольные экстракты 11 видов лишайников.

Таблица 1

Общее количество непредельных соединений, входящих в состав лишайников

№	Название образца	Общее количество непредельных соединений, %	Общее количество непредельных соединений с 3 д связями, %	Общее количество непредельных соединений с 2 двойными связями, %	Общее количество непредельных соединений с 1 двойной связью, %
1	<i>Usnea sphacelata</i> , собранный в Антарктиде	84,745		59,387	25,358
2	<i>Usnea sphacelata</i> , собранный в окрестностях горы Архыз, Кавказ	70,961	27,858	28,571	14,532
3	<i>Usnea dasypoga</i> , собранный в окрестностях горы Архыз, Кавказ	53,719	8,504	13,635	31,147
4	<i>Xanthoria elegans</i> собранный в Антарктиде	56,35		44,777	11,573
5	<i>Xanthoria parietina</i> , собранный в Лошицком парке г. Минск	48,343		38,316	10,027
6	<i>Xanthoria polycarpa</i> , собранный в парке им. Горького г. Минск	36,904		30	5,951
7	<i>Cladonia fimbriata</i> собранный в Севастопольском парке г. Минск	53,007	6,078	41,198	5,731
8	<i>Cladonia pyxidata</i> , собранный в окрестностях города Архыз, Кавказ	42,837	5,315	25,852	11,67
9	<i>Cladonia sphacelata</i> собранный в окрестностях горы Архыз, Кавказ	37,92	3,667	22,314	11,939
10	<i>Phycia caesia</i> , собранный в Севастопольском парке г. Минск	43,625	10,73	24,929	7,289
11	<i>Phycia caesia</i> , собранный в Антарктиде	46,808	5,065	17,452	14,326

Таблица 2

Общее количество ароматических спиртов, входящих в состав лишайников

№	Название образца	Ароматические спирты с двумя спиртовыми группами, %	Ароматические спирты с одной спиртовой группой, %
1	<i>Usnea dasypoga</i> , собранный в окрестностях горы Архыз, Кавказ	1,05	
2	<i>Cladonia fimbriata</i> собранный в Севастопольском парке г. Минск	1,223	
3	<i>Cladonia pyxidata</i> , собранный в окрестностях горы Архыз, Кавказ		1,42
4	<i>Cladonia sphacelata</i> собранный в окрестностях горы Архыз, Кавказ	5,266	
5	<i>Phycia caesia</i> , собранный в Севастопольском парке г. Минск		2,085

В ходе исследования ингибирования реакций свободных радикалов, генерируемых в системе Фентона, получены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина (А) от логарифма концентрации всех образцов экстрактов лишайников, из которых графически определены основные показатели антиоксидантной активности: $A_{\max}$ - интенсивность флуоресценции, соответствующая максимальному ингибированию свободных радикалов, выраженная в %, $C_{\max}$ – концентрация экстракта, при которой достигается $A_{\max}$ и IC_{50} – концентрация экстракта, при которой достигается 50% ингибирования свободных радикалов, представленные в таблице 3.

Экстракты лишайников рода *Usnea* начинают проявлять АОА при концентрации 10^{-8} %. При последующем увеличении концентрации экстрактов наблюдается увеличение подавления действия свободных радикалов и возрастание флуоресценции флуоресцеина до 85-87 % при концентрации 0,01% для *Usnea sphacelata*, собранного в Антарктиде (1) и *Usnea dasypoga* (3) и до 90% при концентрации 0,1% для *Usnea sphacelata*, собранного в окрестностях горы Архыз, Кавказ (2). Максимальная АОА получена для 3-го образца, т.к. его показатель IC_{50} имеет минимальное значение ($3,47 \cdot 10^{-5}$ %) (рис. 1 (1)). Оба образца лишайников *Usnea sphacelata* показывают АОА в 1,4 раза ниже (показатели $IC_{50} - 5 \cdot 10^{-5}$ (1) и (2)). Общее содержание непредельных соединений

в 3-ем образце ниже, чем в 1-ом и 2-ом. Однако, в 3-ем образце обнаружено содержание ароматического спирта с двумя спиртовыми группами, который является сильным антиоксидантным веществом. Кроме того, только в 3-ем образце обнаружена непредельная кислота с пятью двойными связями. 1-ый образец показывает АОА в 1,26 выше 2-го образца. В 1-ом образце выше содержание непредельных соединений с двумя и одной двойной связью и обнаружено циклическое соединение со спиртовой группой. Во 2-ом образце обнаружено соединение с тремя двойными связями.

Таблица 3

Показатели антиоксидантной активности экстрактов лишайников

№	Название образца	$A_{\max}$, %	$C_{\max}$, %	$IC_{50} \cdot 10^{-5}$, %
1	<i>Usnea sphacelata</i> , собранный в Антарктиде	87	0,01	5
2	<i>Usnea sphacelata</i> . Собранный в окрестностях горы Архыз, Кавказ	90	0,1	5
3	<i>Usnea dasypoga</i> , собранный в окрестностях горы Архыз, Кавказ	85	0,01	3,47
4	<i>Xanthoria elegans</i> собранный в Антарктиде	78	0,01	4,47
5	<i>Xanthoria parietina</i> , собранный в Лошицком парке г. Минск	91	0,1	4,57
6	<i>Xanthoria polycarpa</i> , собранный в парке им. Горького г. Минск	86	0,1	5
7	<i>Cladonia fimbriata</i> собранный в Севастопольском парке г. Минск	95	0,01	4,17
8	<i>Cladonia pyxidata</i> , собранный в окрестностях горы Архыз, Кавказ	90	0,01	4,8
9	<i>Cladonia sphacelata</i> собранный в окрестностях горы Архыз, Кавказ	94	0,01	2
10	<i>Physcia caesia</i> , собранный в Севастопольском парке г. Минск	89	0,01	3,16
11	<i>Physcia caesia</i> , собранный в Антарктиде	89	0,01	5

Экстракты лишайников рода *Xanthoria* начинают проявлять АОА при концентрации 10^{-10} %. При последующем увеличении концентрации экстрактов наблюдается увеличение подавления действия свободных радикалов и возрастание флуоресценции флуоресцеина до 80 % при концентрации 0,01% для *Xanthoria elegans*, (4) до 91% для *Xanthoria parietina*, (5) и 86 % для *Xanthoria polycarpa* (6) при концентрации 0,1%. Показатели IC_{50} для всех трех образцов имеют достаточно близкие значения. Максимальная АОА получена для 4-го образца, т.к. его показатель IC_{50} имеет минимальное значение ($4,47 \cdot 10^{-5}$ %) (рис. 1(2)). Показатели IC_{50} *Xanthoria parietina* (5) ($4,57 \cdot 10^{-5}$ %) и *Xanthoria polycarpa* (6) ($5 \cdot 10^{-5}$ %) имеют близкие значения с 4-ым образцом. Общее содержание непредельных соединений в 4-ом образце превышает их количество во 5-ом и 6-ом образцах. Кроме того, в 4-ом образце обнаружено небольшое количество непредельного спирта.

Экстракты лишайников рода *Cladonia* начинают проявлять АОА при концентрации 10^{-8} %. При последующем увеличении концентрации экстрактов наблюдается увеличение подавления действия свободных радикалов и возрастание флуоресценции флуоресцеина до 90-95 % при концентрации 0,01%. Максимальная АОА получена для *Cladonia sphacelata* (9), т.к. его показатель IC_{50} имеет минимальное значение ($2 \cdot 10^{-5}$ %) (рис. 1 (3)). Показатели IC_{50} *Cladonia fimbriata* (7) и *Cladonia pyxidata* (8) в 2,1 и 2,4 раз выше ($4,17 \cdot 10^{-5}$ (7) и $4,8 \cdot 10^{-5}$ (8)). Содержание непредельных соединений в 9-ом образце ниже, чем в 7-ом и 8-ом. Однако, в 9-ом образце обнаружено содержание трех ароматических спиртов с двумя спиртовыми группами. Общее содержание ароматических спиртов в этом образце в 4 раза выше, чем в 7-ом и 8-ом образцах. Зависимости, полученные для 7-го и 8-го образца очень близки. Содержание ароматического спирта во 7-ом образце несколько ниже, чем в 8-ом, однако, это соединение содержит 2 спиртовые группы, тогда как ароматический спирт 8-го образца – 1 спиртовую группу. Содержание непредельных соединений в 7-ом образце выше, чем в 8-ом образце.

Экстракты лишайников рода *Physcia* начинают проявлять АОА при концентрации 10^{-8} %. При последующем увеличении концентрации экстрактов наблюдается увеличение подавления действия свободных радикалов и возрастание флуоресценции флуоресцеина до 89 % при концентрации 0,01%. Максимальная АОА получена для *Physcia caesia*, собранного в Севастопольском парке г. Минск (10), т.к. его показатель IC_{50} имеет минимальное значение ($3,16 \cdot 10^{-5}$ %) (рис.1 (4)). Показатель IC_{50} *Physcia caesia*, собранного в Антарктиде (11) в 1,6 раз выше ($5 \cdot 10^{-5}$ %). Общее содержание непредельных соединений 10-го образца несколько ниже, чем 11-го. Кроме того, в 11-ом образце обнаружен сложный эфир непредельной кислоты с шестью двойными связями. Однако, в 10-ом образце обнаружены ароматический и непредельный спирты и ароматический альдегид, тогда как в 11-ом образце обнаружен трехатомный спирт в меньшем количестве.

Все экстракты лишайников показывали высокую АОА. Восстановление флуоресценции флуоресцеина достигало 80-95 % при концентрации экстрактов 0,01 %. Наиболее высокую активность показывали лишайники рода *Cladonia*, показатели $A_{\max}$ которых находились в пределах 90-95 %.

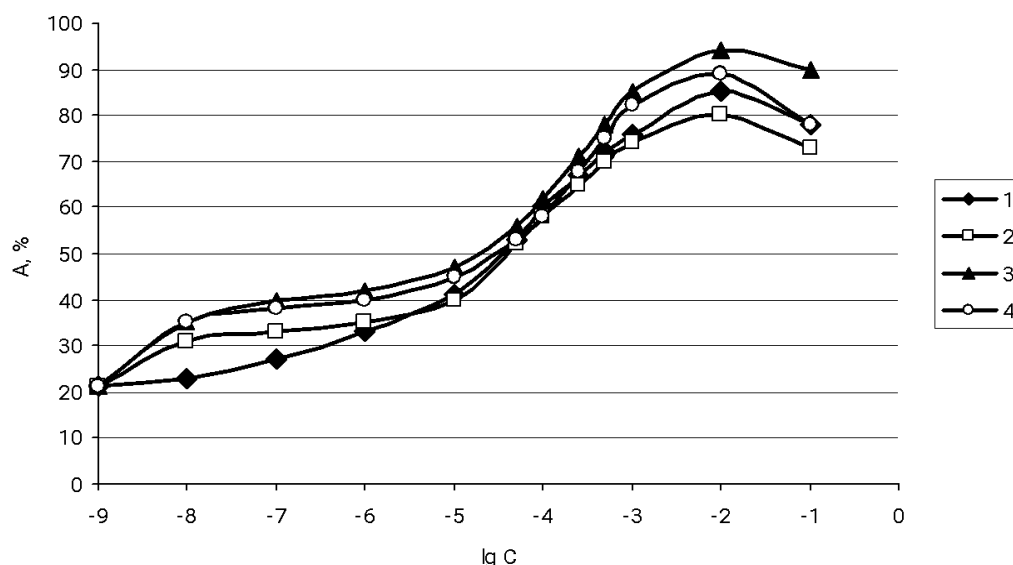


Рисунок 1 – Зависимость интенсивности флуоресценции флуоресцеина (A) от логарифма концентрации (C) экстрактов лишайников *Usnea dasypoga*, собранного в окрестностях горы Архыз, Кавказ (1), *Xanthoria elegans* собранного в Антарктиде (2), *Cladonia sphacelata* собранного в окрестностях горы Архыз, Кавказ (3) и *Physcia caesia*, собранного в Севастопольском парке г. Минск (4)

Наиболее высокое влияние на АОА оказывают входящие в состав экстрактов ароматические спирты. Минимальный показатель IC_{50} ($2 \cdot 10^{-5}$ %) получен для лишайника *Cladonia sphacelata*, в состав которого входит три ароматических спирта с двумя спиртовыми группами. Ароматические спирты также обнаружены в лишайниках: *Physcia caesia*, собранный в Севастопольском парке г. Минск ($IC_{50} = 3,16 \cdot 10^{-5}$ %), *Usnea dasypoga* ($IC_{50} = 3,47 \cdot 10^{-5}$ %), *Cladonia fimbriata* ($IC_{50} = 4,17 \cdot 10^{-5}$ %) и *Cladonia pyxidata* ($IC_{50} = 4,8 \cdot 10^{-5}$ %).

Непредельные соединения также оказывают влияние на АОА. Лишайник *Usnea sphacelata*, собранный в Антарктиде, содержит самое высокое количество непредельных соединений (84,745 %). Однако, большую часть этих соединений составляют углеводороды с двумя двойными связями (58,849 %), тогда как в состав лишайника *Usnea sphacelata*, собранного в окрестностях горы Архыз, в значительном количестве входят углеводороды с тремя двойными связями (27,858 %). В состав лишайника *Usnea dasypoga* также входят углеводороды с тремя (8,504 %) и пятью (0,433 %) двойными связями.

Общее количество непредельных соединений в лишайниках рода *Physcia* ниже, чем в лишайниках рода *Usnea* (46,808 и 43,625 %). Однако, в составе *Physcia caesia*, собранном в Антарктиде, содержатся непредельные углеводороды с шестью (9,965 %) и тремя (5,065 %) двойными связями, а в составе *Physcia caesia*, собранном в Севастопольском парке г. Минск – непредельные углеводороды с тремя двойными связями (10,73 %).

Общее содержание непредельных соединений рода *Cladonia*: 53,007 % для *Cladonia fimbriata*; 42,837 % для *Cladonia pyxidata* и 37,92 % для *Cladonia sphacelata*. Все эти лишайники содержат углеводороды с тремя (6,078; 5,315 и 3,667%) и двумя (41,198; 25,852 и 22,314 %) двойными связями. Причем, содержание непредельных углеводородов с двумя двойными связями в *Cladonia fimbriata* выше, чем в лишайниках *Usnea dasypoga* (13,635 %) и *Usnea sphacelata*, собранном в окрестностях горы Архыз (28,571 %).

Общее содержание непредельных соединений рода *Xanthoria* составляет 36,904 – 56,35 %, что ниже, чем для *Usnea sphacelata*. Однако, количество непредельных углеводородов, содержащих две двойные связи (30–44,777 %) превышает их содержание в *Usnea sphacelata*, собранном в окрестностях горы Архыз, *Usnea dasypoga*, а также в *Cladonia pyxidata*, *Cladonia sphacelata* и в обоих образцах *Physcia*.

Таким образом, провести четкую корреляцию по общему составу непредельных соединений и показателям АОА достаточно трудно, так как все они содержат разное количество непредельных углеводородов с шестью, пятью, четырьмя, тремя, двумя и одной двойными связями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crockett, M. Antibacterial properties of four pacific Northwest lichens /M.Crockett / Pharm Biol. - 2003. - Vol.20. - 68-90.
2. Yang Y. Protective Effect of Pyxinol, One Active Ingredient of Lichenes on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity via Ameliorating DNA Damage Response / Yang Y., Zhu X., Yu G., Ma J // Front Pharmacol. - 2021. - Vol. 12. – P.735-738.
3. Zambare VP. Biopharmaceutical potential of lichens. / Zambare VP, Christopher LP. // Pharm Biol. - 2012. - Vol. 50. – P. 78-98.
4. Manojlovic, N.T., Chemical composition, antioxidant, and antimicrobial activities of Lichen umbilicaria cylindrica (L.) Delise (Umbilicariaceae) / N. T. Manojlovic// Evid Based Complement Alternat Med. - 2011. - Vol.11. - 319-634.
5. Тарун Е.И. Антиоксидантная активность гексагидрохинолонов / Е.И. Тарун, А.В. Данькова, А.Н. Пырко // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2019. – № 2. – С. 77-83.

**ВЛИЯНИЕ ДОКСИЦИКЛИНА НА ПРОЦЕСС
ФИБРИЛЛООБРАЗОВАНИЯ МОЛЕКУЛЫ ИНСУЛИНА**
**THE EFFECT OF DOXYCYCLINE
ON THE PROCESS OF FIBRILLATION OF THE INSULIN MOLECULE**

Е. В. Чайка, Н. В. Богданова

E. V. Chayka, N. V. Bogdanova

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
lizzachayka@yandex.by*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

В статье представлены общие сведения о процессе фибриллообразования белковых молекул на примере инсулина, о том, как влияют амилоидные отложения в патогенезе сахарного диабета 2 типа и актуальность рассмотрения данной проблемы. А также была изучена способность доксициклина при низких концентрациях препятствовать процессу фибрилlogenеза.

The article presents general information about the process of fibrillation of protein molecules on the example of insulin, how amyloid deposits affect the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and the relevance of considering this problem. And the ability of doxycycline at low concentrations to interfere with the process of fibrillogenesis was also studied.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, амилоид, фибриллы инсулина, агрегация, доксициклин.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, amyloid, insulin fibrils, aggregation, doxycycline.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-243-246>

Цель исследования: Изучить процесс фибриллообразования белковых молекул. Оценить способность доксициклина ингибировать процесс фибриллообразования. Выявить влияние различных концентраций доксициклина на процесс фибриллообразования молекулы инсулина.

Материалы и методы исследования: Методологическую основу исследования составляют общенаучные методы, к которым относятся теоретический анализ научной литературы. Для оценки влияния различных концентраций доксициклина на процесс фибриллообразования молекулы инсулина использовался аналитический метод, с помощью спектрофлуориметрического анализа.

Объектом исследования является субстанция инсулина. Субстанция инсулина – это инсулин без примесей связывающих и противомикробных веществ.

Фибриллы из инсулина были получены путем его инкубирования в присутствии буфера Tris (трис) pH 7.4, при температуре 37°C, при его интенсивном перемешивании в течение 25 часов. В качестве ингибитора фибриллообразования молекулы инсулина были исследованы растворы с разными концентрациями доксициклина: 50 мг/мл, 40 мг/мл, 30 мг/мл, 20 мг/мл, 10 мг/мл, 5 мг/мл; вносимый объем доксициклина составил 100 мкл.

Инсулин взят в количестве 2 мг на 1 мл буфера. Для выявления процесса образования амилоидных фибрилл из инсулина был также использован ThT Бензотиазолиновый зонд.

Спектры поглощения ThT измеряли с помощью спектрофлуориметра Shimadzu RF-5301 PC. Регистрацию максимума интенсивности флуоресценции красителя производили при длине волны равной 486 нм (возбуждение при 440 нм). Для измерения брали 10 мкл пробы, 1 мл буфера, 1 мл дистиллированной воды и 10 мкл зонда.

Результаты исследования и их обсуждение: Сахарный диабет – глобальная проблема всего мира. По данным ВОЗ, на сегодняшний день диабетом страдает около 422 млн человек, что составляет 6,028% от всего населения планеты. Статистика заболеваемости диабетом ежегодно растёт. Если ситуация будет развиваться теми же темпами, то к 2025 году количество пациентов с диабетом увеличится в 2 раза. К 2030 году сахарный диабет станет 7-й причиной смерти во всём мире. Актуальна данная проблема и для нашей страны. За 20 лет в Беларуси в 3 раза выросло количество больных с сахарным диабетом. По состоянию на 1 января 2019 г. на учёте находилось 336 тысяч человек, из них (по данным Министерства здравоохранения РБ): 18 тыс. пациенты с СД 1 типа, 315 тыс. пациенты с СД 2 типа; кроме того, зафиксировано 434 случая гестационного диабета и 2648 случаев других специфических типов диабета. Наиболее распространённым является сахарный диабет 2 типа. Это заболевание представляет собой реальную угрозу за счет ранней инвалидизации и высокой смертности от сосудистых катастроф [2].

Инсулин является терапевтически значимой молекулой, используемой при лечении больных сахарным диабетом. К сожалению, он подвергается целому ряду неблагоприятных и часто непредсказуемых физических превращений из-за изменений в его биохимической среде. Инсулин ($C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$) представляет собой глобулярный белок и имеет спиральную структуру, состоящую из полипептидных цепей, представляющие первичную структуру, А-цепь (21 аминокислота) и В-цепь (30 аминокислот). Эти цепи удерживаются вместе двумя межцепочечными дисульфидными связями, образованными между остатками цистеина А7–В7 и А20–В19. Молекулярная масса молекулы инсулина составляет 5808 Да. А-цепь имеет внутримолекулярную дисульфидную связь (А6–А11) и две антипараллельные α -спирали (А1–А8 и А12–А20), тогда как В-цепь содержит одну такую α -спираль (В9–В19) с двумя витками по бокам и гибким выводом (В21–В30) [2].

Помимо главной функции инсулина – расщепление глюкозы и доставка к жизненно важным органам, инсулин имеет положительные свойства на организм – это перенос аминокислот в мышечные клетки, тем самым стимулируется синтез белка, что способствует наращиванию мышечной ткани. Кроме того, гормон активизирует синтез гликогена, увеличивает активность энзимов, что помогает обеспечивать запас глюкозы в мышечных клетках, тем самым улучшая их производительность и восстановление [2].

Исходя из вышесказанного, гормон инсулин является жизненно важным. Его полное отсутствие ведет к остановке работы всего организма. Он является важным звеном в доставке питания всем клеткам и особенно мозгу [2].

Возникающая в результате молекулярная реконфигурация, включая разворачивание, неправильное сворачивание и гидрофобные взаимодействия, часто приводит к агрегации, фибриллогенезу амилоида и выпадению в осадок. Также амилоиды считают главной причиной развития таких патологий, как болезни Альцгеймера и Паркинсона, диабет второго типа. После данного открытия начался активный поиск лекарств, разрушающих амилоиды и предотвращающих их образование. Но не создано еще ни одного действующего лекарства для человека от амилоидозов [2].

Одной из причин патогенеза СД2 являются амилоидные отложения. Изолированный амилоидоз островков поджелудочной железы – одна из наиболее распространенных и хорошо изученных форм эндокринного амилоидоза (APUD-амилоидоза). Он выявляется в инсулинпродуцирующих опухолях и более чем у 90% больных только с инсулиннезависимым диабетом, причем чаще у лиц пожилого возраста

Несмотря на интенсивные исследования фибриллогенеза инсулина, не существует общепринятой схемы формирования зрелых фибрилл. Основные трудности возникают при интерпретации начала фибрилляционного процесса [2].

Существует модель образования фибрилл инсулина, согласно которой росту амилоидов предшествует диссоциация димеров/гексамеров инсулина до мономеров, образующих в дальнейшем промежуточную структуру, соответствующую ядру нуклеации фибриллы. Также было показано, что первой стадией фибриллогенеза инсулина является переход от нативной к частично развернутой, промежуточной конформации мономера.

Процесс фибрилляции включает **три фазы**: лаг-фазу, фазу роста и фазу созревания, и происходит посредством процесса полимеризации, зависящего от образования зародышей, который обычно описывается сигмовидной кривой. Зарождение включает ассоциацию частично развернутых мономеров белка с олигомерными формами, которые являются “ядрами” в лаг-фазе. Как правило, образование ядер является длительной стадией. После этого продолжается рост фибрилл, что является термодинамически благоприятным процессом в “экспоненциальной фазе”. На этой фазе взаимодействия укладки, гидрофобные взаимодействия и водородные связи играют важную роль в организации олигомеров и мономеров. В “фазе насыщения” формируются зрелые фибриллы, которые представляют собой стабильные, высокоорганизованные зрелые структуры. Присоединение и диссоциация мономеров к фибриллам все еще продолжается, но эти процессы протекают в устойчивом состоянии [3].

Благодаря экспериментальным данным с помощью, которых устанавливалось влияние доксициклина на амилоидные фибриллы, удалось выяснить, доксициклин плотно связывает открытые гидрофобные аминокислоты амилоидных фибрилл А β 42, частично приводя к дестабилизации фибриллярной структуры, это и дало толчок для новых исследований [1].

Выяснение молекулярных детерминант связывания доксициклина с А β 42 может помочь в разработке дальнейших стратегий разработки лекарств против амилоидных отложений [1].

Доксициклин обладает преимуществами, перед другими недавно предложенными антиамилоидогенными препаратами благодаря их хорошо охарактеризованным фармакологическим и фармакокинетическим свойствам и относительно низкой токсичности. Несмотря на четкие доказательства, полученные в экспериментах *in vitro*, что доксициклин может ингибировать агрегацию А β 42 и разбирать зрелые амилоидные фибриллы молекулярный механизм, ответственный за антиамилоидогенные эффекты, остается неуловимым [1,3].

Агрегация белка происходит в результате увеличения времени инкубации до 22 ч. К 25 ч идет выход интенсивности флуоресценции на плато, это указывает на насыщение сайта связывания теофлавина и формирования зрелых амилоидных фибрилл.

В качестве контрольной пробы использовался инсулин без доксициклина, проинкубированный в Tris буфере pH 7.4, при температуре 37°C, что соответствует физиологическим условиям.

В ходе эксперимента с временным промежутком 18 часов было выявлено максимальное значение флуоресценции ThT в инсулине с концентрацией доксициклина 30 мг/мл и составило $50,630 \pm 3,32$ отн.ед. А минимум флуоресценции был обнаружен у пробы с концентрацией 40 мг/мл со значением $14,920 \pm 2,88$ отн.ед.

Через 22 часа наблюдается максимум флуоресценции теофлавина в инсулине с дозировкой антибиотика 20 мг/мл и составляет $73,532 \pm 3,15$ отн. ед. А минимальное значения флуоресценции было отмечено при дозировке 50 мг/мл и составляет $15,460 \pm 2,46$ отн.ед.

После инкубации проб через 25 часов максимальный выход флуоресценции теофлавина был обнаружен у пробы с доксициклином, с его концентрацией 5 мг/мл и составил $58,811 \pm 2,99$ отн.ед. А минимальное значение было зафиксировано у пробы с концентрацией 50 мг/мл и составляет $11,994 \pm 2,23$ отн.ед. (таблица 1).

Интенсивность флуоресценции ThT в растворе инсулина, инкубированного без добавления доксициклина, значительно превышает интенсивность флуоресценции, наблюдаемую в пробах после добавления этого антибиотика к инсулину. Следовательно, доксициклин обладает способностью подавлять процесс фибриллообразования в молекуле инсулина. При оценке и сравнении действия различных концентраций доксициклина на фибрилляцию молекул инсулина, наиболее эффективную антиамилоидную активность проявили дозировки 40 мг/мл и 50 мг/мл соответственно (рис.1).

Таблица 1

Показатели интенсивности флуоресценции молекулы инсулина, связанного с теофлавином в различных концентрациях доксициклина за весь период инкубации

Время	Интенсивность флуоресценции отн.ед.						
	Контроль	ДЦ 5	ДЦ 10	ДЦ 20	ДЦ 30	ДЦ 40	ДЦ 50
18ч	$136,878 \pm 3,01$	$46,323 \pm 3,48$	$21,960 \pm 3,03$	$36,313 \pm 2,69$	$50,630 \pm 3,32$	$14,920 \pm 2,88$	$15,053 \pm 2,07$
22ч	$113,444 \pm 1,44$	$51,802 \pm 3,02$	$31,755 \pm 2,85$	$73,632 \pm 3,15$	$43,606 \pm 3,61$	$16,902 \pm 2,4$	$15,460 \pm 2,46$
25ч	$143,268 \pm 3,09$	$58,811 \pm 2,98$	$19,043 \pm 3,12$	$43,059 \pm 3,44$	$30,680 \pm 3,4$	$13,691 \pm 1,13$	$11,994 \pm 2,23$

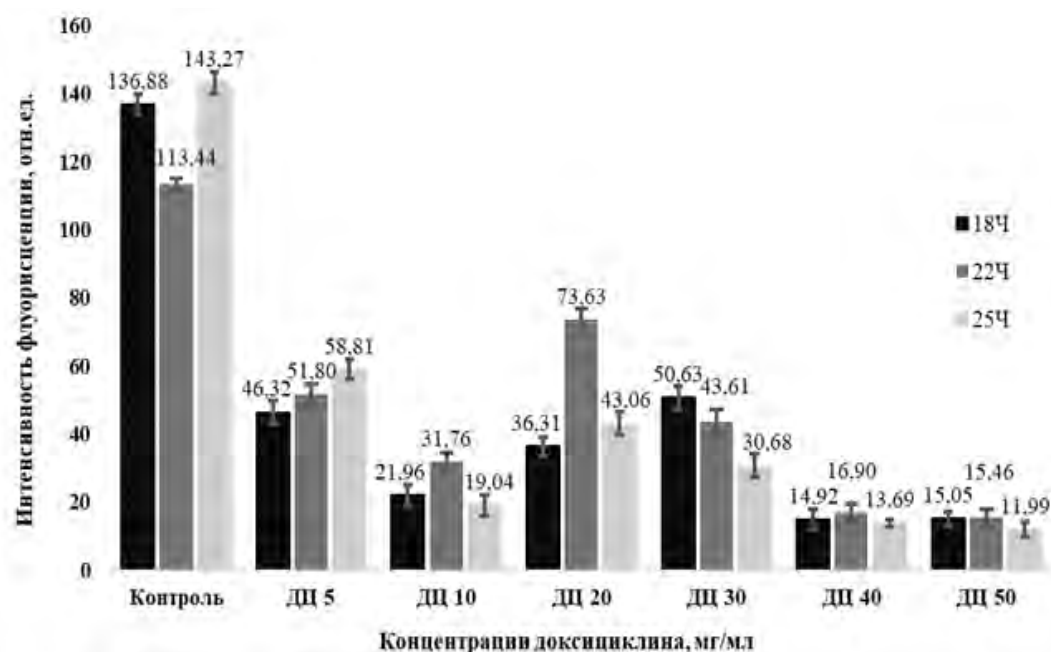


Рисунок 1 – Ингибирование фибриллообразования в зависимости от концентрации доксициклина в разные промежутки времени

Выводы. Таким образом результаты данной работы доказывают наличие антиамилоидной активности у доксициклина. Предполагается, что благотворное действие препаратов доксициклина является результатом своеобразного плеiotропного действия, включающего их взаимодействие с олигомерами и разрушение фибрилл, а также их антиоксидантную, противовоспалительную, антиапоптотическую и ингибирующую матриксную металлопротеиназу активность.

1. Существует множество данных объясняющих способности большинства белков к амилоидообразованию и прояснению основных этапов процесса формирования амилоидных фибрилл. Кроме того, привлечение экспериментальных и теоретических данных необходимо для более обоснованного конструирования модифицированных форм различных белков, что позволит более целенаправленно исследовать процессы амилоидообразования и искать пути предотвращения нежелательной агрегации белков, приводящей к различным патологиям.

2. При оценке ингибирующего воздействия доксициклина на амилоидное фибриллообразование в молекуле инсулина было выяснено, что все пробы, содержащие исследуемый препарат, препятствовали образованию

амилоидных фибрилл инсулина. Это можно заметить при сравнении значений интенсивности флуоресценции ThT у проб инсулина с ДЦ с контрольной пробой инсулина.

3. При анализе влияния различных концентраций доксициклина на процесс фибриллообразования инсулина, результаты полученных данных свидетельствуют о том, что наиболее эффективными и действенными оказались концентрации доксициклина равные 40 мг/мл и 50 мг/мл.

Тем не менее все это говорит о том, что необходимо проведение крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, для определения, насколько целесообразно включение доксициклина в схемы лечения, каковы оптимальные дозы, формы и кратность приема препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1 Alfonso Gautieri, The Anti-Amyloidogenic Action of Doxycycline: A Molecular Dynamics Study on the Interaction with A β 42 / Alfonso Gautieri, Marten Beeg // I. J. Molecular Sciences. – Vol. 20. – 2019. – P. 41-59.

2. Minoo Qafary, Insulin fibrillation: Strategies for inhibition / Minoo Qafary, Fatemeh Rashno., Ali A. Moosavi-Movahedi // Progress in Biophysics and Molecular Biology. – Vol. 175. – 2022. – P. 49-62.

3. Tatiana Stoilova, A New Face for Old Antibiotics: Tetracyclines in Treatment of Amyloidoses / Tatiana Stoilova, Laura Colombo, Gianluigi Forloni // Journal of Medicinal Chemistry. – Vol. 56. – 2013. – P. 5987–6006.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КУРКУМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF CURCUMIN AND ITS DERIVATIVES

А. А. Проскурякова, Н. В. Богданова

A. A. Proskuryakova, N. V. Bogdanova

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
alinka.proskuryakova.03@gmail.com*

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

В статье представлены общие сведения об антибактериальных свойствах куркумина и его производных в отношении распространенных видов бактерий.

The article provides general information about the antibacterial properties of curcumin and its derivatives in relation to common bacterial species.

Ключевые слова: куркуминоиды, десметоксикуркумин, бисдесметоксикуркумин, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*.

Keywords: curcuminoids, desmethoxycurcumin, bisdesmethoxycurcumin, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-246-249>

Использование нутрицевтиков, пищевых добавок и функциональных продуктов питания приобрело значительную популярность во всем мире за последние несколько десятилетий из-за возросшего интереса к натуральным продуктам и их потенциальной пользе для здоровья.

Начиная с золотого века открытия антибиотиков в середине 20-го века, натуральные продукты служили основной основой для разработки большинства антибиотиков, используемых в клинической практике по сей день. Натуральные антибиотики действуют путем прямого ингибирования роста или уничтожения бактерий, действуя как потенциаторы, которые усиливают или трансформируют другие агенты, или как иммуномодуляторы для клеток-хозяев или блокируют вирулентность патогена [1].

Куркумин (1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион) представляет собой фенольное и неполярное соединение из корня растения *Curcuma longa*. Он является кристаллическим соединением яркого оранжево-жёлтого цвета, которое часто используется в качестве пищевого красителя. Растворим куркумин в щелочах и в очень кислых растворителях воде же соединение нерастворимо. При значении кислотности выше pH=8 его цвет меняется с желтого на красно-бурый.

Химический состав куркумы состоит примерно из 70% углеводов, 13% влаги, 6% белка, 6% эфирных масел (фелландрен, сабинен, цинеол, борнеол, зингиберен и сесквитерпены), 5% жиров, 3% минеральных веществ (калий, кальций, фосфор), железо и натрий и следовые количества витаминов (B1, B2, C и ниацин).

Основными фитокомпонентами куркумы являются диарилгептаноиды, которые встречаются в смеси, называемой куркуминоидами, которые обычно составляют примерно 1–6% куркумы по сухому весу.

Со структурной точки зрения куркумин, DMC и BDMC содержат два ароматических ферулоильных кольца с ортометоксифенольными OH-группами. Высокополярные ароматические кольца симметрично соединены семиуглеродной алифатической цепью и двумя α ,-ненасыщенными карбонильными группами (например, β -дикетонной группой). Эта семиуглеродная структура алифатической цепи отвечает за гидрофобную природу куркумина, что делает его практически нерастворимым в воде; однако растворимость может быть достигнута в этаноле, диметилсульфоксиде (ДМСО), метаноле и ацетоне. Куркумин демонстрирует максимальный пик поглощения ультрафиолета (УФ) (λ_{max}) при 430 нм, что обусловлено структурой двух ферулоильных ароматических колец. Куркумин имеет две молекулярные конфигурации: бис-кето и енолят. Его бис-кето-форма преобладает в кислых, нейтральных и твердофазных условиях, тогда как енольная форма преимущественно обнаруживается в щелочных условиях.

Среди куркуминоидов, примерно CUR (куркумин) составляет 77%, DMC (десметоксикуркумин) – 17% и BMC (бисдесметоксикуркумин) – 3–6%. (рисунок 1)



Рисунок 1 – Химическая структура куркуминоидов

Обширные исследования за последние пять десятилетий показали, что куркумин обладает сильным антиоксидантным, антибактериальным, противогрибковым, противовирусным, противомикробным, противораковым, антидепрессивным, нейропротекторным, тканезащитным, метаболическим и регулирующим действием на иммунную систему. Антиоксидантная, противовоспалительная активность соединений группы куркуминоидов была подтверждена экспериментально.

В 1949 году Шрауфстаттер и его коллеги первыми сообщили об антибактериальных свойствах куркумина. За последние семьдесят лет было проведено несколько исследований широкого спектра ингибирующего действия, которое куркумин проявляет в отношении различных грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus*, *Listeria innocua*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* серотипа Typhimurium и *Streptococcus mutans*.

Антибактериальное действие куркумина включает разрушение бактериальной мембраны, ингибирование выработки факторов вирулентности бактерий и образования биопленок, а также индукцию окислительного стресса. Эти характеристики также способствуют объяснению того, как куркумин действует как антибактериальный адъювант широкого спектра действия, о чем свидетельствуют заметные аддитивные или синергические эффекты с различными типами обычных антибиотиков или неантибиотических соединений [2].

Было показано, что куркумин и два его аналога, DMC и BDMC, обладают антибактериальной активностью против широкого спектра бактерий. Исследования показали, что куркумин может повредить проницаемость и целостность мембран бактериальных клеток как у грамположительных, так и у -отрицательных бактерий, что в конечном итоге приводит к гибели бактериальных клеток.

Липофильная структура куркумина позволяет ему напрямую встраиваться в бислой липосом, что, в свою очередь, увеличивает проницаемость бислоя [2].

В качестве потенциального антибактериального адъюванта широкого спектра действия, способствующего проницаемости бактериальной мембраны, куркумин обладает выраженной синергической или аддитивной антибактериальной активностью в сочетании с некоторыми традиционными антибактериальными препаратами (например, полимиксином В, колистином, ципрофлоксацином и тетрациклином) и природными активными веществами (например, берберин и галлат эпигаллокатехина)

Куркумин может внедряться глубоко в мембрану в транс-бислойной ориентации, что приводит к разупорядочению мембран 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DPPC) и влиянию на экзоцитоз и процессы слияния мембран. Тяги и др. продемонстрировали, что куркумин в концентрации 100 мкМ может индуцировать проницаемость клеточных стенок как *S. aureus*, так и *E. coli*. Это свойство мембранной проницаемости может объяснить прямое бактерицидное действие куркумина против грамположительных и -отрицательных бактерий [3].

Действительно, увеличение проницаемости мембран бактерий, вызванное куркумином, может увеличить поглощение других лекарств. Это критический механизм, объясняющий синергетический эффект комбинированной терапии куркумином с другими антибиотиками или натуральными продуктами.

Стресс, вызванный лекарствами или другими факторами в бактериальных клетках, может вызвать выработку АФК или повреждение ДНК с последующей активацией экспрессии RecA, фрагментацией ДНК, снижением мембранного потенциала ($\Delta\psi$) и образованием филаментации, что в конечном итоге приводит к гибели клеток. В ответ на этот стресс обычно активируется сеть SOS-ответа, которая играет защитную роль в выживании бактерий [4].

АФК-опосредованная гибель клеток возникает в результате повреждающего действия супероксид-анионов ($O_2^{\cdot -}$), перекиси водорода (H_2O_2) и гидроксильных радикалов ($OH^{\cdot}$) на компоненты бактериальных клеток (ДНК, мембранные липиды и белки). Куркумин в концентрациях МПС индуцирует выработку АФК в бактериальных клетках, что приводит к апоптозоподобному ответу в *E. coli* включая накопление АФК, деполяризацию мембраны и увеличение притока Ca^{2+} .

На генетическом уровне куркумин индуцировал усиление экспрессии белка RecA, который опосредует процессы апоптозоподобной гибели бактерий. В соответствии с этим открытием, нокауты RecA *E. coli* демонстрируют устойчивость к куркумину, что подтверждает вывод о том, что индуцированная куркумином гибель клеток в *E. coli* зависит от путей апоптоза. Кроме того, было показано, что куркумин подавляет экспрессию генов, которые опосредуют SOS-ответ у бактерий, что спасает клетку от повреждения ДНК и участвует в формировании и делении биопленок. LexA представляет собой ДНК-связывающий транскрипционный репрессор, который регулирует гены, участвующие в SOS-ответе.

Недавние исследования показали, что куркумин ингибирует SOS-ответы, вызванные УФ-индуцированным повреждением ДНК у *Salmonella typhimurium* и *E. coli*, подавляя экспрессию LexA. Упомянутое выше ингибирующее действие куркумина на образование биопленок и деление клеток, вероятно, связано с его ингибирующим действием на бактериальную SOS-реакцию.

Также было показано, что куркумин напрямую взаимодействует с бактериальной ДНК, оказывая бактериостатический эффект [4].

Антибактериальное исследование водного экстракта корневища *Curcuma longa* продемонстрировало значение МИК (минимальная ингибирующая концентрация) от 4 до 16 г/л и значение МБК (минимальная бактерицидная концентрация) от 16 до 32 г/л против *Staphylococcus epidermis* ATCC 12228, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 и *Escherichia coli* ATCC 25922 [4].

Исследование гексанового и этанольного экстракта куркумы и куркуминоидов (из этилацетатного экстракта куркуминоидов, выделенных из *Curcuma longa* с содержанием куркумина 86,5%) против 24 патогенных бактерий, выделенных из курицы и креветок, показало наибольшую антимикробную активность для этанольного экстракта со значением МИК от 3,91 до 125.

Гексановый и метанольный экстракты *Curcuma longa* продемонстрировали антибактериальное действие в отношении 13 бактерий, а именно: *Vibrio harveyi*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Aeromonas hydrophila*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus epidermidis* и *Edwardsiella tarda*.

Масло куркумы, являющееся побочным продуктом производства куркумина, также оказалось эффективным против *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Кроме того, куркумин продемонстрировал значительную антибактериальную активность со значениями МПК от 5 до 50 мкг/мл против 65 клинических изолятов *Helicobacter pylori*. Куркумин также оказывает ингибирующее действие на активацию NF- κ B и, как следствие, на высвобождение IL-8 и рассеяние клеток, что приводит к уменьшению воспаления ткани желудка, что является основным последствием *Helicobacter pylori* в желудке [2].

Куркумин обладает высокой способностью ингибировать рост метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*. Потенциальный внутриклеточный механизм и активные формы кислорода (АФК) ингибирования бактериями куркумина опосредованы повреждением бактериальной мембраны и ее проницаемости, что приводит к гибели *Staphylococcus aureus*.

Чтобы куркумин можно было рассматривать как антиклостридиальный вариант, необходимо установить его безвредное воздействие на микрофлору кишечника. Оценка выживаемости основных обитателей микрофлоры кишечника, а именно видов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, после лечения производными куркумы выявила строгую корреляционную активность против *C. difficile*. Оценка показала, что ни одно из производных не ингибировало рост тестируемых видов в отношении изолятов *C. difficile* за исключением куркумина, сдерживающего рост *Lactobacillus gasseri* НМ-407 в дозе 32 мкг/мл. Напротив, контрольные антибиотики препятствовали росту большинства протестированных видов кишечной микрофлоры, при этом в некоторых случаях МИК падала до ≤ 1 мкг/мл.

Хотя известно, что куркумин обладает фармакологической активностью в относительно низких дозах, несколько исследований показали некоторую цитотоксичность куркумина. Первое исследование, продемонстрировавшее токсичность куркумина, было проведено Гудпасчером и Арриги. Они показали, что куркума приводит к индукции хромосомных aberrаций в тестируемых клеточных линиях, начиная с 10 мкг/мл. Другие

исследования также показали токсическое воздействие куркумина, главным образом, на повреждение ДНК и хромосомные aberrации.

Хотя изменение ДНК является отправной точкой канцерогенеза, использование куркумина при вышеупомянутых условиях может быть проблемой. Другими словами, лечение куркумином может вызвать рак, хотя противораковое действие куркумина хорошо документировано. В 1993 году исследование пришло к выводу, что олеорезин куркумы (экстракт куркумы, содержащий 79–85% куркумина) обладает канцерогенными свойствами у крыс и мышей. Было обнаружено, что у мышей, принимавших в среднем 0,2 мг/кг куркумина в день, наблюдались карциномы в тонком кишечнике. В другом исследовании также было показано, что куркумин способствует развитию рака легких.

Способствующая развитию опухолей активность куркумина связана с индукцией производства активных форм кислорода (АФК), а именно супероксид-анион и перекись водорода [4].

Комплекс пентагидрата сульфата меди (II) с куркумином (Cu-CUR), комплекс нонагидрата нитрата железа (III) с куркумином (Fe-CUR) и комплекс хлорида цинка (II) с куркумином (Zn-CUR) значительно ингибировали рост клеток у *P. aeruginosa* PAO1 по сравнению с лечением только куркумином

Однако полезности куркумина сильно препятствуют его цвет, недостаточная растворимость в воде и низкая биодоступность. Основные факторы, способствующие низкой биодоступности куркумина как в плазме, так и в тканях, могут быть связаны с его плохой абсорбцией, быстрым метаболизмом и быстрым системным выведением.

Поэтому для их усиления были найдены различные подходы, которые включают использование адъювантов, липосомального куркумина, наночастиц куркумина, фосфолипидных комплексов куркумина, переформулированного куркумина с различными маслами и ингибиторами метаболизма, конъюгацию пролекарств куркумина и связывание куркумина с полиэтиленгликолем.

Использование структурных аналогов куркумина и синтез «искусственных» аналогов куркумина также играют роль в повышении его биодоступности. Например, сообщалось, что природные аналоги куркумина (деметоксикуркумин и бидеметоксикуркумин), обладают биологической активностью, аналогичной куркумину.

Кроме того, было высказано предположение, что наличие активной метиленовой группы и фрагмента β-дикетона приводит к нестабильности куркумина в физиологических условиях вместе с его плохой абсорбцией и быстрым метаболизмом.

В поддержку этого предложения совсем недавно были проведены различные структурные модификации, и было обнаружено, что многие из активных метилен- и карбонилзамещенных производных/аналогов куркумина проявляют значительно улучшенную антиоксидантную активность по сравнению с куркумином.

Таким образом, различные синтетические производные куркумина могут быть получены с помощью различных химических модификаций, включая фенольные гидроксильные группы, ацилирование, алкилирование, гликозилирование и аминокислотное ацилирование для улучшения его биодоступности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Natural product curcumin as an antibacterial agent: modern achievements and problems/Chunshan D. [et al.]// Journal Antioxidants.-2022.-Feb 25;11(3).-PMID: 35326110; PMCID: PMC8944601.
2. Curcumin as a potential therapeutic natural product: a nanobiotechnological perspective/Shome S.[et al.]// Journal of Pharmacy and Pharmacology.-2016.-No. 12611.-pp.12-13.
3. Curcumin: a natural derivative with antibacterial activity against *Clostridium difficile*/Modi D.[et al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance.-2020.-No.21.-pp.154-161.
4. Review of the antibacterial, antiviral and antifungal activity of curcumin/ Mogodamtusi S.Z.[et al.] // International Biomedical research.-2014.-T.2014.-pp. 1-5.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ МЕЖДУ БЕЛКОМ ID 7C62 И ПЕРСПЕКТИВНЫМ
ЛИГАНДОМ $C_{20}H_{19}NO_7$ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**
**MOLECULAR DOCKING BETWEEN PROTEIN ID 7C62 AND THE PROMISING
LIGAND $C_{20}H_{19}NO_7$ FOR THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE**

A. A. Кашаева¹, А. Р. Гаурильчик^{1,4}, С. Н. Шахаб^{1,2,3}, Е. А. Дукусар²
A. Kashaeva¹, A. Haurylchyk^{1,4}, S. Shahab^{1,2,3}, E. A. Dikusa²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение «Институт физико-органической химии НАН Беларуси»

³Государственное научное учреждение «Институт химии новых материалов НАН Беларуси»

⁴Институт физиологии НАН Беларуси

г. Минск, Республика Беларусь

akashaeva28112001@gmail.com

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

²The State Scientific Institution "Institute of Physical and Organic Chemistry
of the National Academy of Sciences of Belarus"

³State Scientific Institution "Institute of Chemistry of New Materials
of the National Academy of Sciences of Belarus"

⁴Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Republic of Belarus

В статье изучается применение молекулы $C_{20}H_{19}NO_7$ в качестве лиганда, способного образовывать водородные связи с белком болезни Паркинсона ID 7C62. Успешное взаимодействие молекулы $C_{20}H_{19}NO_7$ с белком ID 7C62 открывает перспективы для дальнейших исследований и разработки новых методов лечения болезни Паркинсона.

The article explores the use of the molecule $C_{20}H_{19}NO_7$ as a ligand capable of forming hydrogen bonds with the Parkinson's disease protein ID 7C62. Successful interaction between the molecule $C_{20}H_{19}NO_7$ and the protein ID 7C62 opens up prospects for further research and the development of new treatment methods for Parkinson's disease.

Ключевые слова: молекулярный докинг, молекулярная механика, полуэмпирический метод PM6, антиоксидант, болезнь Паркинсона.

Keywords: Molecular docking, molecular mechanics, semi-empirical method PM6, antioxidant, Parkinson's disease.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-250-252>

Цель исследования: с помощью докинга оценить возможность использования $C_{20}H_{19}NO_7$ в качестве лиганда для белка болезни Паркинсона ID 7C62.

Результаты исследования. Общая энергия комплекса лиганд-рецептор: -118.849 kcal/mol. Ширина запрещенной зоны 0.31 eV – молекула является сильным антиоксидантом.

Объектом исследования является кристаллическая структура белка болезни Паркинсона ID 7C62 и молекула $C_{20}H_{19}NO_7$.

Методы исследования. Для расчетов использован персональный компьютер с процессором Intel Core i7 8550U (3,6 GHz CPU) с операционной системой Windows 10. Химическая структура белка ID 7C62 взята из базы 3D структур белков: <https://www.rcsb.org/> с разрешением 2.03 Å. Выбранная модель очищена от низкомолекулярных соединений, включенных в структуру белка, а также оптимизирована методом молекулярной механики Amber 94. Для этого использована программа UCSF Chimera 2.15 (Рисунок 1).

Для оценочной оптимизации лиганда применен метод MM2 программного пакета Chem Office Professional 2018 [1]. Полная оптимизация низкомолекулярной структуры произведена в Gaussian 09W с помощью полуэмпирического метода PM6 (Рисунок 1).

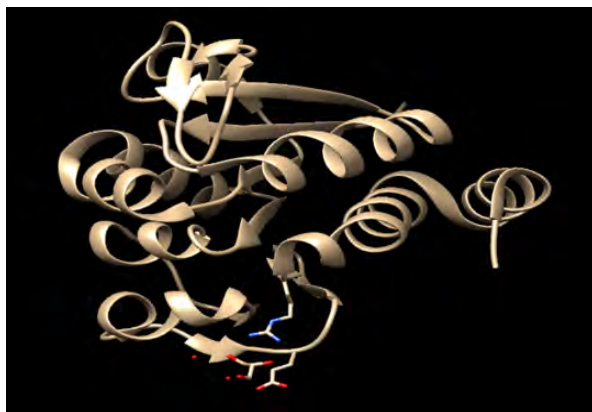


Рисунок 1 – Неочищенный белок 7C62. Места присоединения низкомолекулярных соединений – активные центры связывания

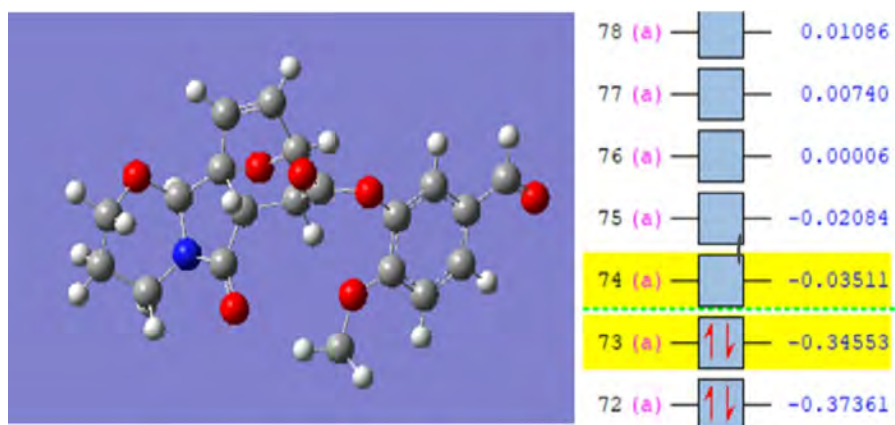


Рисунок 2 – (a) Оптимизированная молекула C20H19NO7
(b) Ното(73) и Лото(74) орбитали молекулы C20H19NO7

Выявлена ширина запрещённой зоны молекулы C20H19NO7, которая составила 0,31 эВ, что свидетельствует о том, что данная молекула является сильным оксидантом. В результате проведения молекулярного докинга получен комплекс белка с низкомолекулярным соединением (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Комплекс, полученный между низкомолекулярным соединением и белком ID 7C62

Значение Score -6.7 свидетельствует, что возможно образование термодинамически стабильного комплекса.

Для визуализации водородных связей, электростатических и стерических взаимодействий в комплексе лиганд-белок использован программный пакет Molegro Molecular Viewer 2.5 (Рисунок 5) [2].

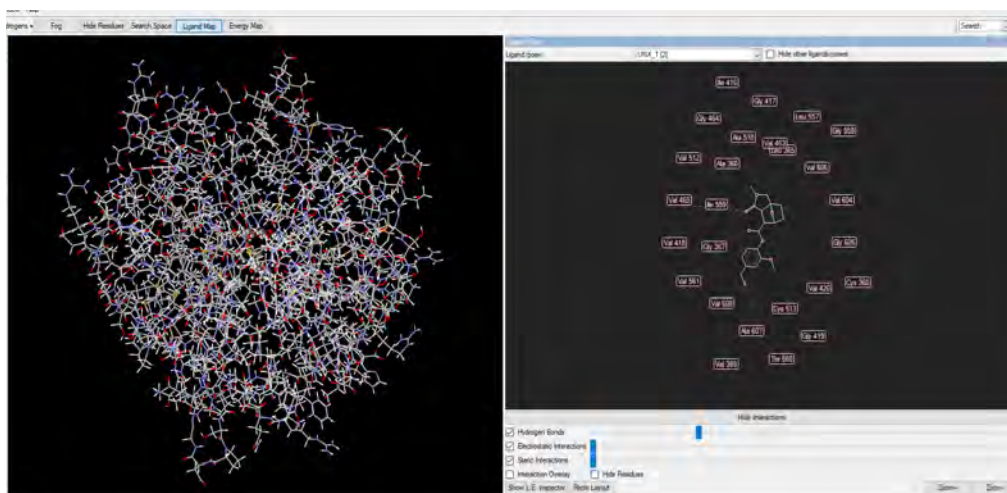


Рисунок 5 – Водородные и электростатические связи, образованные в результате докинга

Общая энергия комплекса лиганд-рецептор: -118.849 kcal/mol, что подтверждает стабильность комплекса. Для оценки фармакокинетики использован интернет ресурс SwissADME (Рисунок 6).

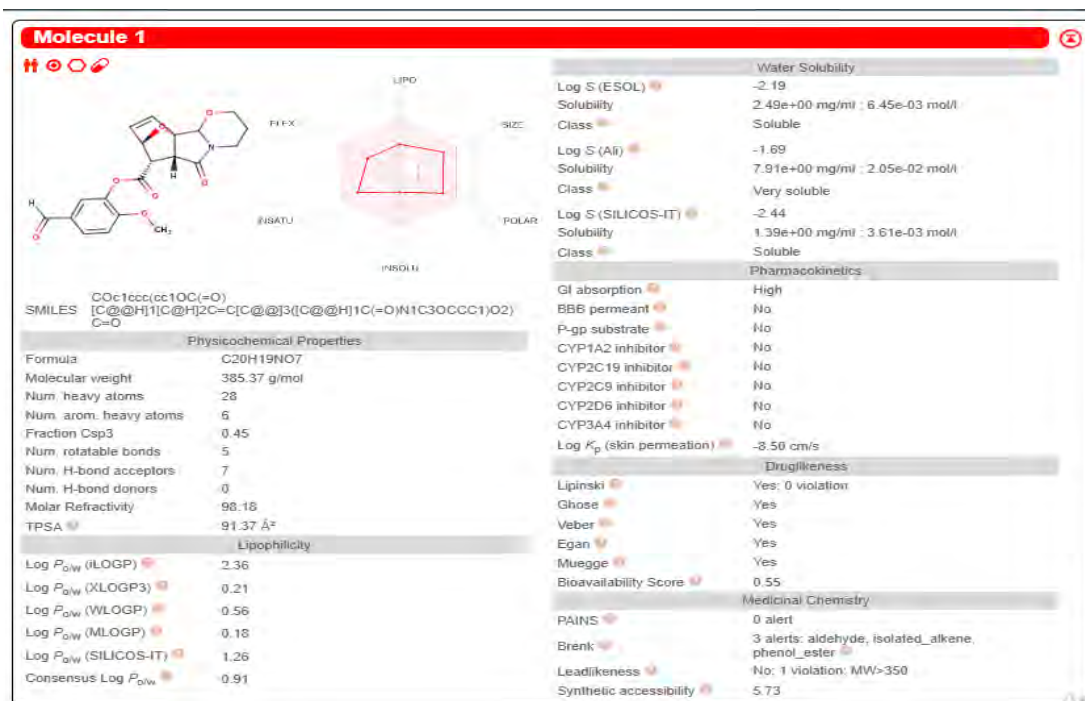


Рисунок 6 – Анализ молекулы C₂₀H₁₉NO₇ с помощью SwissADME

Данные из SwissADME свидетельствуют о том, что исследуемая молекула не нарушает правило Липински, не ингибирует ферменты печени, следовательно, может использоваться как перспективное лекарственное соединение для лечения болезни Паркинсона.

Таким образом, нами проведена оценка связывания молекулы C₂₀H₁₉NO₇ с белком болезни Паркинсона 7C62. Исходя из полученных данных данную молекулу можно использовать как лекарственное соединение в лечении болезни Паркинсона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shahab, S. Interaction between new synthesized derivative of (E, E)-azomethines and BN (6,6-7) nanotube for medical applications: Geometry optimization, molecular structure, spectroscopic (NMR, UV/Vis, excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO investigations / S. Shahab [at all] // Journal of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1. – No. 1146. – P. 881–888.
2. Shahab, S. DFT investigation of atazanavir as potential inhibitor for 2019-nCoV coronavirus M protease. J of Molec Str. 2021; V. 1228. – C. 339–350.

ESTIMATIONS OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MODIFIED THIO-NUCLEOSIDES

ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ТИОНУКЛЕОЗИДОВ

S . R. Albasri, A. G. Sysa
С. Р. Альбасри, А. Г. Сыса

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus
yuridragonv@gmail.com

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
Минск, Республика Беларусь

Foodborne disorders are sicknesses or illnesses that arise in an individual after they have ingested debased food or water. This contamination is occasionally the outcome of corrupting with pathogenic minute organic entities, some of which can cause affliction through the improvement of enterotoxins [1]. These foodborne ailments every now and again present with self-confining gastroenteritis aftereffects i.e., affliction, regurgitating, detachment of the entrails, stomach issues, and fever, but outrageous complexities can moreover arise, similar to kidney and liver dissatisfaction, psyche and cerebrum issues, and loss of movement, which can have deadly outcomes. The World Health Organization assesses the yearly weight of foodborne disease to number 600 million instances of sickness universally; of this, diarrheal ailment represents the biggest extent of these cases and results in 230,000 passing [1]. These numbers, be that as it may, are reasonable underrates because of a scope of elements including non-compulsory revealing of cases to fitting reconnaissance frameworks, absence of worldwide observation frameworks, absence of properly prepared testing offices, as well as that those experiencing gentle side effects may not look for clinical consideration [1-3]. The investigation of infection transmission of foodborne sickness is huge for the early acknowledgment of emerging examples. With the globalization of food supply chains, it is basic to not simply have some familiarity with the investigation of sickness transmission of foodborne disease, yet furthermore of the causative experts captured in these.

Расстройства пищевого происхождения – это заболевания или недомогания, которые возникают у человека после употребления в пищу испорченной пищи или воды. Это загрязнение иногда является результатом заражения мелкими патогенными органическими веществами, некоторые из которых могут вызывать заболевания за счет содержания энтеротоксинов [1]. Эти заболевания пищевого происхождения время от времени сопровождаются самопротекающими последствиями гастроэнтерита, т. е. недомоганием, срыгиванием, отслоением внутренностей, проблемами с желудком и лихорадкой, но, кроме того, могут возникать возмущительные сложности, подобные неудовлетворенности почек и печени, проблемам с психикой и мозгом. и потеря движения, что может иметь смертельные последствия. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодный вес болезней пищевого происхождения насчитывает 600 миллионов случаев заболеваний во всем мире; из них диарейное заболевание представляет собой наибольшую распространенность этих случаев и приводит к смерти 230 000 человек [1]. Эти цифры, как бы то ни было, разумно занижены из-за множества элементов, включая необязательное выявление случаев с помощью соответствующих систем разведки, отсутствие всемирных систем наблюдения, отсутствие должным образом подготовленных офисов тестирования, а также побочные эффекты могут не требовать клинического рассмотрения [1-3]. Исследование передачи инфекций пищевого происхождения имеет огромное значение для раннего выявления новых примеров. В условиях глобализации цепочек поставок продовольствия крайне важно не просто иметь некоторое представление о расследовании случаев передачи болезней пищевого происхождения, но, кроме того, о привлеченных к ним экспертах.

Keywords: antibacterial drugs, modified nucleosides, DNA replication enzymes, antimetabolites,

Ключевые слова: антибактериальные препараты: докинг, модифицированные нуклеозиды, ферменты репликации ДНК, антиметаболиты.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-253-256>

Bacillus cereus species and *Staphylococcus aureus* are among the most huge enterotoxigenic foodborne microorganisms. These bacterial species produce different enterotoxins that have been entangled in various cases of foodborne ailment, generally causing either emetic or diarrheal secondary effects.

B. cereus, an individual from the *B. cereus* bunch (*B. cereus* (sensu stricto), *B. weihenstephanensis*, *B. thuringiensis*, *B. mycoides*, *B. pseudomycoides*, *B. anthracis*, *B. cytotoxicus* and *B. toyonensis*), is a Gram-positive spore framing

bacterium. They can convey different enterotoxins including non-hemolytic enterotoxin (NHE), hemolysin BL (HBL), cytokine K (CytK), hemolysin II (HlyII), enterotoxin FM (EntFM), and enterotoxin T (bc-D-ENT). As spore-formers they can acquaint an extended bet with food taking care of since spores could get through dealing with controls in food taking care of, similar to sterilization.

S. aureus is a Gram-positive non-spore forming coccus and strains could have a colossal assortment of enterotoxins, as reviewed by Argudin et al.. This consolidates more than 23 power stable staphylococcal enterotoxins (SEs) including Sea to SEE, SEG to SEI, SEK to SET, and the staphylococcal enterotoxin-like proteins (SEIs) SEIJ, and SEIU-SEIY [15]. Sea to SEE are seen as the ‘customary’ enterotoxins and have all been trapped in foodborne sickness cases. SEH is the primary non-old style enterotoxin that has moreover been entrapped in causing disorder episodes.

Gastroenteric contamination brought about by *B. cereus* s. l. species or *S. aureus* is believed to be only through ingestion of debased food varieties. To this end, look for novel mixtures that might have antibacterial movement, as well as the comprehension of the sub-atomic instruments behind these mixtures’ activities, are of essential and functional importance.

Perhaps of the main pharmacological class utilized in clinical practice is adjusted nucleosides, which are generally utilized as antiviral and anticancer specialists [1]. Be that as it may, data about their productivity against microorganisms has been gathering as of late. As of now, nucleosides’ antibacterial properties have been found in both their engineered analogs and various normal substances [19-21]. Furthermore, perceived nucleosides that have been or alternately are currently being used to treat different infections have been uncovered to have antimicrobial attributes [2].

In this study the antibacterial activity of modified thio-nitrogen bases 2-mercaptapurine and 6-thioguanine, as well as thio-nucleosides 6-thioguanosine and 2'-deoxy-6-thioguanosine against *S. aureus* and *B. cereus* were studied.

Different convergences of the adjusted nitrogen bases 2-mercaptapurine, 6-thioguanine, and nucleosides 6-thioguanosine and 2'-deoxy-6-thioguanosine are assessed for their impact on the viability of opportunistic gram-positive bacterial cultures of B. cereus and S. aureus.

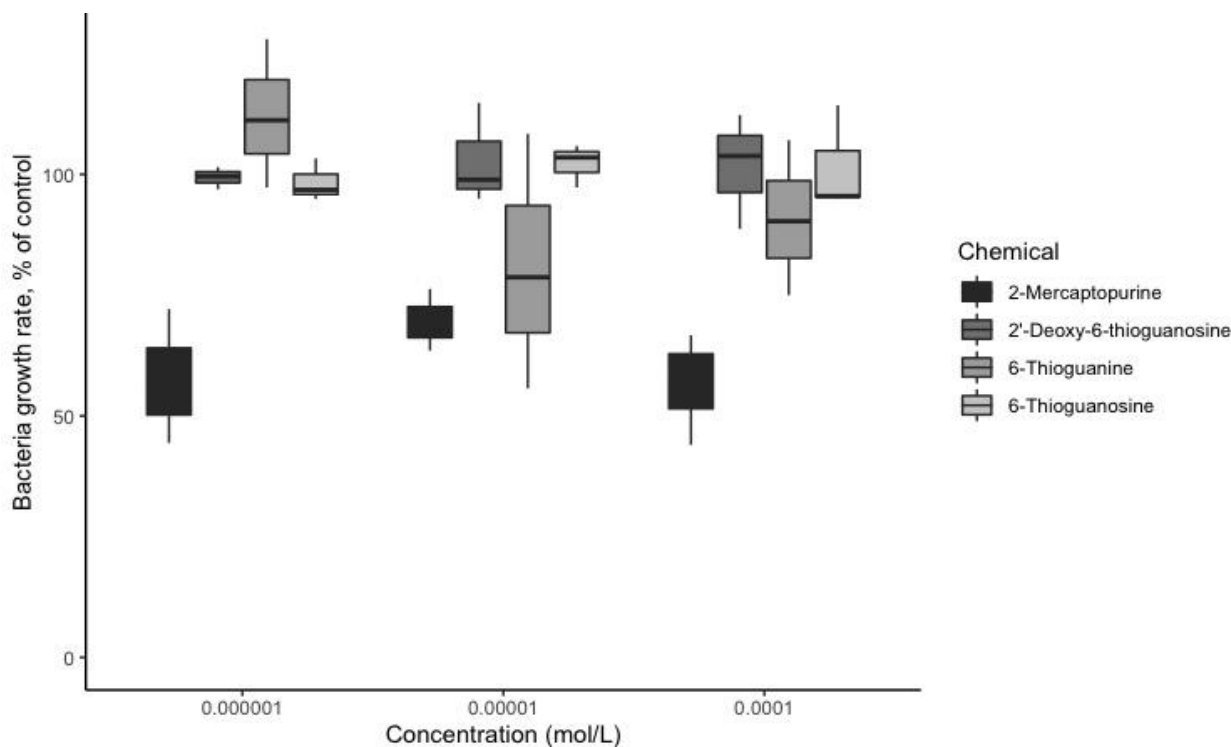


Figure 1 – Effects of different concentrations of 2-mercaptapurine, 6-thioguanine, 6-thioguanosine, and 2'-deoxy-6-thioguanosine on the growth of B. cereus bacterial cells

According to the data shown in Figure 2, only 2-mercaptapurine had a visible effect on *B. cereus* bacterial cells growth. Indeed, the median bacteria growth rate after 2-mercaptapurine treatment was 63.5% (IQR = 12.9), whereas the median in 6-thioguanine-treated group was 97.3% (IQR = 29.7).

In nucleosides-treated groups more homogenous data were got. In 6-thioguanosine-treated group the median was similar to 6-thioguanine-treated group 97.3% (IQR = 8.0), whereas the median bacteria growth rate after 2'-deoxy-6-thioguanosine treatment was 99.6% (IQR = 6.9).

The Kruskal-Wallis test displayed that the differences were substantial ($p = 0.0005365$, Kruskal-Wallis chi-squared = 17.581).

Next pairwise examinations between bunch levels with rectifications for various testing were determined (Table).

Table

Pairwise comparisons of the effect of different concentrations of 2-mercaptopurine, 6-thioguanine, 6-thioguanosine, and 2'-deoxy-6-thioguanosine on the viability of *B. cereus* bacterial cells using Wilcoxon rank sum test results

Compound	2-Mercaptopurine	2'-Deoxy-6-thioguanosine	6-Thioguanine
2'-Deoxy-6-thioguanosine	0.00012	-	-
6-Thioguanine	0.00551	0.82519	-
6-Thioguanosine	0.00012	0.82519	0.82519

The pairwise comparison shows that, only 2-mercaptopurine and other compounds are significantly different ($p < 0.05$), whereas 6-thioguanosine pairwise with 6-thioguanine, and 2'-deoxy-6-thioguanosine, as well as 6-thioguanine pairwise with 2'-deoxy-6-thioguanosine were similar in its effects on growth of *B. cereus* cells ($p = 0.82519$).

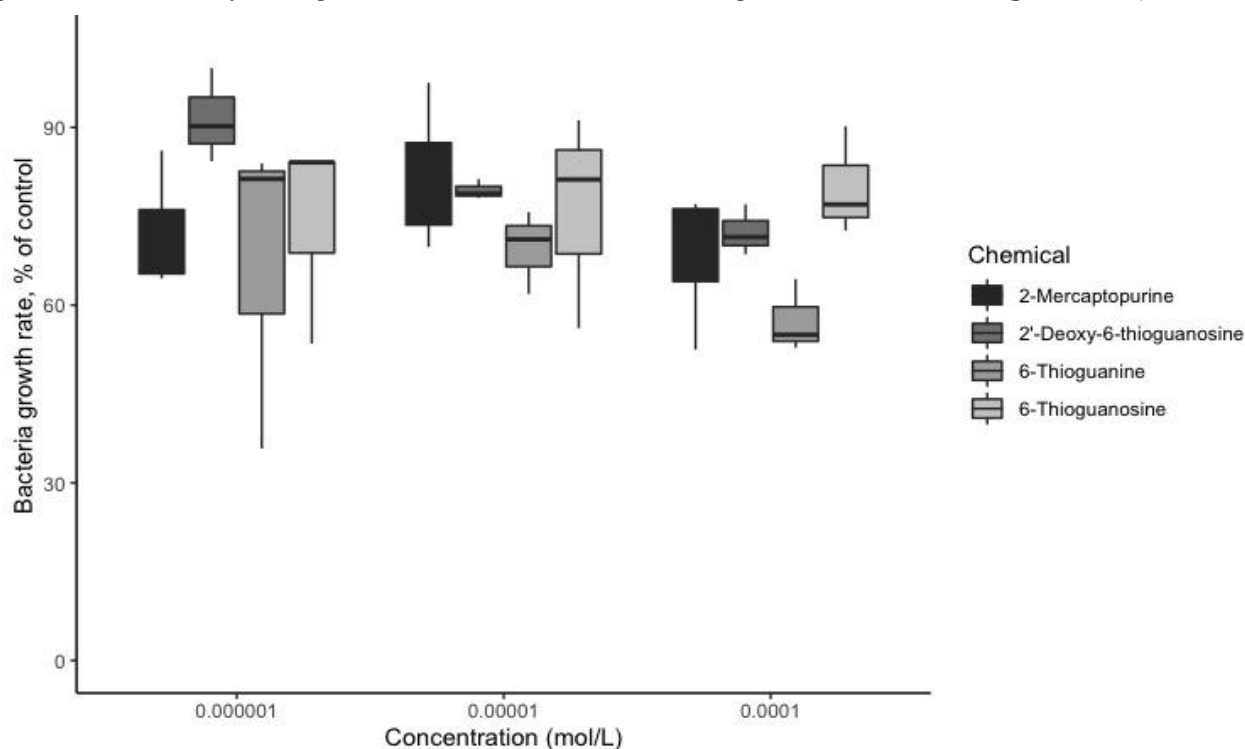


Figure 2 – Effects of different concentrations of 2-mercaptopurine, 6-thioguanine, 6-thioguanosine, and 2'-deoxy-6-thioguanosine on the growth of *S. aureus* bacterial cells

According to the data shown in Figure 2, all compounds showed the effect on growth of *S. aureus* bacterial cells. 6-Thioguanine was the most active nitrogen base with the median bacteria growth rate 64.4% (IQR = 20.7), moreover, this compound was the only one showed a concentration dependent effect on cell growth.

The median in 2-mercaptopurine-treated group was 75.5% (IQR = 11.2). In nucleosides-treated groups the median was 78.8% (IQR = 7.3) in 2'-deoxy-6-thioguanosine-treated group, and 81.2% (IQR = 11.6) in 6-thioguanosine-treated group.

The performed Kruskal-Wallis test displayed that there were no major differences among compounds ($p = 0.08845$, Kruskal-Wallis chi-squared = 6.5311).

This study constantly demonstrated that 6-thioguanine, 6-thioguanosine, and 2'-deoxy-6-thioguanosine, but not 2-mercaptopurine treatment on *B. cereus* bacterial cells via resazurin reduction assay for 24 hours did not produce any significant toxic effects. The results in this study also demonstrated that studied modified nitrogen bases 2-mercaptopurine, 6-thioguanine, and nucleosides 6-thioguanosine and 2'-deoxy-6-thioguanosine were more significant decreased the growth of *S. aureus* bacterial cells with concentration dependent manner in case of 6-thioguanine.

REFERENCES

1. WHO . *WHO Estimates of the Global Burden of Foodborne Diseases*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2015. p. 268.
2. Buzby J.C., Roberts T. The Economics of Enteric Infections: Human Foodborne Disease Costs. *Gastroenterology*. 2009;136:1851–1862. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.074.
3. Flint J.A., Van Duynhoven Y.T., Angulo F.J., DeLong S.M., Braun P., Kirk M., Scallan E., Fitzgerald M., Adak G.K., Sockett P., et al. Estimating the Burden of Acute Gastroenteritis, Foodborne Disease, and Pathogens Commonly Transmitted by Food: An International Review. *Clin. Infect. Dis*. 2005;41:698–704. doi: 10.1086/432064.

4. Delbrassinne L., Botteldoorn N., Andjelkovic M., Dierick K., Denayer S. An Emetic *Bacillus cereus* Outbreak in a Kindergarten: Detection and Quantification of Critical Levels of Cereulide Toxin. *Foodborne Pathog. Dis.* 2014;12:84–87. doi: 10.1089/fpd.2014.1788.

5. Fetsch A., Contzen M., Hartelt K., Kleiser A., Maassen S., Rau J., Kraushaar B., Layer F., Strommenger B. *Staphylococcus aureus* food-poisoning outbreak associated with the consumption of ice-cream. *Int. J. Food Microbiol.* 2014;187:1–6. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2014.06.017.

ESTIMATIONS OF CANCER CELLS ACTIVITY USING MODIFIED THIO-NUCLEOSIDES ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ РАКОВЫХ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ТИО-НУКЛЕОЗИДОВ

**S. R. Albasri, A. G. Sysa
С. Р. Альбасри, А. Г. Сыса**

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus
yuridragonv@gmail.com*

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
Минск, Республика Беларусь*

Thio-nucleosides, a group of chemicals generated from nucleosides by replacing the oxygen atom with a sulfur atom, have received a lot of attention in cancer research because of their potential anticancer effects. Thio-nucleosides' unusual chemical structure confers specific biological activity, making them possible cancer therapeutic possibilities. This article will look at the role of thio-nucleosides as anticancer medications and how they work to limit cancer cell growth and induce apoptosis. Thio-nucleosides have demonstrated exceptional cytotoxic effects on a variety of cancer cell lines, making them a promising target for future preclinical and clinical research. Their capacity to interfere with nucleic acid metabolism and impair DNA replication and repair mechanisms in cancer cells has made them viable chemotherapeutic agents. Furthermore, thio-nucleosides have demonstrated the ability to overcome drug resistance, a significant obstacle in cancer treatment, opening up new pathways for the creation of effective anticancer medicines. In this article, we will look at the molecular processes underpinning thio-nucleosides' anticancer activities, their pharmacokinetic characteristics, and the present state of research into their therapeutic uses. Furthermore, we will investigate the obstacles and possibilities connected with using thio-nucleosides as a novel class of anticancer medications, offering insight on the future prospects and possible effect of this burgeoning field of cancer therapies.

Тионуклеозиды, группа химических веществ, получаемых из нуклеозидов путем замены атома кислорода атомом серы, привлекли большое внимание в исследованиях рака из-за их потенциального противоракового действия. Необычная химическая структура тионуклеозидов наделяет их специфической биологической активностью, что делает их возможными для лечения рака. В этой статье будет рассмотрена роль тионуклеозидов как противораковых препаратов и то, как они ограничивают рост раковых клеток и вызывают апоптоз. Тионуклеозиды продемонстрировали исключительные цитотоксические эффекты на различные линии раковых клеток, что делает их многообещающей мишенью для будущих доклинических и клинических исследований. Их способность вмешиваться в метаболизм нуклеиновых кислот и нарушать механизмы репликации и восстановления ДНК в раковых клетках сделала их жизнеспособными химиотерапевтическими агентами. Кроме того, тионуклеозиды продемонстрировали способность преодолевать лекарственную устойчивость, что является серьезным препятствием в лечении рака, открывая новые пути для создания эффективных противораковых лекарств. В этой статье мы рассмотрим молекулярные процессы, лежащие в основе противораковой активности тионуклеозидов, их фармакокинетические характеристики и современное состояние исследований их терапевтического применения. Кроме того, мы будем исследовать препятствия и возможности, связанные с использованием тионуклеозидов в качестве нового класса противораковых препаратов, предлагая понимание будущих перспектив и возможного эффекта этой растущей области лечения рака.

Keywords: Thio-nucleosides, modified nucleosides, cancer cell lines, cell culture.

Ключевые слова: Тионуклеозиды, модифицированные нуклеозиды, линии раковых клеток, клеточные культуры.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-256-259>

Several studies have employed modified Bloch equations to simulate data from perfused cells, organs, and cell pellets (Day et al., 2007; Harris et al., 2009; Harrison et al., 2012; Ward et al., 2010). Harris et al. modeled the pyruvate-to-lactate conversion in T47D human breast cancer cell culture by simplifying this model and ignoring the reverse reaction ($k_{L-P} = 0$). The combination of ^{13}C and ^{31}P MRS enabled them to determine a pseudo metabolic rate constant (k_{P-L}) per cell (Neeman, Rushkin, Kadouri, & Degani, 1988). They also evaluated k_{P-L} for various starting concentrations of hyperpolarized pyruvate in order to conduct a Michaelis-Menten kinetic analysis and investigate pyruvate transit from the extracellular to intracellular pool, as well as its conversion. Finally, Harrison et al. suggested and analyzed six distinct models for studying pyruvate-to-lactate conversion in SF188-derived glioma cells (Harrison et al., 2012). Although the three-site models provide insight into the transport of lactate from the intracellular to the extracellular space, results showed no strong differences in the pyruvate-to-lactate flux (corresponding to the product of k_{P-L} and the initial pyruvate concentration) among the six models (Harrison et al., 2012), suggesting that less complex models, as generally used in the literature, should be sufficient for estimating the initial pyruvate-to-lactate flux.

A primary cell culture is the first culture established directly from a bodily tissue. Primary cancer cultures can be started and grown from a range of tissue sources, including solid tumor pieces (primary or metastatic) or cell suspensions, such as aspirates, peritoneal ascites, or pleural effusions. Cell suspensions can be very useful for generating cell lines since they already grow as single cells or clusters, eliminating the requirement for mechanical or enzymatic dispersion. Primary cultures frequently have a highly varied cellular makeup, with hematopoietic and stromal cell types contributing to the mix. Fibroblasts, in particular, might be troublesome since they easily adhere to matrices and frequently exceed the cancer cell population. Cancer cells differ from most other types of cells in their capacity to grow in suspension, such as on agar, although in general, cultures begin by enabling cells to attach to a substrate before multiplying. A variety of tactics have been developed to aid in the dispersal of tissue pieces, including mechanical and enzymatic approaches.

In modern usage, “tissue culture” generally refers to the growth of cells from a tissue from a multicellular organism *in vitro*. These cells may be cells isolated from a donor organism (primary cells) or an immortalized cell line. The cells are bathed in a culture medium, which contains essential nutrients and energy sources necessary for the cells’ survival.

Thus, in its broader sense, “tissue culture” is often used interchangeably with “cell culture”. On the other hand, the strict meaning of “tissue culture” refers to the culturing of tissue pieces, i.e. explant culture.

Tissue culture is an important tool for the study of the biology of cells from multicellular organisms. It provides an *in vitro* model of the tissue in a well defined environment which can be easily manipulated and analyzed. In animal tissue culture, cells may be grown as two-dimensional monolayers (conventional culture) or within fibrous scaffolds or gels to attain more naturalistic three-dimensional tissue-like structures (3D culture). Eric Simon, in a 1988 NIH SBIR grant report, showed that electrospinning could be used to produce nano- and submicron-scale polymeric fibrous scaffolds specifically intended for use as *in vitro* cell and tissue substrates. This early use of electrospun fibrous lattices for cell culture and tissue engineering showed that various cell types would adhere to and proliferate upon polycarbonate fibers. It was noted that as opposed to the flattened morphology typically seen in 2D culture, cells grown on the electrospun fibers exhibited a more rounded 3-dimensional morphology generally observed of tissues *in vivo*.

Cells can be isolated from tissues for *ex vivo* culture in several ways. Cells can be easily purified from blood; however, only the white cells are capable of growth in culture. Cells can be isolated from solid tissues by digesting the extracellular matrix using enzymes such as collagenase, trypsin, or pronase, before agitating the tissue to release the cells into suspension. Alternatively, pieces of tissue can be placed in growth media, and the cells that grow out are available for culture. This method is known as explant culture.

Cells that are cultured directly from a subject are known as primary cells. With the exception of some derived from tumors, most primary cell cultures have limited lifespan.

The assessment of cell number is an important parameter for both starting research with cancer cell lines and monitoring cell responses under experimental settings. The two techniques shown here offer benefits depending on the application, such as the size of the experiment or the number of cell lines to be counted. The simplest approach uses a hemocytometer (Improved-Neubauer) and is suited for counting a limited number of samples. This is the most cost-effective option since it requires little equipment or reagents. A hemocytometer is an etched glass chamber that holds a quartz cover slip precisely 0.1 mm above the chamber bottom. The counting chamber is neatly carved with a total surface area of 9 mm². Cell number is calculated by counting the number of cells in a specific region beneath the cover slip. The second approach is mechanized and uses an electronic counter, such as Beckman Coulter’s Z2. This technique permits quick and precise counting of huge numbers of grown cells and is frequently utilized within the biological sciences, although it requires a higher initial investment for the equipment.

The trials were repeated until three data sets (in triplicate) had been collected for each answer ($n=6$). All data are expressed as the median (interquartile range (IQR)) and were analyzed using the Kruskal-Wallis test for comparing more than two independent sets of samples.

When the Kruskal-Wallis test revealed significant differences between groups, the Wilcoxon rank sum post hoc test was performed to identify pairings of groups with statistically significant differences.

All the statistical analysis was carried out by using R statistical programming tool

Chemical <fct>	count <int>	mean <dbl>	sd <dbl>	median <dbl>	IQR <dbl>
1 2-Mercaptopurine	30	121.	84.4	79.8	105.
2 6-Thioguanine	30	87.8	50.1	74.2	49.1
3 6-Thioguanosine	30	69.0	21.9	69.2	16.5
4 Desulfated Aztreonam	30	63.1	17.0	61	21.1
5 2-(Benzylsulfanyl)-1-hydroxyadenosine	30	61.5	15.6	64.6	18.9
6 2'-Deoxy-6-thioguanosine	15	53.7	15.6	53.3	14.9

Kruskal-Wallis rank sum test

data: Activity by Chemical

Kruskal-Wallis chi-squared = 26.233, df = 5, p-value = 0.00008042

	2-Mercaptopurine	6-Thioguanine	6-Thioguanosine	Desulfated Aztreonam	2-(Benzylsulfanyl)-1-hydroxy-adenosine
6-Thioguanine	0.2143	-	-	-	-
6-Thioguanosine	0.0309	0.2355	-	-	-
Desulfated Aztreonam	0.0035	0.0494	0.2143	-	-
2-(Benzylsulfanyl)-1-hydroxy-adenosine	0.0035	0.0494	0.2143	0.8187	-
2'-Deoxy-6-thioguanosine	0.0020	0.0182	0.0443	0.2143	0.1456

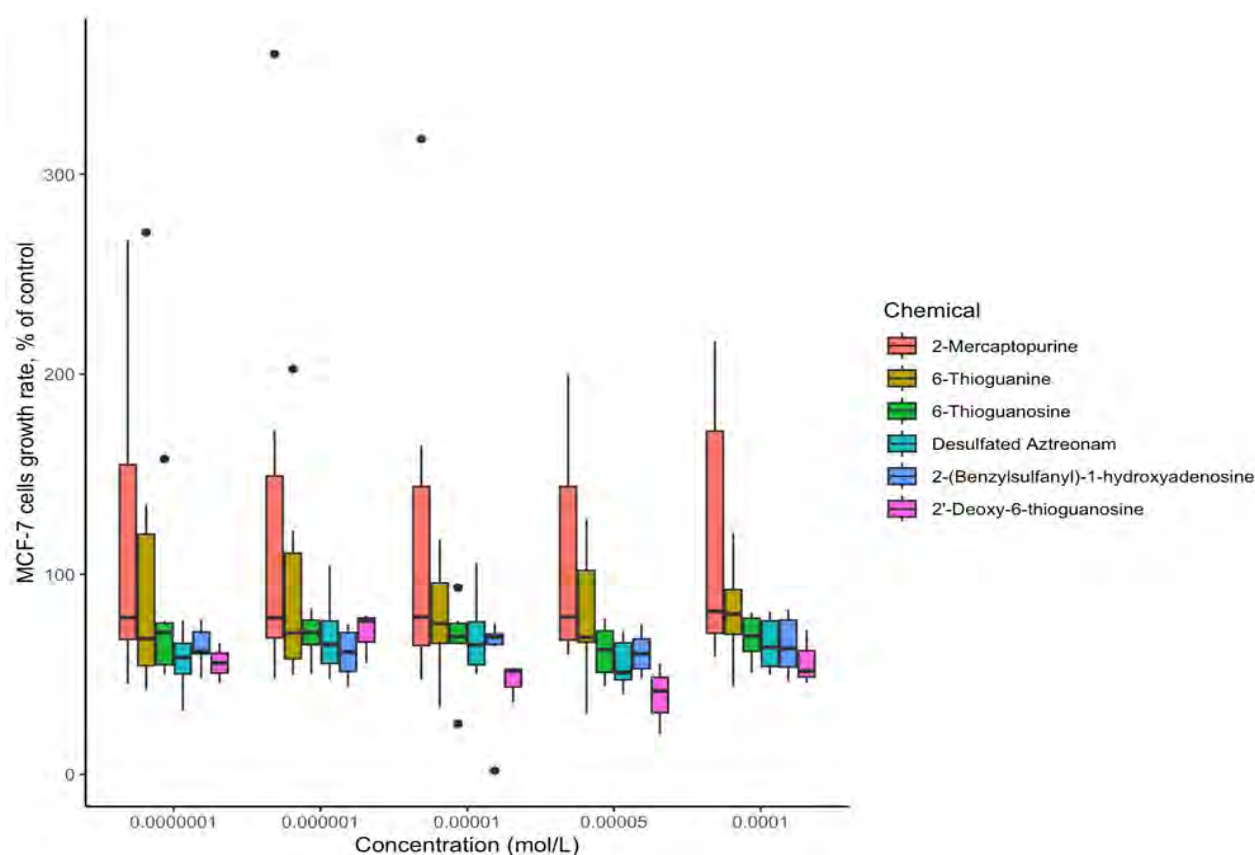


Figure – Effect of different concentrations of 2-mercaptopurine, 6-thioguanine, 6-thioguanosine, and 2'-deoxy-6-thioguanosine on the growth rate of cancer cells

Thio-nucleoside derivatives are a kind of chemical that has showed promise in a variety of medicinal applications, including antiviral and cancer therapies. The mechanism of action of thio-nucleoside derivatives might differ depending

on the chemical and its intended application. However, I can offer a basic summary of the mechanism of action of thio-nucleoside derivatives in terms of antiviral and anticancer activity.

REFERENCES

1. World Health Organization (2017) The top ten causes of death. Retrieved October 27, 2017, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
2. Hanahan D and RA Weinberg (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100(1):57-70.
3. Hanahan D and RA Weinberg (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5):646-674.
4. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob J-J et al. (2012) The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *Journal of Translational Medicine* 10:85-85

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

QUANTUM CHEMICAL MODELING AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ANTICOAGULANTS

А. Д. Стефаненко, А. В. Бакунович

A. D. Stefanenko, A. V. Bakunovich

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени
А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь*

stefanenkodaniil1996@gmail.com, kbb@iseu.by

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

Число пациентов, которым требуется лечение антикоагулянтами, очень велико. Длительное использование антикоагулянтов показано пациентам с тромбозом глубоких вен и/или тромбоэмболией легочной артерии, а также при некоторых других состояниях. Применение антикоагулянтов связано с несомненным улучшением прогноза, предотвращением тромбоэмболических осложнений и уменьшением смертности пациентов.

The number of patients who require anticoagulant treatment is very high. Long-term use of anticoagulants is indicated for patients with deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism, as well as in some other conditions. The use of anticoagulants is associated with an undoubted improvement in prognosis, prevention of thromboembolic complications and a decrease in patient mortality.

Ключевые слова: гепарин, фондапаринукс, ривароксабан, варфарин, квантово-химическое моделирование, оральные антикоагулянты.

Keywords: heparin, fondaparinux, rivaroxaban, warfarin, quantum chemical modeling, oral anticoagulants.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-259-262>

Работа посвящена изучению физико-химических и биологических свойств антикоагулянтов: гепарина, фондапаринукса, ривароксабана и варфарина.

Антикоагулянты тормозят появление нитей фибрина и способствуют прекращению роста уже возникших тромбов, противодействуя влиянию тромбина на фибрин. Их делят на две группы: антикоагулянты прямые (взаимодействующие непосредственно с факторами свертывания крови), эффективные *in vitro* и *in vivo* (гепарин, ривароксабан, фондапаринукс); антикоагулянты не прямые (антагонисты витамина К) – длительного действия, действуют только *in vivo* и после латентного периода (варфарин) [1].

Одним из наиболее распространенных препаратов в медицинской практике для профилактики и лечения тромбозов и эмболий является гепарин. Данный препарат связывается антитромбином III (АТ III), вызывает конформационные изменения в молекуле и ускоряет комплексообразование с серинпротеазами системы коагуляции; в результате блокируется тромбин, ферментативная активность активированных факторов IX – XII, плазмина и калликреина [1].

В плазме крови, гепарин находится в основном в связанном с белками состоянии, интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы, что является причиной изменчивого антикоагулянтного действия препарата. Гепарин снижает вязкость крови, уменьшает проницаемость сосудов, стимулированную брадикинином, гистамином и другими эндогенными факторами, и препятствует, таким образом, развитию стаза. Эффективность усиливается ацетилсалициловой кислотой, декстраном, тетрациклинами, фенилбутанолом, ибупрофеном, индометацином, варфарином, дикумарином (повышается риск кровотечений), ослабляется – сердечными гликозидами, антигистаминными препаратами, этакриновой кислотой [2].

Привлекательной мишенью для лечения тромботических состояний считают фактор Ха, который катализирует превращение протромбина в тромбин (фактор IIa). Одна молекула этого фактора вызывает образование более 1000 молекул тромбина. Ингибирование фактора Ха позволяет эффективно блокировать усиленное образование тромбина и его эффекты на свертывание крови и тромбоциты, но не влияет на существующие уровни фактора II в крови. Ривароксабан оказывает ингибирующее действие на фактор Ха и подавляет тромбообразование. Его механизм действия заключается в высокоселективном прямом ингибировании фактора свертывания крови Ха, что позволяет одновременно заблокировать как внешний, так и внутренний пути коагуляции и приостановить процесс тромбообразования. Ривароксабан не подавляет тромбин и не оказывает никакого влияния на тромбоциты. Это позволяет легко корректировать дозы в антикоагулянтной терапии и отслеживать коагуляцию, а также избегать ограничений в питании [3].

Фондапаринукс представляет собой синтетический пентасахарид, который так же, как и гепарин, соединяется с АТ III и многократно усиливает способность последнего связывать активированный X фактор свертывания крови. Избирательно связываясь с АТ III, фондапаринукс потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха антитромбином III. Нейтрализация фактора Ха прерывает каскад коагуляции, ингибирует генерацию тромбина и, следовательно, тромбообразование.

Еще одним антикоагулянтом, используемым для предотвращения образования тромбов в кровеносной системе, является варфарин. Он принадлежит к классу кумариновых антикоагулянтов. Варфарин действует, блокируя образование активной формы витамина К, который необходим для синтеза факторов свертывания крови в печени. Это приводит к тому, что кровь свертывается медленнее и становится менее склонной к образованию тромбов. Варфарин требует тщательного мониторинга и регулярных анализов крови для контроля времени свертывания крови, чтобы поддерживать его эффективную и безопасную дозу. Недостаточная доза может быть недостаточной для предотвращения тромбозов, а избыточная доза может привести к кровотечениям.

Объектом исследований служили структурные формулы антикоагулянтных препаратов, таких как: гепарин, ривароксабан, фондапаринукс и варфарин. Для вычисления геометрии молекул использовался метод молекулярной механики (ММ+) программного пакета Chem3D (PerkinElmer, США). С помощью интернет-ресурса Molinspiration были рассчитаны: объем молекул, площадь молекулярной поверхности, коэффициент разделения октанола и воды.

Для оценки сходства с лекарственным препаратом и определения химических и физических свойств, которые делают их вероятными перорально-активными лекарственными средствами, использовали правило пяти Липински (RO5). Правило описывает молекулярные свойства, важные для фармакокинетики лекарств в организме человека, включая их абсорбцию, распределение, метаболизм и выделение. RO5 гласит, что перорально активный препарат должен иметь не более одного нарушения следующих критериев:

- Не более 5 доноров водородной связи (HONH);
- Не более 10 акцепторов водородной связи (ON);
- Молекулярная масса менее 500 дальтон (М);
- Коэффициент распределения октанол/вода (log P) не превышает 5.

В результате исследования физико-химических свойств антикоагулянтов установлено, что ривароксабана и варфарина удовлетворяют правилу Липински, а молекулы гепарина и фондапаринукса имеют ряд нарушений, таких, как превышение молекулярной массы и наличие более 10 акцепторов водородной связи. Кроме этого, у молекулы гепарина отмечается превышение по количеству возможных доноров водородной связи (таблица 1).

Таблица 1

Физико-химические свойства исследуемых препаратов

Препарат	LogP	М	ON	HONH
Гепарин	-6,72	1039,86	35	14
Варфарин	3,03	308,33	4	1
Ривароксабан	2,53	435,89	8	5
Фондапаринукс	-6,7	1498,19	52	9

Оценка биоактивности молекул осуществлялась с помощью ресурса Molinspiration. Так, если значение коэффициента меньше 0 – это говорит о том, что активность соединения низкая; значение от 0 до 0,2 – средняя, от 0,2 и выше – высокая. Результаты биологической активности представлены в таблице 2.

Таблица 2

Биологическая активность исследуемых препаратов

Биоактивность	Гепарин	Варфарин	Ривароксабан	Фондапаринукс
Лиганд GPCR	-3,13	-0,45	-0,05	-3,91
Модулятор ионных каналов	-3,66	-0,44	-0,3	-3,95
Ингибитор киназы	-3,64	-0,84	-0,39	-3,95
Лиганд ядерного рецептора	-3,6	-0,2	-0,47	-3,96
Ингибитор протеазы	-2,35	-0,09	0,44	-3,86
Ингибитор фермента	-2,97	0,08	0,04	-3,9

Так молекулы гепарина, варфарина, ривароксабана, фондапаринукса имеют низкую активность, как лиганды рецепторов, сопряженных с G-белками и в качестве ингибиторов киназ. Структура ривароксабана имеет высокую активность в качестве ингибитора протеаз, в отличие от гепарина, варфарина и фондапаринукса. Как ингибитор ферментов гепарин и фондапаринукс показали низкую активность, в то время, как варфарин и ривароксабан обладают средней активностью. Варфарин в отличие от ривароксабана имеет выше активность в качестве ингибитора ферментов.

Для расчета квантово-химических параметров была выбрана молекула ривароксабана, т.к. данное соединение обладает наиболее выраженной биологической активностью. Структура оптимизированной молекулы ривароксабана представлена на рисунке 1.

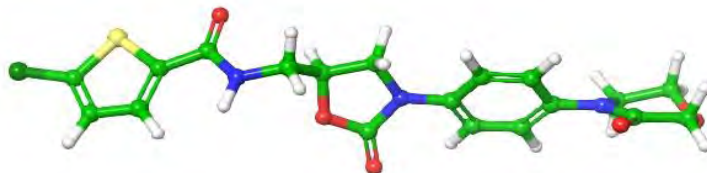


Рисунок 1 – 3D структура оптимизированной молекулы ривароксабана

Анализ пограничных молекулярных орбиталей играет важную роль в электронных и оптических свойствах. Высокое значение E_{HOMO} показывает способность соединения отдавать электроны, а низкое значение E_{LUMO} указывает на то, что соединение обладает большей склонностью к приему электронов.

Анализ молекулярных орбиталей соединений показал, все соединения обладают склонностью к приему электронов. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Электронные свойства молекулы ривароксабана

Электронные свойства	Значения
E_{HOMO} (eV)	-9,657
E_{LUMO} (eV)	-1,441
IP (eV)	9,657
EA (eV)	1,441
E_g (eV)	8,216
μ (eV)	-5,549
η (eV)	4,108
S (eV)	0,2443
χ (eV)	5,549
ω (eV)	3,747

HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) и LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) – это две молекулярных орбитали, которые играют важную роль в химических реакциях. HOMO – это самая высокая занятая молекулярная орбиталь, а LUMO – самая низкая не занятая молекулярная орбиталь. HOMO-1, LUMO+1 – это следующие по энергии молекулярные орбитали после HOMO и LUMO. Энергия HOMO для ривароксабана равна -9,657 eV, энергия HOMO-1 равна -9,958 eV; энергия LUMO составляет -1,441 eV, энергия LUMO+1 для ривароксабана равна -0,625 eV.

В работе рассчитаны полные электронные плотности для ривароксабана. Потенциал ионизации, сродство к электрону, электроотрицательность, электронный химический потенциал, электрофильность и химическая мягкость и результаты также представлены в таблице 3.

Потенциал ионизации (IP) определяется как количество энергии, необходимое для удаления электрона из молекулы. Сродство к электрону (EA) определяется как энергия, выделяемая при добавлении протона в систему. Электроотрицательность определяется как мера силы атома или группы атомов притягивать электроны к себе. Химическая мягкость (S) – это мера способности атома или группы атомов принимать электроны. Ширина запрещенной зоны (E_g) ривароксабана составляет 8,216 eV. Общая жесткость (η) – 4,108 eV. Жесткость может быть определена как свойство, которое измеряет как стабильность, так и реакционную способность. Общая жесткость соответствует энергетическому разрыву HOMO-LUMO. Молекула с небольшим энергетическим разрывом обладает высокой химической реактивностью, низкой кинетической стабильностью и является мягкой молекулой, в то время как твердая молекула обладает большим энергетическим разрывом. Индекс электрофильности (ω) представляет собой меру снижения энергии в связи с максимальным потоком электронов между донором и акцептором. Этот индекс измеряет склонность химических частиц принимать электроны. Сильный нуклеофил характеризуется более низким значением μ , ω , а сильный электрофил – высоким значением μ , ω .

Как правило, антикоагулянты назначаются на неопределенно долгий срок, в связи с чем высока вероятность возникновения клинических ситуаций, при которых встает вопрос о прекращении антикоагулянтного эффекта препарата. В настоящее время рекомендуется отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам в связи с их достоинствами – лучшим профилем безопасности, фиксированной дозировкой, меньшим количеством пищевых взаимодействий. Несомненными достоинствами также являются быстрое начало, прогнозируемое окончание действия и отсутствие необходимости в рутинном лабораторном мониторинге.

Анализ проведенных расчетов показал, что, хоть молекула ривароксана и обладает более выраженной биологической активностью по сравнению с гепарином, варфарином и фондапаринуксом, но, все же, ее антиоксидантные свойства выражены слабо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Graff, J. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment / J. Graff, S. Harder // Clin Pharmacokinet. – 2013. – Vol. 3 – P. 243-254.
2. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. – 2-е изд. – Казань: ФЭН, 2000. – 367 с.
3. Rosenberg, A. Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban / A. Rosenberg // J Manag Care Spec Pharm. – 2017. Vol. 3, № 2. – P. 2-5.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИВИНИЛСПИРТОВОЙ ПЛЁНКИ С ПОЛИАНИЛИНОМ И ОКСИДОМ ТИТАНА В ОТНОШЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КУЛЬТУР

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF POLYVINYL ALCOHOL FILM WITH POLYANILINE AND TITANIUM OXIDE AGAINST DIFFERENT BACTERIAL CULTURES

Е. Е. Скидан, Н. В. Богданова

L. Skidan, N. Bogdanova

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени
А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
skidanlizaveta@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В работе проведена оценочная проверка ПВС плёнки с полианилином и оксидом титана на антибактериальную активность в отношении различных бактериальных культур.

In this work, an evaluation test of polyvinylalcohol film with polyaniline and titanium oxide for antibacterial activity against different bacterial cultures was carried out.

Ключевые слова: антибактериальная активность, полианилин, оксид титана, пенициллин, диско-диффузионный анализ.

Keywords: antibacterial activity, polyaniline, titanium oxide, penicillin, disk diffusion analysis.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-262-265>

В настоящее время антибиотикорезистентность является глобальной проблемой, связанной с недостаточным контролем инфекционных заболеваний, малой осведомленностью населения о вреде бесконтрольного применения антибиотических препаратов. Многие микроорганизмы развивают устойчивость к веществам, обладающим антибактериальной активностью. Чем больше микроорганизмов развивают устойчивость к антибиотикам, тем больше растет потребность в новых сильных антибактериальных веществах. Поэтому перед учеными стоит задача поиска и разработки новых антибактериальных веществ.

Проводятся исследования антибактериальной активности наночастиц серебра, а также материалов на основе полианилина и поливинилового спирта. В дальнейшем такие вещества могут быть использованы в различных отраслях медицины, пищевой промышленности, химической промышленности. Плёнки на основе поливинилового спирта также могут использоваться в медицине в качестве гидрогелевых композиций при лечении ран. Их использование позволяет повысить эффективность лечения длительно незаживающих ран. При помощи гидрогелевых повязок можно воздействовать на механизмы раневого процесса, предотвращая негативное влияние инфекций и гипоксии.

Одним из способов борьбы с антибиотикорезистентностью является поиск новых веществ с антибактериальной активностью. Ионы серебра являются одним из таких веществ. Антибактериальный эффект ионов серебра был известен на протяжении веков, поскольку древние греки использовали серебро для лечения болей в животе или заживления ран. В настоящее время он используется на поверхностях в больницах для снижения внутрибольничной заболеваемости. Он также широко используется в системах очистки воды, таких как контуры горячего водоснабжения больниц, бассейны и системы подачи питьевой воды. Ионы серебра были идентифицированы как высокоэффективные антибиотики различных классов. Наконец, наночастицы серебра в настоящее время относятся к числу наиболее широко коммерциализируемых наноматериалов, используемых в медицинских и бактерицидных продуктах. Несмотря на широкое использование, механизм, лежащий в основе антимикробной активности ионов серебра, до конца не изучен.

В 2007 г. была исследована способность ионов серебра усиливать действие антибиотиков. Сообщалось, что серебро усиливает действие бактерицидных антибиотиков как в лабораторных условиях, так и на животных моделях. Были протестированы три основных класса бактерицидных антибиотиков в отношении *E.coli*, т.е. бета-лактамы (ампициллин), воздействующие на синтез клеточной стенки, фторхинолоны (офлоксацин), воздействующие на репликацию и репарацию ДНК, аминогликозиды (гентамицин), связывающие рибосомы и вызывающие неправильную трансляцию белка. Во всех этих случаях наблюдалась значительно повышенная антимикробная активность. Более точный анализ показал, что наибольший синергетический эффект был обнаружен при сочетании гентамицина и серебра.[2, 3]

Позже был протестирован расширенный набор бактерицидных и бактериостатических антибиотиков, включая тетрациклин и хлорамфеникол. Согласно изменениям значений минимальной ингибирующей концентрации (МИК), серебро оказалось наиболее эффективным с аминогликозидами (гентамицин, канамицин, стрептомицин), так как значение МИК снизилось более чем в 10 раз.[4,5]

В одном из исследований был успешно синтезирован новый нанокompозит на основе полианилина/поливинилового спирта/Ag (полианилин/ПВС/Ag). Антибактериальную активность полученного нанокompозита оценивали в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных кишечных палочек (*E.coli*) методом диффузии на бумажных дисках. Антибактериальное исследование показало, что композит полианилин/ПВС не обладал очень хорошей антибактериальной активностью, но было обнаружено, что нанокompозиты полианилин/ПВС/Ag эффективны против обоих штаммов бактерий.

Для ускорения заживления поврежденных тканей был изготовлен проводящий каркас из электроформованных нановолокон, содержащий проводящий полимер полипиррола. Возможно, его будут использовать в медицине, т.к. он имеет подходящие механические свойства каркасов для применения в различных тканях, включая кожу, нервы, сердечную мышцу и т.д.

Плёнки на основе поливинилового спирта также находят широкое применение в качестве биоразлагаемых упаковочных материалов. Такие пленочные материалы обладают хорошими барьерными свойствами и могут использоваться в отраслях медицины, пищевой или химической промышленности.[1]

В качестве исследуемых веществ были использованы плёнки, разработанные в лаборатории оптических анизотропных плёнок института химии новых материалов НАН Беларуси с последующим нанесением на них полианилина.

Цель исследования: изучение антибактериальной активности поливинилспиртовых плёнок с полианилином.

В основу работы был положен диско-диффузионный метод. Диско-диффузионный метод – полуколичественный метод определения группы антибиотиков или веществ, активных в отношении патогенных микроорганизмов.

При проведении данного анализа используются стандартные диски диаметром 6,25 мм, представляющие собой фильтровальный картон, пропитанный исследуемым веществом или антибиотиком в определенной концентрации.

Диски вырезались из стерильного фильтровального картона, затем размещались на стеклянной чашке Петри. На поверхность диска при помощи дозатора наносилось по 10 мкл соединения в концентрации 40 мг/мл. Затем диски находились в стерильном боксе до полного высыхания. После просушки диски были перемещены в эппендорфы для дальнейшего использования.

Для диско-диффузионного анализа необходимо посеять бактериальные культуры методом Дригальского (рисунок 1). Посев газонем происходит на питательную среду Mueller Hilton Agar.

Для приготовления агара для культивирования необходимо сделать навеску из 38,0 г препарата и размешать в 1 л дистиллированной воды, кипятить 15 мин до полного растворения агара и остудить до 45-50°C. Затем агар можно разливать по стерильным чашкам Петри. После застывания среды чашки подсушить при комнатной температуре в течении 40-60 мин.

Посев газонем производится в стерильных условиях. Берем пять пробирок, в каждую добавляем по 1мл физраствора (РУП «Белмедпрепараты», РБ) (NaCl 9%). Для забора бактериологического материала берем подготовленные ранее чашки с культурами. Прокаленной над пламенем горелки бактериологической петлей, предварительно остудив, берем небольшое количество материала и переносим в пробирку с физраствором. Затем бактериологическую петлю прокаливаем над пламенем горелки и производим забор повторно. Проверяем раствор по стандарту мутности. Данные манипуляции производим с каждой культурой клеток.

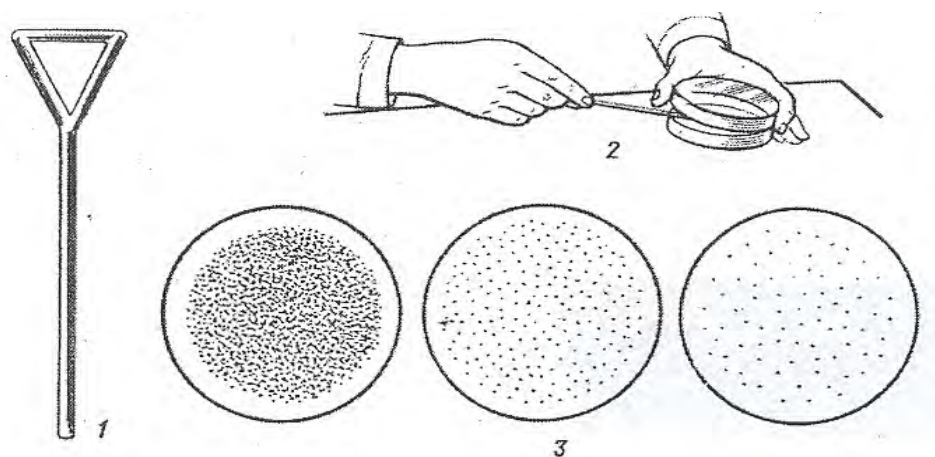


Рисунок 1 – Посев методом Дригальского

На поверхность агара наносим по 30 мкл бактериологической суспензии. Шпатель Дригальского окунаем в этиловый спирт и прокалываем над пламенем горелки. После остывания распределяем суспензию по всей поверхности агара. Излишки сливаем и просушиваем при комнатной температуре 20-30 мин. Затем стерильным пинцетом раскладываем диски с исследуемым веществом на поверхность газона (дополнительно на диск наносим по 10 мкл раствора с исследуемым веществом), на расстоянии 2 см друг от друга, закрываем чашки и инкубируем в термостате 12-24 ч при 34°C.

При проведении диско-диффузионного анализа в качестве контрольного диска с антибиотиком использовались пенициллин, ванкомицин и амоксициллин. Также на чашке располагается контрольный диск без нанесенного на него вещества.

Для проверки биологической активности исследуемого соединения были отобраны пять культур микроорганизмов: *S. lutea*, *St. aureus*, *B. cereus*, *E. coli*, *P. mirabilis*.

Sarcina lutea — микроорганизм рода сарцин. Относится к грамположительным коккам, образующим на агаре крупные желтоватые колонии.

Сарцины являются спорофитами, обычно неподвижны, условно патогенны. Встречаются в почве, воде, воздухе и живых организмах. Многие представители этого рода являются частью микрофлоры человека и обитают на коже и в толстом кишечнике. Усиливают патогенное действие болезнетворных бактерий.

Staphylococcus aureus — вид шаровидных грамположительных бактерий из рода стафилококков. Приблизительно 25–40 % населения являются постоянными носителями этой бактерии, которая может сохраняться на кожных покровах и слизистых оболочках верхних дыхательных путей.

Золотистый стафилококк до сих пор является одной из четырех наиболее частых причин внутрибольничных инфекций, часто вызывая послеоперационные раневые инфекции. Он может вызывать широкий диапазон заболеваний, начиная с лёгких кожных инфекций, до смертельно опасных заболеваний: пневмония, менингит, сепсис и т.д.

Bacillus cereus — вид грамположительных, спорообразующих почвенных бактерий. Вызывает токсикоинфекции у человека. Растёт на простых питательных средах, образует плоские, слегка вогнутые, матовые колонии.

Вызывает пищевые токсикоинфекции у человека, включая рвотный и диарейный синдром, продуцирует энтеротоксины. Диарейный синдром вызывается высокомолекулярным пептидным токсином, тогда как рвотный синдром вызывается низкомолекулярным термостабильным токсином.

Escherichia coli — вид грамотрицательных палочковидных бактерий, широко распространённых в нижней части кишечника теплокровных животных. Большинство штаммов *E. coli* являются безвредными, однако существуют штаммы, способные вызывать тяжёлые пищевые отравления у людей и животных.

Proteus mirabilis — грамотрицательная палочковидная бактерия. Проявляет уреазную активность.

Результаты, полученные после инкубирования, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Активность исследуемого вещества в отношении бактериальных культур

Культура	E.Coli	St.Aureus	B.Cereus	P.Mirabilis	S.Lutea
Исследуемые вещества	Чувствительность				
Контроль	Устойчив	Устойчив	Устойчив	Устойчив	Устойчив
Пенициллин	Устойчив	Устойчив	Чувствителен	Устойчив	Устойчив
Ванкомицин	Чувствителен	Чувствителен	Чувствителен	Чувствителен	-
Амоксициллин	-	-	-	-	Чувствителен
4Б	Чувствителен	Устойчив	Чувствителен	Чувствителен	Чувствителен

По результатам исследования чувствительными к исследуемому веществу оказались грамположительные культуры *S. Lutea*, *B. Cereus* и грамотрицательные *E. Coli*, *P. Mirabilis*. Культуры считались чувствительными при диаметре зон задержки роста от 16 мм и больше.

Несоблюдение правил применения антибиотиков увеличивает опасность распространения устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий и проявлению такого свойства, как антибиотикорезистентность.

Нехватка новых антибиотиков ставит под угрозу усилия по сдерживанию распространения антибиотикорезистентных инфекций, в связи с чем активно ведутся поиски новых антибактериальных веществ. Исследование, результаты которого представлены в этой работе, направлено на изучение антибактериальных свойств поливинилспиртовых плёнок с полианилином и наночастицами, которые в дальнейшей перспективе могут быть использованы в качестве антибактериальных веществ в медицине и различных отраслях промышленности, таких как, например, пищевая и химическая.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черная А.И., Шульга О.С., Арсеньева Л.Ю., Кобилинский С.М. Упаковочные биodeградебельные пленки на основе поливинилового спирта / А.И. Черная. Упаковка. – No 6. – 2016. – С. 32-35.
2. Barras F, Aussel L, Ezraty B. 2018. Silver and antibiotic, new facts to an old story. *Antibiotics* 7:1–10.
3. Brochado A.R., Telzerow A., Bobonis J., Banzhaf M., Mateus A., Selkig J., Huth E., Bassler S., Beas J.Z., Zietek M., et al. Species-specific activity of antibacterial drug combinations. *Nature*. 2018;559:259–263. doi: 10.1038/s41586-018-0278-9.
4. Jakobsen V., Viganor L., Blanco-Fernández A., Howe O., Devereux M., McKenzie C.J., McKee V. Tetrameric and polymeric silver complexes of the omeprazole scaffold; synthesis, structure, in vitro and in vivo antimicrobial activities and DNA interaction. *J. Inorg. Biochem.* 2018;186:317–328. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2018.05.018.
5. Morones-Ramirez J.R., Winkler J.A., Spina C.S., Collins J.J. Silver enhances antibiotic activity against gram-negative bacteria. *Sci. Transl. Med.* 2013;5:1–11. doi: 10.1126/scitranslmed.3006276.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННОГО ХАЛКОНА

QUANTUM CHEMICAL MODELING, ELECTRONIC STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF A NEW PYRIMIDINE DERIVATIVE BASED ON SUBSTITUTED CHALCONE

А. А. Августинович, С. Н. Шахаб, Л. Ф. Подобед
A. A. Augustinovich, S. N. Shahab, L. F. Podobed

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
avgnastya@mail.ru

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В настоящей работе проведено квантово-химическое моделирование 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина с использованием метода теории функционала плотности (DFT/B3LYP) с базисом MidiX. Исследована электронная структура соединения. Рассчитаны электронные свойства, такие как E_{HOMO} и E_{LUMO} , а также ширина запрещенной зоны, как основной параметр биологической активности органических соединений.

In this work, a quantum chemical simulation of 4-(2-bromophenyl)-6-(2,4-bromophenyl)-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrimidine-2-amine using the density functional theory (DFT/B3LYP) method with a MidiX basis. The electronic structure of the compound has been investigated. Electronic properties such as E_{HOMO} and E_{LUMO} , as well as the band gap width as the main parameter of the biological activity of organic compounds, have been calculated.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, электронная структура, биологическая активность, HOMO, LUMO.

Keywords: quantum chemical modeling, electronic structure, biological activity, HOMO, LUMO.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-265-272>

В настоящее время важным направлением современной органической химии и фармакологии является получение новых биологически активных соединений в качестве потенциальных действующих веществ новых лекарственных препаратов. Структурной основой таких веществ часто являются природные соединения. α , β -ненасыщенный карбонильный фрагмент, входящий в состав халконов, является основным реакционным центром, который обуславливает их химические свойства. Наличие данного фрагмента в структуре отвечает за склонность халконов к реакциям присоединения и циклоконденсации, что применяется для синтеза различных гетероциклических соединений.

Исследования по синтезу новых халконов ведутся как в направлении введения в их состав различных заместителей, в том числе и фармакофорных групп, так и в направлении синтеза из халконов новых веществ, прежде всего гетероциклических производных.

Азотсодержащие гетероциклические соединения широко распространены среди веществ природного происхождения и обладают широким спектром биологических свойств. Одними из таких веществ являются пиразолы и дигидропиримидины.

С развитием технологий, методы вычислительной химии стали постепенно получать должное им внимание, так как это существенно ускоряет познание окружающего нас мира. Как следствие, это позволяет моделировать и анализировать молекулы различной природы и происхождения.

Для решения определенных задач в квантовой химии часто применяют методы Хартри-Фока (HF) и теории функционала плотности (DFT). С их помощью можно теоретически рассчитать спектр поглощения, ультрафиолетовый, инфракрасный спектры и оптимизированное состояние молекулы, изменение свободной энергии Гиббса, энтальпию, энтропию, заряды на атомах и др [2].

При вычислениях стартовой геометрии молекул выбран метод молекулярной механики (ММ⁺) программного пакета HyperChem 08. Выбор метода ММ⁺ обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи.

Расчеты с применением метода DFT для 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин проведены методом B3LYP в базисе MidiX. Все квантово-химические расчеты (равновесные геометрические параметры, такие как длина связи (Å) и угол связи (°) структур) выполнены с использованием программного пакета Gaussian 09W и программы для визуализации результатов GaussView 06 на персональном компьютере с процессором AMD Ryzen 7 6800H with Radeon Graphics (3.20 GHz CPU) с установленной операционной системой Windows 11.

Для молекулы полное значение энергий составляет -6372.158кДж/моль.

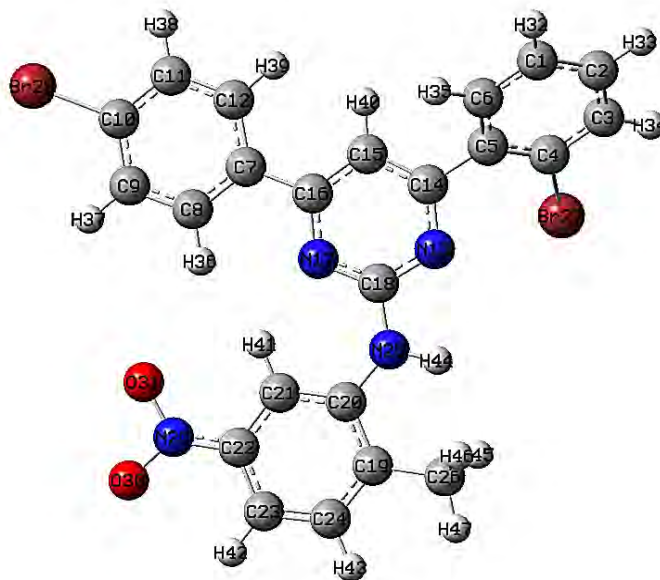


Рисунок 1 – Оптимизированная молекула
4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин

Электронный спектр молекулы рассчитан для 20 возбужденных состояний (таблица 1).

Таблица 1

Рассчитанный электронный спектр
молекулы 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_{11}$	293	4.2345	0.58605 (132 $\rightarrow$ 136), -0.34309 (133 $\rightarrow$ 137)	0.3638
$S_0 \rightarrow S_{15}$	278	4.4638	-0.18351 (131 $\rightarrow$ 136), 0.33269 (132 $\rightarrow$ 136), -0.54331 (133 $\rightarrow$ 137)	0.2581
$S_0 \rightarrow S_{19}$	261	4.7434	0.14351 (122 $\rightarrow$ 135), 0.18857 (124 $\rightarrow$ 135), -0.53765 (126 $\rightarrow$ 135), 0.17964 (127 $\rightarrow$ 135), -0.11090 (130 $\rightarrow$ 137), -0.18966 (133 $\rightarrow$ 139)	0.1872

Примечание – В таблице указаны только переходы, имеющие силу осциллятора больше 0.10.

Согласно результатам расчетов (таблица 2), интенсивный пик поглощения в электронном спектре соединения наблюдается при $\lambda_{\max} = 293$ нм и $f = 0.3638$.

Таблица 2

Электронные свойства 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина

E_{LUMO} (эВ)	E_{HOMO} (эВ)	E_g (эВ)
-0,077	-0,232	0,155

Максимум длины волны обусловлен переносом заряда электрона в возбужденное синглетное состояние $S_0 \rightarrow S_{11}$, которое является волновой функцией, включающей две конфигурации для одноэлектронных возбуждений (132 $\rightarrow$ 136), (133 $\rightarrow$ 137) (рисунок 2).

Возбуждение электрона с 132 молекулярной орбитали на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь 136 дает главный вклад в полосу поглощения при 293 нм.

Вторая полоса поглощения с максимумом при 278 нм относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_{15}$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению трех функций: (131 $\rightarrow$ 136), (132 $\rightarrow$ 136), (133 $\rightarrow$ 137).

Третья полоса поглощения с максимумом при 261 нм относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_{19}$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению шести функций: (122 $\rightarrow$ 135), (124 $\rightarrow$ 135), (126 $\rightarrow$ 135), (127 $\rightarrow$ 135), (130 $\rightarrow$ 137), (133 $\rightarrow$ 139).

Другие возбужденные состояния имеют очень малую интенсивность f и запрещены по симметрии.

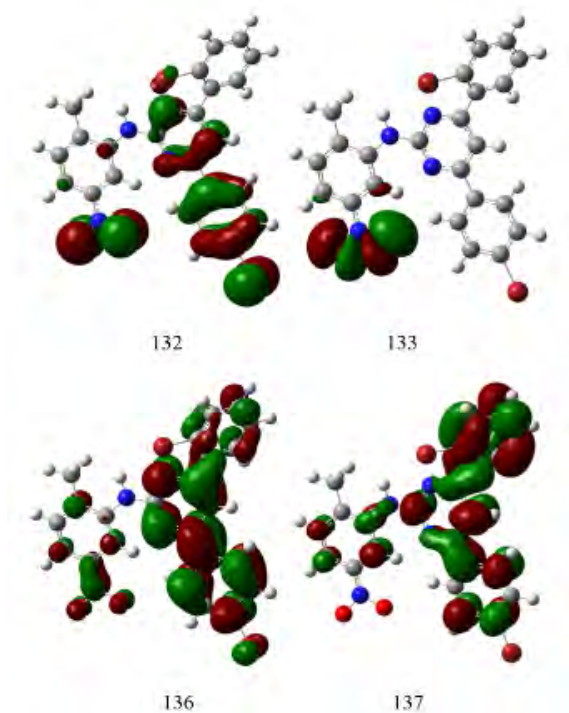


Рисунок 2 – Формы граничных молекулярных орбиталей, участвующих в формировании спектра поглощения молекулы 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина

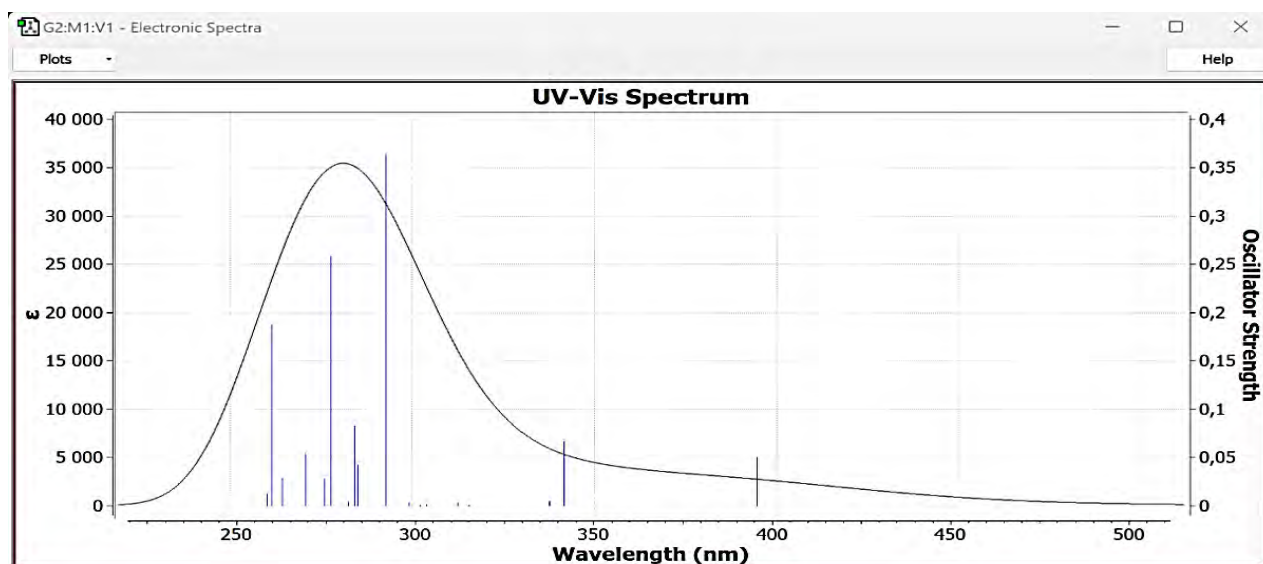


Рисунок 3 – Спектр поглощения
4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина

Для изучения биологической активности молекулы рассчитаны энергии HOMO и LUMO, а также ширина запрещенной зоны ($E_g = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$), как основной параметр, указывающий на наличие или отсутствие биологической активности (таблица 2).

Вывод. Неэмпирическим методом теории функционала плотности B3LYP/MidiX проведено полное квантово-химическое моделирование 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина.

Найдены самые стабильные конформеры по значению полной энергии молекулы. Для молекулы 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина значение энергии составляет -6372.158 кДж/моль.

Рассчитан электронный спектр молекулы в среде растворителя (вода). Для соединения 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина $\lambda_{\text{max}} = 293$ нм при $f = 0.3638$.

Изучены физико-химические свойства соединения. Найдено, что молекула является реакционноспособной. Ширина запрещенной зоны для 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина составляет 0,155 эВ, что свидетельствует о биологической активности структуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shahab, S. DFT study of physisorption effect of CO and CO₂ on furanocoumarins for air purification / Shahab S., Sheikhi M., Khaleghian M., Kumar R., Murashko M.. // Journal of Environmental Chemical Engineering. – 2018. – P. 4784–4796.
2. Sheikhi M. New derivatives of (E,E)-azomethines: design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their applications: experimental and theoretical investigations // J. of Molecular Structure. 2018. Vol. 1152. P. 368–385.
3. Иванский, В.И. Химия гетероциклических соединений. / В.И. Иванский. – Москва : Высш.школа, 1978. – 559 с.

МЕХАНИЗМЫ РАБОТЫ ГЛИЦИНА, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ ОТСУТСТВИЕ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ MECHANISMS OF GLYCINE AND THE LACK OF EFFECTIVENESS IN TREATING ANXIETY DISORDERS

Е. А. Губич, А. Н. Кот, О. Г. Пархимович
E. A. Hubich, A. N. Kot, O. G. Parkhimovich

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
Минск, Республика Беларусь
aalchk@gmail.com, 3981eva@gmail.com, olga_parkhimovich@isei.by
International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

Глицин является нейромедиатором, который играет важную роль в регуляции нервной системы, особенно в контроле тревожности и стресса. Он считается безопасным и эффективным в лечении тревожных расстройств. Однако, есть некоторые механизмы работы глицина, которые могут объяснять его недостаточную эффективность в некоторых случаях. В данной работе будут рассмотрены механизмы работы глицина как аминокислоты, которые могут обуславливать отсутствие его фармакологической ценности как препарата ноотропа для лечения нервных расстройств, в частности тревожных. Приведена характеристика глицина и его свойства, а также путь образования данной аминокислоты.

Glycine is a neurotransmitter that plays an important role in the regulation of the nervous system, especially in the control of anxiety and stress. It is considered safe and effective in treating anxiety disorders. However, there are some mechanisms by which glycine works that may explain its lack of effectiveness in some cases. In this work, I will consider the mechanisms of glycine as an amino acid, which may determine the lack of its pharmacological value as a nootropic drug for the treatment of nervous disorders, in particular anxiety. The characteristics of glycine and its properties, as well as the route of formation of this amino acid, are given.

Ключевые слова: глицин, синапсы, гематоэнцефалический барьер, аминоксусная кислота.

Keywords: glycine, synapses, blood-brain barrier, aminoacetic acid.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-268-272>

Цель исследования: изучить характеристики и процесс образования аминоксусной кислоты, на основе изученной информации сделать выводы об отсутствии у препарата “Глицин” механизмов, способных обусловить улучшение у больных нервными и тревожными расстройствами.

Глицин впервые был обнаружен в 1820 году в результате исследования белковых гидролизатов. Его название происходит от древнегреческого слова γλυκύς, glycys, что означает «сладкий», поскольку аминокислота имеет сладковатый вкус [1]. Глицин является заменимой аминокислотой, которая может быть синтезирована в организме. Он представляет собой твердое вещество со сладковатым вкусом и не обладает электролитными свойствами. Глицин является единственной протеиногенной аминокислотой, не имеющей оптических изомеров. Биосинтез глицина включает несколько путей, включая треониндегидрогеназный путь, образование из серина (посредством действия серингидроксиметилтрансферазы) и образование из холина [2].

Глицин можно получить в ходе хлорирования карбоновых кислот и дальнейшего взаимодействия с аммиаком:



Рисунок 1 – Получение глицина

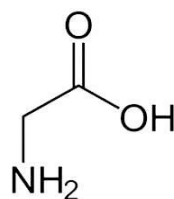


Рисунок 2 – Формула глицина: $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$

Аминоксусная кислота участвует в процессах метаболизма белковых соединений в организме человека [3].

Рассматривая синтез глицина в организме человека, необходимо упомянуть, что синтез глицина начинается с синтеза серина. Серин – аминокислота, которая синтезируется из глюкозы. Синтез серина включает в себя шесть стадий. Первоочередно глюкоза входит в цикл Кребса (трикарбоновый цикл) и претерпевает ряд биохимических реакций, которые приводят к образованию альфа-кетоглутаровой кислоты. После чего альфа-кетоглутаровая кислота претерпевает реакцию трансаминирования с аминокислотой глутамином при участии фермента трансаминазы. В результате образуется глутаминовая кислота. А затем глутаминовая кислота вступает в процесс аминирования, в результате которого аминогруппа от глутаминовой кислоты переносится на альфа-кетоглутаровую кислоту, образуя глутаминовую кислоту и аминокислоту – аспарагиновую. На следующей стадии глутаминовая кислота претерпевает реакцию деаминирования, в ходе которой, аминогруппа отщепляется от молекулы, образуя аммиак, в последующем выводимый из организма, и образуется альфа-кетоглутаровая кислота. После чего альфа-кетоглутаровая кислота вступает в цикл аминирования и деаминирования, в результате которого образуется аминокислота – глутаминовая. И наконец глутаминовая кислота претерпевает реакцию дегидратации и дегидрогенизации, в результате которой образуется аминокислота – серин. Таким образом, серин синтезируется из глюкозы через ряд последовательных биохимических реакций, включающих трансаминирование, аминирование, деаминирование и другие процессы. Для большей наглядности все вышеперечисленные процессы отображены на рисунке 3.



Рисунок 3 – Процесс синтеза серина из глюкозы

Синтез глицина в организме происходит через несколько этапов и включает в себя различные ферментативные реакции. Рассматривая синтез глицина в организме человека, можно выделить три стадии. Первоочередно из серина (аминокислоты) с помощью фермента серингидроксицитилтрансферазы образуется гидроксиметионин. Это реакция, где серин переносит свою метильную группу на тетрагидрофолиевую кислоту, образуя гидроксиметионин. Затем гидроксиметионин окисляется и дегидрируется, образуя формальдегид. Этот процесс происходит при участии ферментов, таких как гидроксиметиониндегидрогеназа и ФМН-зависимая формальдегиддегидрогеназа. И наконец формальдегид конденсируется с аминогруппой глицина, образуя глицин. Этот шаг катализируется ферментом глицинсинтазой. Для большей наглядности все вышеперечисленные процессы отображены на рисунке 4.

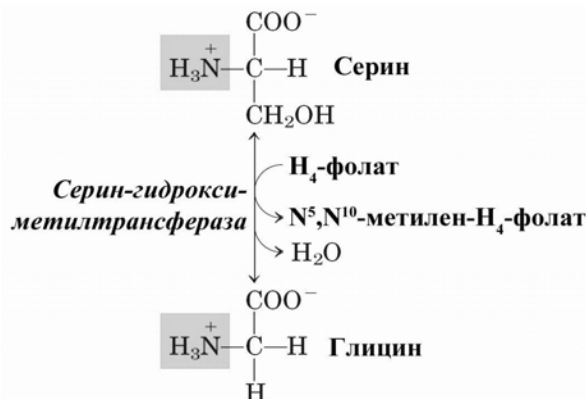


Рисунок 4 – Процесс синтеза глицина из серина

Важно отметить, что глицин также может поступать в организм с пищей, особенно в продуктах, богатых белками. Глицин играет важную роль в организме, участвуя в синтезе белков, глюкозы, ДНК, а также в процессах детоксикации и передачи нервных импульсов.

Глицин - это аминокислота, которая выступает в роли нейромедиатора с особым эффектом. Глициновые рецепторы находятся в различных частях головного и спинного мозга. При связывании с такими рецепторами (кодированными генами *glra1*, *glra2*, *glra3* и *glrb*) глицин оказывает «тормозящий» эффект на нейроны, снижает выделение «возбуждающих» аминокислот, таких как глутаминовая кислота, и стимулирует выделение гамма-аминомасляной кислоты. Глицин также связывается с специфическими участками *nmda*-рецепторов и выполняет вспомогательную функцию передачи тормозного эффекта в синапсах [2]. Таким образом, синапсы играют ключевую роль в передаче тормозного влияния в нервной системе и рассматриваются как основные структуры этой системы. Понимание особенностей работы синапсов, процессов торможения и синаптической задержки помогает создавать соответствующие терапевтические стратегии для снижения нежелательных реакций при применении лекарств. Поэтому глицин применяется в различных дозировках, определяемых возрастом пациента, видом и степенью заболевания [2,3].

Синапсы - это специализированные межклеточные контакты, обеспечивающие передачу возбуждающих, тормозных и трофических влияний от нейрона на иннервируемую клетку. Взаимодействие между нейронами может осуществляться через несколько видов синапсов, таких как межнейронные, нейроэфektorные и нейро-рецепторные. Структура синапса состоит из трех элементов: пресинаптического окончания, синаптической щели и постсинаптической мембраны. Пресинаптическое окончание содержит везикулы различной формы и размеров с молекулами медиатора. Везикулы образуются в гладкой эндоплазматической сети и комплексе Гольджи, после чего поступают в пресинаптическое окончание с помощью аксонного транспорта. Количество медиатора в одной везикуле называется квантом медиатора. Механизмы синаптической передачи связаны с высвобождением

медиаторов из везикул. В физиологических условиях везикулы быстро высвобождаются, оказывая воздействие на постсинаптическую мембрану. Мобилизационный запас медиатора, находящийся на удалении от пресинаптического окончания, может быть использован в экстремальных условиях. Синаптическая щель содержит поперечные гликопротеидные филаменты и межклеточную жидкость. Постсинаптическая мембрана содержит рецепторы, соединяющиеся с молекулами медиатора. Механизм синаптической передачи включает несколько этапов, таких как экзоцитоз медиатора и синаптический цикл, диффузия медиатора в синаптическую щель и его действие на рецепторы пре- и постсинаптической мембран. Потенциал действия, поступающий в пресинаптическое окончание, открывает кальциевые каналы в плазмолемме. Последующий вход ионов кальция в цитозоль стимулирует слияние мембраны везикулы с пресинаптической мембраной и высвобождение медиатора в синаптическую щель. Везикулы подвергаются эндоцитозу с участием белка клатрина. Энергия градиента H^+ обеспечивает заполнение опорожненной везикулы молекулами медиатора и создается за счет H^+ -насоса мембраны везикулы. Везикулы транспортируются к пресинаптической мембране с помощью белка синапсина, и цикл повторяется [3, 4]. Результатом действия медиатора на постсинаптической мембране являются постсинаптические потенциалы, способствующие целостному функционированию мозга и организма в целом. Поддержание нормального функционирования синапса необходимо для обеспечения притока сенсорной информации в центральную нервную систему, пластичности мозга и адаптации организма. Глицин играет важную роль в антиноцицептивной и стресс-лимитирующей системах. Достаточное поступление глицина с пищей или его прием в качестве биологически активного вещества помогает поддерживать нормальную работу синапса, регулировать приток информации в центральную нервную систему, выполнять сложные функции, участвовать в памяти, обучении, рефлексам, пластичности мозга и адаптации. Глицин является нейромедиатором в центральной нервной системе и оказывает успокоительное и антистрессовое воздействие, улучшая ингибирование в мозге и снижая возбудимость нервных центров. Его содержание в нейронах строго регулируется.

Глицин, как и другие небольшие нейтральные аминокислоты (например, аланин, пролин, серин и гамма-аминомасляная кислота), не проникает через гематоэнцефалический барьер - физиологическое препятствие между кровеносной системой и центральной нервной системой, присутствующая у всех позвоночных. Пассивная диффузия не возможна из-за полярности этих аминокислот, а также отсутствия переносчиков для активного или облегченного транспорта. Главная функция гематоэнцефалического барьера заключается в защите нервной ткани от микроорганизмов, токсинов и иммунных факторов, которые могут воспринимать ткань мозга как враждебную. Барьер также выполняет роль фильтра, через который питательные и биоактивные вещества поступают из артериальной крови в мозг, а отходы нервной деятельности выводятся обратно в кровь с лимфатическим потоком.

Однако наличие гематоэнцефалического барьера усложняет лечение многих заболеваний центральной нервной системы, так как он не пропускает определенные лекарственные препараты, включая глицин. Небольшие нейтральные аминокислоты, включая глицин, являются заменимыми и переносятся через эндотелиоциты гематоэнцефалического барьера с помощью специфического белка-переносчика типа А. Этот белок отсутствует на стороне просвета кровеносных сосудов, но присутствует на мембране эндотелиоцита со стороны нейронов, что позволяет переносить глицин и другие небольшие нейтральные аминокислоты внутрь эндотелиоцита и затем в кровь. Такие системы переносчиков активно регулируют концентрацию аминокислот в межклеточной жидкости и особенно важны для поддержания низких концентраций нейромедиаторных аминокислот, таких как глутамат, аспартат и глицин. Нейроны используют глицин, синтезируемый астроцитами из серина через деметилирование последнего, как медиатор и для синтеза белка. Реакция катализируется серингидроксиметилтрансферазой, а кофактором является тетрагидрофолат. Поскольку серин также не проникает через гематоэнцефалический барьер, он синтезируется *de novo* из 3-фосфоглицерата, предшественника фосфоэнолпирувата в гликолитическом цикле, что присутствует в клетках, включая астроциты.

Глицин, также, как и другие небольшие нейтральные аминокислоты (например, аланин, пролин, серин и гамма-аминомасляная кислота), не проникает через гематоэнцефалический барьер - физиологический барьер между кровеносной системой и центральной нервной системой, который есть у всех позвоночных. Простая диффузия невозможна из-за их полярности, отсутствуют переносчики для активного или облегченного транспорта. Главная функция гематоэнцефалического барьера заключается в защите нервной ткани от микроорганизмов, токсинов и иммунных факторов, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную. Гематоэнцефалический барьер выполняет роль фильтра, через который питательные и биоактивные вещества поступают из артериальной крови в мозг, а отходы нервной активности выводятся обратно в кровь с лимфатическим потоком.

Однако наличие гематоэнцефалического барьера осложняет лечение многих заболеваний центральной нервной системы, так как он не пропускает ряд лекарственных препаратов, в том числе глицин. Небольшие нейтральные аминокислоты, включая глицин, являющиеся заменимыми, переносятся через гематоэнцефалический барьер с помощью белка-переносчика типа А. Этот белок отсутствует на поверхности эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера со стороны кровеносного сосуда, но присутствует на мембране эндотелиоцита со стороны нейронов. Это позволяет переносить глицин и другие небольшие нейтральные аминокислоты внутрь эндотелиоцита, а затем в кровь [4]. Такие системы переносчиков активно регулируют концентрацию аминокислот в межклеточной жидкости и особенно важны для поддержания низкой концентрации аминокислот-нейромедиаторов, таких как: глутамат, аспартат и глицин. Нейроны используют глицин, который синтезируется астроцитами из серина путем его деметилирования. Эта реакция активируется серингидроксиметилтрансферазой, и для нее необходим

кофермент в виде тетрагидрофолата, который принимает метиленоксидную группу серина. Поскольку серин также почти не проникает через гематоэнцефалический барьер, он синтезируется *de novo* из 3-фосфоглицерата, который является предшественником фосфоенолпирувата в гликолитическом цикле, и присутствует в клетках, включая астроциты [5].

На основе вышеизложенного, можно сделать вывод, что аминокислота, которая принимается в таблетках (в пересчете на активное вещество глицин - 100 мг) не имеет доказанной эффективности для лечения нервных и тревожных расстройств, поскольку не обладает самостоятельной, и необходимой для эффективной работы, способностью для прохождения гематоэнцефалического барьера. В соответствии с данной информацией, мы имеем возможность сказать, что аминокислота не обладает соответственно и способностью для прохождения пути до нервных клеток центральной нервной системы. Активное вещество таблетки препарата глицин, принимаемой перорально, проходит желудочно-кишечный тракт, попадает в кровь, однако не преодолевает гематоэнцефалический барьер. Глицин, заявленный производителем как ноотропный препарат, обладает эффектом «платцебо», что может объяснить редкие случаи улучшения состояния у больных нервными и/или тревожными расстройствами, которые принимали данный лекарственный препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health / W. Wang [et. al.] // *Amino Acids*. - 2013. - V. 45 (3). - P. 463-477.
2. Quantitative partition of threonine oxidation in pigs: effect of dietary threonine / O. Ballevre [et. al.] // *Am. J. Physiol.* - 1990. - V. 259 (4). - P. 483-491.
3. МЕТАБОЛИЗМ ПРЕПАРАТА ГЛИЦИН / А.Л.Иванова [и др.]// *Международный журнал экспериментального образования*. – 2015. – № 2-1. – С. 37-39.
4. Structure of the Blood–Brain Barrier and Its Role in the Transport of Amino Acids / Hawkins Richard A [et. al.] // *The Journal of Nutrition - Oxford Academic*, January, 2006.
5. Агаджанян, Н.А. Нормальная физиология. / Н.А.Агаджанян, В.М.Смирнов - Москва.: 2009. - 520 с.

КВАНТАВА-ХІМІЧНАЕ МАДЭЛЯВАННЕ БЯЛКА 1P5F ХВАРОБЫ ПАРКІНСАНА З НАРЫНГЕНІНАМ QUANTUUM-CHEMICAL MODELLING OF 1P5F PROTEIN OF PARKINSON'S DISEASE WITH NARINGENIN

***М. Стаці, С. Шахаб, М. Махачей, А. Аўгусціновіч
M. Statsi, S. Shahab, M. Machachey, A. Auhustsinovich***

*Установа адукацыі «Міжнародны дзяржаўны экалагічны інстытут імя А. Д. Сахарова «Беларускага дзяржаўнага ўніверсітэта, МДЭІ ім. А. Д. Сахарова БДУ, г. Мінск, Рэспубліка Беларусь
nik.dragomirov@yandex.ru
International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk,
Republic of Belarus*

У працы прыведзены вынікі малекулярнага докінга паміж бялком 1 P5F і нарынгенінам. 1 p5f бялок, які задзейнічаны ў метабалічных шляхах хваробы Паркінсана (PARK 7). Мэта нашага даследавання - вывучыць магчымасць фарміравання тэрмадынамічна ўстойлівага комплексу паміж бялком 1P5F і нарынгенінам.

The paper presents the results of molecular docking between protein 1 P5F and naringenin. 1 p5f is a protein that is involved in the metabolic pathways of Parkinson's disease (PARK 7). The purpose of our study is to study the possibility of forming a thermodynamically stable complex between the 1P5F protein and naringenin.

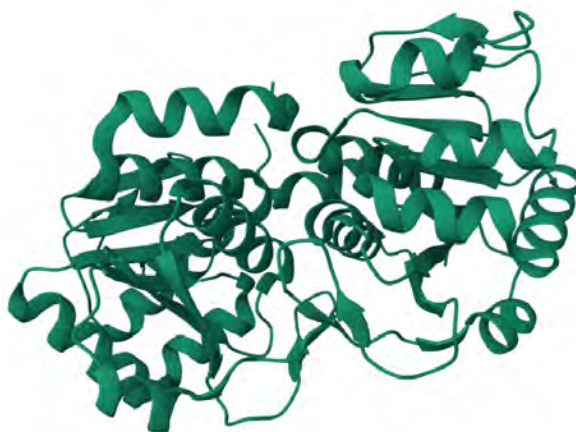
Ключавыя словы: 1P5F, квантава-хімічнае мадэляванне, докінг, хвароба Паркінсана, нарынгенін.

Keywords: 1P5F, quantum chemical modeling, docking, Parkinson, naringenin.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-272-276>

Структура 1P5F дазваляе выказаць здагадку, што мутацыі, звязаныя з хваробай Паркінсана, прыводзяць да страты ягонаў функцыі і што гэты бялок можа ўдзельнічаць у рэакцыі клеткавага акісляльнага стрэсу ў патагенезе неўрадэгенератыўных захворванняў.

Бялок з ідэнтыфікатарам PDB - 1P5F, таксама вядомы як бялок DJ-1 або PARK7 (назва гена), быў выкарыстаны ў нашым даследаванні з мэтай выяўлення яго акцэптарных здольнасцяў. Для дасягнення гэтай задачы бялок аптымізаваны пры дапамозе праграмаў забеспячэння UCSF Chimera па метадаў Amber 99.

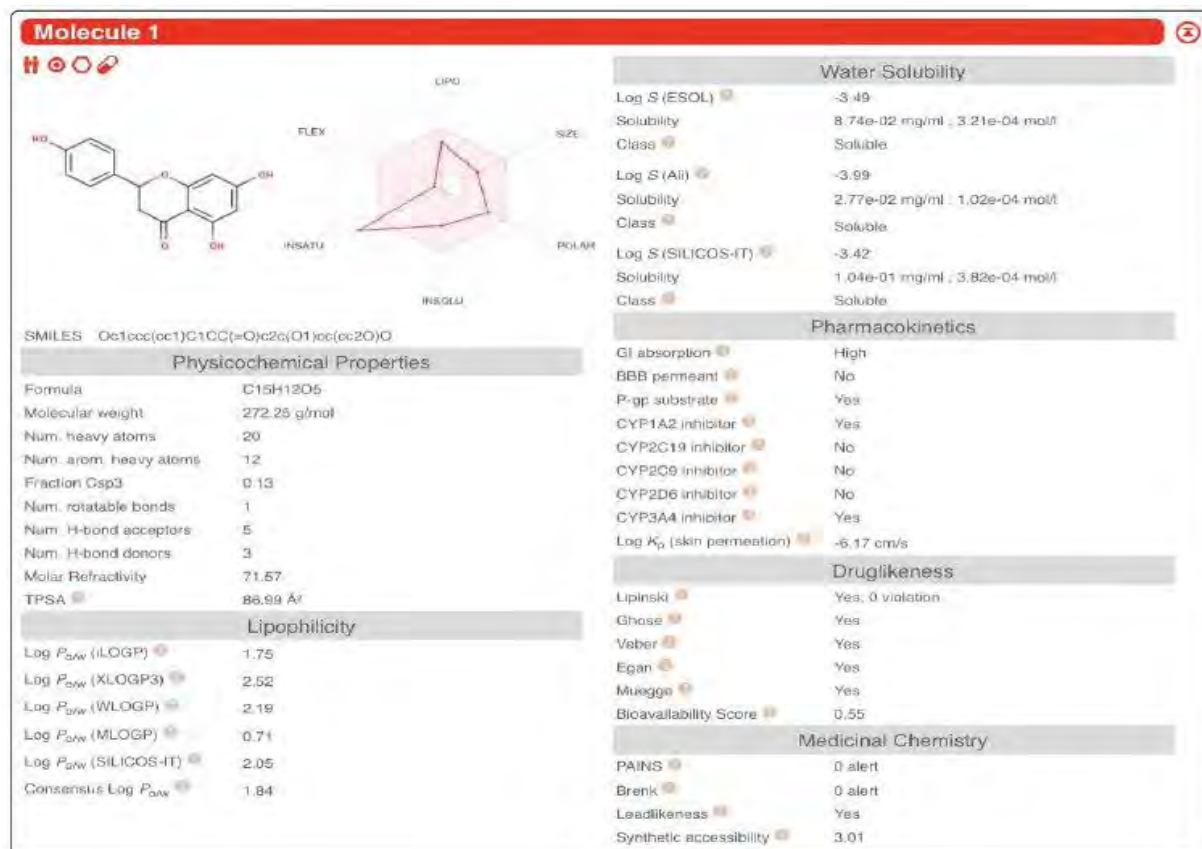


Малюнок 1 – Кристалічна структура IP5F

Нарынгенін пэўна з'яўляецца патужным антыаксідантам. Малекулу нарынгеніна ўтрымліваюць з большага цытрусавыя (Citrinae), а ў прыватнасці грэўпфрут (Citrus paradisi), берграмот (Citrus bergamia), апельсін (Citrus reticulata), а таксама такія гаспадарчыя расліны як памідоры, фасоль, чарэшні.

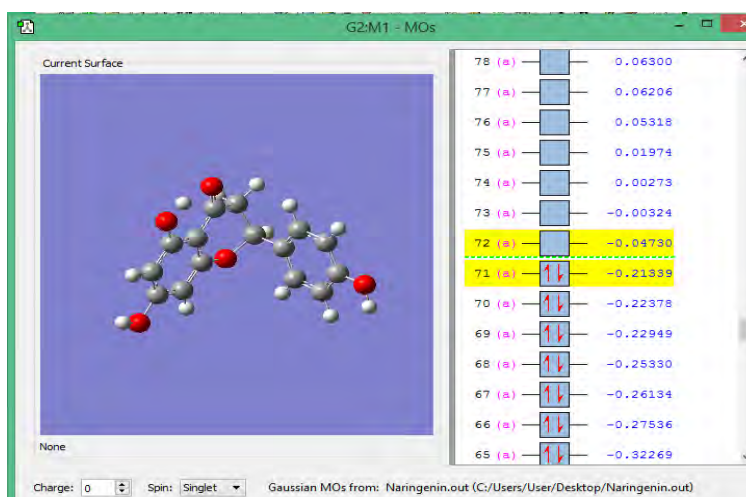
Для ацэнкі фармакакінетыкі быў выкарыстаны функцыянал бясплатнага вэб-інструмента SwissADME (Малюнак 2). Як бачна з аналізам, малекула нарынгеніна не інгібіруе CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, то бок ён не перашкаджае працы ферментаў-монааксігеназ і нармальна метабалізуецца. Таксама, згодна аналізу, нарынгенін мінае страўнікава-кішэчны тракт, але не дасягае гематаэнцэфалічнага бар'ера.

Спраўджана падабенства нарынгеніна з лекавым сродкам (druglikeness). Аналіз SwissADME не выявіў парушэнняў правілаў Лепінскага (Малюнак 2)



Малюнак 2 – Фармакалагічныя уласцівасці Нарынгеніна і падабенства з лекавым сродкам згодна з правіламі Лепінскага

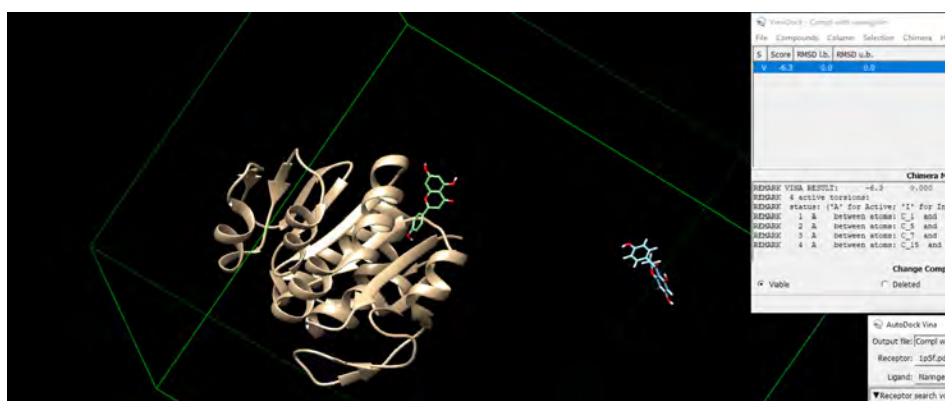
Малекула нарынгеніна была аптымізавана і візуалізавана з выкарыстаннем Chem 3D і GaussView 6.0. Энергіі сувязяў утворанага комплексу былі разлічаны ў праграмным забеспячэнні Gaussian 09W пры выкарыстанні метаду DFT/B3LYP/MidiX, зыходзячы з рознасці $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ (Малюнак 3). Шырыня забароненай зоны $E_g = -0.167$



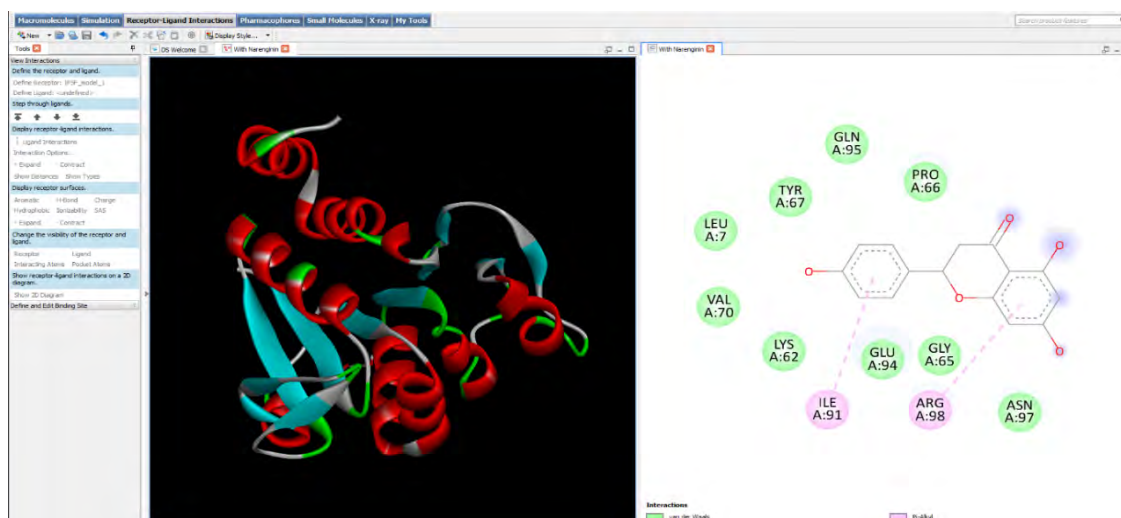
Малюнок 3 – Візуалізація з допомогою програмного забезпечення GaussView 6.0 молекула нарингеніна. $E_{HOMO} = -0.214$ $E_{LUMO} = -0.047$

Молекулярні докінги були виконані в програмі для інтерактивної візуалізації і аналізу молекулярних структур UCSF Chimera 2.16 при допомозі програмного пакета AutoDock Vina, призначеного для автоматизованого молекулярного докінга.

Для візуалізації утворення вадародних зв'язків, електростатичних і стеричних взаємодій у комплексі ліганд-рецептор використовували програмне забезпечення Molegro Molecular Viewer, а також пакет BIOVIA Discovery Studio. На виніках п'яти сесій молекулярного докінга узяті середні показники score, роїни -6.3 (Малюнок 4, Малюнок 5).



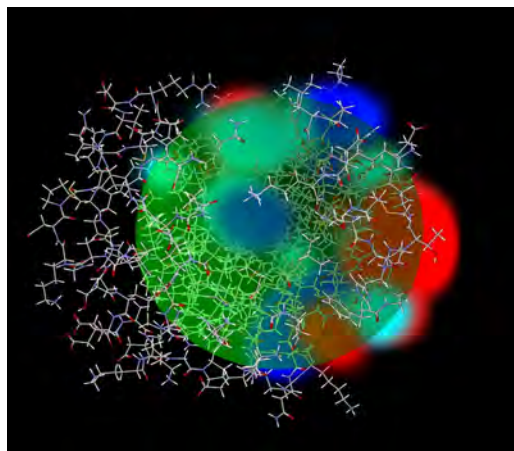
Малюнок 4 – Результат докінга 1P5F з нарингеном. Score -6.3



Малюнок 5 – Візуалізація пі-алкільних зв'язків (Ізалеуцин 91, Аргенін 98) між 1P5F і нарингеном у програмі BIOVIA Discovery Studio

Сприяльную вобласць акцэптара вадароду і электростатычную (электронную шчыльнасць) вобласць візуалізавалі з дапамогай Molegro Molecular Viewer 6.5. Быў абраны цэнтр прасторы пошуку з адлегласцю 6,00 Å.

Амінакіслоты, якія актыўна не ўдзельнічаюць ў фармаванні акцэптарнай вобласці (Малюнак 6), былі схаваныя з цэнтра прасторы пошуку (зялёная вобласць). Вобласць, якая актыўна ўдзельнічае ў звязванні, мае наступныя тыпы амінакіслотных рэшткаў: трэанін, тыразін, серын, фенілаланін.



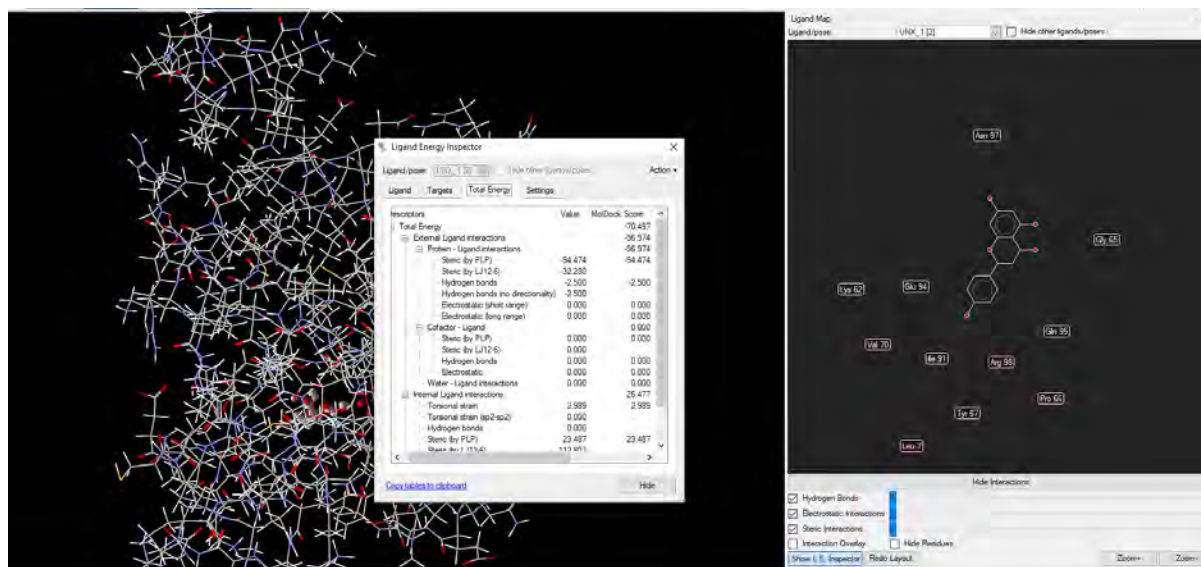
Малюнак 6 – Акцэптарныя вобласці бялка 1P5F

Вынікі малекулярнага докінга паказваюць, што быў сфармаваны ўстойлівы комплекс. Total energy складала -70.497 kcal/mol, інтэракцыі бялку з нарынгенинам -96.974 kcal/mol (Protein-ligand interactions) (Табліца 1, Малюнак 7).

Табліца 1

Энергетычныя паказчыкі ўзаемадзеяння 1P5F з нарынгенинам

Energy overview:Descriptors	MolDock Score	Rerank Score
Total Energy	-70.497	-61.470
External Ligand interactions	-96.974	-83.994
Protein - Ligand interactions	-96.974	-83.994



Малюнак 7 – Вадародная сувязь Аспарагін 97 і электростатычныя ўзаемадзеянні Ізалеўцын 91, Леўцын 7, Тыразін 67

Такім чынам, ліганд Нарынгенин фармуе ўстойлівыя сувязі з бялком 1P5F пры досыць нізкай энергіі комплексу (Score -6.3), не мае адхіленняў ад правілаў Лепінскага, шырыня забароненай зоны $E_g = -0.167$. Былі ідэнтыфікаваныя патэнцыйна паспяховыя вобласці малекулярнага докінга, бялок 1P5F ёсць акцэптарным бялком па адносінах да ліганда нарынгенин. Трэанін, Тыразін, Серын і Фенілаланін у складзе бялку здольныя ўдзельнічаць як у электростатычным узаемадзеянні (стабілізацыя комплексу), так і ўва ўтварэнні вадародных сувязяў (трывалыя кавалентныя сувязі). Інтэрпрэтацыя вынікаў звязвання бялку з лігандам паказвае, што сфармаваны комплекс з'яўляецца стабільным.

Нарынгенін шырока распаўсюджаны ў прыродзе, што аблягчае здабычу з натуральнага сыравіння, ён мае станоўчыя фармакакінетычныя ўласцівасці, паспяхова метабалізуецца, не з'яўляецца інгібітарам важных ферментаў і не мае таксічнага эфекту.

ЛІТАРАТУРА

1. Folts, O. Effect of temperature on LUMO-HOMO gap of the N-(3,5-DI-tert-butyl-2-hydroxyphenyl) methanesulfonamide / O. Folts, M. Statsi, D. Garbuzov, S. Shahab // XII International scientific conference of young scientists "Actual environmental problems 2022", Minsk, 2022 / ISEI BSU; the general editorship: S. Maskevich – Minsk: ISEI BSU, 2022 – 194-195 pp.
2. Shahab, S. DFT, molecular docking and ADME prediction of tenofovir drug as a promising therapeutic inhibitor of SARS-CoV-2 Mpro / S. Shahab, M. Sheikhi, M. Khanchouski, H. Yahyaei // Main Group Chemistry – 2023 – 115-128 pp.
3. Shahab, S. Density functional theory investigation, bioactivity, absorption, distribution, metabolism, and excretion properties, docking and in silico analysis of new effective piperazine derivatives against Alzheimer's disease // Russian Journal of Physical Chemistry/ S. Shahab [et al.] – 2023 – 725-737 pp.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И СЕНСОРНЫЕ СВОЙСТВА ПИРИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОАЗОБЕНЗОЛА И КУРКУМИНА ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND SENSORY PROPERTIES OF 4-AMINOAZOBENZENE AND CURCUMIN PYRIDINE DERIVATIVES

**Е. А. Акишина¹, Л. Н. Филиппович^{1,2,3}, Е. А. Дукусар¹,
Н. В. Богданова³, Е. Е. Скидан³, Ж. В. Игнатович², С. Н. Шахаб^{1,2,3}
Е. А. Akishina¹, L. N. Filippovich^{1,2,3}, E. A. Dikusar¹,
N. V. Bogdanova³, E. E. Skydan³, Zh. V. Ignatovich², S. N. Shahab^{1,2,3}**

¹ Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь, che.semenovaea@mail.ru;

² Институт химии новых материалов НАН Беларуси, Минск, Беларусь;

³ Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск Республика Беларусь.

¹ Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, che.semenovaea@mail.ru;

² Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus;

³ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Синтезированы различные (Е,Е)-азометины конденсацией сложных эфиров никотиновой/изоникотиновой кислот с 4-аминоазобензолом в метаноле. Кватернизацией альдегидозифиров и (Е,Е)-азометинов в растворе дихлорметана в присутствии избытка йодметана получены соответствующие йодметилаты. Проведена оценка антимикробной активности соединений в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* методом диффузии в агар. Исследованы сенсорные свойства пленок из поливинилового спирта, куркумина и композитов полианилина и полипиррола с наночастицами оксидов титана и цинка.

Various (E,E)-azomethines were synthesized by condensation of nicotinic/isonicotinic acid esters with 4-aminoazobenzene in methanol. The corresponding iodomethylates were obtained by quaternization of aldehyde esters and (E,E)-azomethines in a dichloromethane solution in the presence of iodomethane excess. The antimicrobial activity of the compounds against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* was assessed using the agar diffusion method. The sensory properties of films made of polyvinyl alcohol, curcumin, and composites of polyaniline and polypyrrole with nanoparticles of titanium and zinc oxides were studied.

Ключевые слова: азометины, 4-аминоазобензол, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, гидроксibenзальдегиды, антибактериальные пленки, поливиниловый спирт, композиты полианилина и полипиррола, наночастицы оксидов титана и цинка, сенсор, умная упаковка.

Keywords: azomethines, 4-aminoazobenzene, nicotinic acid, isonicotinic acid, hydroxybenzaldehydes, antibacterial films, polyvinyl alcohol, polyaniline and polypyrrole composites, titanium and zinc oxide nanoparticles, sensor, smart packaging.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-276-279>

Введение. Производные азобензола интенсивно изучаются в качестве новых антибактериальных агентов, как в индивидуальном виде, так и в составе полимерной матрицы [1]. Благодаря своим уникальным свойствам производные азобензола привлекают внимание ученых для создания пролекарств и систем доставки нового поколения для направленной противоопухолевой терапии и лечения других заболеваний [2]. Поиск экологичных пленочных материалов с бактерицидными свойствами для создания перевязочных средств, а также упаковки пищевых продуктов является актуальным направлением в области создания новых композиционных полимерных материалов [3]. Одним из самых удачных и широко используемых для создания перевязочных средств полимерных материалов является поливиниловый спирт (ПВС), благодаря его биосовместимости, биоинертности, а также возможности обеспечивать стабилизацию иммобилизованных биоактивных молекул и пролонгированное лечебное действие. Применение ПВС, как носителя антибактериальных препаратов, может повысить их терапевтический эффект.

В последнее время куркумин привлек большое внимание из-за широкого спектра его физиологических действий, таких как противоопухолевое, противовоспалительное, антитромботическое, антидиабетическое и антимикробное действие. Это фитохимическое вещество можно использовать в качестве чувствительного материала для обнаружения химических веществ благодаря его оптическим свойствам флуоресцентного полифенола.

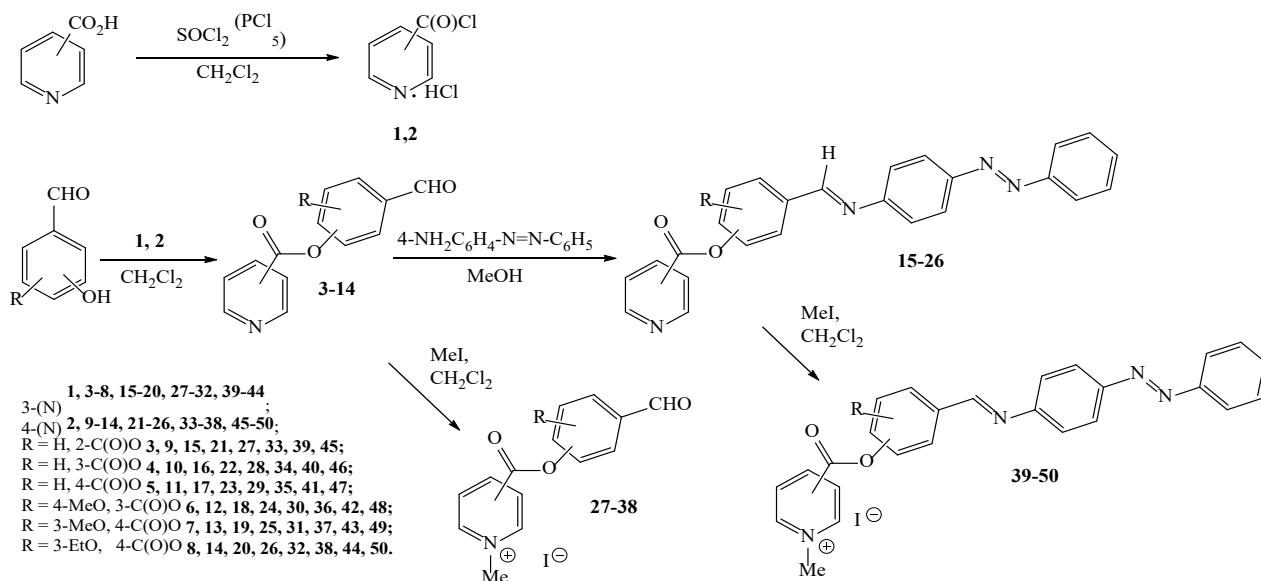
Пленки на основе ПВС находят применение в качестве биodeградебельных упаковочных материалов. Эти пленочные материалы обладают высокими барьерными свойствами и могут использоваться в пищевой отрасли, медицине, химической промышленности. С целью улучшения функциональных характеристик и расширения областей применения разрабатываются разнообразные композитные материалы на основе ПВС. В качестве функциональных добавок обычно используют наночастицы серебра, оксиды металлов (ZnO, CuO, TiO₂), а также агенты природного происхождения (антимикробные ферменты, растительные экстракты, эфирные масла и др.). Перспективными среди них являются поиски экологичных пленочных материалов с бактерицидными свойствами. Авторы [4] разработали сенсор из смеси камеди тары, ПВС и куркумина и провели тест на порчу креветок (при порче рыбы обычно выделяется аммиак). Обнаружено очевидное изменение, указывающее на то, что пленку можно использовать в качестве датчика (сенсора) пищевой промышленности. Авторы [5] установили антибактериальную активность нанокомпозита полианилин/поливиниловый спирт/Ag (ПАНИ/ПВС/Ag) в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*) и грамотрицательных кишечных палочек (*E. coli*).

Результаты и обсуждение. В настоящей работе представлены результаты синтеза производных *n*-аминоазобензола с фрагментами никотиновой и изоникотиновой кислот. Ацилированием хлорангидридами **1** и **2** замещенных гидроксibenзальдегидов в среде дихлорметана в присутствии триэтиламина были синтезированы сложные эфиры **3–14** с выходом 81–88%. Гидрохлориды хлорангидридов никотиновой кислоты **1** и изоникотиновой **2** кислот получены взаимодействием соответствующих кислот с хлористым тиоилом или пентахлоридом фосфора в среде дихлорметана.

Альдегидоэфиры **3–14** являются реакционноспособными соединениями, и при их конденсации с 4-аминоазобензолом в среде метанола, образуют азометины **15–26** с выходами 70–82% (схема 1). Синтезированным азоазометинам приписана (*E,E*)-конфигурация (соединения **15–26**) на основании сравнения их спектров со спектрами ранее синтезированных нами родственных соединений.

Альдегидоэфиры **3–14** и (*E,E*)-азометины **15–26** при взаимодействии с избытком иодметана в растворе дихлорметана при температуре 20–23°C образуют иодметилаты **27–50** с выходом 75–85%. Известно, что соли пиридиния подавляют рост различных микроорганизмов, таких как бактерии, вирусы и грибы, причем они обычно проявляют более высокую активность, чем исходные амины. Кватернизация также позволяет повысить растворимость соединений в воде, что важно для выбора наиболее рациональных путей введения лекарственного препарата в организм.

Схема 1



Оценка антимикробной активности образцов проводилась методом диффузии в агар. Вещества взвешивали в эппендорф примерно 25мг и растворяли в 1 мл дистиллированной воды при нагревании до 80° С с использованием ультразвука на ультразвуковой бане. Полученный коллоидный раствор наносили на диск, предварительно сделанный из фильтровальной бумаги марки «Красная лента». Все манипуляции с бактериальными клетками выполняли со строгим соблюдением правил стерильности. Исследуемую чистую культуру *St. aureus*, *E. Coli* выращивали 18-20 ч на МПА (мясопептонный агар) при 35° С. Из полученной культуры готовили смесь плотностью в 10 ЕД оптического стандарта на изотоническом растворе (РУП «Белмедпрепараты», РБ), после чего наносили на чашку Петри с заранее приготовленной средой Мюллера-Хилтона 30 мкл бактериальной суспензии и с помощью шпателя Дрегалевского равномерно распределяли бактериальную суспензию по чашке, после чего клали на предварительно расчерченные сегменты диски с антибиотиком (цефотаксим 10 U на диск) и исследуемым веществом, а также диск контроля, без нанесенных на него веществ. Инкубировали в термостате при 34° С в течении 24 часов.

Антимикробная активность образца оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм) вокруг диска, включая диаметр самого диска: отсутствие зоны задержки роста - испытываемая культура не чувствительна к данной концентрации образца; диаметр зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке - отсутствие антибактериальной активности, 10-15 мм – слабая активность, 15-20 мм – умеренно выраженная активность, свыше 20 мм – выраженная. Для сравнительной характеристики антимикробной активности использовали диски с антибиотиком (цефотаксим).

Для изготовления пленок использовался поливиниловый спирт марки «Mowiol 28-99» (Германия). Пленки формировали из полимерных растворов, в которых оптимальное соотношение компонентов составляло (мас.%): {9-10 Поливиниловый спирт (ПВС), 4,0-4,5 ДМСО, 5,0-7,5 C₂H₅ОН, 0,05-0,10 Н₃ВО₃, 2,8-3,0 глицерина, 0,04 азоазометин и до 100% Н₂О}.

Проведена предварительная оценка антибактериальной активности азоазометинов **15-17, 20, 21, 25**, ПВС пленок на их основе, а также йодметилатов **41, 45, 49** методом диффузии в агар на тест-штаммах микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Установлено, что тестируемые соединения проявляют антибактериальную активность в отношении данных патогенных тест-штаммов в различной степени (Таблица 1). Умеренно выраженную активность показали азоазометин **15** и йодметилат **49** в отношении *E. Coli* и *St. Aureus* соответственно. Слабую активность проявили азоазометины **16, 17** в отношении *E. Coli*, а также азоазометины **20, 25** в составе ПВС пленок в отношении обеих тест-штаммов (концентрация активного вещества в полимерной матрице была значительно ниже, чем в эксперименте с индивидуальными соединениями). По отношению к остальным образцам данные тест-штаммы микроорганизмов оказались не чувствительны.

Таблица 1
Среднее значение зон подавления роста (мм) стандартных тест-культур микроорганизмов

Шифр образца	азоазометины		ПВС пленки		Йодметилаты 41, 45, 49	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
15 (ZZ-2)	–	18 ± 0,2	–	–		
16 (ZZ-3)	–	12 ± 0,2	–	–		
17 (ZZ-6)	–	13 ± 0,1	–	–	–	–
20 (ZZ-12)	8 ± 0,2	–	12±0,2	–		
21 (ZZ-1)	–	–	–	7±0,1	7±0,1	8±0,2
25 (ZZ-9)	9 ± 0,1	–	14±0,1	10±0,1	20±0,2	–
Цефотаксим	24 ± 0,1	21 ± 0,1	24 ± 0,1	21 ± 0,1	24 ± 0,1	21 ± 0,1

На рисунке 1 представлены вольтамперные (ВА) кривые токопроводящих пленочных материалов на основе ПВС и куркумина с добавками синтезированных композитов полипиррол-оксид титана (образец 1, электропроводность $\sigma = 6,06 \cdot 10^{-4} \div 2,46 \cdot 10^{-3}$ См/м.), с добавкой композита сополимера анилина и пиррола-оксид цинка (образец 2, $\sigma = 4,66 \div 8,14 \cdot 10^{-3}$ См/м), дополнительно содержащие щавелевую кислоту (ЩК).

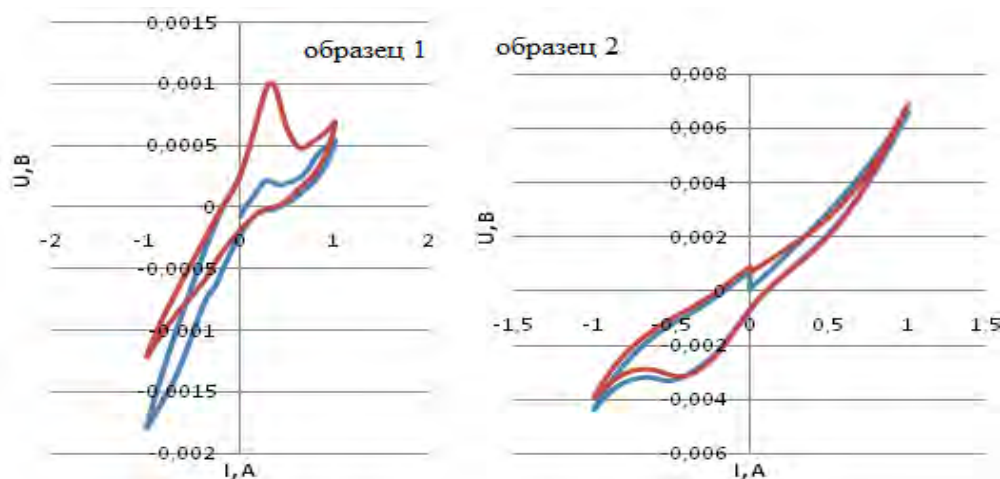


Рисунок 2 – ВА - кривые пленок (образцы 1, 2)

Пленки отливали, как описано выше. Вместо азоазометина в композицию вводили в (мас. %) куркумин (Fluka, Германия, 0,04), композит полипиррол-оксид титана (7,5 мл) – образец 1) и куркумин (0,04), сополимер анилина и пиррола-оксид цинка (3,0) и ЦК (допант) (2,5 – 4,0) и нагревали на водяной бане до температуры 85-90°C до полного растворения ПВС в воде. Пленки сушили при комнатной температуре, толщина пленок составила 15-20 мкм. Композиты получали следующим образом: к 0,9 % водной эмульсии пиррола добавили 1,35 г щавелевой кислоты (ЩК, допант), перемешивали на магнитной мешалке до растворения кислоты. Затем прибавили 0,05 г НЧ TiO₂ и 4,1 г персульфата аммония. В случае композита полипиррол – ZnO брали 0,4 мл пиррола и 0,5 мл анилина на 100 мл дист. воды, добавили 1,35 г ЩК, перемешивая на магнитной мешалке, прибавили 2,5 мл водной суспензии наночастиц ZnO (размер 100 нм, Merk) и 4,1 г персульфата аммония. В обоих случаях реакцию проводили 20 ч при комнатной температуре, осадок отделяли фильтрованием на фильтре Шотта с промывкой дистиллированной водой и 0,5 М водно-этанольным раствором ЩК.

Полианилин (ПАНИ) и полипиррол (Ппир), являясь проводящими материалами, а также изменяя свои свойства в присутствии аммиака, представляют интерес для создания чувствительных элементов - сенсоров паров аммиака. Образец 1 (пленка) помещалась в герметичный бокс с находящейся внутри тканью с каплей 10% раствора аммиака (100 мкл). После воздействия аммиака электропроводность пленки изменилась незначительно (до $\sigma = 1,0 - 2,3 \cdot 10^{-3}$ См/м), однако изменился цвет от оранжевого до синего, что делает их перспективными в качестве гибких газовых сенсоров в том числе, пригодных для индикации качества продуктов питания «умная упаковка».

Заключение. Таким образом, установлено, что некоторые синтезированные азоазометины и йодметилаты проявляют умеренно выраженную активность в отношении *E.Coli* и *St.Aureus* соответственно, что позволяет использовать эти соединения в качестве антимикробных агентов в перевязочных материалах из ПВС. Пленки, основу которых составляет нетоксичный ПВС с добавками биологически активного куркумина и добавок композитов ПАНИ и Ппир с наночастицами TiO₂ и ZnO перспективны в качестве материалов для «умной упаковки» с антибактериальными свойствами.

Работа выполнена в рамках проекта БРФФИ № X23-012.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azobenzene as Antimicrobial Molecules / M. Di Martino [et al.] //Molecules. – 2022. – Vol. 27, № 17. – P. 5643. <https://doi.org/10.3390/molecules27175643>.
2. Triggered azobenzene-based prodrugs and drug delivery systems / J. Zhu [et al.] // J Control Release. –2022. – Vol. 345. – P. 475-493. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.03.041.
3. Progress on biodegradable films for antibacterial food packaging / Han G. [et al.] // E3S Web Conf. –2020. – Vol. 145. –№ 01036. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202014501036>
4. Qianyun Ma, LinDu, LijuanWang. Tara gum/polyvinyl alcohol-based colorimetric NH₃ indicator films incorporating curcumin for intelligent packaging // Sensors and Actuators B: Chemical.- 2017. V. 244, P.759-766.
5. Mansour G-M, Hassan Eslahi. Synthesis, characterization and antibacterial properties of a novel nanocomposite based on polyaniline/polyvinyl alcohol/Ag // Arabian Journal of Chemistry. - 2014. V. 7, Iss.5, Pages 846-855.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА MODY У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

**MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS OF MODY TYPE DIABETES MELLITUS
IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS IN THE REPUBLIC OF BELARUS**

Д. Н. Велеменчук^{1,2}, Т. В. Савицкая^{1,2}
D. N. Velemenchuk^{1,2}, T. V. Savitskaya^{1,2}

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Республика Беларусь
Velemenchuk_DN@rambler.ru

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology Minsk, Republic of Belarus

В данной работе представлены результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с фенотипом сахарного диабета типа MODY в Республике Беларусь. У 9 (37,5%) пробандов выявлены патогенные и вероятно патогенные мутации, ассоциированных с развитием GCK MODY. У 3 (12,5%) пациентов выявлены гетерозиготные однонуклеотидные замены с неопределенным клиническим значением. В исследованной выборке в 5 случаях (20,8%) выявлены новые, неописанные ранее варианты с неясным влиянием на структуру и функцию изучаемого белка.

This article presents the results of a molecular genetic study of patients with the MODY type diabetes mellitus phenotype in Belarus. In 9 (37.5%) probands, pathogenic and probably pathogenic mutations associated with the development of GCK MODY were identified. In 3 (12.5%) patients, heterozygous single-nucleotide substitutions of uncertain clinical significance were identified. In the studied sample, in 5 cases (20.8%), new, previously undescribed variants with an unclear effect on the structure and function of the protein under study were identified.

Ключевые слова: сахарный диабет, MODY, мутация, молекулярно-генетические исследования, секвенирование по Сэнгеру, дети

Keywords: diabetes mellitus, MODY, mutation, molecular genetic research, Sanger sequencing, children

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-280-282>

Сахарный диабет (СД) – группа заболеваний, характеризующаяся хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции или действия инсулина либо обоих факторов [1].

СД является одним из самых распространенных заболеваний человека. Во всём мире наблюдается тенденция к увеличению количества молодых пациентов с сахарным диабетом. У большинства пациентов заболевание представлено СД 1 типа и СД 2 типа, которые являются мультифакторными формами [4].

Верификация типа сахарного диабета остается крайне важным вопросом в эндокринологии, так как наряду с 1-м и 2-м типами СД существуют более редкие наследственные формы СД, в том числе MODY [2]. MODY (maturity onset diabetes of the young) является моногенным заболеванием, которое обычно проявляется в возрасте <25 лет и имеет аутосомно-доминантный тип наследования [1]. При данном заболевании отсутствуют аутоантитела, специфичные для сахарного диабета 1 типа, отсутствует метаболический синдром, а также остается сохранной секреция эндогенного инсулина [2].

MODY является наиболее распространенной формой моногенного диабета в Европе и составляет 2 % от всех случаев СД. В настоящее время описано 16 подтипов MODY. Каждый тип связан с мутацией в определенном гене. Список генов ассоциированных с развитием данного заболевания постоянно увеличивается за счет вновь выявленных мутаций. Наиболее распространенными подтипами являются GCK-MODY2, HNF1A-MODY3, HNF4A-MODY1, HNF1β-MODY5. Недавние исследования в Великобритании показали, что на долю данных вариантов MODY приходится 32%, 52%, 10% и 6%, соответственно. Однако, во Франции, Испании и Италии наиболее частой причиной развития моногенного диабета являются мутации в гене GCK. В норвежской когорте GCK-MODY был верифицирован лишь у 12% пациентов. По данным большинства авторов, в детском возрасте наиболее часто встречается GCK-MODY (MODY2), обусловленный инактивирующими гетерозиготными мутациями в гене GCK [1].

Фенотипические проявления при разных формах моногенного диабета различны. Например, при GCK-MODY сохраняется пожизненная легкая гипергликемия натощак, с незначительным повышением уровня гликированного гемоглобина HbA1c с редким развитием осложнений. В свою очередь, самая распространенная форма HNF1A-MODY, наоборот, приводит к выраженной глюкозурии и прогрессирующей гипергликемии с высоким риском микрососудистых и макрососудистых осложнений. Для HNF1 β -MODY характерно развитие прогрессирующей недиабетической нефропатии, атрофии поджелудочной железы, аномалии развития половых органов. HNF4A-MODY характеризуется макросомией плода за счет увеличения секреции инсулина, гипогликемией в неонатальном периоде, отсутствием глюкозурии, низкими аполипотеинами, склонностью к микроваскулярным осложнениям [3].

Из-за различий в патогенезе и клинических проявлениях данных форм моногенного диабета назначение сахароснижающей терапии имеет ряд особенностей. При GCK-MODY в большинстве случаев не требуется фармакотерапия, достаточно соблюдения рекомендаций по режиму питания. Для HNF1A-MODY и HNF4A-MODY характерно сохранение высокой чувствительности к пероральным сахароснижающим препаратам, среди которых эффективны производные сульфонилмочевины и ингибиторы дипептилпептидазы-4. Однако, при HNF1 β -MODY вследствие резистентности к инсулину в сочетании с дефектом его секреции, как правило, необходима инсулинотерапия [4].

Определение таких вариантов диабета, как MODY, возможно лишь при проведении молекулярно-генетического исследования.

Актуальность данного исследования обусловлена тем, что молекулярно-генетическое исследование при подозрении на MODY проводится не только с целью верификации диагноза и определения подтипа MODY, но и для определения врачебной тактики ведения пациента, прогнозирования исхода заболевания и его осложнений в зависимости от выявленного подтипа MODY, а также для ранней диагностики MODY у ближайших родственников пробанда и проведения соответствующей терапии.

Научная значимость проекта определяется тем, что впервые в Республике Беларусь разработана молекулярно-генетическая методика лабораторной диагностики сахарного диабета типа MODY у детей и молодых взрослых, а также оценены спектр и частота встречаемости мутаций в генах ответственных за фенотип MODY.

В ходе исследования пациентам с фенотипом MODY был проведен молекулярно-генетический анализ (МГА) с определением мутаций в наиболее часто встречаемых генах ответственных за развитие данного заболевания, а именно *GCK*, *HNF-1A*, *HNF-4A*, *HNF-1 β* . МГА проведен 24 пробандам в клинко-диагностической лаборатории РНПЦ Детской онкологии, гематологии и иммунологии. Из них мужского пола 16 (66,7%) человек, женского 8 (33,3%) (рисунок 1). Возраст пациентов на момент исследования составил от 1 до 18 лет (Медиана - 12).

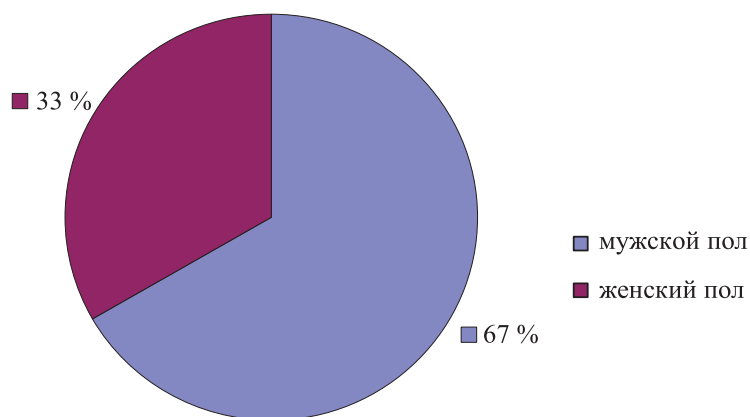


Рисунок 1 – Процентное соотношение пациентов по половому признаку

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом секвенирования по Сэнгеру. Геномная ДНК выделялась из периферической крови с помощью фенольно-хлороформной экстракции. С ПЦР амплифицированными последовательностями экзонов после очистки проводилась реакция терминирования элонгации (Big Dye Terminator Cycle Sequencing kits V3.1 Applied Biosystems, USA), продукт реакции очищался и анализировался при помощи капиллярного электрофореза (ABI 3500 Applied Biosystems, USA). Биоинформационный анализ результатов электрофореза проводился с помощью программного обеспечения Sequencing Analysis 7.0 (Applied Biosystems, США), BioEdit, баз данных NCBI и Ensembl. Кроме того, каждая электрофореграмма визуально просматривалась с целью выявления любых гетерозиготных вариантов ДНК не обнаруженных с помощью программного обеспечения.

В ходе исследования было выявлено у 9 (37,5%) пробандов наличие мутаций в гетерозиготном состоянии верифицированных как патогенные и вероятно патогенные, ассоциированные с развитием GCK-MODY (таблица 1).

У 3 (12,5%) пациентов выявлены гетерозиготные одонуклеотидные замены с неопределенным клиническим значением (таблица 2).

Таблица 1

Спектр патогенных и вероятно патогенных мутаций в гене GCK

Пробанд, №	Экзон	Мутация	Тип мутации	Статус мутации
1	7	CM1412352 G>A	миссенс	патогенная
2	5	rs587780345 C>T	миссенс	патогенная
3	6	rs1441649062 G>A	миссенс	патогенная
4	6	rs1441649062 G>A	миссенс	патогенная
5	7	rs1583596378 G>T	миссенс	патогенная
6	7	rs769268803 C>T	миссенс	патогенная
7	8	rs193922336 C>A	миссенс	вероятно патогенная
8	2	rs193922261 G>C	миссенс	вероятно патогенная
9	5	rs587780345 C>T	миссенс	патогенная

Таблица 2

Характеристика гетерозиготных однонуклеотидных замен с неопределенным клиническим значением

Пробанд, №	Ген	Экзон	SNP
1	HNF-1A	4	rs539507291
2	HNF-1A	1	rs561269721
3	HNF-1A	8	rs55834942

В исследованной выборке в 5 случаях (20,8%) выявлены новые, неописанные ранее варианты с неясным влиянием на структуру и функцию изучаемого белка (таблица 3).

Таблица 3

Характеристика неописанных генетических вариантов

Пробанд, №	Ген	Экзон	Генетический вариант	Описание
1	GCK	5	c.521 C>A	Гетерозиготная замена в кодоне ТСА (кодирующая аминокислоту серин) на ТАА, ведущая к образованию стоп-кодона и прекращению (терминации) синтеза полипептидной цепи.
2	GCK	8	c.1499 T>A	Гетерозиготная замена
3	GCK	6	7:44149802 T>C	Гетерозиготная замена
4	GCK	5	c.554 T>C	Гетерозиготная замена аминокислоты лейцин на аминокислоту пролин
5	GCK	5	c.554 T>C	Гетерозиготная замена аминокислоты лейцин на аминокислоту пролин

Стоит отметить, что в таблице 3 под номером 4 и 5 описаны генетические варианты у двух братьев. В данном случае происходит замена аминокислоты лейцин на аминокислоту пролин, что приводит к изменению структуры белка. Данная замена обнаружена также у их матери, что может указывать на связь данного гетерозиготного варианта замены с развитием GCK-MODY. Для подтверждения статуса патогенности необходимо дальнейшее исследование с помощью биоинформационных ресурсов.

Таким образом, в результате проведенного исследования у 9 (37,5%) пациентов был подтвержден диагноз GCK-MODY с помощью молекулярно-генетической диагностики, в 5 (20,8%) случаях выявлены новые неописанные ранее гетерозиготные однонуклеотидные замены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shazhan Amed. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the Right Diagnosis to Optimize Treatment// Canadian Journal of Diabetes. – 2016. – 40(5):449-454.
2. Молекулярная генетика MODY / М.И. Воевода, А.А. Иванова, Е.В. Шахтштейнер и др.; // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 4. – С. 117–124.
3. Сахарный диабет: обновление классификации и особенности диагностики различных типов: учебно-методическое пособие / Т. В. Мохорт, А. П. Шепелькевич, Е. И. Шишко и др. – Минск: БГМУ, 2021. – с.31.
4. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Зильберман Л.И., Емельянов А.О., Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б. Сахарный диабет MODY, обусловленный мутацией в гене инсулина // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. – № 1. – С. 89-94.

ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ, УФ-СПЕКТР И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЛЕКУЛЫ БАТРАХОТОКСИНА ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ PM6

OPTIMIZATION OF THE STRUCTURE, UV SPECTRUM AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE BATRACHOTOXIN MOLECULE USING THE PM6 METHOD

С. Парм, З. В. Кононович, С. Н. Шахаб, Л. Ф. Подобед
S. Parth, Z. V. Kononovich, S. N. Shahab, L. F. Podobed

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени
А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
nelumbonuciferaa@proton.me

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

Проведено квантово-химическое моделирование батрахотоксина полуэмпирическим методом PM6. Рассчитаны электронный спектр молекулы и ширина запрещенной зоны в среде вакуума.

Quantum-chemical modelling of BTX by the semi-empirical PM6 method was carried out. The electronic spectrum of the molecule and the its band gape in the vacuum environment has been calculated

Ключевые слова: BTX, адсорбционный спектр, полуэмпирический метод PM6, квантово-химическое моделирование.

Keywords: BTX, adsorption spectrum, semi-empirical PM6 method, quantum chemical modeling.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-283-288>

Цель работы: Квантово-химическое моделирование соединения BTX, изучение спектра поглощения в вакууме.

Введение. Батрахотоксин (BTX) – это алкалоидный стероидный токсин, содержащийся в экссудате из кожи ядовитых лягушек, которые являются коренными в Центральной и Южной Америке, а также в перьях и коже птиц рода Питохи, живущих в Новой Гвинее. В настоящее время батрахотоксин не имеет клинического применения по двум основным причинам. Изучение BTX началось в шестидесятых годах прошлого столетия. Научная экспедиция собрала в Колумбии около тысячи древесных лягушек. Экстракция ядовитого секрета проводилась сразу же после отлова животных – это делалось для страховки, так как в случае гибели земноводных при транспортировке, возможность получения яда была бы утрачена. В 1962–1963 годах американские ученые Дейли и Уиткоп выделили чистый яд из секрета кожных желёз древолазов. Он оказался комбинированным и состоял из четырёх токсинов: чистый батрахотоксин; изобатрахотоксин; псевдобатрахотоксин; батрахотоксин А. Только после всестороннего изучения структуры и свойств компонентов яда, в конце девяностых годов XX века был осуществлён синтез этого органического соединения. Яд имеет стероидную структуру с несколькими заместителями и представляет собой эфир батрахотоксина А с 2,4-диметилпиррол-3-карбоновой кислотой; батрахотоксин является дериватом стероида прегнина. Кристаллическое вещество, растворимое в полярных органических растворителях, нерастворимое в воде. Разлагается в сильнощелочных средах. Попадая в кровь через слизистую оболочку, рану или трещину в коже, яд вызывает аритмию, ведущую к остановке сердца, в результате которой наступает летальный исход. Яд настолько силён, что достаточно просто прикоснуться к коже лягушки листолаза, чтобы вызвать смертельное отравление. Для проведения исследования были использованы метод молекулярной механики MM⁺ и полуэмпирический метод PM6. Метод MM⁺ разрабатывался для органических молекул. Он учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи, что делает его, с одной стороны, наиболее общим, а с другой – резко увеличивает необходимые ресурсы по сравнению с другими методами молекулярной механики. Метод PM6 применяется в различных биохимических системах. С его помощью получается ценная информация о структуре вещества, его стабильности и взаимодействии. Позволяет выполнять вычисления в больших системах.

Материалы и методика исследования. Для нахождения начальной геометрии батрахотоксина выбран метод молекулярной механики (MM⁺) пакета программ ChemOffice2016. Выбор метода MM⁺ обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко моделировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи. [1] Стартовая геометрия молекулы дополнительно оптимизирована в вакуумной среде полуэмпирическим методом PM6 программного пакета Gaussian 09W до достижения глобального минимума полной энергии изучаемой молекулы. [2] Для изучения биологических свойств молекулы рассчитаны энергии HOMO и LUMO, а также ширина запрещенной зоны (E_g) = E_{LUMO} - E_{HOMO} , как основной параметр, указывающий на наличие или отсутствие биологической активности.

Результаты исследования и их обсуждение. На рисунке 1 представлена структурная формула батрахотоксина.

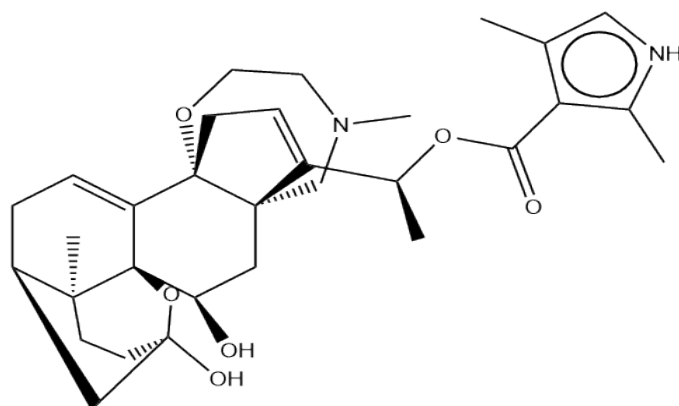


Рисунок 1 – Структурная формула BTX

Проведено предварительное квантово-химическое моделирование рисунок 2.

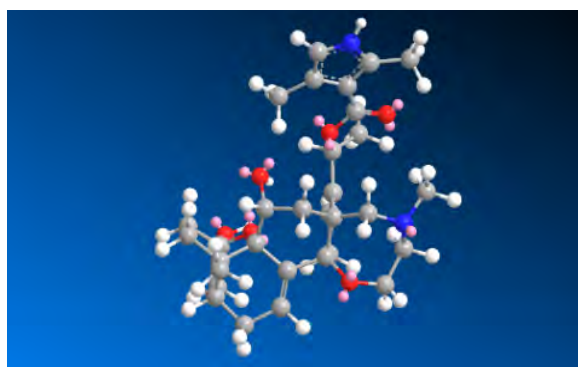


Рисунок 2 – Оптимизированная структура BTX

Таблица 1

Электронные свойства BTX

Соединение	E_{LUMO} , eV	E_{HOMO} , eV	E_g , eV
Batrachotoxin	0.00150	-0.31127	-0.30977

Электронная структура молекулы рассчитана для 20 возбуждённых состояний.

Как видно из рисунка 3, а также таблицы 2, в которой показаны все интенсивные переходы, что самый интенсивный пик наблюдается при длине волны 278.19 нм.

Таблица 2

Электронная структура BTX в среде вакуума, рассчитанная методом PM6

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбуждённой конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_1$	424.74	2.9191	101 $\rightarrow$ 107 -0.12155 105 $\rightarrow$ 107 -0.60782 105 $\rightarrow$ 109 0.22660 105 $\rightarrow$ 110 0.10704 105 $\rightarrow$ 115 0.11615	0.0383
$S_0 \rightarrow S_2$	349.65	3.5460	100 $\rightarrow$ 107 -0.12095 101 $\rightarrow$ 107 -0.23131 105 $\rightarrow$ 107 0.24798 105 $\rightarrow$ 109 0.42571 105 $\rightarrow$ 110 0.29059 105 $\rightarrow$ 113 0.26078	0.0243

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбуждённой конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_3$	323.75	3.8296	101 ->107 -0.17280 105 ->109 -0.10643 105 ->111 -0.23651 105 ->113 -0.12192 105 ->115 -0.56095	0.0128
$S_0 \rightarrow S_4$	308.23	4.0224	100 ->108 0.28734 101 ->108 -0.18954 103 ->108 0.32649 104 ->109 -0.18544 104 ->110 0.28926 104 ->111 0.11287 106 ->110 -0.10222	0.2158
$S_0 \rightarrow S_5$	305.50	4.0584	100 ->108 -0.26571 101 ->108 0.16810 103 ->108 -0.27289 103 ->109 -0.10508 103 ->110 0.14301 104 ->109 -0.20849 104 ->110 0.32713 104 ->111 0.13530 106 ->110 -0.11805	0.0196
$S_0 \rightarrow S_6$	285.50	4.3428	106 ->114 -0.17635 106 ->117 0.31513 106 ->118 -0.55463	0.0023
$S_0 \rightarrow S_7$	279.22	4.4404	98 ->107 -0.33940 98 ->109 -0.26094 98 ->110 -0.11201 98 ->113 0.23498 100 ->107 -0.12189 101 ->107 -0.30306 104 ->107 -0.11495 105 ->109 -0.14398 105 ->115 0.11602	0.1276
$S_0 \rightarrow S_8$	278.19	4.4564	98 ->107 0.25079 98 ->109 0.17781 98 ->113 -0.16813 100 ->107 -0.23384 101 ->107 -0.41025 105 ->109 -0.21141 105 ->110 -0.14309 105 ->115 0.14286	0.2255
$S_0 \rightarrow S_9$	274.15	4.5225	99 ->112 -0.13207 100 ->108 0.15734 100 ->114 0.12867 102 ->108 0.37555 102 ->112 -0.26508 102 ->114 0.10924 103 ->108 -0.11650 103 ->114 -0.22717 104 ->112 0.10375	0.0014
$S_0 \rightarrow S_{10}$	271.96	4.5589	99 ->108 0.10399 99 ->114 0.12062 100 ->108 -0.11388 100 ->114 -0.19632 102 ->108 0.24309 102 ->112 -0.27070 103 ->108 0.12511 103 ->112 0.17809 103 ->114 0.31989 104 ->108 -0.11541 104 ->114 -0.15306	0.0010

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбуждённой конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_{11}$	252.25	4.9151	100 ->109 0.11134 101 ->109 0.22807 101 ->111 0.15201 101 ->126 -0.11115 105 ->110 -0.12498 105 ->111 0.18328 105 ->115 -0.18760 105 ->125 -0.26245 105 ->126 -0.24915 105 ->149 0.10812	0.0200
$S_0 \rightarrow S_{12}$	249.53	4.9687	100 ->109 -0.22131 100 ->110 -0.15159 101 ->109 -0.43238 101 ->110 -0.30012 101 ->113 -0.11572 105 ->107 0.14344 105 ->125 -0.12336 105 ->126 -0.10948	0.1366
$S_0 \rightarrow S_{13}$	243.91	5.0832	93 ->108 -0.12242 97 ->108 -0.21208 99 ->108 0.14559 100 ->108 0.22425 101 ->108 -0.11084 102 ->108 0.13955 102 ->112 0.23117 102 ->114 -0.11615 103 ->108 -0.23689 103 ->114 0.17900 104 ->108 0.20734	0.0010
$S_0 \rightarrow S_{14}$	242.13	5.1206	105 ->111 0.13043 105 ->124 0.10561 105 ->125 0.32096 105 ->133 -0.16905 105 ->136 0.26666 105 ->142 -0.16302 105 ->145 0.12838 105 ->149 -0.20724 105 ->154 -0.14679 105 ->156 -0.13257 105 ->159 0.10063 105 ->180 -0.10199	0.0044
$S_0 \rightarrow S_{15}$	232.29	5.3376	94 ->109 -0.20917 94 ->110 0.20564 94 ->111 -0.19841 95 ->109 -0.12145 95 ->110 0.11598 95 ->111 -0.12762 98 ->110 0.10468 98 ->111 -0.11684 101 ->110 -0.14341 101 ->111 0.17647 104 ->111 0.10480 105 ->125 0.12308 105 ->126 0.10361 105 ->136 -0.12003 105 ->154 0.10025	0.0057

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбуждённой конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_{16}$	231.02	5.3668	83 ->108 -0.11611 97 ->108 0.12305 99 ->112 -0.15376 100 ->108 0.10647 102 ->108 -0.30201 102 ->112 -0.24770 103 ->108 -0.23178 104 ->108 0.21116 106 ->108 -0.10495	0.0025
$S_0 \rightarrow S_{17}$	229.30	5.4071	94 ->111 -0.11245 96 ->109 -0.12177 96 ->110 0.19267 104 ->109 0.13818 104 ->110 -0.18555 104 ->111 0.15911 106 ->108 -0.11338 106 ->109 0.11643 106 ->110 -0.20553 106 ->111 -0.16372 106 ->114 -0.10614	0.0320
$S_0 \rightarrow S_{18}$	225.15	5.5067	96 ->112 -0.10100 97 ->112 -0.20683 97 ->116 -0.25391 99 ->116 -0.20989 102 ->116 -0.42040	0.0015
$S_0 \rightarrow S_{19}$	224.28	5.5280	94 ->110 0.12435 94 ->111 -0.10836 98 ->111 0.11754 100 ->111 -0.13252 101 ->111 -0.14121 101 ->113 0.15820 101 ->115 -0.14296 104 ->111 0.20955 105 ->109 -0.10289 105 ->113 0.25345 105 ->125 -0.11018 106 ->108 0.11023 106 ->110 0.12643	0.0027
$S_0 \rightarrow S_{20}$	222.86	5.5634	94 ->109 0.13748 98 ->109 0.11578 98 ->110 -0.13212 98 ->111 0.13523 100 ->111 0.10150 100 ->115 0.10937 101 ->111 0.21558 101 ->115 0.20028 105 ->125 0.11925 106 ->108 0.14580 106 ->114 0.13413	0.0018

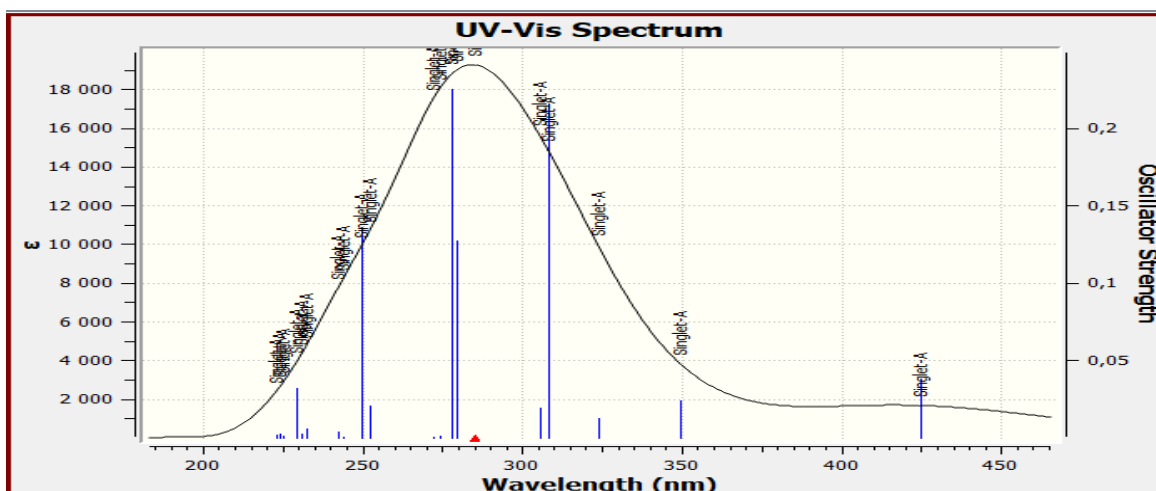


Рисунок 3 – Рассчитанный в среде вакуума спектр поглощения ВТХ

Выводы: Полуэмпирическим методом PM6 проведено предварительное квантово-химическое моделирование ВТХ. Неэмпирическим методом теории функционала плотности PM6 рассчитан электронный спектр молекулы в среде вакуума. Установлено, что самый интенсивный пик наблюдается при длине волны 278.19 нм. Ширина запрещенной зоны соединения составляет -0.30977 эВ. Это означает, что ВТХ обладает высокими антиоксидантными свойствами. В последующем ВТХ будет синтезироваться с белком. Образовавшееся вещество можно будет использовать для лечения раковых опухолей и других заболеваний

ЛИТЕРАТУРА

1. Shahab, S. Polarization, excited states, trans-cis properties and in PVA matrix / S. Shahab, L. Filippovich, M. Sheikhi, R. Kumar, E. Dikumar, H. anisotropy of thermal and electrical conductivity of the 4- (phenyldiazenyl)aniline Yahyaei, A. Muravsky // J. Mol. Struct. - 2017. - P. 1141.
2. Shahab, S. Synthesis, geometry optimization, spectroscopic investigations (UV/Vis, excited states, FT-IR) and application of new azomethine dyes / S. Shahab [et al.] // J. of Molecular Structure.— 2017. — Vol. 1148. — P. 134-149.
3. Атрошко М.А., Шахаб С.Н. Квантово-химический расчет и синтез новых азометиновых соединений, обладающих антиоксидантной активностью / Атрошко М.А., Шахаб С.Н. // Сахаровские чтения 2019 года: Экологические проблемы XXI века, Минск, 23-24 мая 2019 г. – С. 62-65.

ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОГРАНИЧЕНИЯ ENZYME REPLACEMENT THERAPY: EFFICACY AND LIMITATIONS

М. М. Янукович, А. В. Бакунович
M. M. Yanukovich, A. V. Bakunovich

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
mariamarmir72@gmail.com, kbb@iseu.by
Internation Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

Ферментозаместительная терапия, предложенная в 1964 году Кристианом де Дюве и Роско Брэди, открыла новые перспективы в лечении наследственных заболеваний, особенно связанных с нарушением функции лизосом. Этот метод лечения стал ключевым моментом в управлении патологическими процессами, основанными на дефиците определенных ферментов. Своевременное и эффективное введение ферментозаместительных препаратов позволяет не только контролировать проявления заболеваний, но и значительно улучшить качество жизни пациентов. В данной статье рассматриваются основные аспекты и достижения ферментозаместительной терапии, а также ее значение в лечении различных генетических и метаболических заболеваний.

Enzyme replacement therapy, proposed in 1964 by Christian de Duve and Roscoe Brady, opened new perspectives in the treatment of inherited diseases, particularly those related to lysosomal dysfunction. This method of

treatment became a pivotal moment in managing pathological processes based on the deficiency of specific enzymes. Timely and effective administration of enzyme replacement therapies not only allows for the control of disease manifestations but also significantly improves the quality of life for patients. This article, explore the fundamental aspects and achievements of enzyme replacement therapy, as well as its significance in treating various genetic and metabolic disorders.

Ключевые слова: ферментозаместительная терапия, болезнь Гоше, болезнь Фабри, мукополисахаридоз, болезнь Помпе, поджелудочная железа, хронический панкреатит

Keywords: enzyme replacement therapy, Gaucher disease, Fabry disease, mucopolysaccharidosis, Pompe disease, pancreas, chronic pancreatitis

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-288-292>

Болезнь Гоше представляет собой наиболее распространенное наследственное заболевание лизосом, которое передается в результате ухудшения работы β -D-глюкозидазы, ответственного за метаболизм глюкозы в организме. Классифицируется такое нарушение 3 клиническими формами. Немного позднее, а именно в 1994 году стали использовать рекомбинантную глюкоцеребброзидазу (имиглюцеразу). Ответ на лечение зависит от типа заболевания и степени поражения клеток, органов и систем. Некоторые аспекты, связанные с повреждениями костей, такие как остеонекроз и остеолитичес, не могут быть полностью излечены. Однако, если лечение начать как можно раньше, то можно снизить риск возникновения необратимых осложнений. Эффективность заключается в купировании цитопенического синдрома, уменьшении скорости прогрессирования заболевания, восстановление уровня глюкоцеребброзидазы, устранении болевого синдрома и восстановлении костной ткани. Терапия проводится пожизненно [1].

Болезнь Фабри – это X-хромосомная рецессивно наследуемая болезнь накопления лизосомных гликофинголипидов. Она приводит к аномальному отложению нейтральных гликофинголипидов, известных как глобо-триаозилцерамиды, в различных тканях и типах клеток организма. Эти отложения наблюдаются в таких органах, как почки, сердца, кожа и клетки, выстилающие кровеносные сосуды.

Дети с болезнью Фабри обычно не имеют каких-либо заметных изменений внешнего вида. У пациентов развивается поражение внутренних органов: почек (протеинурия, прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации), сердца (гипертрофия миокарда). Данное заболевание значительно чаще наблюдается у мужчин. Это связано с тем, что ген GLA, кодирующий α -галактозидазу A, локализуется на X-хромосоме, которая присутствует только у мужчин. У женщин этот ген всегда находится в гетерозиготном положении, что определяет более легкое течение болезни, однако установить диагноз труднее, в связи с отсутствием характерных симптомов (акропарестезии и ангиокератомы). В контексте диализа, следует отметить, что фармакокинетика терапии не изменяется у пациентов, проходящих данную процедуру. Это обусловлено тем, что препараты, известные как агалсидаза альфа и агалсидаза бета, не удаляются в процессе гемодиализа.

Мукополисахаридозы (МПС) представляют собой группу наследственных лизосомных болезней накопления, которые развиваются вследствие функционального дефицита гликозаминогликанов. Лизосомы, которые отвечают за деградацию веществ, становятся заполненными частично деградированными гликозаминогликанами. Это приводит к прогрессивной гибели клеток и тканей, а также дисфункции органов. Согласно их фенотипическим проявлениям, мукополисахаридозы можно разделить на две группы. Первая группа включает мукополисахаридозы с Гурлер-подобным фенотипом, а вторая группа включает мукополисахаридозы с Моркио-подобным фенотипом. Однако стоит отметить, что все мукополисахаридозы, за исключением мукополисахаридоза II типа, который является X-сцепленным заболеванием, наследуются по аутосомно-рецессивному типу [2].

Синдром Гурлера, также известный как мукополисахаридоз I типа, является наследственным и прогрессирующим заболеванием, которое обусловлено неспособностью организма производить фермент лизосомальный α -L-идуронат. Этот фермент необходим для разложения мукополисахаридов, что в свою очередь приводит к накоплению МПС в различных тканях и органах. Синдром Гурлера наследуется по аутосомно-рецессивному типу наследования. Развитие симптомов происходит между тремя и семь лет и включают в себя: задержку роста, умственную отсталость, глухоту, заболевания суставов и сердца, а также аномальные кости позвоночника и когтистая рука.

Ларонидаза, рекомбинантная человеческая α -L-идуронидаза (США), является основным препаратом, используемым для лечения заболеваний мукополисахаридоза I типа. С торговым названием «Альдуразим», данный препарат стал первым, получившим одобрение для лечения мукополисахаридоза I типа [2].

Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера) – редкая генетическая болезнь, которая передается по наследству и связана с хромосомой X. Это лизосомная болезнь накопления, вызванная недостатком фермента идуранат-2-сульфатазы. У детей, страдающих от этого заболевания, наблюдается накопление слизистых органов и тканей. Симптомы мукополисахаридоза II типа включают задержку роста, деформацию костей и суставов, грубые черты лица, поражение сердца, легких и центральной нервной системы, увеличение печени и селезенки, а также нарушение слуха. У детей с тяжелой формой заболевания смерть наступает в возрасте от 10 до 20 лет. Однако у пациентов с легкими симптомами, продолжительность жизни может достигать 50-60 лет. В настоящее время

исследуются различные подходы к лечению этой болезни, включая трансплантацию костного мозга и генную терапию. Однако полноценного исцеления от мукополисахаридоза II типа пока не существует.

Терапия пациентов с мукополисахаридозом II типа проводится с использованием идурсульфазы и идурсульфазы бета. Эти препараты представляют собой рекомбинантную форму человеческой идуронат-2-сульфатазы и стали коммерчески доступными с 2006 года в США под торговым названием «Элапраза». При использовании данной терапии наблюдалось снижение размеров печени и селезенки на 20% и 25% соответственно от исходных данных [2].

Мукополисахаридоз IV типа характеризуется рядом особенностей. Во-первых, нормальная толщина костей свода черепа – это одна из ключевых особенностей мукополисахаридоза IV типа. Одной из особых особенностей МПС IV является гипоплазия зубовидного отростка. Данное заболевание приводит к недостаточному развитию этого участка черепа, что может вызывать определенные симптомы и осложнения у пациентов. Еще одной выраженной особенностью мукополисахаридоза IV типа является платиспондилия – состояние, при котором позвонки позвоночника утонченные или даже деформированные. Наконец, данное заболевание характеризуется деформацией эпифизов [2].

Для заместительной терапии мукополисахаридоза IV типа разработан препарат элосульфаза альфа, который представляет собой рекомбинантный фермент N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы. Этот препарат, известный под торговым названием «Вимизим», был одобрен в США, Европе и Бразилии в 2014 году [2].

Синдром Марото-Лами, или мукополисахаридоз VI типа, является редким генетическим заболеванием, связанным с дефицитом арилсульфатазы В (N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы). Эта лизосомальная болезнь накопления характеризуется задержкой роста, костно-суставными изменениями, гепатоспленомегалией, увеличением сердца клапаны и кардиомиопатией. Для лечения этого врожденного нарушения обмена веществ была одобрена рекомбинантная форма арилсульфатазы В, известная под торговым названием «Наглазим» (галсульфаза) [2].

Болезнь Помпе или гликогеноз II типа – редкое генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и характеризующееся дефицитом кислой альфа-глюкозидазы. Органами-мишенями данной болезни являются скелетные мышцы, печень и сердечная мышца. В зависимости от сроков проявления симптомов выделяют две клинические формы болезни – раннюю (инфантильную) и позднюю (юношескую и взрослую). Инфантильная форма проявляется в первый год жизни ребенка, характеризуется быстрым прогрессированием и высокой частотой летального исхода [3].

Наиболее частыми симптомами гликогеноза II типа являются миопатия (мышечная слабость и атрофия), макрогlossия (увеличение размера языка), частые инфекции дыхательных путей и гипертрофическая кардиомиопатия (заболевание сердца, характеризующееся утолщением стенок миокарда). Клиническая картина представлена тремя видами болезни: раннеинфантильной (острое течение, летальный исход до 1 года), ювенильной (3–10 лет, сердечно-легочная недостаточность после 20 лет), взрослой (20–35 лет, сколиоз грудного отдела и доживают до старости).

Лечение болезни Помпе предполагает пожизненное проведение ферментозаместительной терапии, направленной на улучшение функции дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Лечение включает в себя инъекции рекомбинантной кислой альфа-глюкозидазы, полученной из клеточной линии яичника китайского хомяка. При данном заболевании происходит недостаточность активности лизосомной α -d-глюкозидазы в мышцах и печени, что приводит к отложению негидролизованного гликогена и развитию патологического процесса. Мышцы, особенно сердечные и скелетные, страдают от накопления негидролизованного гликогена, что приводит к постепенному нарушению метаболизма мышечных клеток и прогрессирующей мышечной дистрофии.

Основным препаратом, используемым во время ферментозаместительной терапии, является препарат «Миозим» (США). Этот препарат представляет собой рекомбинантную кислую альфа-глюкозидазу и вводится внутривенно для компенсации недостаточности фермента. Патогенетическая терапия направлена на устранение дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [3].

Результатом *экзокринной (внешнесекреторной) функции поджелудочной железы* является продукция панкреатического секрета, который содержит основные пищеварительные ферменты – липазу, протеазу и амилазу, а также воду с электролитами. Эти ферменты выполняют роль «буфера» в полости двенадцатиперстной кишки, поддерживая оптимальный pH 7,5–8,5 для гидролиза пищи и нейтрализуя кислотный желудочный химус. Выраженная экзокринная недостаточность при хроническом панкреатите проявляется сначала в недостаточности липазы. Затем возникает креаторея, указывающая на недостаток панкреатических протеаз, которое в течение некоторого времени может компенсироваться кишечными ферментами.

Основным действующим веществом ферментных препаратов является панкреатин, который содержит протеазы, липазы и амилазу. Протеазы – трипсин, химотрипсин, пептидазы и эластазы – разрушают пептидные связи в аминокислотных цепочках. Однако панкреатическая липаза показывает активность только при наличии желчи в полости двенадцатиперстной кишки. Амилаза, в свою очередь, действует на полимерные углеводы, такие как крахмал, гликоген и пектины, образуя мальтозу, мальтотриозу и другие олигосахариды. Все ферменты панкреатического секрета функционируют оптимально в нейтральной или слабощелочной среде с pH-оптимумом.

Для проведения заместительной ферментной терапии при хроническом панкреатите и купирования болевого и диспепсического синдромов наиболее эффективными являются препараты, содержащие чистый панкреатин. Они специфически воздействуют на нормализацию пищеварения путем восстановления нарушенных фермента-

тивных эффектов поджелудочной железы. В современной практике используются микротаблетки, заключенные в капсулу и обладающие двойным уровнем защиты. Механизм снижения болевого синдрома приемом ферментных препаратов при хроническом панкреатите основан на обратной связи – избыток секрета в полости двенадцатиперстной кишки уменьшает его выделение, а дефицит стимулирует секрецию поджелудочной железы. Двойная оболочка заключается в капсулу и пленке, покрывающую микротаблетки, расположенные внутри капсулы. В зависимости от уровня эластазы по результатам эластазного теста подбор дозы ферментного препарата у больных с хроническим панкреатитом может варьироваться.

Для лечения хронического панкреатита из всех существующих на современном рынке ферментных панкреатинсодержащих препаратов интерес заслуживает препарат «Эрмиталь» (Германия). Эрмиталь содержит панкреатин, полученный из ПЖ свиньи, и на нашем рынке представлен в 3 формах. Ферментозаместительная терапия больным с хроническим панкреатитом показана пожизненно, но дозы ферментных препаратов корректируются с учетом динамики клинических проявлений мальабсорбции, изменений пищевого рациона, состояния соседних органов и систем. При тяжелых формах ХП с выраженной внешнесекреторной недостаточностью для заместительной терапии доза панкреатина в расчете на липазу может достигать 150 тыс. единиц липазы в сутки [4].

На основании клинических исследований установлено, что ферментозаместительная терапия является эффективным и безопасным методом лечения, хорошо переносимым пациентами и обладающим низкой частотой побочных эффектов. Ранняя диагностика и начало терапии имеют важное значение для достижения терапевтических целей у пациентов с болезнью Гоше. Применение ферментозаместительной терапии в соответствующих дозировках позволяет нормализовать параметры гемоглобина и тромбоцитов, сократить размеры печени и селезенки, уменьшить боль в костях и частоту костномозговых кризов, а также значительно улучшить качество жизни пациентов и их семей.

Длительное применение терапии у пациентов с болезнью Гоше в течение пяти лет позволяет сократить на 25% число тяжелых осложнений, связанных с сердечно-сосудистой системой и почками. Раннее начало лечения предотвращает осложнения более чем в 20% случаев, замедляет развитие тяжелых осложнений и увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов.

У детей с различными типами мукополисахаридозов, особенно тяжелыми фенотипами, и у пациентов с мукополисахаридозом II типа, начавших ферментозаместительную терапию до 5 лет, наблюдается снижение экскреции гликозаминогликанов с мочой, стабилизация регургитации на клапанах сердца и нормализация ферментов печени, а также разрешение гепато- и спленомегалии. Это подтверждает эффективность длительной терапии у детей с мукополисахаридозами, включая нейронопатические формы, и у детей с мукополисахаридозом II типа, начавших терапию до 5 лет.

Мукополисахаридоз VI типа обычно легко подозревается у детей и подростков с тяжелыми формами заболевания благодаря характерным внешним признакам, однако при медленном прогрессировании симптомы могут быть менее выраженными, что затрудняет диагностику. Все пациенты с мукополисахаридозом VI типа развивают серьезные осложнения. Заместительная терапия галсульфазой необходима для снижения экскреции гликозаминогликанов с мочой и улучшения проявлений заболевания у пациентов.

Болезнь Помпе характеризуется тяжелым течением и разнообразием симптомов, что способствует поздней диагностике. Она требует широкого дифференциально-диагностического поиска, исключая другие нарушения нейромышечной системы и гликогенозы. Благодаря медикогенетическим методам и аналогам ферментов стало возможным улучшить показатели жизни и продолжительность детей с болезнью Помпе.

Ферментозаместительная терапия необходима при развитии экзокринной недостаточности поджелудочной железы и ее рака в случаях, когда происходит атрофия более чем 90% паренхимы органа, что часто происходит при хроническом панкреатите. Основными показаниями для терапии являются стеаторея, прогрессирующее похудание, диарея и диспепсические симптомы. Эффективное лечение включает отказ от алкоголя, диету с низкокалорийным содержанием жира, заместительную терапию и борьбу со стойким вздутием живота.

Все выше перечисленные патологии являются серьезными заболеваниями, причиной которых в основном, являются генетические дефекты, приводящие к недостаточности определенных ферментов. Эти заболевания характеризуются прогрессирующим течением, высокой инвалидизацией и высокой смертностью пациентов. Основными признаками клинической картины для большинства болезней являются органомегалия, костные аномалии, нарушения центральной нервной системы и особенности строения волос и лица.

Пациенты с тяжелыми или рефрактерными анафилактическими реакциями при ферментозаместительной терапии требуют длительного клинического наблюдения. Повторное назначение препарата следует осуществлять с осторожностью у пациентов, у которых в прошлом отмечались анафилактические реакции на введение ферментов. В процессе терапии необходимо наличие специально обученного медицинского персонала и реанимационного оборудования. Тяжелые и опасные для жизни реакции гиперчувствительности являются противопоказанием для повторного применения терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мовсисян Г.Б. Оценка эффективности ферментозаместительной терапии у детей с болезнью Гоше по данным международных исследований: научная статья / Г.Б. Мовсисян, О.С. Гундобина, Л.С. Намазова-Баранова // Т.11, вып.3: Педиатрическая фармакология. – Москва, 2014. – С. 80–81.

2. Тулабаева А.К. Клинико–эпидемиологическая характеристика мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан: диссертация доктор философии: 6D110100 / А.К. Тулабаева. – Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Республика Казахстан Алматы: Медицина, 2018. – С. 27–34.

3. Нематова Р.И. Болезнь Помпе, инфантильная форма. Клинический случай: научная статья / Р.И. Нематова // Медицинские науки. – Баку, 2013. – С. 188–191.

4. Маев И.В. Современные аспекты заместительной ферментной терапии при заболеваниях поджелудочной железы: научная статья / И.В. Маев, Е.С.Вьючнова, Ю.А.Кучерявый // Гастроэнтерология. – Московский государственный медико-стоматологический университет, 2009. – №2. – С. 62–66.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АСПЕКТЫ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

ANTITUMOR DRUGS IN THE TREATMENT OF PANCREATIC CANCER: ASPECTS OF PHYSICOCHEMICAL EFFICIENCY

М. М. Янукович, А. В. Бакунович

M. M. Yanukovich, A. V. Bakunovich

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь*

mariiamarmir72@gmail.com, a.bakunovich@iseu.by

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В борьбе с раком поджелудочной железы, одним из наиболее агрессивных и сложных видов онкологических заболеваний, поиск эффективных лекарственных препаратов является особенно актуальной задачей. Несмотря на значительные прорывы в медицинской науке, лечение этого вида рака остается сложным и часто недостаточно эффективным. В связи с этим важно провести глубокий анализ потенциальных лекарственных соединений с целью выявления препаратов, способных эффективно бороться с раком поджелудочной железы.

In the fight against pancreatic cancer, one of the most aggressive and challenging types of oncological diseases, the search for effective drugs is particularly relevant. Despite significant breakthroughs in medical science, the treatment of this type of cancer remains complex and often insufficiently effective. Therefore, it is important to conduct a comprehensive analysis of potential drug compounds to identify those capable of effectively combating pancreatic cancer.

Ключевые слова: рак, поджелудочная железа, гемцитабин, фторурацил, эрлотиниб

Keywords: cancer, pancreas, gemcitabine, fluoruracil, erlotinib

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-292-296>

Цель данной работы – провести сравнительный анализ гемцитабина, фторурацила и эрлотиниба с акцентом на их эффективность в лечении рака поджелудочной железы. Анализ физико-химических свойств, фармакокинетики и потенциала каждого из препаратов позволит выявить наиболее перспективные направления в разработке новых лекарственных препаратов для борьбы с этой тяжелой и опасной патологией.

Потребление большого количества жиров в пищу, а также курение, хронический панкреатит и сахарный диабет являются одними из главных факторов риска развития рака поджелудочной железы. Если роль сахарного диабета в качестве фактора риска оценивается различными исследователями неоднозначно, то значение хронического панкреатита признано всеобщим. При наличии хронического панкреатита риск развития рака поджелудочной железы увеличивается в 20 раз, а при наследственной предрасположенности – в 60 раз. Сводные данные исследований зарубежных и отечественных авторов показывают, что рак поджелудочной железы выявляется на терминальной стадии (наличие не радикальной опухоли или удаленных метастазов) у 85–90% пациентов, и только в 10–15% случаев сохраняется возможность проведения радикальной операции [1].

Гемцитабин (рис.1) – это лекарственное средство, входящее в группу антагонистов пиримидинов и обладающее цитотоксическим эффектом. Он успешно применяется в химиотерапии нескольких видов рака, включая рак яичек, рак молочной железы, рак яичников, мелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы и рак мочевого пузыря. Механизм действия гемцитабина основан на его принадлежности к группе препаратов-аналогов нуклеозидов. Он блокирует процесс создания новой ДНК, что приводит к гибели раковых клеток [2].

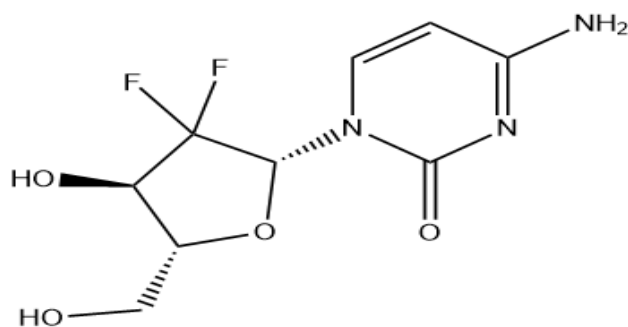


Рисунок 1 – Структурная формула гемцитабина

Фторурацил (рис. 2) также является нуклеозидным аналогом и широко применяется в онкологии, особенно в лечении рака толстой кишки и других форм рака. Данный препарат используется для лечения пациентов, подвергшихся хирургическому удалению опухолей, а также при проведении лучевой терапии и на второй стадии химиотерапевтического курса [1].

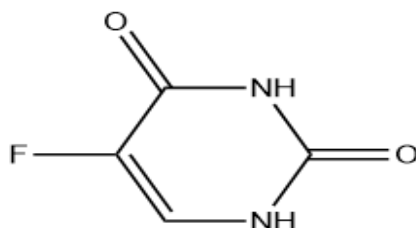


Рисунок 2 – Структурная формула фторурацила

Эрлотиниб (рис. 3) относится к классу ингибиторов тирозинкиназы и широко применяется в лечении неоперабельного рака немалых клеток легких и рака поджелудочной железы. Он демонстрирует специфичное направленное действие на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), что делает его эффективным инструментом в лечении определенных форм рака, включая рак поджелудочной железы. Благодаря своим свойствам, эрлотиниб способен уничтожить возникающие онкоткани и предотвратить их негативное воздействие на здоровую ткань. В ноябре 2005 года было одобрено применение Эрлотиниба в сочетании с гемцитабином для лечения местно-распространенного, неоперабельного или метастатического рака поджелудочной железы [3].

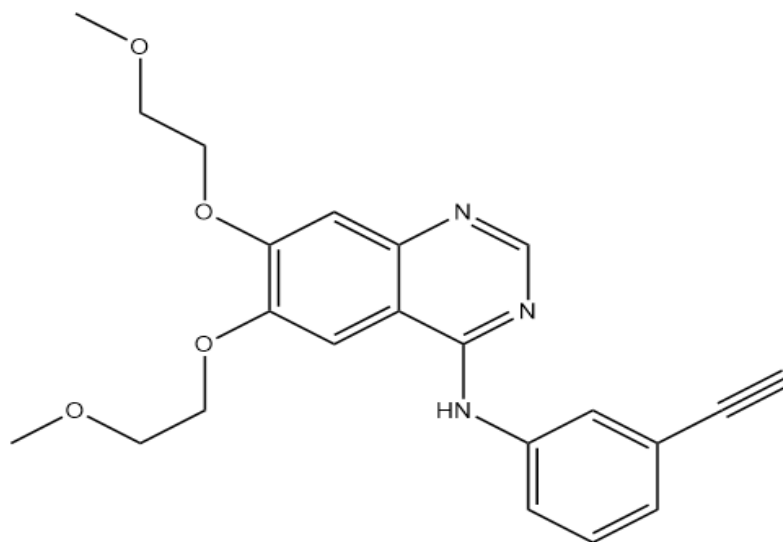


Рисунок 3 – Структурная формула эрлотиниба

Гемцитабин, Фторурацил и Эрлотиниб представляют собой три различных класса противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия и фармакологическими профилями. Комплексное сравнение их физико-химических свойств, и фармакокинетики согласно веб-инструмента SwissADME, разработанного группой молекулярного моделирования Швейцарского института биоинформатики SwissADME представлено в таблице 1.

*Сравнительный анализ физико-химических свойств
и фармакокинетических параметров противоопухолевых препаратов*

Свойство	Гемцитабин	Фторурацил	Эрлотиниб
Формула	$C_9H_{11}F_2N_3O_4$	$C_4H_3FN_2O_2$	$C_{22}H_{23}N_3O_4$
Молекулярная масса (г/моль)	263,20	130,08	393,44
Количество тяжелых атомов	18	9	29
Количество ароматических тяжелых атомов	6	6	16
Доля Csp ³	0,56	0,00	0,27
Количество вращательных связей	2	0	10
Количество атомов, принимающих водородные связи	7	3	6
Количество атомов, отдающих водородные связи	3	2	1
Молярная рефрактивность	54,83	27,64	111,40
TPSA (Å ²)	110,60	65,72	74,73
Log Po/w (iLOGP)	0,74	0,44	3,67
Log Po/w (XLOGP3)	-1,46	-0,89	3,31
Log Po/w (WLOGP)	-0,76	-0,38	3,48
Log Po/w (MLOGP)	-1,20	-0,32	1,48
Log Po/w (SILICOS-IT)	-0,94	1,78	4,06
Консенсусный Log Po/w	-0,72	0,13	3,20
Log S (ESOL)	-0,67	-0,58	-4,11
Log S (Ali)	-0,36	-0,01	-4,56
Log S (SILICOS-IT)	-0,34	-1,71	-7,26
Поглощение в ЖКТ	Высокое	Высокое	Высокое
Проницаемость через гематоэнцефалический барьер	Нет	Нет	Да
Субстрат Р-гликопротеина	Нет	Нет	Нет
Ингибитор CYP1A2	Нет	Нет	Да
Ингибитор CYP2C19	Нет	Нет	Да
Ингибитор CYP2C9	Нет	Нет	Да
Ингибитор CYP2D6	Нет	Нет	Да
Ингибитор CYP3A4	Нет	Нет	Да
Log Kp (проницаемость через кожу)	-8,94 см/с	-7,73 см/с	-6,35 см/с
Правило Липинский	нет нарушений	нет нарушений	нет нарушений
Оценка биодоступности	0,55	0,55	0,55
Синтетическая доступность	3,71	1,52	3,19

Анализ представленных данных показал, что гемцитабин имеет молекулярную массу 263,20 г/моль, включая 18 тяжелых атомов и 6 ароматических тяжелых атомов. С долей sp³-углеродов (Csp³) в 0,56 и 2 вращающимися связями, гемцитабин представляет собой умеренную структурную сложность. Он обладает 7 атомами, способными принимать водородные связи, и 3 атомами, способными выступать в качестве доноров водородных связей, что способствует его высокой молярной рефрактивности (54,83).

Фторурацил, аналог пиримидина, имеет молекулярную массу 130,08 г/моль, с 9 тяжелыми атомами и 6 ароматическими тяжелыми атомами. Он не содержит углеродов с гибридизацией sp³ (доля Csp³: 0,00) и вращающихся связей, что указывает на относительную простоту молекулярной структуры. Фторурацил имеет 3 атома, способных принимать водородные связи, и 2 атома, способных донорствовать водородные связи, что приводит к более низкой молярной рефрактивности (27,64).

Эрлотиниб, имеет более высокую молекулярную массу 393,44 г/моль, с 29 тяжелыми атомами и 16 ароматическими тяжелыми атомами. У него умеренная доля sp³-углеродов (Csp³: 0,27) и значительное количество вращающихся связей (10), что свидетельствует о более сложной молекулярной структуре. Эрлотиниб имеет 6 атомов, способных принимать водородные связи, и 1 атом, способный донорствовать водородные связи, что приводит к более высокой молярной рефрактивности (111,40) по сравнению с другими соединениями.

Параметр TPSA представляет собой площадь молекулы, доступную для водородных связей. Большие значения TPSA могут указывать на то, что молекула имеет больше возможностей для взаимодействия с водой и другими молекулами через водородные связи. Наибольшей площадью поверхности обладает гемцитабин (110,60 Å²), что указывает на его больший потенциал для образования водородных связей и взаимодействия с водой. Фторурацил

имеет наименьшее значение TPSA (65,72 Å²), что может указывать на его меньшие возможности для водородных связей по сравнению с гемцитабином и эрлотинибом.

Липофильность – это химическое свойство молекулы, определяющее ее склонность к взаимодействию с липидами или другими не летучими органическими соединениями. Это важное свойство для фармацевтических препаратов, так как оно влияет на их растворимость в жировых средах, а, следовательно, на их способность проникать через биологические мембраны и достигать целевых тканей. Липофильность может влиять на такие параметры, как:

- Растворимость: более липофильные соединения имеют тенденцию лучше растворяться в липидных средах, таких как мембраны клеток или липидные слои, что может улучшить их перенос через биологические барьеры и обеспечить более эффективное воздействие на целевые органы или ткани.
- Абсорбция: липофильные соединения имеют возможность проникать более легко через мембраны желудочно-кишечного тракта и другие биологические барьеры, что может повлиять на скорость и полноту их всасывания и распределения в организме.
- Метаболизм: липофильные соединения могут быть лучше метаболизированы печенью или другими органами, что может влиять на их метаболическую стабильность и скорость выведения из организма.
- Токсичность: высокая липофильность может способствовать, и повышают накопления соединений в жировых тканях и органах, что может повысить их токсичность и вызвать нежелательные побочные эффекты.

Коэффициент разделения октанол / вода (log Po/w) – это один из наиболее распространенных параметров, используемых для оценки липофильности. Высокое значение log P указывает на высокую липофильность, то есть большую склонность к органической фазе.

Гемцитабин демонстрирует умеренную липофильность с значениями Log Po/w, варьирующимися от -1,46 до 0,74. Водорастворимость (Log S) гемцитабина указывает на очень растворимое поведение. Хотя эрлотиниб демонстрирует умеренную или высокую липофильность (диапазон Log Po/w: от 1,48 до 4,06), его водорастворимость относительно ниже, классифицируемая как умеренно растворимое или плохо растворимое. Фторурацил обладает ограниченной липофильностью с значениями Log Po/w, варьирующимися от -0,89 до 1,78. Несмотря на низкую молекулярную массу, фторурацил демонстрирует наивысшую растворимость среди трех рассматриваемых соединений, что указывает на его лучшую способность к растворению в воде. Сравнивая эти свойства, гемцитабин и эрлотиниб проявляют более выраженную структурную сложность и липофильность по сравнению с фторурацилом. Эрлотиниб скорее всего будет иметь наибольшую способность к взаимодействию с липидными структурами, в то время как гемцитабин и фторурацил будут менее липофильными в сравнении с ним. Однако фторурацил проявляет очень высокую водорастворимость, несмотря на свою более простую структуру. Эти различия в физико-химических свойствах могут влиять на их фармакокинетическое поведение, эффективность и токсичные профили, подчеркивая важность учета молекулярных характеристик при разработке и оптимизации лекарств для онкологических применений.

Фармакокинетика является ключевым аспектом фармакологических исследований, поскольку она описывает пути и скорость, с которыми лекарственные препараты абсорбируются, метаболизируются, распределяются и выводятся из организма. Эти фармакокинетические свойства оказывают существенное влияние на эффективность и безопасность лекарственных препаратов при их применении в клинической практике. Все три рассматриваемых препарата (гемцитабин, фторурацил и эрлотиниб), проявляют высокую способность к поглощению через желудочно-кишечный тракт, что может обеспечить эффективное системное действие при их применении. Гемцитабин и фторурацил не проникают через гематоэнцефалический барьер, что может обеспечить дополнительную безопасность при их применении в лечении рака поджелудочной железы, в то время как эрлотиниб проникает через этот барьер, что может быть полезным при лечении опухолей головного мозга. Все три препарата не являются субстратами для Р-гликопротеина, что может предотвратить их выведение из клеток опухоли и способствовать сохранению их терапевтической концентрации в опухолевой ткани.

Гемцитабин и фторурацил не обладают свойствами ингибиторов ферментов цитохрома P450, что снижает риск нежелательных взаимодействий при их одновременном применении с другими лекарственными средствами, метаболизируемыми этими ферментами. В то время, как эрлотиниб обнаружен как ингибитор CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, что может оказать влияние на метаболизм других лекарств или их биодоступность. Все препараты обладают отрицательными значениями константы распределения в коже (Log Kp), что может указывать на их ограниченную способность проникновения через кожу, что может быть важным при оценке их потенциала для трансдермального применения.

Все три соединения соответствуют правилу Липински, что указывает на их благоприятные лекарственные свойства. Оценка биодоступности представлена одинаковым значением для всех трех препаратов и составляет 0,55. Это значение указывает на среднюю или умеренную вероятность усвоения препаратов организмом после их введения. Такая оценка говорит о том, что препараты могут быть усвоены в организме, но у них может быть некоторое ограничение в биодоступности, что может потребовать дополнительных мер для обеспечения их эффективного воздействия. При этом, гемцитабин имеет наивысший показатель синтетической доступности (3,71), за ним следует эрлотиниб (3,19), а затем фторурацил (1,52), что указывает на относительную легкость синтеза.

Рак поджелудочной железы считается одним из наиболее агрессивных видов онкологических заболеваний. Даже при отсутствии биологических предпосылок для быстрого развития злокачественного процесса, локализация этого органа создает трудности в лечении. Даже небольшая опухоль поджелудочной железы вовлекает в патологический процесс важные структуры живота, требуя обширных хирургических операций. Один из единственных способов обеспечить продолжительную жизнь пациента – это операция, которая в некоторых случаях дополняется химиотерапией до или после хирургического вмешательства. Однако необходимость применения химиотерапии возникает практически всегда, за исключением случаев, когда пациент находится в слишком тяжелом состоянии. Если на первом этапе проведение операции невозможно, то пациенту предлагается длительное химиотерапевтическое лечение, успех которого определяет возможность последующей операции. В целом, сравнительный анализ подчеркивает различия в физико-химических свойствах и фармакокинетике у гемцитабина, фторурацила и эрлотиниба, которые могут влиять на их эффективность, безопасность и пригодность для фармацевтических применений.

В зависимости от конкретных требований, таких как целевая активность, биодоступность, токсичность и др., каждое из рассмотренных соединений может быть использовано в клинической практике. Например, эрлотиниб, благодаря своей липофильности и целевой активности, может быть предпочтительным в лечении определенных видов рака, в то время как гемцитабин и фторурацил, с их высокой растворимостью в воде, могут быть предпочтительными для лечения других заболеваний, где важна хорошая растворимость в воде. Препараты обладают высоким поглощением через желудочно-кишечный тракт, и низкой способностью проникновения через гематоэнцефалический барьер. Гемцитабин и фторурацил не влияют на ферменты цитохрома P450. Кроме того, константы распределения в коже для всех препаратов отрицательны, что может указывать на низкую скорость проникновения через кожу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б. Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы: научная статья / Л. Б. Лазебник [и др.] // Вып. 2: Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2012. – С. 3–6.
2. Царева Е.В. Современное состояние проблемы лечения диссеминированного рака поджелудочной железы и возможные перспективы: научная статья / Е.В. Царева, И.С. Базин // Вып. 3: Онкология, гематология и радиология. – Москва, 2013. – С. 20–23.
3. Костина Ю.Д. Диагностика и лечение рака поджелудочной железы современное состояние проблемы / Ю.Д. Костина, К. В. Павелец // Том 3, вып. 3: Медицина: Теория и практика. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 16–21.

INVESTIGATION OF CHARGE TRANSFER INTERACTION BETWEEN TRIMETHOPRIM WITH PICRIC ACID WITH DENSITY FUNCTIONAL THEORY

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕРЕНОСА ЗАРЯДА МЕЖДУ ТРИМЕТОПРИМОМ И ПИКРИНОВОЙ КИСЛОТОЙ МЕТОДОМ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛА ПЛОТНОСТИ

W. Hui¹, S. Fulei¹, H. Wentao¹, M. Atroshko¹, S. Shahab^{1,2,3}

Ван Хуэй¹, Шан Фулей¹, Ху Вэньтао¹, М. А. Амрошко¹, С. Н. Шахаб^{1,2,3}

¹ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

wanghai2010@163.com, atroshkomikhail@gmail.com, siyamakshahab@mail.ru

² Institute of Physical Organic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³ Institute of Chemistry of New Materials National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

¹ Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

² Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

³ Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

This article presents the ground state structure and CT transition of the complex generated by the reaction of picric acid (PA) with the Trimethoprim (TMP) were theoretically investigated by density functional theory (DFT).

С помощью теории функционала плотности (DFT) была теоретически изучена структура основного состояния и СТ-переход комплекса, возникающего в результате реакции пикриновой кислоты (РА) с триметопримом (TMP).

Keywords: PM6, TD-DFT, UV/Vis spectrum.

Ключевые слова: PM6, TD-DFT, УФ спектр.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-296-299>

With the widespread use of pesticides, the residual problem of pesticides in the environment has been widely concerned by environmental scientists. Trimethoprim (TMP) is widely used in clinical medicine and veterinary animal husbandry, and in agriculture as an effective herbicide [1]. Trimethoprim easily accumulates in ecosystems, adversely affecting aquatic organisms and sometimes even leading to chronic toxicity.

Materials and Equipment. Picric acid, also known as 2,4,6-trinitrophenol, is a yellow crystalline solid compound with the chemical formula $C_6H_3N_3O_7$. It is a powerful and highly explosive compound when in its pure form or in concentrated solutions. Picric acid has been historically used as a yellow dye and as an antiseptic. It has also been employed in the manufacturing of explosives and munitions due to its explosive properties. However, due to its sensitivity and potential hazards, its use has been largely restricted or replaced by safer alternatives in many applications. It's important to handle picric acid with extreme care due to its explosive nature, and proper safety precautions should be taken when working with it. Trimethoprim is an antibiotic medication commonly used to treat various bacterial infections. It works by inhibiting the production of tetrahydrofolic acid, which is essential for the synthesis of DNA and proteins in bacteria. By blocking this process, trimethoprim effectively stops the growth and multiplication of bacteria, helping the body's immune system to fight off the infection.

Trimethoprim is often used in combination with sulfamethoxazole in a fixed ratio (co-trimoxazole or TMP-SMX) to create a synergistic effect that enhances their antibacterial activity. This combination is frequently prescribed for treating urinary tract infections, respiratory tract infections, and other bacterial infections. As with any antibiotic, it's important to take trimethoprim exactly as prescribed by a healthcare provider and to complete the full course of treatment to ensure the infection is completely eradicated. It's also essential to be aware of any potential side effects and to consult a doctor if any adverse reactions occur during treatment.

Picric acid (PA; $C_6H_3N_3O_7$; 229.10; purity $\geq 99\%$) was obtained by Sigma-Aldrich Chemical Co. Ciprofloxacin; chemical name: 5-((3,4,5-Trimethoxyphenyl) Methyl)-2,4-Pyrimidinediamine; (TMP; $C_{14}H_{18}N_4O_3$; 290.32). All chemical used in this study were of analytical reagent grade. Experimental UV/Vis spectrum of the compound was recorded on UV-Visible Spectrophotometer Cary 300 (Varian, USA). Experimental IR-spectrum of the synthesized compound was recorded in the frequency region 400–4000 cm^{-1} on a Spectrophotometer of Protégé 460 (Nicolet, US). Trans-cis (E→Z) isomerization of structures was studied using unfiltered radiation of high-pressure Hg-lamp DRSH-1000 (Belarus). The intensity of light falling perpendicular to the surface of the sample was 0.009 W/cm². At exposure temperature of sample was 20–22 °C.

Computational Details. All computational studies were carried out on personal computers using density functional theory (DFT) DFT/B3LYP was used to calculate the structure and vibration assignment of the TMP-PA complex in the ground state. A Pentium IV personal computer (CPU at 4.80 GHz) with the Windows 10 operating system was used. The initial geometry optimization of title compounds was performed with HyperChem (Version 8.0 Hypercube, Inc., Alberta, Canada). For all the ab initio calculations, Gaussian 16 was employed. The molecular properties of the compounds were calculated by TDB3LYP/6-31G method [1]. Lowest energy structures of the species were computed by conformational analysis. Geometry optimization was performed at the M052X density functional theory with the same basis set. For the geometry optimization of parent molecules restricted approach was applied, while for the free radicals the unrestricted was used. The IEFPCM (Integral Equation Formalism Polarized Continuum Model) [2] was used for calculations of the solvent effect. It employs a molecule shaped cavity composed of spheres centered on the nuclei, while the reaction field is modeled by placing charges on the cavity surface.

Results and discussion

Geometric parameters and spectral characteristics. In addition, the optimal bond length of the complex was obtained by DFT/B3LYP method in the gas phase. The corresponding atoms were O59 and H27, and the bond size was 2.55Å. The theoretical absorption spectra of the complex were calculated by TDB3LYP/6-31G method. In the electronic spectrum, the scale factor was calculated as 0.96. The precise absorption wavelength of the complex was detected in a relatively small computational time using the TDDFT method, as shown in Table 2. Electron transitions, vibrator intensities and their energies at specific wavelengths calculated from the ground state geometry.

The results showed that the excited state at 290.10 nm corresponds to seven single electron excitation configurations 138→143, 138→144, 138→145, 139→143, 139→145, and 142→145. The formation of the absorption band at 290.10 nm was attributed to the excitation of electrons from 138 MO to 143 MO. The excited state at 260.05nm corresponded to seven single-electron excitation configurations 128→144, 131→144, 132→143, 133→143, 135→143, and 138→143. The formation of the absorption band at 260.05 nm was attributed to the excitation of electrons from 135 MO to 144 MO.

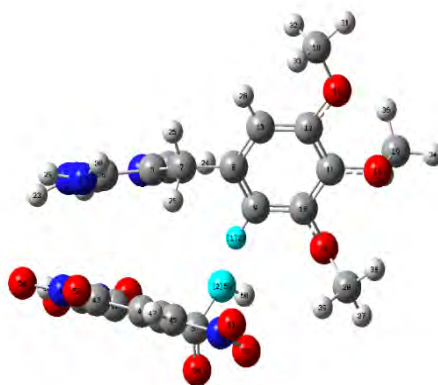


Figure 1 – Optimized ground state geometric structure of the TMP-PA complex in the gas phase

Energy calculation. LUMO-HOMO analysis is a method in quantum chemistry used to study the energy levels of molecules. HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) represents the highest energy level occupied by electrons in a molecule, while LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) is the lowest energy level available for electrons.

LUMO-HOMO analysis helps to determine various properties of a molecule, such as its stability, reactivity, and optical properties. This method is also used to predict chemical reactions and molecular interactions. Studying LUMO-HOMO transitions can aid in understanding how different chemical processes occur, such as addition reactions, photochemical reactions, and others. This analysis is an important tool in the study of organic chemistry compounds and other molecules. HOMO-LUMO analysis of the TMP-PA complex was performed at the B3 LYP/6-31 G theoretical level (Figure 2). Wave function analysis indicated that LUMO-HOMO value was calculated as HOMO energy = -5.90 eV, LUMO energy = -3.48 eV, LUMO-HOMO gap = 2.442 eV. Using HOMO and LUMO energies, the energies of different orbitals of the TMP-PA complex frontier molecular orbitals were also calculated and shown in Table 2.

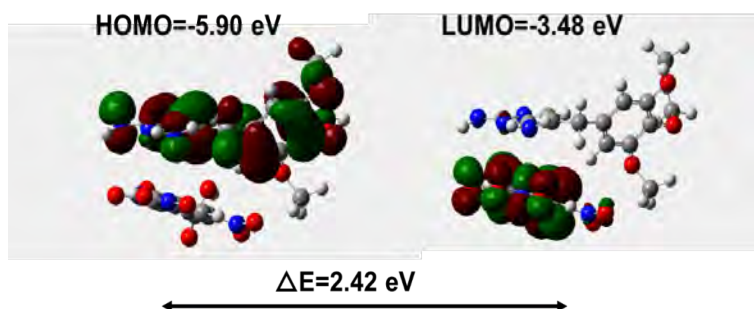


Figure 2 – HOMO LUMO plot of the TMP-PA CT complex

Table 2
LUMO-HOMO energy, total energy and dipole moment of Cip-PA CT complex by DFT/B3LYP/6-31G* method

Energies	DFT/B3LYP/6-31G*
E_{HOMO} (eV)	-5.90
E_{LUMO} (eV)	-3.48
$E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ (eV)	2.42
Total energy (au)	-2022.32
Dipole moment (debyes)	X=-1.157 Y=-5.046 Z=1.494

In summary, the molecular orbitals showed that the electron density in HOMO was mainly concentrated on the benzene ring (the hydroxyl group and the two nitro groups), while the electron density in LUMO was mainly concentrated on the entire benzene ring.

Mulliken Analysis. Mulliken Analysis is a method in quantum chemistry used to analyze the electron distribution in molecules. It was developed by Robert S. Mulliken and is based on the concept of molecular orbitals. In Mulliken Analysis, the electron density of a molecule is partitioned into atomic contributions, allowing for the calculation of atomic charges and population analysis. By performing Mulliken Analysis, researchers can gain insights into the distribution of electrons within a molecule, identify the electron density around specific atoms, and understand the nature of chemical bonding. This method provides valuable information about the reactivity and properties of molecules, helping to predict

their behavior in various chemical reactions. Mulliken Analysis is widely used in computational chemistry to study molecular structures, reactivity, and electronic properties. It is a fundamental tool for understanding the electronic structure of molecules and plays a crucial role in theoretical chemistry and quantum mechanics. Mulliken analysis provided an effective method for studying interbond interaction and intramolecular and intermolecular bonding [3]. Mulliken atomic charge calculation results of TMP-PA complex are shown in Figure 3. The charge in the complex studied changes from -0.766 in N17 to 0.576 in C2. The delocalization of electron densities between non-Lewis NBO orbitals and occupied Lewis NBO orbitals corresponds to stable donor-acceptor interactions. This method provides a convenient basis for studying conjugate interactions or charge transfer interactions in molecular systems.

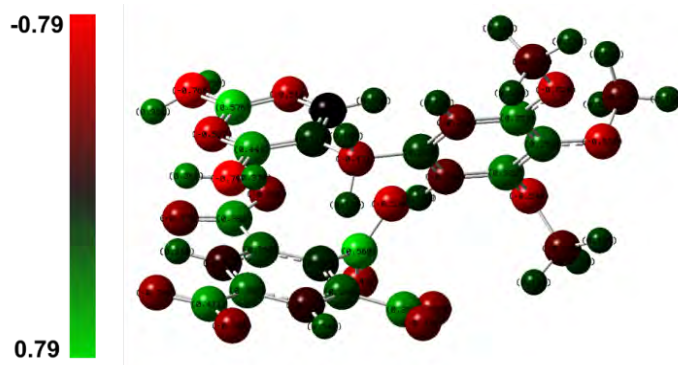


Figure 3 – Mulliken's atomic charges of TMP-PA CT complex

Conclusions. In this work, the geometric structures of TMP-PA complexes have been studied by means of computational methods. Theoretical studies have revealed the existence of charge transfer transitions in the complex. The electron spectra of the compounds were determined and the important molecular orbitals of the compounds were determined by TD-DFT method. The electron density in HOMO was mainly concentrated on the benzene ring (the hydroxyl group and the two nitro groups), while the electron density in LUMO was mainly concentrated on the entire benzene ring. The calculated LUMO-HOMO orbital energy can be used to estimate molecular hardness, ionization energy, and other physical parameters.

REFERENCES

1. Xu R, Fang F, Wang L, Luo J, Cao J. Insight into the interaction between trimethoprim and soluble microbial products produced from biological wastewater treatment processes. *J Environ Sci (China)*. 2023 Feb, 124, P. 130-138. doi: 10.1016/j.jes.2021.11.010.
2. D. Bagayoko. Understanding the Relativistic Generalization of Density Functional Theory (DFT) and Completing It in Practice. *Journal of Modern Physics*, 2016, 07(9), p. 911-9192.
3. Almodarresiyeh, H.A., Shahab, S., Kaviani, S. et al. Synthesis, DFT, Spectroscopic Studies and Electronic Properties of Novel Arginine Derivatives. *Russ. J. Phys. Chem.* 2023, B 17, P. 12–26. <https://doi.org/10.1134/S1990793123010165>

**REMOVAL OF TYPICAL ANTIBIOTICS FROM HOSPITALS WASTEWATER:
COMMENTS ON AVAILABLE MATERIALS**

**УДАЛЕНИЕ ТИПИЧНЫХ АНТИБИОТИКОВ ИЗ СТОЧНЫХ ВОД БОЛЬНИЦ:
КОМЕНТАРИИ К ДОСТУПНЫМ МАТЕРИАЛАМ**

W. Hui¹, S. Xiaoping¹, Y. Meng¹, M. Atroshko¹, S. Shahab^{1,2,3}
Ван Хуэй¹, Шэнь Сяопин¹, Е Мэн¹, М. А. Амрошко¹, С. Н. Шахаб^{1,2,3}

¹ Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

² Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

³ Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

¹ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

² Institute of Physical Organic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³ Institute of Chemistry of New Materials National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
wanghui2010@163.com
atroshkomikhail@gmail.com
siyamakshahab@mail.ru

This paper presents the fate and removal of antibiotics in hospital wastewater are analysed in depth, and the occurrence and risk of antibiotics in hospital wastewater are demonstrated by different treatment processes and materials.

В этой статье проводится глубокий анализ направления и удаления антибиотиков из сточных вод больницы, а также путем различных методов обработки и обработки материалов, которые доказывают наличие и риски антибиотиков в сточных водах больницы.

Keywords: Antibiotics, Adsorption and degradation, Catalyst materials, Wastewater remediation, Advanced oxidation

Ключевые слова: антибиотики, адсорбция и деградация, материал катализатора, восстановление сточных вод, высококачественное окисление.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-300-302>

Hospital sewage is mainly the sewage discharged from the wards, clinics, operating rooms, X-ray photography rooms, laundry rooms and laboratories of the hospital. The source and composition of sewage are greatly complicated. Hospital sewage not only contains concentrated blood, tissue waste, drugs and detergents, but also contains numerous viruses, bacteria, parasite eggs and other harmful substances. Some discharge sewage of hospital treatment room also contains radioactive substances. The characteristics of hospital sewage depend on a number of factors, including geographic region, type of antibiotic recommended, type of medical facility, density of hospital beds, type of ward, country, seasonal variation and other factors.

Germany has about 25% of all antibiotics discharged from hospitals, while Switzerland has only about 25%, or 18% of all antibiotics. Prescription drugs account for approximately 20% of all drugs in Europe, 30% in the United Kingdom and 25% in the United States. The contribution, therefore, depends on the study area and the target compound, and is only about 2% or less, as reported by Thomas et al. In some studies, hospitals were found to contribute about a third of the total input, and targeting specific molecules showed higher concentrations than other substances that posed an environmental risk. The contribution of hospitals to trace pollutants in water can be identified by various sampling methods and strategies. These medical institutions and hospitals are relatively important sources of pollutants into which antibiotics, analgesics and therapeutic drugs enter.

Risks of antibiotics. Although the concentration of antibiotics in the soil environment is much lower than that of some traditional organic pollutants, the environmental risks cannot be ignored. Since antibiotics in the environment may be the cause of antibiotic resistance genes in the environment, their residues or metabolites may be harmful to the functioning of humans, animals and ecosystems. Plants and animals grow in soils contaminated with antibiotics, absorb and accumulate antibiotics in the body. For example, the application of enrofloxacin at a concentration of 0.05–5 mg·L⁻¹

to cucumber, lettuce, kidney bean and radish would change the length of primary roots, hypocotyls and cotyledons. Ciprofloxacin at $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ could induce oxidative stress in earthworms and affect its mRNA expression, leading to DNA damage. Antibiotics in plants and animals can also be passed through the food chain to the human body, causing potential harm to human health. Antibiotics entering water will accumulate in sediments due to adsorption, and those with weak adhesion ability will enter nearby water bodies due to leaching conditions. Then, it will also be transfer to human bodies through the food chain, endangering human health, or migrate to soil, and enter the surface water and groundwater environment through surface runoff, posing a threat to different environmental media.[1] (Figure 1).

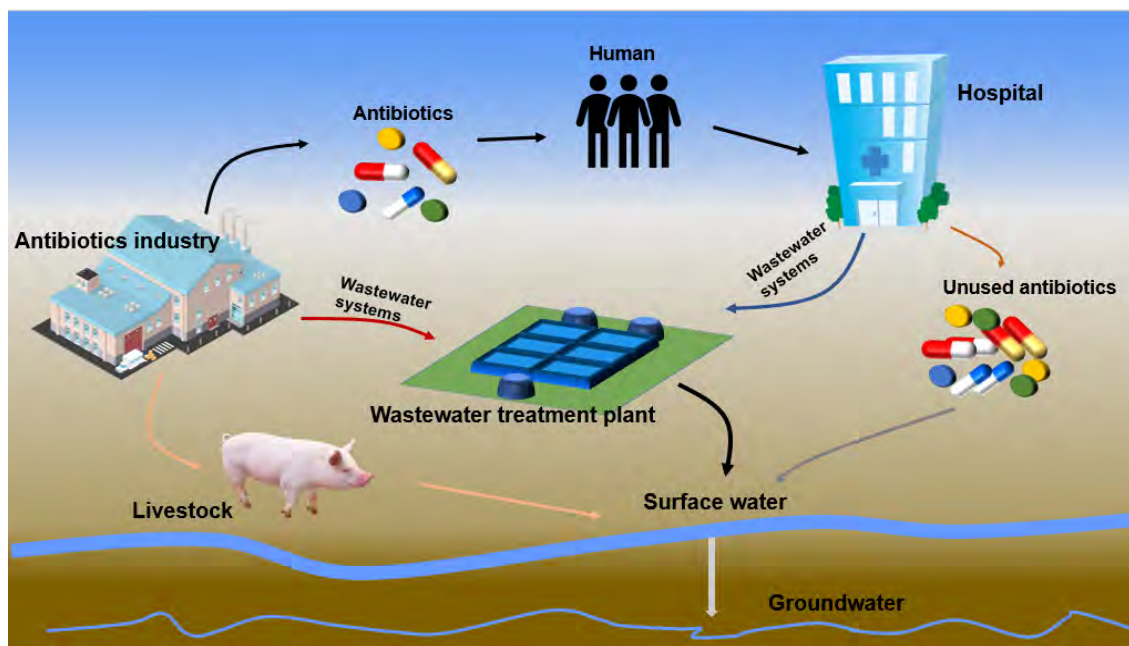


Figure 1 – Potential sources and fate of antibiotics in the water environment and soil

Available materials involved in antibiotics treatment

Adsorbent

Over the past few decades, researchers have worked on the feasibility of many adsorption materials to remove antibiotics, including activated carbon, carbon nanotubes, clay minerals, ion-exchange resins, and biochar.[53, 54] A special review of antibiotics adsorption removal is necessary because of the need to identify and classify the advantages and disadvantages of various sorbents. This need to use carbon-based, nanocomposite based and clay-based advanced adsorbents to repair antibiotics in aqueous media. The main interactions in which these adsorbents remove antibiotics include surface/pore diffusion, electrostatic interactions, hydrogen bonding, and π - π electron donor-acceptor (EDA) interactions. (Figure 2)

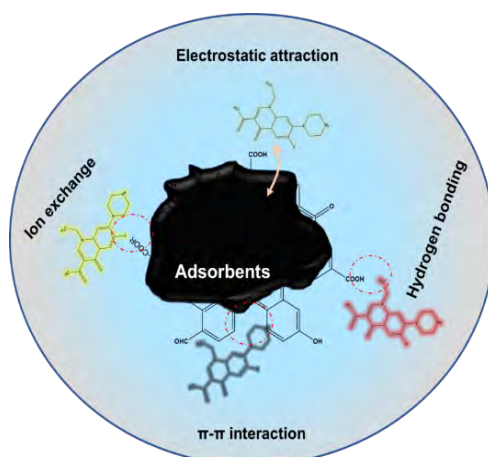


Figure 2 – Adsorption mechanism of antibiotic pollutants by carbon materials.

Catalyst

A great deal of research has been done by scientists to resolve the theory and applications of AOP, and significant progress has been demonstrated. Some basic reaction principles of AOPs have been gradually revealed and new catalysts have been synthesized to overcome the shortcomings of traditional catalysts in AOPs applications. [2] In Fenton oxidation,

the pH of the reaction system is the bottleneck issue, and the pH is generally 7–8 in real industrial textile effluents. This means that the pH of the wastewater needs to be adjusted before Fenton oxidation, which will greatly increase the cost of wastewater treatment. Therefore, the current research on Fenton process mainly focuses on the introduction of light, electricity or the development of new green and efficient catalysts to broaden the application range of the process.

Algae

Algae are protists in aquatic ecosystems. Due to its short growth cycle, high sensitivity to water pollutants, initiating stress response mechanism and other characteristics, it can be used as an ecological indicator and removal of pollutants. Algae-based technologies are already widely used to treat wastewater containing antibiotics, offering many benefits including efficient CO₂ fixation, low environmental impact, solar-powered activity, and providing potential raw materials for the generation of biofuels or other high-value byproducts. Microalgae biodegradation can occur through two main mechanisms: first, through metabolic degradation, in which antibiotics provide a carbon source and act as electron donors or acceptors for microalgae; Second is through co-metabolism, in which antibiotics are reduced by enzymes, resulting in the formation of non-toxic product compounds. Biodegradation has been shown to be the most effective mechanism for algae-mediated removal of antibiotics. Furthermore, the factors influencing the degradation of antibiotics by algae were demonstrated (Figure 3).

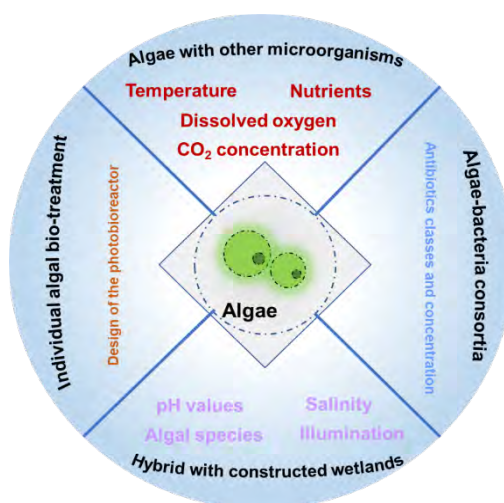


Figure 3 – The factors influencing the degradation of antibiotics by algae

Conclusions and perspective. Hospital sewage has different physical and chemical parameters, biological, inorganic and organic pollutants. As a new pollutant, the harmfulness of antibiotics has attracted more and more attention. However, there are still no clear guidelines on the use of antibiotics and their management of wastewater treatment. Most antibiotic removal technologies and detection methods are suitable for the treatment of wastewater containing high concentrations of antibiotics, such as industrial wastewater and pig wastewater. This review compares and summarizes the treatment methods and related materials of antibiotics in recent years. Many of these approaches still face implementation challenges, such as narrow environmental parameters for optimal function (such as pH), not being effective against all antibiotic classes, and uncertainty about how to apply these technologies to comprehensive wastewater systems. Because of the complex challenge of removing antibiotics from already complex waste substrates, these technologies may need to be used as a range of tools in the toolbox for environmental protection from antibiotic contaminants, rather than as a single solution, because wastewater contains mixtures of many different antibiotic classes with different functionality and activity.

References

1. R.P. Tasho, J.Y. Cho, Veterinary antibiotics in animal waste, its distribution in soil and uptake by plants: A review, *ence of The Total Environment*, 563-564 (2016) 366-376.
2. J. Wang, Z. Bai, Fe-based catalysts for heterogeneous catalytic ozonation of emerging contaminants in water and wastewater, *Chem Eng J*, 312 (2017) 79-98.

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ,
ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЛПРАЗОЛАМА**
**QUANTUM CHEMICAL MODELING,
ELECTRONIC STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ALPRAZOLAM**

М. А. Горбатенко, С. Н. Шахаб
M. A. Gorbatenko, S. N. Shahab

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
maksim.gorbatenko.85@mail.ru*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В настоящей работе проведено квантово-химическое моделирование 8-Хлор-1-метил-6-фенил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4] бензодиазепина в газовой фазе и в состоянии сольватации водой с помощью неэмпирического метода RHF. Исследована электронная структура соединения. Рассчитаны электронные свойства, такие как E_{HOMO} и E_{LUMO} , а так же ширина запрещенной зоны как основной параметр биологической активности органических соединений.

In this paper, quantum chemical modeling of 8-Chloro-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepine in the gas phase and in the state of solvation with water was carried out using the non-empirical RHF method. The electronic structure of the compound is investigated. Electronic properties, such as E_{HOMO} and E_{LUMO} , as well as the band gap width as the main parameter of the biological activity of organic compounds are calculated.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, электронная структура, биологическая активность, HOMO, LUMO.

Keywords: quantum chemical modeling, electronic structure, biological activity, HOMO, LUMO.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-303-306>

На сегодняшний день развитие любой научной дисциплины базируется на теоретической модели, позволяющей качественно и количественно описывать характеристики вещества. На данном уровне технологического развития эмпирический поиск новых соединений потерял свою актуальность. Одним из наиболее перспективных способов построения необходимых теоретических моделей являются квантово-химический расчет электронного строения и свойств соединений. Отдельно стоит отметить, что квантово-химическое моделирование имеет ряд экономических преимуществ по сравнению с экспериментальными методами исследований. Для проведения расчетов исследователю достаточно иметь электронно-вычислительную технику и соответствующие программы по квантово-химическому моделированию. Трудоемкость таких расчетов определяется лишь составом, размером и изучаемыми состояниями молекулярных систем.

Алпразолам является лекарственным средством, анксиолитиком (противотревожное средство), производное бензодиазепина средней продолжительности действия [1], которое используется для лечения панических расстройств, различных тревожных неврозов, таких как тревожное расстройство или социофобия и выявление его пространственного строения, физических и химических свойств может быть полезно для разработки новых лекарственных препаратов, при создании которых обязательным этапом является молекулярное моделирование.

Использовался персональный компьютер AMD Ryzen 5 3600 (процессор с частотой 3.59 GHz) с операционной системой Windows 10. Первоначальная оптимизация геометрии заданного соединения была выполнена с использованием Gaussian 09W. Для всех расчетов ab initio использовался метод Гаусса 16. Молекулярные свойства соединения были рассчитаны на теоретическом уровне HF/6-31+G**. Структуры с наименьшей энергией были вычислены с помощью конформационного анализа. Оптимизация геометрии была выполнена методом HF с тем же базовым набором. Оптимизация геометрии была выполнена в газовой фазе и в гидратированном состоянии. Оптимизированные молекулярные структуры, поверхности HOMO и LUMO были визуализированы с помощью программы GaussView 5.0.

Найдена равновесная геометрическая структура молекулы 8-Хлор-1-метил-6-фенил-4Н-[1,2,4] триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепина и, таким образом, была оптимизирована геометрия молекулы.

Также in silico методом RHF с базисным набором 6-31+G** были рассчитаны спектральные характеристики (УФ-спектр) алпразолама.

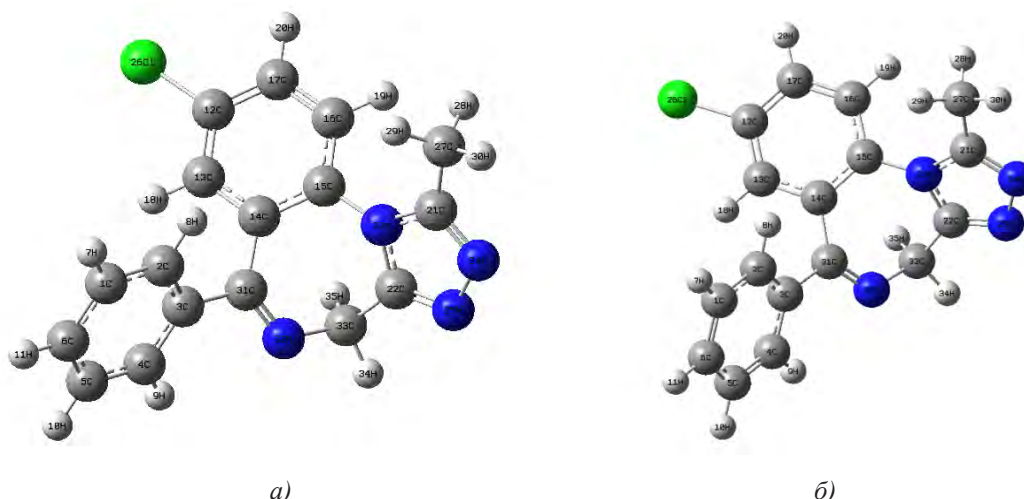


Рисунок 1 – Оптимизированные структуры алпразолама: а) в газовой фазе; б) сольватированный водой.

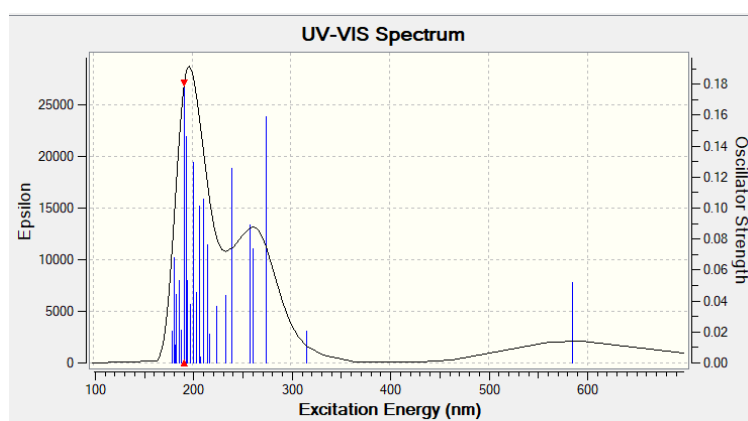


Рисунок 2 – Ультрафиолетовый спектр алпразолама, рассчитанный HF/6-31+G**

Таблица 1

Электронные переходы при UV-VIS для алпразолама в газовой фазе

λ , нм	E , eV	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	f
274.60	4.5151	$0.15740(74 \rightarrow 81) + 0.12029(75 \rightarrow 81) - 0.28088(79 \rightarrow 81) - 0.11089(80 \rightarrow 81) + 0.11921(80 \rightarrow 82) + 0.29956(80 \rightarrow 83) + 0.13816(80 \rightarrow 84) - 0.22907(80 \rightarrow 85) + 0.20400(80 \rightarrow 89)$	0.1591
240.26	5.1604	$0.13195(77 \rightarrow 81) + 0.33522(79 \rightarrow 81) + 0.15977(80 \rightarrow 82) - 0.11732(80 \rightarrow 84) - 0.10137(80 \rightarrow 86) + 0.34096(80 \rightarrow 89) - 0.10185(80 \rightarrow 90) + 0.13609(80 \rightarrow 93) - 0.15220(80 \rightarrow 94) - 0.10873(80 \rightarrow 95)$	0.1259
201.71	6.1466	$0.10907975 \rightarrow 81) + 0.17751(76 \rightarrow 81) - 0.11327(78 \rightarrow 95) + 0.10137(78 \rightarrow 96) + 0.15710(79 \rightarrow 81) - 0.18391(79 \rightarrow 84) + 0.10398(79 \rightarrow 85) - 0.11440(79 \rightarrow 86) - 0.19137(80 \rightarrow 86) - 0.13688(80 \rightarrow 88) + 0.10618(80 \rightarrow 90) + 0.12105(80 \rightarrow 92) - 0.16842(80 \rightarrow 102)$	0.1296
194.27	6.3820	$-0.24338(77 \rightarrow 81) - 0.24950(78 \rightarrow 81) - 0.12711(78 \rightarrow 95) + 0.11643(78 \rightarrow 96) + 0.18597(79 \rightarrow 82) + 0.13535(79 \rightarrow 83) + 0.11507(79 \rightarrow 89) + 0.15509(80 \rightarrow 84) + 0.11186(80 \rightarrow 85)$	0.1461
192.29	6.4478	$-0.15184(77 \rightarrow 81) + 0.25317(78 \rightarrow 81) + 0.10099(79 \rightarrow 83) + 0.13201(80 \rightarrow 82) + 0.11734(80 \rightarrow 86) + 0.17647(80 \rightarrow 95) - 0.10908(80 \rightarrow 98) - 0.10871(80 \rightarrow 102) + 0.12591(80 \rightarrow 104)$	0.1806

Как видно из рис. 2 и таблицы 1, широкая и сильная полоса поглощения с максимумом при 192.29 нм относится к переходу в возбужденное синглетное состояние (S_2) [2]. Расчеты показали, что это возбужденное состояние описывается волновой функцией, соответствующей суперпозиции пяти конфигураций для одноэлектронных возбуждений ((77 → 81)(78 → 81)(79 → 83)(80 → 82)(80 → 86)(80 → 95)(80 → 98)(80 → 102)(80 → 104)).

Также в результате компьютерного моделирования были получены спектральные характеристики (УФ-спектр) алпразолама, сольватированного водой.

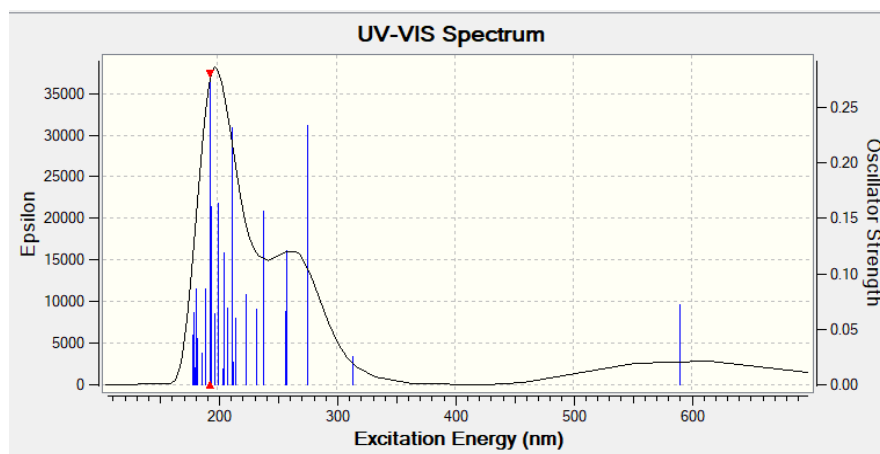


Рисунок 3 – Ультрафиолетовый спектр алпразолама, рассчитанный HF/6-31+G**

Таблица 2

Электронные переходы при UV-VIS для алпразолама, сольватированного водой

λ , нм	E , eV	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	f
275.50	4.5003	- 0.10039(73 → 81) - 0.17010(74 → 81) - 0.13451(75 → 81) - 0.13019(77 → 81) + 0.30677(79 → 81) + 0.20365(80 → 82) - 0.21886(80 → 83) + 0.19878(80 → 85) + 0.19479(80 → 86) - 0.16688(80 → 89) - 0.11873(80 → 91)	0.2337
212.38	5.8379	- 0.10180(72 → 81) - 0.10953(74 → 81) - 0.22015(76 → 81) + 0.31015(77 → 81) + 0.12190(78 → 81) - 0.13992(79 → 85) - 0.14691(80 → 92) + 0.11559(80 → 101) - 0.11550(80 → 106)	0.2318
201.00	6.1683	0.12975(79 → 81) + 0.10814(79 → 85) + 0.19312(80 → 86) - 0.15007(80 → 87) - 0.12785(80 → 89) + 0.11579(80 → 91) - 0.23621(80 → 99) + 0.12695(80 → 100) + 0.14123(80 → 101)	0.1634
194.36	6.3790	- 0.15749(76 → 81) + 0.34445(78 → 81) + 0.13717(78 → 85) + 0.10108(79 → 81) + 0.16106(80 → 82) + 0.14377(80 → 83) - 0.12344(80 → 90) - 0.12330(80 → 93) + 0.19134(80 → 94) - 0.17023(80 → 96)	0.1606
193.32	6.4133	0.12873(76 → 81) + 0.25781(78 → 81) + 0.10525(78 → 95) + 0.10677(79 → 82) - 0.12986(80 → 83) + 0.13360(80 → 87) - 0.10467(80 → 94) + 0.14088(80 → 95) + 0.13113(80 → 104) - 0.14293(80 → 107)	0.2805

Как видно из рисунка 3, а также таблицы 2, первая широкая и интенсивная полоса поглощения с максимумом при 193.32 нм относится к переходу в первое возбужденное синглетное состояние молекулы (S_2) [2]. Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, соответствующей суперпозиции двенадцати конфигураций для одноэлектронных возбуждений ((76 → 81)(78 → 81)(78 → 95)(79 → 82)(80 → 83)(80 → 87)(80 → 94)(80 → 95) (80 → 104)(80 → 107)).

Подробная информация о квантово-молекулярных дескрипторах названных соединений, таких как потенциал ионизации (IP) и сродство к электрону (EA), твердость (η), мягкость (S), электроотрицательность (μ), электрофильный индекс (ω), способность отдавать электроны (ω^-), способность принимать электроны (ω^+) и энергетический разрыв (E_g) были рассчитаны. Были исследованы фармакокинетические свойства названных соединений и их биологическая активность [3]. Далее приведены результаты расчета электронных свойств:

Таблица 1

*Электронные свойства алпрозолама в рассчитанные с помощью уровня теории HF/6-311+G** и выраженные в эВ*

Structures	IP	EA	η	S	μ	ω	ω^+	ω^-	E_g
APZ (in gas)	0,3338	-0,0501	0,1919	0,0960	0,1419	0,0524	0,0055	0,1474	0,3839
APZ (hydrated)	0,3380	-0,06108	0,19953	0,09976	0,13845	0,04803	0,00375	0,1422	0,39906

Энергия НОМО напрямую связана с потенциалом ионизации (IP), в то время как энергия LUMO связана со сродством к электрону (EA).

Как видно из таблицы 3, значение E_g для алпрозолама является низким. Таким образом, эта структура может хорошо действовать как антиоксидант.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев, В.Г. Алпрозолам как средство экстренной помощи при острых стрессовых расстройствах (практические наблюдения) / В.Г. Бондарев, Г.П. Ширяев, Е.Н. Павлова // Современная терапия психических расстройств. 2007. № 4. С. 32–33.

2. Shahab, S. Dft calculations and in silico study of chlorogenic, ellagic and quiscalic acids as potential inhibitors of sars-cov-2 main protease Mpro / Shahab Siyamak, Kaviani Sadegh, Sheikhi Masoome, Almodarresiyeh Hora Alhosseini, Saud Sultan Al // Biointerface Research in Applied Chemistry. 2022. – Vol. 12. – P. 61-73. DOI10.33263/BRIAC121.061073.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF INDOLE DERIVATIVES

З. В. Кононович, С. Парм, С. Н. Шахаб, Л. Ф. Подобед

Z. V. Kononovich, S. Parth, S. N. Shahab, L. F. Podobed

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
Zenderol@proton.me

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

Проведено квантово-химическое моделирование 1H-индол-3-илгидрогенсульфата неэмпирическим методом CAM-B3-LYP/MidiX. Рассчитаны электронный спектр молекулы и ширина запрещенной зоны в вакууме.

Quantum chemical modelling of 1H-indol-3-ylhydrogensulfate was carried out using the semi-empirical CAM-B3-LYP/MidiX method. The electronic spectrum of the molecule and the band gap in vacuum are calculated.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, спектр поглощения, фармакологическая активность, НОМО, LUMO, биологическая активность.

Keywords: quantum chemical modelling, absorption spectrum, pharmacological activity, HOMO, LUMO, biological activity

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-306-309>

Цель исследования: Изучение антиоксидантных свойств и ширины запрещенной зоны 1H-индол-3-илгидроген сульфата.

Материалы и методы исследования. Для расчетов использован персональный компьютер Ryzen 7 5800X (4,7 GHz CPU) с установленной операционной системой Windows 11. Для вычисления начальной геометрии соединения

выбран метод молекулярной механики (ММ*) пакета программ ChemOffice2019. Выбор метода ММ* обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи.

Введение. Индоксилсульфат (1Н-индол-3-илгидрогенсульфат) является мочевым токсином. По своим химическим и физическим характеристикам уремические токсины можно разделить на три основные группы: 1) мелкие, растворимые в воде, не связанные с белком соединения, такие как мочевины; 2) мелкие, растворимые в липидах и/или связанные с белком соединения, такие как фенолы; 3) более крупные, так называемые средние молекулы, такие как бета2-микроглобулин. Хроническое воздействие уремических токсинов может привести к ряду заболеваний, включая повреждение почек, хронические заболевания почек и сердечно-сосудистые заболевания. Индоксилсульфат - это метаболит пищевого белка, а также метаболит распространенной аминокислоты триптофана. Индоксилсульфат является циркулирующим уремическим токсином, стимулирующим гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. Индоксилсульфат - одно из хорошо известных веществ группы белково-связанных уремических задерживающих растворителей. Индоксилсульфат увеличивает скорость прогрессирования почечной недостаточности. В плазме крови индоксилсульфат является белково-связанным уремическим растворителем, который вызывает дисфункцию эндотелия, ингибируя пролиферацию и миграцию эндотелия *in vitro*. Некоторые исследования показывают, что индоксилсульфат также участвует в окислительном стрессе.

Для изучения биологических свойств молекулы рассчитаны:

Энергии НОМО и LUMO;

Потенциал ионизации (IP) = $-E_{\text{НОМО}}$;

Сродство к электрону (EA) = $-E_{\text{LUMO}}$;

Твердость (η) = $(\text{IP} - \text{EA})/2$;

Мягкость (S) = $1/2\eta$;

Электроотрицательность (μ) = $(\text{IP} + \text{EA})/2$;

Ширина запрещенной зоны (E_g) = $E_{\text{LUMO}} - E_{\text{НОМО}}$;

На рисунке 1 представлена структурная формула индоксилсульфата.

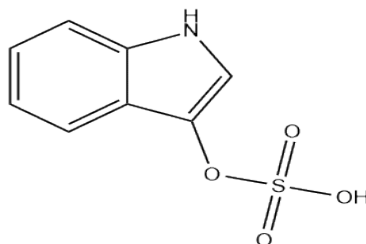


Рисунок 1 – Структурная формула индоксилсульфата

Оптимизированная методом ММ2 молекулярная структура 1Н-индол-3-илгидрогенсульфата представлена на рисунке 2.

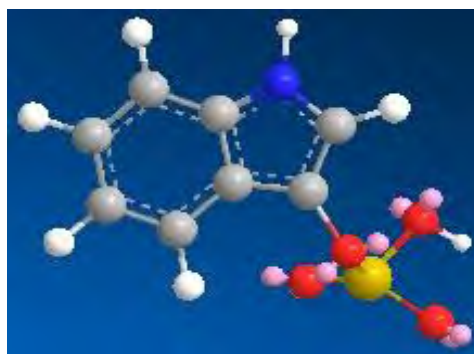


Рисунок 2 – Оптимизированная структура индоксилсульфата

Ширина запрещенной зоны, сродство к электрону, твердость, мягкость, потенциал ионизации и электроотрицательность как основные параметры биологической активности органических соединений и энергии НОМО и LUMO приведены в таблице 1.

Таблица 1

Основные параметры характеристики биологической активности молекулы

$E_{\text{НОМО}}$	E_{LUMO}	E_g , eV	IP, eV	EA, eV	η , eV	S, eV	μ , eV
-0,26620	-0,00045	0,26575	0,26620	0,00045	0,1329	3,75	0,1333

Полная оптимизация и расчет электронной структуры проведены неэмпирическим методом CAM-B3LYP в базе MidiX. Данный метод используется для расчета геометрий, электронных абсорбционных спектров, значений полной энергии и теплоты образования, а также для расчета электронного спектра поглощения молекулы. CAM-B3LYP сочетает в себе гибридные качества B3LYP и поправку на дальное действие. CAM-B3LYP дает энергии распыления аналогичного качества, что и B3LYP, но при этом хорошо справляется с возбуждениями переноса заряда в дипептидной модели, которые B3LYP сильно недооценивает.

Аббревиатура «CAM» означает «Counterpoise Corrected for Adsorption Model», и она особенно полезна, когда речь идет о молекулах с нековалентными взаимодействиями, такими как дисперсионные силы. Эта поправка учитывает завышение энергий взаимодействия, которое может произойти, когда наборы базисов двух взаимодействующих фрагментов перекрываются.

Спектры поглощения получены путем TD/DFT-расчетов оптимизированных геометрий основного состояния, а спектры испускания - путем TD/DFT-расчетов оптимизированных геометрий возбужденного состояния. Это результаты приближения Франка-Кондона, которое гласит, что существует высокая вероятность того, что молекула находится вблизи своей равновесной геометрии, а электронные переходы происходят гораздо быстрее, чем изменения геометрии молекулы, так что во время электронного перехода геометрию молекулы можно рассматривать как неизменную равновесную геометрию исходного состояния.

Электронный спектр структуры рассчитан для 20 одноэлектронных возбуждений в области 320,67 нм. Результаты абсорбционного спектра приведены в таблице 2.

Таблица 2

Рассчитанный электронный спектр поглощения молекулы

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_1$	320.67	3.8664	52 → 56 0.12008 53 → 56 0.22348 55 → 56 -0.65243	0.1449
$S_0 \rightarrow S_6$	224.97	5.5112	54 → 56 0.15465 54 → 59 0.14377 55 → 57 0.66306	0.1165
$S_0 \rightarrow S_{15}$	173.69	7.1381	54 → 57 0.37687 54 → 59 0.10175 55 → 59 0.55286	0.777
$S_0 \rightarrow S_{17}$	166	7.4691	50 → 58 0.39201 51 → 57 -0.28980 51 → 58 -0.18701 52 → 57 0.17870 53 → 57 0.12764 54 → 58 0.15469 54 → 59 0.30739	0.044
$S_0 \rightarrow S_{18}$	165.53	7.4903	50 → 57 -0.18012 50 → 58 -0.39392 51 → 57 -0.21509 51 → 58 0.20418 52 → 57 0.12786 52 → 58 -0.10455 53 → 57 0.18244 54 → 59 0.34134	0.0529

*В таблице указаны только те переходы, которые имеют силу осциллятора > 0,04.

Первая полоса поглощения со значением длины волны 320.67 нм относится к переходу в возбужденное синглетное состояние ($S_0 \rightarrow S_1$). Расчеты показывают волновую природу функции, отвечающей наложению 6 функций.

Вторая наиболее интенсивная полоса поглощения с максимумом при 173.69 нм относится к переходу в возбужденное синглетное состояние ($S_0 \rightarrow S_{15}$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению трех функций.

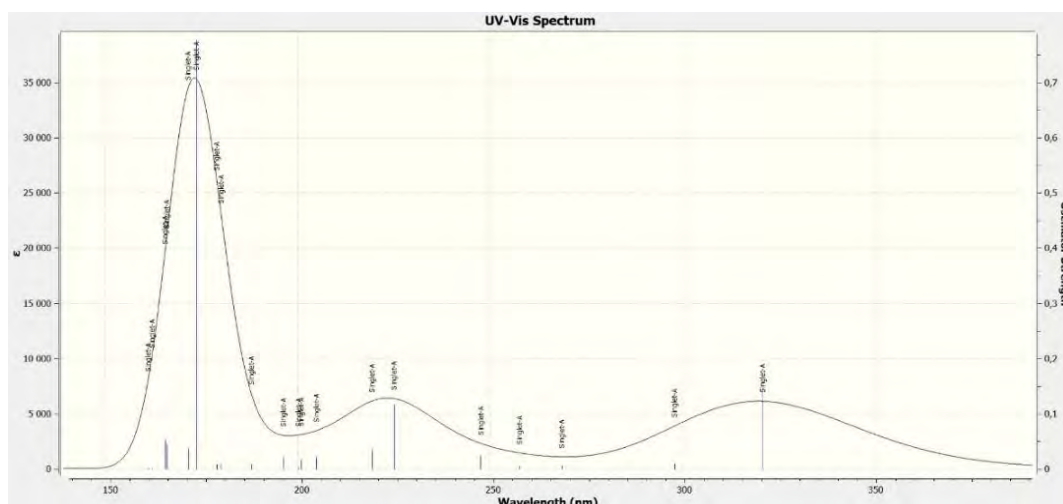


Рисунок 3 – Электронный спектр поглощения молекулы

Теоретический спектр поглощения оптимизированной молекулы в вакууме рассчитан с помощью программного пакета Gaussian 09W. Усредненный масштабирующий коэффициент программы при расчете УФ спектров равен 0.99. Рассчитанный электронный спектр поглощения представлен на рисунке 3.

Выводы. Неэмпирическим методом САМ-В3-LYP проведены квантово-химическое моделирование 1Н-индол-3-илгидрогенсульфата и рассчитан электронный спектр молекулы в вакууме. Установлено, что самая интенсивное поглощение наблюдается при длине волны 173.69 нм. Ширина запрещенной зоны соединения составляет 0.26575 eV, что свидетельствует о высокой биологической активности данной молекулы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shahab, S. Polarization, excited states, trans-cis properties and in PVA matrix / S. Shahab, L. Filippovich, M. Sheikhi, R. Kumar, E. Dikumar, H. anisotropy of thermal and electrical conductivity of the 4- (phenyldiazenyl)aniline Yahyaei, A. Muravsky // J. Mol. Struct. - 2017. - P. 1141.
2. Shahab, S. Synthesis, geometry optimization, spectroscopic investigations (UV/Vis, excited states, FT-IR) and application of new azomethine dyes / S. Shahab [et al.] // J. of Molecular Structure.— 2017. — Vol. 1148. — P. 134-149.
3. Атрошко М.А., Шахаб С.Н. Квантово-химический расчет и синтез новых азометиновых соединений, обладающих антиоксидантной активностью / Атрошко М.А., Шахаб С.Н. // Сахаровские чтения 2019 года: Экологические проблемы XXI века, Минск, 23-24 мая 2019 г. — С. 62-65.
4. 2. Shahab, S., Sheikhi, M., Filippovich, L., Dikumar, E., Pazniak, A., Rouhani, M., & Kumar, R. (2019). Molecular Investigations of the Newly Synthesized Azomethines as Antioxidants: Theoretical and Experimental Studies. *Current molecular medicine*, 19(6), 419-433.
5. Sheikhi, M., Shahab, S., Filippovich, L., Khaleghian, M., Dikumar, E., Mashayekhi, M. Interaction between new synthesized derivative of (E,E)-azomethines and BN(6,6-7) nanotube for medical applications: Geometry optimization, molecular structure, spectroscopic (NMR, UV/Vis, excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO investigations // Journal of Molecular Structure. - 2017. - No. 1146. – P. 881–888.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РИБАВИРИНА QUANTUM-CHEMICAL MODELING, ELECTRONIC STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF RIBAVIRIN

Д. Ф. Бурло, С. Н. Шахаб
D. F. Burlo, S. N. Shahab

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
burlodaniil@gmail.com

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

В настоящей работе проведено квантово-химическое моделирование 1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамида в газовой фазе и в состоянии сольватации водой с помощью неэмпирического метода RHF. Исследована электронная структура соединения. Рассчитаны электронные свойства, такие как E_{HOMO} и E_{LUMO} , получены спектральные и термодинамические характеристики для обоих состояний, а также ширина запрещенной зоны как основной параметр биологической активности органических соединений.

In this work, quantum-chemical modeling of 1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide in the gas phase and in the state of solvation with water using the nonempirical RHF method was carried out. The electronic structure of the compound is investigated. Electronic properties such as E_{HOMO} and E_{LUMO} are calculated, spectral and thermodynamic characteristics for both states are obtained, as well as the band gap width as the main parameter of the biological activity of organic compounds.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, электронная структура, биологическая активность, HOMO, LUMO.

Keywords: quantum chemical modeling, electronic structure, biological activity, HOMO, LUMO.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-309-312>

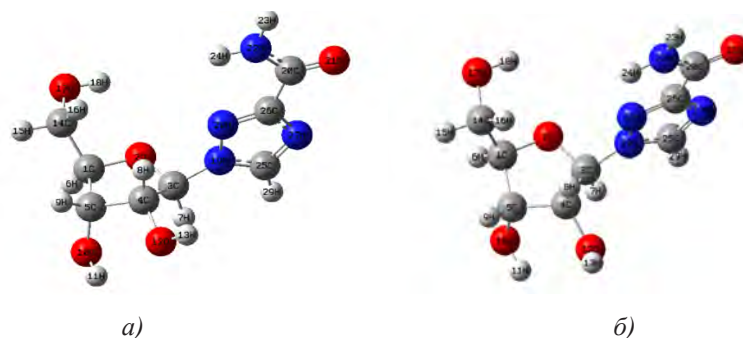
Одними из наиболее эффективных методов химических исследований являются квантово-химическое моделирование пространственного и электронного строения, физико-химических и химических свойств различных по изученности атомно-молекулярных структур и их объединений [1, 3, 4].

Информативность квантово-химических расчетов значительно выше в сравнении с экспериментальными методами изучения строения молекул. В нескольких расчетах можно получить сведения о геометрии молекулы, термодинамических функциях состояния, энергиях ионизации, дипольном моменте, распределении электронной плотности, электронном спектре и т.п. На данный момент ни один из экспериментальных методов не позволяет получить более полного набора данных. К тому же, некоторые рассчитываемые свойства молекул и их объединений (свободные ковалентности, порядки связей, свойства молекул, свойства переходных состояний) невозможно определить экспериментальными методами, однако они являются важными для описания поведения молекул в химических реакциях [1, 2].

Рибавирин является противовирусным препаратом для лечения тяжелой инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, вирусным гепатитом С, геморрагической лихорадкой Крым-Конго, а также других вирусных инфекций. Изучение его влияния, пространственного строения, физических и химических свойств может быть полезно для создания новых биологически активных веществ, лекарственных препаратов, при разработке которых непременно используется молекулярное моделирование.

Использовался персональный компьютер AMD Ryzen 7 3700U (процессор с частотой 2.30 GHz) с операционной системой Windows 10. Первоначальная оптимизация геометрии заданного соединения была выполнена с использованием Gaussian 09W. Для всех расчетов ab initio использовался метод Гаусса 16. Молекулярные свойства соединения были рассчитаны на теоретическом уровне HF/6-311+G**. Структуры с наименьшей энергией были вычислены с помощью конформационного анализа. Оптимизация геометрии была выполнена методом HF с тем же базовым набором. Оптимизация геометрии была выполнена в газовой фазе и в гидратированном состоянии. Оптимизированные молекулярные структуры, поверхности HOMO и LUMO были визуализированы с помощью программы GaussView 5.0.

Найдена равновесная геометрическая структура молекулы 1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамида и, таким образом, была оптимизирована геометрия молекулы.



а)
Рисунок 1 – Оптимизированные структуры:

а) рибавирин в газовой фазе; б) рибавирин в состоянии сольватации водой

Также in silico методом RHF с базисным набором 6-311+G** были рассчитаны спектральные характеристики (УФ-спектр) рибавирина в газовой фазе.

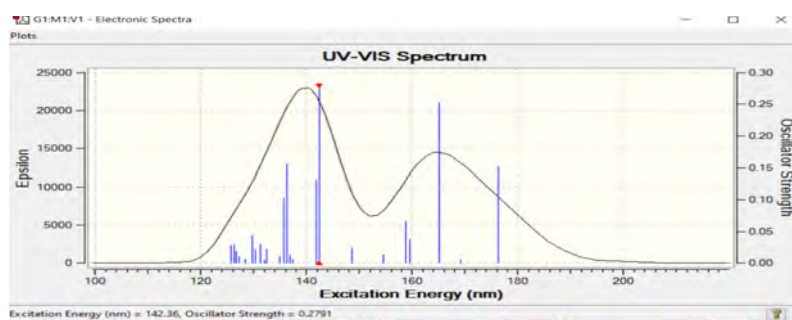


Рисунок 2 – Ультрафиолетовый спектр рибавирина, рассчитанный HF/6-311+G**

Таблица 1

Электронные переходы при UV-VIS для рибавирина в газовой фазе

Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора, (f)
176.17	7.0379	-0.14260 (62 → 69) + 0.48613 (64 → 69) - 0.16244 (64 → 70) + 0.16972 (64 → 71) - 0.23590 (64 → 72)	0.1519
165.01	7.5135	-0.29020 (62 → 69) + 0.11636 (62 → 72) + 0.36160 (63 → 69) - 0.11944 (63 → 70) + 0.12783 (63 → 71) - 0.17523 (63 → 72) - 0.15248 (64 → 69) - 0.11037 (64 → 84)	0.2526
142.36	8.7089	0.20276 (62 → 65) + 0.12936 (62 → 66) - 0.14612 (63 → 65) + 0.11239 (64 → 71) - 0.26313 (64 → 72) + 0.11180 (64 → 73) - 0.14181 (64 → 76) + 0.10530 (64 → 77) + 0.13403 (64 → 79) + 0.17303 (64 → 81) - 0.18465 (64 → 84)	0.2791
141.79	8.7441	0.11550 (55 → 65) + 0.12380 (58 → 65) - 0.10878 (59 → 65) + 0.28072 (62 → 65) + 0.12645 (62 → 66) - 0.11249 (62 → 69) - 0.15928 (63 → 65) - 0.10656 (63 → 66) + 0.13745 (64 → 67) + 0.15585 (64 → 68) + 0.16784 (64 → 72) - 0.12753 (64 → 73) - 0.11375 (64 → 77) + 0.10946 (64 → 84)	0.1310

Как видно из рисунка 2 и таблицы 1, широкая и сильная полоса поглощения с максимумом при 142.36 нм относится к переходу в возбужденное синглетное состояние (S_2). Расчеты показали, что это возбужденное состояние описывается волновой функцией, соответствующей суперпозиции одиннадцати конфигураций для одноэлектронных возбуждений ((62 → 65), (62 → 66), (63 → 65), (64 → 71), (64 → 72), (64 → 73), (64 → 76), (64 → 77), (64 → 79), (64 → 81), (64 → 84)).

Также в результате компьютерного моделирования были получены спектральные характеристики (УФ-спектр) рибавирина, сольватированного водой.

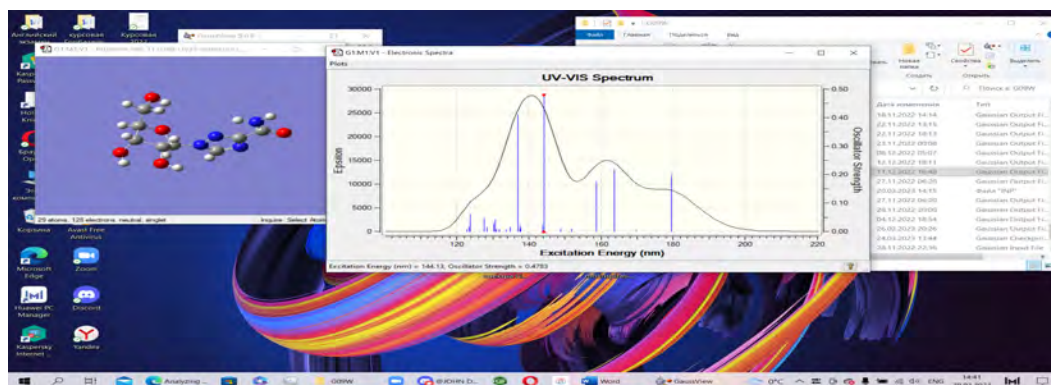


Рисунок 3 – Ультрафиолетовый спектр рибавирина, рассчитанный HF/6-311+G**

Таблица 2

Электронные переходы при UV-VIS для рибавирина, сольватированного водой

Длина волн, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора, (f)
179.64	6.9017	0.19960 (64 → 67) + 0.59249 (64 → 69) - 0.10252 (64 → 72)	0.1991
163.78	7.5700	0.10288 (59 → 69) + 0.10155 (60 → 69) - 0.18412 (61 → 69) + 0.17440 (63 → 67) + 0.51161 (63 → 69)	0.2174
158.78	7.8084	0.11651 (61 → 69) + 0.15928 (62 → 67) + 0.52988 (62 → 69) - 0.13101 (62 → 72) + 0.10735 (63 → 69)	0.1757
144.13	8.6021	-0.13150 (63 → 69) + 0.10364 (64 → 65) + 0.18800 (64 → 67) - 0.12609 (64 → 69) + 0.28617 (64 → 72) - 0.10595 (64 → 74) + 0.11421 (64 → 75) - 0.19300 (64 → 76) - 0.18886 (64 → 79) + 0.17459 (64 → 81) - 0.17138 (64 → 82) + 0.13924 (64 → 84)	0.4783
136.97	9.0517	0.11311 (61 → 69) + 0.13280 (62 → 69) - 0.10630 (63 → 69) + 0.16059 (63 → 72) - 0.10047 (63 → 74) - 0.16008 (63 → 76) - 0.18547 (63 → 79) + 0.15749 (63 → 81) - 0.15344 (63 → 82) + 0.13312 (63 → 84) + 0.17732 (64 → 67) + 0.11138 (64 → 72)	0.4125

Как видно из рисунка 3, а также таблицы 2, первая широкая и интенсивная полоса поглощения с максимумом при 144.13 нм относится к переходу в первое возбужденное синглетное состояние молекулы (S_2). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, соответствующей суперпозиции двенадцати конфигураций для одноэлектронных возбуждений ((63 → 69) (64 → 65) (64 → 67) (64 → 69) (64 → 72) (64 → 74) (64 → 75) (64 → 76) (64 → 79) (64 → 81) (64 → 82) (64 → 84)).

Подробная информация о квантово-молекулярных дескрипторах названных соединений, таких как потенциал ионизации (IP) и сродство к электрону (EA), твердость (η), мягкость (S), электроотрицательность (μ), электрофильный индекс (ω), способность отдавать электроны (ω^-), способность принимать электроны (ω^+) и энергетический разрыв (E_g) были рассчитаны. Были исследованы фармакокинетические свойства названных соединений и их биологическая активность.

Далее приведены результаты расчета электронных свойств:

Таблица 3

Электронные свойства рибавирина рассчитанные с помощью уровня теории HF/6-311+G** и выраженные в эВ

Structures	IP	EA	η	S	μ	ω	ω^+	ω^-	E_g
RBV (in gas)	0,4036	-0,0471	0,2253	0,1127	0,1782	0,0705	0,0095	0,1878	0,4507
RBV (hydrated)	0,3981	-0,0641	0,2311	0,1156	0,1670	0,0603	0,0057	0,1727	0,4622

Энергия НОМО напрямую связана с потенциалом ионизации (IP), в то время как энергия LUMO связана со сродством к электрону (EA).

Как видно из таблицы 3, значение E_g для рибавирина (0,4507 эВ) является низким. Таким образом, эта структура может хорошо действовать как антиоксидант.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутырская, Е.В. Компьютерная химия: основы теории и работа с программами Gaussian и GaussView: учеб. пособие / Е.В. Бутырская // Основы работы с программой Gaussian под WINDOWS / Е.В. Бутырская. – М., 2011. – Гл. 6. – С. 100 – 133.
2. Yaroschuk, O. Light induced structures in liquid crystalline side-chain polymers with azobenzene functional groups / O. Yaroschuk [Et al.] // J. Chem. Phys. – 2001. – № 114. – С. 5330–5336.
3. Masoud M. S. Solvatochromic behavior of the electronic absorption spectra of some azo derivatives of amino pyridines / M. S. Masoud [Et al.] // J. Spectrochim. Acta. – 2004. – № 60. – С. 3155–3159
4. Электронная структура и абсорбционный спектр натрий 2-гидрокси-5- ((2-метокси-4((4-сульфофенил) диазенил)фенил)диазенил) бензоата / Х. А. Алмодарресие [и др.] // Журнал прикладной спектроскопии. – 2014 – Т. 81, №1 – С. 181-183.

АСПАРТАМ КАК ПИЩЕВАЯ ДОБАВКА ASPARTAME AS A DIETARY SUPPLEMENT

А. Р. Касьянова^{1,2}, Ю. Д. Лагун^{1,2}, О. Г. Пархимович^{1,2}
A. R. Kasyanova^{1,2}, J. D. Lagun^{1,2}, O. G. Parkhimovich^{1,2}

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

julialagun23@gmail.com, a14kasyanova@yandex.by, olga_parkhimovich@isei.by
International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEU BSU,
Minsk, Republic of Belarus

Аспартам – это искусственный низкокалорийный синтетический агент, который используется в пищевой промышленности в качестве подсластителя. В данной статье рассматривается роль аспартама как пищевой добавки, его свойства, преимущества и недостатки, потенциальные риски для здоровья, а также допустимые ежедневные дозировки. Статья предоставляет информацию об использовании аспартама, рекомендации по его потреблению и возможные меры предосторожности при употреблении этой пищевой добавки. Цель данной статьи состоит в изучении свойств, применения и безопасности аспартама, а также в анализе имеющихся научных данных и исследований, чтобы получить объективное представление о его влиянии на организм человека.

Aspartame is an artificial low-calorie synthetic agent that is used in the food industry as a sweetener. This article discusses the role of aspartame as a dietary supplement, its properties, advantages and disadvantages, potential health risks, and acceptable daily dosages. The article provides information on the use of aspartame, recommendations for its consumption and possible precautions when consuming this dietary supplement. The purpose of this article is to study the properties, use and safety of aspartame, and to analyze the available scientific data and research to obtain an objective understanding of its influence on the human body.

Ключевые слова: Аспартам, пищевые добавки, влияние, применение.

Keywords: Aspartame, food additives, influence, application.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-313-316>

Аспартам - синтетический подсластитель, который используется в качестве заменителя сахара, употребляется как пищевая добавка E951. Аспартам имеет сладкий вкус и относительно низкую калорийность. По сравнению с сахаром аспартам обладает более долгим и медленным вкусом сладости.

Аспартам представляет собой белый порошок без запаха, который при нагреве разрушается, из-за этого не пригоден для подслащивания продуктов, подвергаемых термообработке, обычно его добавляют в продукты, которые принято употреблять холодными, чаще всего это безалкогольные напитки, жевательная резинка, йогурты, хлебобулочные изделия и так далее, чтобы придать им сладкий вкус без добавления лишних калорий. E951 это тщательно изученная пищевая добавка. Химический состав аспартам ближе к белкам, чем к углеводам, поскольку состоит из двух аминокислот: аспарагиновой кислоты и метилового эфира аминокислоты фенилаланина. В сильнокислых или щелочных условиях аспартам может образовывать метанол путем гидролиза. В более экстремальных условиях пептидные связи гидролизуются, образуя свободные аминокислоты. [1]

Структурная формула аспартама или L-аспартил-L-фенилаланинометилэфира, представлена на рисунке 1



Рисунок 1 – Структурная формула аспартама

Аспартам обладает следующими химическими и физическими свойствами:

1. Растворимость: Одно из ключевых свойств этого вещества. При комнатной температуре аспартам хорошо растворим в воде, его растворимость составляет около 200 г на литр.

2. Температурная стабильность: Аспартам устойчив к повышенным температурам, но может разлагаться при длительном нагревании выше 200°C.

3. Кислотно-щелочная стабильность: Аспартам стабилен в широком диапазоне pH, обычно от 3 до 7. Однако, при очень низком или очень высоком pH может происходить разложение.

4. Химическая структура: Аспартам состоит из двух аминокислот - L-аспартовой кислоты и L-фенилаланина, связанных метиловым эфиром. Он имеет сложную структуру и является дипептидом.

5. Сладость: Аспартам обладает очень сладким вкусом, превосходящим сахар в 200 раз, поэтому требуется гораздо меньшее количество для достижения желаемой сладости.

6. Устойчивость к ферментативному разложению: Аспартам не разлагается ферментами в пищеварительной системе и не обеспечивает энергию, поэтому он считается низкокалорийным.

7. Устойчивость к теплу: Аспартам устойчив к некоторым температурам при нормальных условиях обработки пищевых продуктов. Однако при очень высоких температурах он может разлагаться и его сладость будет утрачена.

8. Реакция с другими веществами: Аспартам может реагировать с некоторыми веществами, такими как аммиак, аминокислоты и некоторые метаболиты, что может привести к образованию нежелательных продуктов разложения.

Все, вышеперечисленные, свойства аспартама играют важную роль в его использовании в пищевой промышленности, при его хранении и переработке. Как и многие другие пептиды, аспартам может гидролизироваться на аминокислоты при повышенных температурах или pH. Это может привести к потере сладости и понижению качества продукта, что делает его непригодным. Для сохранения стабильности аспартама при высоких температурах рекомендуется использовать его в сочетании с другими подсластителями или стабилизаторами. Также, необходимо соблюдать рекомендации по температурному режиму и времени нагрева приготовления пищевых продуктов, содержащих аспартам. Растворимость в воде также зависит от pH: при комнатной температуре (около 25°C) аспартам наиболее стабилен при pH 4,3. При повышении температуры, растворимость аспартама в воде увеличивается. Например, при нагревании воды до 50°C, растворимость аспартама может достигать около 400 г/л. Однако, стоит отметить, что при достижении определенной концентрации, растворимость аспартама может быть ограничена и может произойти насыщение раствора. В этом случае, дальнейшее добавление аспартама не будет приводить к его полному растворению. [3]

Как правило, аспартам – довольно слабый источник нашей ежедневной порции метанола. Метанол в организме метаболизируется в формальдегид и затем в формиат в значительно больших количествах, чем полученный из аспартама. Несмотря на то, что этот подсластитель, как углеводы и белки, имеет калорийность 4 ккал/г, для создания сладкого вкуса необходимо настолько малое количество аспартама, что его калорийность можно приравнять к нулю. Вкус аспартама и других искусственных подсластителей отличается от вкуса столового сахара длительностью сладости и временем до ощущения сладкого вкуса, хотя аспартам ближе всего подходит по вкусовым характеристикам к сахару среди прочих одобренных искусственных подсластителей (после сукралозы). Аспартам часто смешивают с другими искусственными подсластителями, такими как ацесульфам калия для получения общего вкуса, более похожего на вкус сахара. [2]

Описательный метод растворов, содержащих аспартам, сообщает о сладком послевкусии, а также о горьком и неприятном послевкусии. В таких продуктах, как порошкообразные напитки, амин в аспартаме может вступать в реакцию Майяра, в результате которой аминокислота и сахар, которые содержатся в продукте, из-за действия высоких температур превращаются в карамель. Последующую потерю как вкуса, так и сладости можно предотвратить, защищая альдегид в виде ацетала. Существует дискуссия и противоречивые мнения относительно вреда аспартама. Некоторые из аргументов, которые приводятся противниками аспартама:

1. Побочные эффекты: Некоторые люди могут испытывать побочные эффекты после употребления аспартама, такие как головные боли, мигрени, головокружение, аллергические реакции, нарушения пищеварения, изменения аппетита и т.д. Однако, эти эффекты обычно являются индивидуальными и могут варьироваться в зависимости от человека.

2. Связь с заболеваниями: Некоторые исследования и отчеты связывают аспартам с различными заболеваниями и состояниями, такими как рак, болезни сердца, ожирение, диабет и другие. Однако, большинство этих исследований не обнаружили прямой причинно-следственной связи между употреблением аспартама и этими заболеваниями.

3. Возможность накопления: Некоторые исследования показывают, что аспартам может метаболизироваться в организме в определенные продукты распада, такие как фенилаланин и метанол. Высокие уровни фенилаланина могут быть опасны для людей, страдающих фенилкетонурией - генетическим нарушением обмена аминокислоты фенилаланина. Однако, для большинства людей с нормальной функцией ферментов, содержащих фенилаланин, это не представляет угрозы [4].

Был проведен опрос среди молодежи о том смотрят ли они состав продуктов питания, 47,6% опрошенных людей ответили, что редко обращают внимание на состав, 38,4% смотрят на состав и 14% вовсе не интересуются. В последнее время люди всё чаще стали обращать внимание на состав продуктов по нескольким причинам. Одной из основных причин является здоровый образ жизни: с ростом интереса к здоровому образу жизни и правильному питанию, люди стали более внимательно относиться к тому, что они употребляют; изучение состава

продуктов помогает им делать выбор в пользу здоровых и качественных продуктов. Также распространенной причиной стали аллергии и непереносимости: многие люди имеют аллергии, непереносимости или диетически-ми ограничениями, поэтому им важно знать, что именно содержится в продуктах, чтобы избежать определенных ингредиентов. Немаловажной причиной стали этика и экология: растущее осознание влияния нашего потребительского поведения на окружающую среду и животных заставляет людей обращать внимание на экологически чистые и этичные продукты. Изучение состава продуктов помогает определить, насколько они соответствуют этим принципам. Современной причиной стали влияние социальных сетей и медиа: социальные сети и интернет позволяют быстро распространять информацию о продуктах и их составе. Публичное обсуждение и обмен мнениями о продуктах заставляют производителей быть более ответственными за качество и состав своей продукции.

Известно, что у бренда Coca-Cola Classic в составе нет аспартама, а в версии Coca-Cola Zero - который содержит в половине литра около 360 мг аспартама, опрос показал, что 58,7% предпочитают Coca-Cola Classic, а Coca-Cola Zero 41,3%. (Рисунок 2). В вопросе об употреблении жевательных резинок большинство, а точнее 59,4% приобретают без содержания сахара и 40,6% с добавлением его (Рисунок 3).

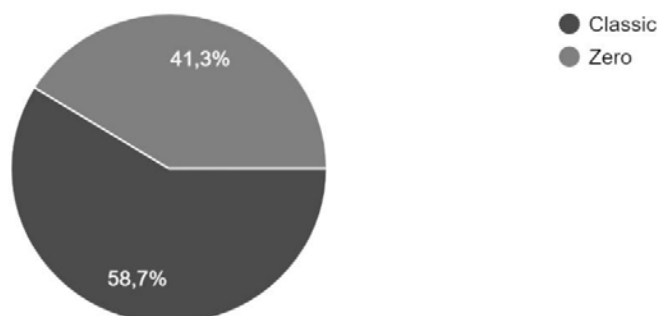


Рисунок 2 – Статистика об употреблении Coca-Cola

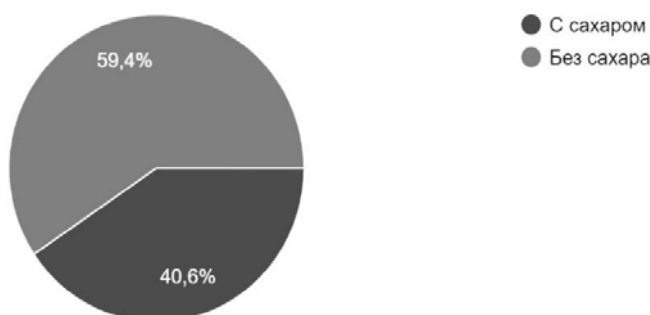


Рисунок 3 – Статистика употребления жевательных резинок

Так же в опросе мы узнали о каких сахарозаменителях знают люди. (Рисунок 4). Из 143 опрошенных о фруктозе знают 134 человека. Эритрит - 28 человек, стевизоид - 25 человек, аспартам - 51 человек. ацесульфам калия лишь 10 человек и о сорбите знают 62 человека.

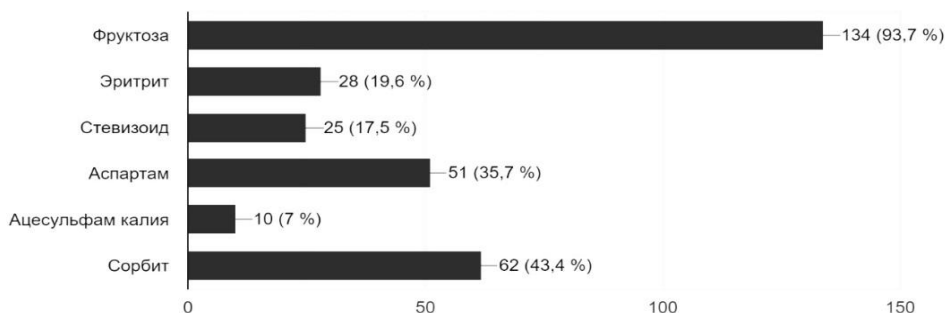


Рисунок 4 – Статистика о знании сахарозаменителей

Опросив людей на знание о пищевой добавке как аспартам мы получили следующие цифры: 55,2% не знали о такой добавке, но после опроса им стало интересно что это. Всего лишь 15,4 % знают и следят за тем, чтобы его не употреблять и 29,4 % имеют нейтральное мнение к E951, ведь добавки везде присутствуют.

Исходя из результатов опроса мы можем сказать, что употребление аспартама не превышает нормы, так как практически в одинаковом соотношении употребляется как продукция с сахаром так и с аспартамом, то есть без сахара. Третья часть опрошенных людей знали о существовании такой пищевой добавки и 22 человека следят за тем, чтобы его не было в составе продуктов. [5] Важно отметить, что вопрос о вреде аспартама остается предметом дискуссии среди экспертов и исследователей. Но исследования, проведенные более чем 100 государственными регулирующими органами, таких как Европейский авторитет по безопасности пищевых продуктов (EFSA) и Американская ассоциация пищевых и лекарственных препаратов (FDA), показали, что ингредиент безопасен для здоровья человека при соблюдении адекватных норм потребления и в вопросе о негативных последствиях в вопросе метанола для здоровья нет. Экспертная комиссия ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам и Научный комитет Европейской комиссии определили, что безопасная норма потребления E951 составляет 40 мг на килограмм массы тела. Значит, что человек массой тела 50 кг может съесть примерно 2 г аспартама в день без вреда для здоровья, для человека, который имеет массу тела 90 кг критическим объемом напитка Coca-Cola и аспартама, содержащегося в нем будет 5 литров. [4]

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова, О.А. Сахарозаменители. Вопросы эффективности и безопасности применения/ О. А. Громова, В. Г. Ребров // Трудный пациент. – 2017. – Т.5 - с. 47-49.
2. Корпачев, В.В. Сахара и сахарозаменители/В.В. Корпачев - Litres, Книга плюс, 2014 – 320 с.
3. Осипова Е.В., Классификация пищевых добавок и характеристика их безопасности/ Е.В. Осипова, Е.А. Михальченко, И.С. Карпушенко. - УО «ВГТУ», 2018 – с 243-244.
4. Leth, T. Estimated intake of intense sweeteners from non-alcoholic beverages in Denmark/ T. Leth, N. Fabricius, S. Fagt // Food Addit Contam – Denmark, 2007. – p. 227–235
5. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies / Gallus S [et.al.]. // Ann Oncol – 2007. – p. 40–44.
6. De Groot S. Restless legs due to ingestion of «light» beverages containing saccharine; results of an N-of-1 trial / S. De Groot // Ned Tijdschr Geneesk – Dutch, 2006. – p. 2796–2799

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА CBF-ПОЗИТИВНЫХ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ

CYTOGENETIC AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERIZATION OF CBF-POSITIVE ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN

**Т. И. Хевук^{1,2}, В. Д. Белобокова¹, М. Г. Наумович¹,
А. С. Романцова¹, М. А. Керезь¹, В. В. Пищако¹, Т. В. Савицкая¹,
Е. В. Волоchnik¹, И. В. Пахомова¹, М. В. Белевцев¹
T. I. Khevuk^{1,2}, V. D. Belobokova¹, M. G. Navumovich¹,
A. S. Romantsova¹, M. A. Kerez¹, V.V. Pishchaka¹, T. V. Savitskaya¹,
A. V. Valochnik¹, I. V. Pakhomava¹, M. V. Belevtsev¹**

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии
д. Боровляны, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
tikhonkhevuk@gmail.com

¹Republican scientific and practical center for pediatric oncology, hematology and immunology
v. Borovlyany, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

Статья посвящена цитогенетической и молекулярно-генетической характеристике CBF-позитивных миелоидных лейкозов у детей. Проведены лабораторные исследования биологических образцов 44 пациентов, а также проведен статистический анализ полученных результатов. Выявлено, что самой частой цитогенетической абберацией была t(8:21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1 с сопутствующей потерей половой хромосомы, а также выявлена высокая частота встречаемости мутаций в гене KIT. Доказано, что группа CBF-ОМЛ характеризуется низким риском в отношении прогноза заболевания.

The article is focused on cytogenetic and molecular-genetic characterization of CBF-positive myeloid leukemia in children. Laboratory studies of biological samples from 44 patients were done, and the results were statistically

analyzed. It was revealed that the most frequent cytogenetic aberration is t(8:21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1 with concomitant loss of sex chromosome, and a high frequency of mutations in KIT gene was detected. The CBF-AML group has been shown to be characterized by a low risk with regard to the prognosis of the disease.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, дети, хромосомная aberrация, химерный онкоген, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, мутация, ген KIT

Keywords: acute myeloid leukemia, children, chromosomal aberration, chimeric oncogene, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, mutation, KIT gene

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-316-320>

Острый миелоидный лейкоз является орфанным заболеванием детского возраста с частотой встречаемости 0,7 случая на 100 000 детского населения. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с ОМЛ в Республике Беларусь составляет 67±7% [1], а частота рецидивов составляет 25–35% [2]. Терапия ОМЛ имеет риск-адаптированный характер, при этом наиболее значимыми прогностическими маркерами являются цитогенетические и молекулярно-генетические изменения опухолевых клеток. В отдельную клиническую группу выделяют ОМЛ с t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1 и inv(16)(p13;q22) / CBFB::MYH11, обозначаемую как CBF-ОМЛ (от англ. CBF – core binding factor). В обоих случаях мутационные изменения затрагивают субъединицы транскрипционного фактора CBF (RUNX1 и CBFB), регулирующего нормальные процессы миелоидной дифференцировки. Формирование химерных онкогенов RUNX1::RUNX1T1 и CBFB::MYH11 препятствует формированию транскрипционного фактора CBF, оказывает тем самым инактивирующее действие на его функциональную активность, что приводит к блоку дифференцировки ранних предшественников миелопоэза [3].

Частота встречаемости перестроек t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1 и inv(16)(p13;q22) / CBFB::MYH11 составляет 25% от всех первично диагностируемых ОМЛ у детей, а само по себе наличие этих маркеров является предиктором благоприятного прогноза [4]. Тем не менее, в 30-50% случаев CBF-положительных ОМЛ диагностируется рецидив заболевания [5]. Внутренняя гетерогенность CBF-ОМЛ может быть связана с дополнительными генетическими нарушениями, необходимыми для формирования опухолевого фенотипа для данного подтипа ОМЛ, а выявление дополнительных прогностических маркеров может помочь идентифицировать пациентов, для которых необходима интенсификация терапии. Таким образом, целью исследования является анализ клинических, цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей CBF-положительных ОМЛ в отношении особенностей клинического течения заболевания и ответа на терапию.

Материалы и методы. В исследование включено 44 пациента с первично диагностированным CBF-ОМЛ, проходивших лечение в центре детской онкологии, гематологии и иммунологии в период с 2004 по 2023 года. Половозрастная характеристика пациентов исследуемой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов CBF-положительных пациентов

	Общее количество пациентов (n=44)	Пациенты с t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1 (n=29)	Пациенты с inv(16)(p13;q22) / CBFB::MYH11 (n=15)
Возраст, Ме (мин-макс), года	10 (0-17)	10 (0-17)	10 (3-17)
Пол: Мальчики девочки	32 12	22 7	10 5

Распределение пациентов по подтипам в зависимости от FAB-классификации представлено на рис. 1. Наиболее представленным подтипом ОМЛ в исследуемой группе является M2, на их долю приходится 72,7% от всех случаев.

Для выявления цитогенетических aberrаций использовались методы стандартного кариотипирования (GTG-окрашивание) и флуоресцентной in situ гибридизации (FISH). Метод FISH использовался для детекции aberrаций с вовлечением генов RUNX1::RUNX1T1 (ДНК-зонд RUNX1/RUNX1T1 DC DF, Abbott Molecular), CBFB::MYH11 (ДНК-зонд CBFB BA, Abbott Molecular), KMT2A::X (ДНК-зонд KMT2A BA, Abbott Molecular), PML/RARa (зонды RARa DC BA и PML/RARa DC DF, Abbott Molecular) и BCR/ABL1 (BCR DC BA и BCR/ABL1 DC DF, Abbott Molecular). Гибридизация проводилась в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Анализ и запись данных осуществлялась в соответствии с международной системой цитогеномной номенклатуры человека ISCN. На молекулярном уровне наличие экспрессии химерного транскрипта RUNX1::RUNX1T1 определялось методом гнездной ПЦР, детекция CBFB::MYH11 и перестроек KMT2A::X проводили методом ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 (BioRad, США) с использованием TaqMan Universal PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific, США), согласно инструкции производителя. Наличие мутационных изменений в генах WT1, CEVPA, NPM1 определяли методом прямого секвенирования по Сенгеру с использованием BigDye Terminators

v3.1 (Applied Biosystems, США) на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 и/или методом секвенирования нового поколения (NGS) на приборе MiSeq System (Illumina, США). Мутационный скрининг гена KIT был проведен методом SSCP (от англ. Single Strand Conformation Polymorphism) или NGS ампликонов.

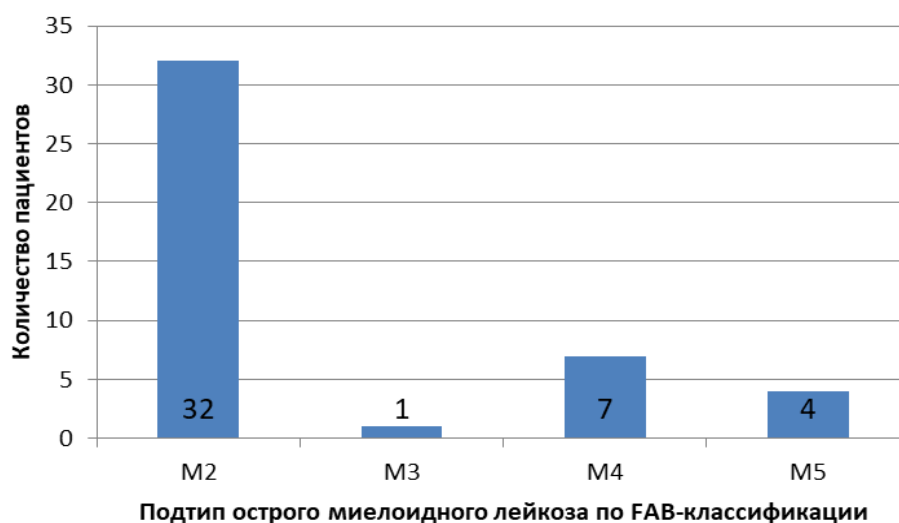


Рисунок 1 – Распределение пациентов по подтипам в зависимости от FAB-классификации

Статистическая обработка данных проводилась методами непараметрической статистики с использованием программного обеспечения R-Statistics версии 3.4.2. При сравнении по качественным признакам использовали критерий χ^2 , по количественным – критерий Стьюдента. Общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ) рассчитывали по методу Каплан – Майера, кумулятивную частоту развития рецидивов (КЧР) рассчитывали методом конкурирующих рисков. При расчете БСВ под событиями понимали рецидив, отсутствие ответа на терапию, смерть вследствие любой причины как первое событие. Уровень различий в выживаемости пациентов в группах оценивали с помощью log-rang теста. Значение $p < 0,05$ считали значимым для статистических выводов.

Результаты и обсуждения. Установлено, что наиболее частой цитогенетической абберацией, ассоциированной с транскрипционным фактором CBF, является $t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1$ (65,9% от общего количества). Статистически значимых различий между полом, возрастом пациентов, а также FAB-подтипом ОМЛ в зависимости от наличия $t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1$ или $inv(16)(p13;q22) / CBFB::MYH11$ детектировано не было.

Наиболее часто детектируемыми сопутствующими цитогенетическими нарушениями являются: потеря половой хромосомы (13 из 42 пациентов, что составляет 31% случаев), моносомия 7 хромосомы (5/42, 11,9% случаев) трисомия 8 хромосомы (4/42, 9,5% случаев). Комплексный кариотип был диагностирован для 9 из 42 пациентов, что составило 21,4% от общей выборки. Установлено, что потеря половой хромосомы достоверно чаще встречается у пациентов с транслокацией $t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1$ ($p=0.044$). Других значимых рекуррентных перестроек KMT2A::X, PML/RAR α и BCR/ABL1 не было детектировано, что подтверждает их взаимоисключающий характер.

По результатам молекулярно-генетических исследований установлено, что мутации в гене KIT встречаются в 18,9% случаев CBF-положительных ОМЛ ($n=37$). При этом мутации в гене KIT чаще детектировались у пациентов с перестройкой $t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1$ (17,2% ($n=29$)), однако статистически значимых различий между этими группами установлено не было. Мутации в гене WT1 были диагностированы у 2 пациентов ($n=31$), что составило 6,5% от исследуемой группы.

Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 0.884 ± 0.0489 , ОБС – 0.779 ± 0.0662 . Медиана наблюдений составила 6.06 лет. Интересно, что во всех случаях смерть пациента была ассоциирована с инфекционными осложнениями и произошла на первом году терапии (рисунок 2). Показатель кумулятивной частоты рецидивов (КЧР) составил $9,3 \pm 5,3$ (в общей сложности за весь период было диагностировано 3 рецидива).

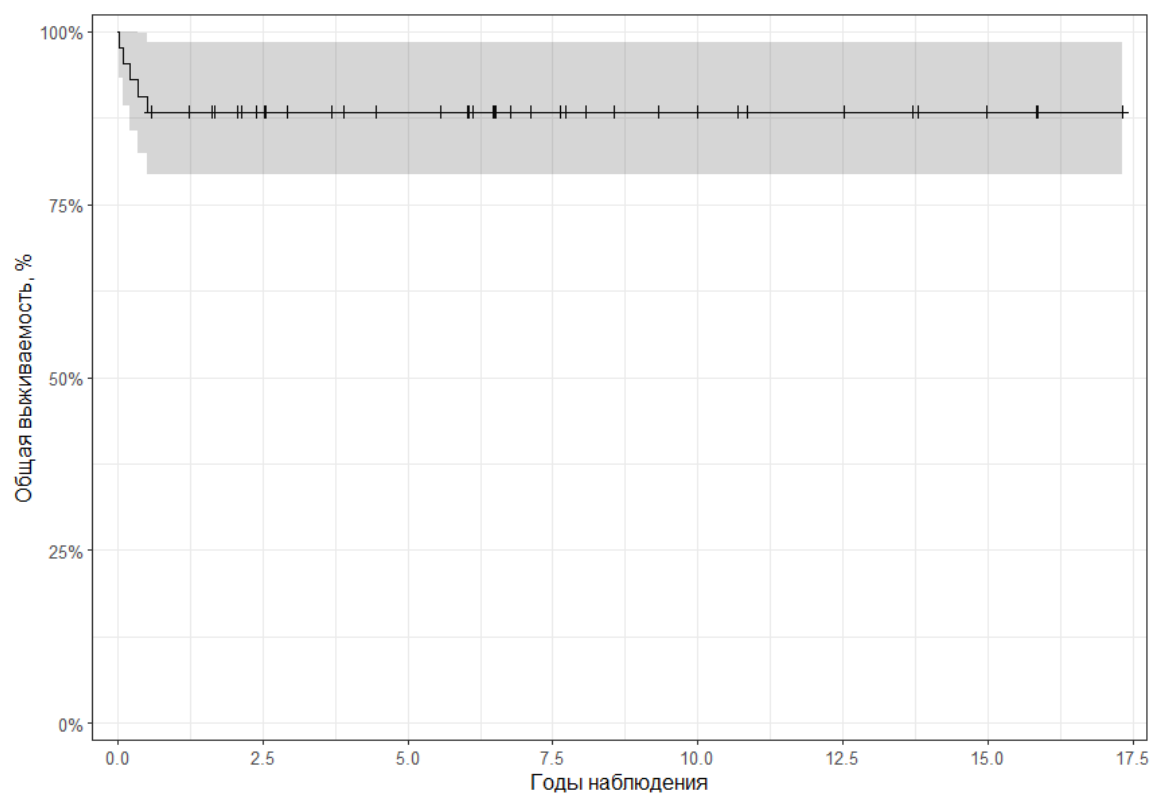


Рисунок 2 – Общая выживаемость CBF-положительных пациентов

Показано наличие тенденции между БСВ и типом CBF-ассоциированных цитогенетических aberrаций (рис. 3).

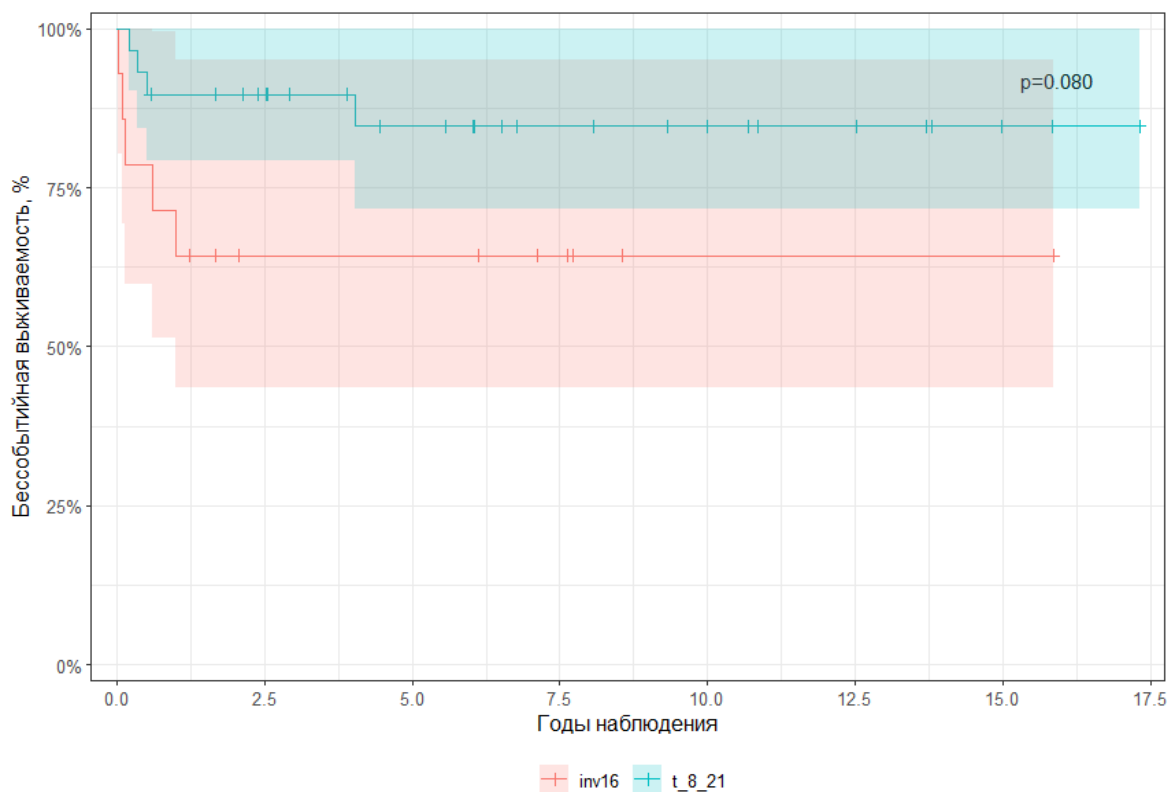


Рисунок 3 – Бессобытийная выживаемость от типа CBF-ассоциированных цитогенетических изменений

Заключение. Таким образом, группа пациентов детского возраста с CBF-ОМЛ является достаточно однородной в отношении дополнительных цитогенетических нарушений, генных мутационных изменений, показателей выживаемости и частоты развития рецидивов. Показано, что $t(8:21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1$ детектируется

в 65,9% случаев CBF-позитивных ОМЛ и ассоциирована с потерей половой хромосомы ($p=0.04$). Проведенное исследование подтвердило, что группа CBF-ОМЛ характеризуется низким риском в отношении прогноза заболевания: 5-летняя ОВ составляет 0.884 ± 0.0489 , ОБС -- 0.779 ± 0.0662 , КЧР -- $-9,3 \pm 5,3$. В исследуемой группе отмечается достаточно высокая частота встречаемости мутаций в гене KIT -- 18,9% случаев. Примечательно, что у 2 из 3 пациентов с рецидивами заболевания были выявлены мутации в гене KIT. Однако достоверно значимых прогностических факторов, влияющих на исход заболевания, выявлено не было, что может быть связано с небольшим количеством пациентов, включенных в исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баровская Ю.А. Современные аспекты диагностики и лечения острого миелоидного лейкоза у детей / Ю.А. Баровская // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 48–54.
2. Zwaan, CM. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia / CM. Zwaan, et al // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 27. – P. 2949–2962.
3. Melhem Solh. Core-binding factor acute myeloid leukemia: Heterogeneity, monitoring, and therapy / Melhem Solh et al // American journal of hematology. – 2014 – Vol. 89, iss. 12 – P. 1121–1131.
4. Borthakur, G. Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm / G. Borthakur, H. Kantarjian // Blood Cancer J. – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. –114.
5. Klein, K. Clinical Impact of Additional Cytogenetic Aberrations, cKIT and RAS Mutations, and Treatment Elements in Pediatric t(8;21)-AML: Results From an International Retrospective Study by the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group / K. Klein, G. Kaspers, CJ. Harrison, et al. // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 36. – P. 4247–4258.

ФОРМЫ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ТРАВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В НАТУРАЛЬНОЙ КОСМЕТИКЕ

FORMS OF MEDICINAL HERBS EXTRACTS FOR USE IN NATURAL COSMETICS

Е. В. Веремко, К. А. Бойко

Е. V. Veremko, K. A. Boiko

ЗАО «Струнные технологии», г. Минск, Республика Беларусь

e.veremko@unitsky.com

Unitsky String Technologies Inc., Minsk, Republic of Belarus

В статье описаны основные формы экстрактов лекарственных трав и их использование в натуральной косметике. На примере иссопа лекарственного, календулы лекарственной и Melissa лекарственной показана взаимосвязь способа получения экстракта, содержания в нём биологически активных веществ и применения полученного экстракта в натуральных косметических средствах.

The article describes the main forms of medicinal herbal extracts and their use in natural cosmetics. Using the example of hyssop officinalis, calendula officinalis, and melissa officinalis the relationship between the method of obtaining the extract, the content of biologically active substances in it and the use of the resulting extract in natural cosmetics is shown.

Ключевые слова: лекарственные травы, экстракция, биологические активные вещества, натуральные косметические средства.

Keywords: medicinal herbs, extraction, biological active substances, natural cosmetics.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-320-323>

Спрос на натуральную косметику растёт с каждым годом. Это обусловлено общей тенденцией на экологичность, которая всё глубже проникает во все сферы общества. При производстве таких косметических средств особый интерес представляют натуральные и растительные компоненты, которые улучшают потребительские свойства продукции, оказывают оздоравливающее действие на организм человека и не наносят вред окружающей среде. В числе таких компонентов можно выделить экстракты растений – это вытяжки биологически активных веществ из растительного сырья при помощи растворителей посредством процесса экстракции. Традиционными процессами экстрагирования являются дистилляция (отгонка летучих компонентов с парами экстрагента), перколяция (пропускание экстрагента через сырьё) и мацерация (настаивание сырья в экстрагенте), а самыми распространёнными формами экстрактов, с учётом природы используемого экстрагента, являются водные, спиртовые и масляные [1].

При выборе способа экстракции, а также типа растворителя важно учитывать свойства растительного сырья, из которого получают экстракт. Ассортимент растений, применяемых для производства экстрактов, а также их биохимический состав очень разнообразный. Наибольший интерес с точки зрения использования экстрактов в натуральной косметике представляют экстракты лекарственных трав. В составе лекарственных растений содержатся разнообразные биологически активные вещества, которые оказывают на организм человека характерное фармакологическое действие. Основными группами таких веществ являются эфирные и жирные масла, витамины, органические кислоты, дубильные вещества, ферменты, полисахариды, сапонины, флавоноиды, каротиноиды, кумарины, терпены. Поскольку состав растений достаточно сложный, и в них присутствует сразу несколько групп биологически активных веществ, то важно выделять действующее вещество – это биологически активное вещество, которое проявляет наибольшую физиологическую активность. Содержание действующих веществ в различных органах растений отличается, что необходимо учитывать при сборе и подготовке сырья для экстракции. Кроме того, важно иметь представление с какой целью и в каком косметическом средстве будет применяться полученный экстракт. Исходя из этого происходит подбор растворителя и метода экстракции. Рационально в натуральных косметических средствах использовать такие формы экстрактов лекарственных трав, в которых растворитель не только участвует в процессе экстракции, но и выполняет вспомогательную функцию в составе косметических продуктов [2].

На примере иссопа лекарственного (*Hyssopus officinalis* L.), календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.) и Melissa лекарственной (*Melissa officinalis* L.) покажем взаимосвязь способа получения экстракта, содержания в нём биологически активных веществ и применения полученного экстракта в натуральных косметических средствах.

1. Водный экстракт иссопа лекарственного.



Рисунок 1 – Иссоп лекарственный

Иссоп лекарственный (Рис.1) является ценным сырьём для получения экстракта и использования его в составе натуральных косметических средств, так как содержит большое количество биологически активных веществ: флавоноиды (апигенин, лютеолин, кверцетин), органические кислоты (хлорогеновая, протокатеховая, феруловая, сиреневая, ванилиновая, кумаровая, гентизиновая, п-гидроксibenзойная, розмариновая, кофейная), дубильные вещества, смолы и сапонины. Однако основную ценность представляет эфирное масло (пинен, камфен, борнеол, туйон, цинеол), которое в максимальном количестве содержится в соцветиях и стеблях иссопа лекарственного. Для экстракции применяется метод паровой дистилляции, где в качестве растворителя выступает вода, при нагревании образующая пар, который извлекает из растительного сырья ценные летучие соединения [1]. Применение данного метода помогает достичь максимального извлечения эфирного масла из сырья, сохранив при этом его биохимический состав и качество. Образующийся в результате паровой дистилляции гидролат иссопа лекарственного содержит около 0,03–0,1% эфирного масла, обладает антибактериальными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, что находит широкое применение в косметологии [3]. Благодаря тому, что в данном методе получения экстракта в качестве растворителя выступает вода, полученный гидролат без ограничений может активно использоваться в различных видах косметических продуктов.

Основными группами косметических средств, в которых целесообразно применение водного экстракта иссопа лекарственного, являются:

1. Средства для ухода за кожей лица и тела. Антиоксидантные свойства экстракта иссопа помогают уменьшить первые признаки старения кожи, а увлажняющие свойства проявляются в поддержании её мягкой и эластичной.

2. Средства для ухода за волосами. Экстракт иссопа лекарственного снижает раздражение кожи головы, способствует устранению и профилактике перхоти, укрепляет и придаёт блеск волосам. В средствах, содержащих поверхностно-активные вещества, экстракт иссопа лекарственного значительно смягчает их воздействие на волосы и кожу головы [3].

3. Средства для ухода за полостью рта. Обладая противовоспалительными и ранозаживляющими свойствами экстракт иссопа лекарственного эффективно снижает воспаления слизистой оболочки полости рта и оказывает вяжущее воздействие.

Таким образом, водный экстракт иссопа лекарственного имеет широкое применение в косметических продуктах и подходит для ухода за любым типом кожи, волос и полости рта.

2. Спиртовой экстракт календулы лекарственной.



Рисунок 2 – Календула лекарственная

Для получения экстракта календулы лекарственной, который будет использоваться в натуральных косметических средствах, основной интерес представляют соцветия растения (Рис.2), поскольку они содержат большое количество биологически активных веществ: каротиноиды (лютеин, зеаксантин, бета-каротин, ликопин), сапонины (календулозиды А, В, С, D), флавоноиды (рутин, кверцетин, кемпферол, изорамнетин), эфирное масло (терпены, кислородсодержащие производные), слизи, кумарины [4]. Большинство данных веществ растворимо в спиртах, поэтому для максимального извлечения действующих веществ в качестве экстрагента целесообразно применять этанол, который можно использовать в косметических средствах, а оптимальный способ экстракции – перколяция. Такой способ предусматривает прохождение непрерывного потока экстрагента через слой сырья [1].

С учётом растворимости биологически активных веществ в спирте, полученный экстракт календулы лекарственной включает каротиноиды (лютеин, зеаксантин), которые обладают антиоксидантными свойствами, защищают кожу и волосы от ультрафиолетового излучения; сапонины (календулозиды А, В, С, D) – оказывают ранозаживляющее действие; флавоноиды (рутин, кверцетин, изокверцитрин) – проявляют противовоспалительные свойства; эфирное масло (альфа-пинен, бета-пинен, камфен, мирцен, лимонен) – стимулирует кровообращение. Благодаря синергии свойств этих веществ экстракт календулы лекарственной обеспечивает общее антибактериальное, регенерирующее и успокаивающее действие.

Дополнительное влияние на свойства косметических продуктов, в которых применяется спиртовой экстракт календулы лекарственной, оказывает этанол. Он положительно влияет на стабилизацию косметических средств, обеспечивает вспомогательный консервирующий эффект, способствует улучшению абсорбции питательных и растворению водонерастворимых веществ. Однако количество спирта в косметических продуктах необходимо строго контролировать, чтобы не получить обратный эффект.

Применение спиртового экстракта календулы лекарственной рекомендовано в следующих типах косметических продуктов:

1. Средства для ухода за кожей лица и тела. Лечебные свойства календулы лекарственной проявляются в устранении, профилактике акне и других воспалительных заболеваний, а присутствие в экстракте этилового спирта способствует уменьшению размера пор и приданию коже гладкости.

2. Средства для ухода за волосами. Обладая антибактериальными свойствами экстракт календулы лекарственной помогает избавиться от перхоти и зуда кожи головы, а содержащиеся в экстракте антиоксиданты обеспечивают защиту волос от ультрафиолетового излучения.

3. Средства для бритья. Экстракт календулы лекарственной помогает уменьшить раздражение кожи, вызванное бритьём, а также способствует заживлению мелких порезов и ссадин, которые могут возникнуть во время бритья.

Исходя из представленных данных можно сделать вывод о том, что экстракт календулы лекарственной оказывает дополнительный фармакологический эффект во многих видах косметических средств, а выступающий в роли растворителя этанол положительно влияет на качество продукта.

3. Масляный экстракт мелиссы лекарственной.



Рисунок 3 – Мелисса лекарственная

Основными биологически активными веществами, которые можно выделить из Melissa лекарственной, являются эфирное масло (цитраль, гераниол, лимонен, линалоол), фенольные кислоты (розмариновая кислота, кофейная кислота, хлорогеновая кислота), флавоноиды (лютеолин, апигенин, кверцетин, рутин, кемпферол), терпены (урсоловая кислота, олеаноловая кислота, бетулиновая кислота), дубильные вещества, сапонины. Фармакологический эффект, которым обладает Melissa лекарственная (Рис.3), достигается благодаря содержащимся в ней жирорастворимым компонентам, в значительном количестве сконцентрированным в листьях и требующим специального метода извлечения – экстракции масляным растворителем [1]. В зависимости от экстрагируемого сырья и с учётом дальнейшего применения полученного масляного экстракта в качестве жировой фазы, в роли растворителя могут выступать различные масла (оливковое, подсолнечное, миндальное, жожоба и др.). Конечным продуктом процесса экстракции является смесь масляного растворителя и эфирных масел (цитраль, гераниол, лимонен, линалоол), фенольных кислот (розмариновая кислота, кофейная кислота, хлорогеновая кислота), липофильных флавоноидов (лютеолин, апигенин), терпенов (урсоловая кислота, олеаноловая кислота), которая обладает антиоксидантными, противовоспалительными, успокаивающими и регенерирующими свойствами. Наличие растительных масел в натуральных косметических продуктах способствует улучшению внешнего вида и здоровья кожи, обеспечивая увлажнение, питание и защиту.

Косметические средства, в которых возможно использование масляного экстракта Melissa лекарственной:

1. Средства для ухода за кожей лица и тела. В составе уходовых средств масляный экстракт Melissa бережно заботится о коже, успокаивая и увлажняя её, способствует улучшению текстуры кожи и уменьшению проявления первых признаков старения.

2. Средства для ухода за волосами. Добавление масляного экстракта Melissa в продукты для волос придаёт им блеск, гладкость, эластичность, способствует снижению ломкости и выпадения.

3. Средства для массажа. Косметические средства на основе масляных экстрактов улучшают кровообращение, помогают расслабить мышцы и снять напряжение во время массажа.

Благодаря значительному содержанию биологически активных веществ масляный экстракт Melissa лекарственной обладает восстанавливающими, антифлогистическими, защитными свойствами и является ценным ингредиентом для различных косметических средств.

Таким образом, исследование способов получения водного экстракта иссопа лекарственного, спиртового экстракта календулы лекарственной и масляного экстракта Melissa лекарственной показало, что выбор метода экстракции влияет на содержание биологически активных веществ в экстракте. Это, в свою очередь, определяет область применения экстракта в натуральных косметических средствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокуров, С.С. Современные методы экстрагирования лекарственного растительного сырья (обзор) / С.С. Белокуров, И.А. Наркевич, Е.В. Флисюк, И.Е. Каухова, М.В. Ароян // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, №6. – С. 48–53.
2. Евсеева, С.Б. Экстракты растительного сырья как компоненты косметических и наружных лекарственных средств: ассортимент продукции, особенности получения (обзор) / С.Б. Евсеева, Б.Б. Сысуев // Фармация и фармакология. – 2016. – №3. – С. 4–36.
3. Бурцева, Е.В. Изучение химического состава и биологического действия гидролата *Hyssopus officinalis* / Е.В. Бурцева, Е.В. Кулдыркаева, И.С. Мехоношина, Л.А. Тимашева, О.А. Пехова, А.М. Кацев // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – №3. – С. 25–34.
4. Афанасьева, П.А. Комплексное фармакогностическое исследование календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.): автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / П.А. Афанасьева; Сам. гос. мед. ун-т. – Самара, 2017. – С. 26–34.
5. Еремеева, Е.Н. Melissa лекарственная (*Melissa officinalis* L.) как источник биологически активных веществ / Е.Н. Еремеева, Е.Л. Маланкина, Е.Л. Комарова // Сборник трудов третьей научно-практической конференции аспирантов и молодых учёных «Молодые учёные и фармация XXI века». – 2015. – С. 254–258.

IN SILICO СВОЙСТВА РЕСВЕРАТРОЛА И КУРКУМИНА IN SILICO PROPERTIES OF RESVERATROL AND CURCUMIN

***М. В. Махакей¹, Н. В. Стату¹, С. Н. Шахаб^{1,2},
А. А. Августинович¹, Л. Н. Филиппович^{1,2}***

М. Makhakhei¹, М. Statsi¹, S. Shahab^{1,2}, A. Auhustsinovich¹, L. Filippovich^{1,2}

¹ Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
marinka_17.10@mail.ru

² Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

¹ *Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus,*

¹ *International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

² *Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk-, Republic of Belarus*

Проведено квантово-химическое моделирование природных биологически активных веществ: ресвератрола и куркумина. Рассчитана их антиоксидантная активность - ширина запрещенной зоны, энергии граничных орбиталей HOMO и LUMO. Изучены фармакокинетические свойства структур с помощью интернет ресурсов: Molinspiration и Swiss Dock. Установлено, что данные соединения могут быть перспективными для создания на их основе лекарственных субстанций.

Quantum chemical modelling of natural biologically active substances: resveratrol and curcumin have been carried out. Their antioxidant activity - the band gap, the energies of the frontier orbitals HOMO and LUMO were calculated. The pharmacokinetic properties of the structures were studied using the Internet resources: Molinspiration and Swiss Dock. These compounds may be promising as the creation of medicinal substances based on them has been established.

Ключевые слова: ресвератрол, куркумин, метод B3LYP, Molinspiration, SwissADME.

Keywords: resveratrol, curcumin, B3LYP method, Molinspiration, SwissADME.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-324-327>

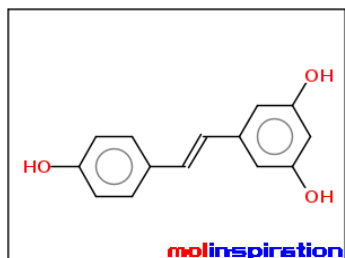
В последнее время значительно возрос интерес к скринингу соединений природного происхождения. Куркумин – естественный полифенол, получаемый из корня растения Куркума Лонга, использовался на протяжении веков в традиционной медицине Китая и Индии для лечения ран, инфекций и других проблем кожи. Куркумин обладает широким спектром фармакологически полезных свойств, таких как антиоксидантные, противоопухолевые, антимутагенные, противовирусные, противогрибковые и противовоспалительные свойства [1]. Ресвератрол представляет собой растительный токсин – природный фитоалексин, который выделяют некоторые растения во время стресса. Это вещество производится растениями в ответ на любые повреждения. Среди многочисленных позитивных эффектов ресвератрола – нормализация клеточного обмена и усиление транспорта кислорода, регуляция жирового обмена в печени, укрепление сосудистой стенки и снижение ее проницаемости, улучшение реологических показателей крови, противоаллергическое, кардиопротекторное, противовоспалительное, противораковое и сосудорасширяющее действие.

Наиважнейшим указателем для оценки молекулы в качестве лекарственного вещества является соответствие правилам Липински. Это правило важно учитывать при создании лекарств, когда фармакологически активный препарат поэтапно оптимизируется для повышения активности и селективности соединения, а также для обеспечения поддержания физико-химических свойств, присущих соединениям, подчиняющимся правилу Липински [2].



[Molinspiration property engine](#) v2021.10

[miLogP](#) 2.99
[TPSA](#) 60.68
[natoms](#) 17
[MW](#) 228.25
[nON](#) 3
[nOHNH](#) 3
[nviolations](#) 0
[nrotb](#) 2
[volume](#) 206.92



[Molinspiration bioactivity score](#) v2021.03

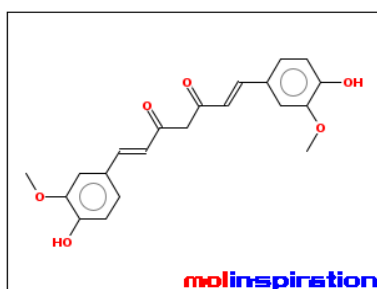
GPCR ligand -0.20
 Ion channel modulator 0.02
 Kinase inhibitor -0.20
 Nuclear receptor ligand 0.01
 Protease inhibitor -0.41
 Enzyme inhibitor 0.02

[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

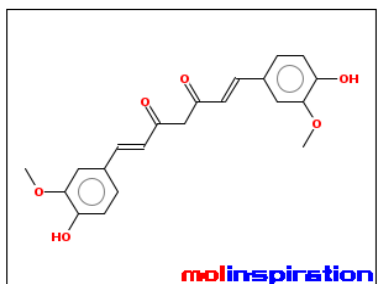
Рисунок 1 – Биологическая характеристика ресвератрола в интернет-ресурсе Molinspiration

Коэффициент распределения октанол-вода равен 2,99, отношение поляризованной площади поверхности молекулы к общей площади поверхности молекулы 60,68, молекулярная масса ресвератрола 228,25, 3 акцептора водородной связи, 3 донора водородной связи, 2 нетерминальных вращающихся связи и нет отклонений. Молекула ресвератрола имеет среднюю активность.



[Molinspiration property engine](#) v2021.10

[miLogP](#) 2.30
[TPSA](#) 93.07
[natoms](#) 27
[MW](#) 368.38
[nON](#) 6
[nOHNH](#) 2
[nviolations](#) 0
[nrotb](#) 8
[volume](#) 332.18



[Molinspiration bioactivity score](#) v2021.03

GPCR ligand -0.06
 Ion channel modulator -0.20
 Kinase inhibitor -0.26
 Nuclear receptor ligand 0.12
 Protease inhibitor -0.14
 Enzyme inhibitor 0.08

[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

Рисунок 2 – Биологическая характеристика куркумина в интернет-ресурсе Molinspiration

Коэффициент распределения октанол-вода равен 2,30, отношение поляризованной площади поверхности молекулы к общей площади поверхности молекулы 93,07, молекулярная масса ресвератрола 368,38, 6 акцепторов водородной связи, 2 донора водородной связи, 8 нетерминальных вращающихся связей и нет отклонений. Молекула куркумина имеет среднюю активность.

Для оценки фармакокинетики и схожести с лекарственными веществами использован функционал бесплатного веб-инструмента SwissADME.

Как видно из анализа молекула ресвератрола (рис. 3) не ингибирует CYP2C19, CYP2D6, что обозначает, что ресвератрол не мешает работе ферментов – монооксигеназ и нормально метаболизируется. Ресвератрол является ингибитором цитохромов CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 – меньше дозировка для достижения токсического эффекта. Имеется одно отклонение по количеству атомов, имеющих sp³ гибридизацию.

Молекула куркумина (рис. 4) так же не ингибирует CYP2C19, CYP2D6, следовательно куркумин не мешает работе ферментов – монооксигеназ и нормально метаболизируется. Куркумин является ингибитором цитохромов CYP2C9, CYP3A4. Имеется одно отклонение по количеству атомов, имеющих sp³ гибридизацию.

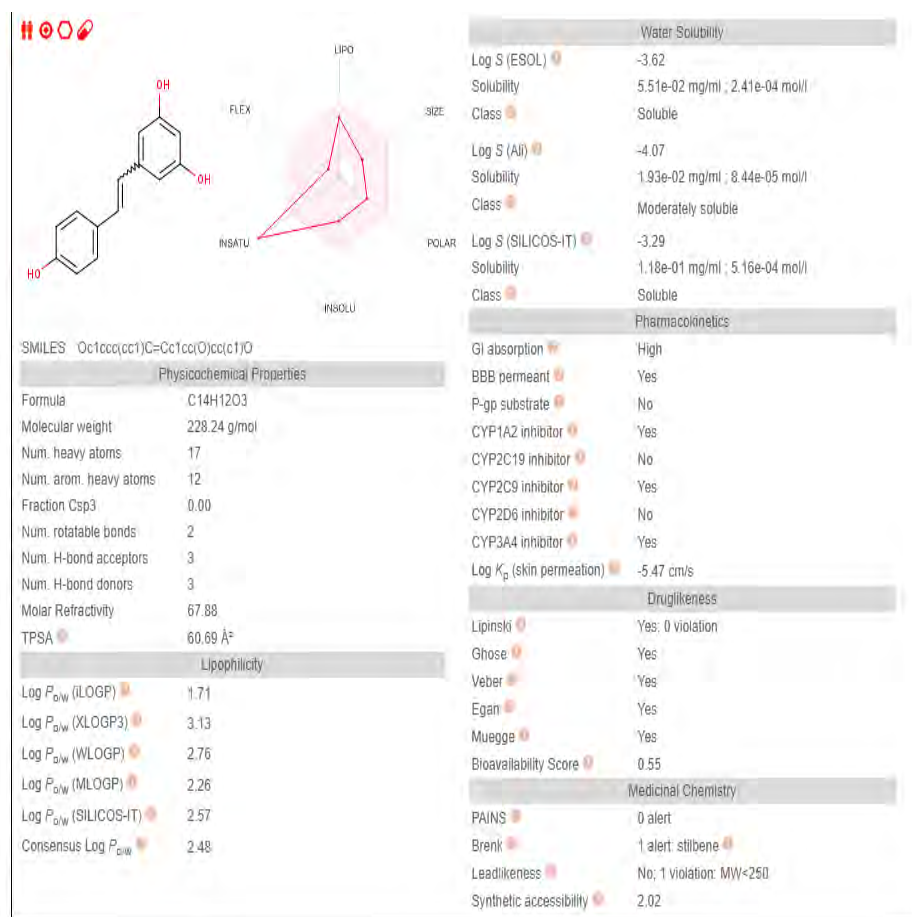


Рисунок 3 – Фармакокинетические свойства ресвератрола в интернет-ресурсе Swiss Dock

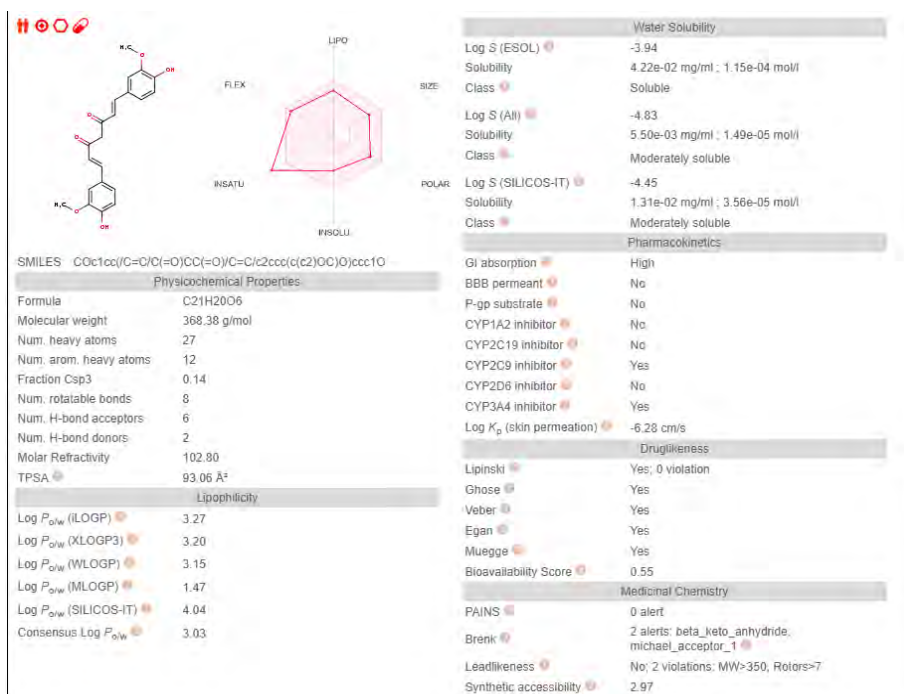


Рисунок 4 – Фармакокинетические свойства куркумина в интернет-ресурсе Swiss Dock

Молекулы ресвератрола и куркумина оптимизированы и визуализированы с использованием пакета программ Chem 3D и GaussView 6.0. Энергии связей полученных комплексов рассчитаны в програмном обеспечении Gaussian 09W при использовании метода B3LYP, исходя из разности $E_{\text{цмо}} - E_{\text{нмо}}$ [3].

Энергия НОМО непосредственно связана с потенциалом ионизации (I), а энергия LUMO связана с сродством электронов (A). «Твёрдость» (η) соответствует ширине запрещенной зоны между НОМО и LUMO. Молекула с небольшим значением ширины запрещенной зоны обладает высокой химической реактивностью, низкой кинетической стабильностью и является «мягкой» молекулой, а «твёрдая» молекула имеет большое значение запрещенной зоны [4].

Таблица 1

Электрические свойства ресвератрола и куркумина методом B3LYP/3-21G

B3LYP/3-21G	Ресвератрол	Куркумин
E_{LUMO} , eV	-0,055	-0,087
$E_{\text{НОМО}}$, eV	-0,183	-0,201
E_g , eV	0,128	0,114
I, eV	0,183	0,201
A, eV	0,055	0,087
η , eV	0,155	0,157
χ , eV	0,21	0,244
μ , eV	-0,119	-0,144
ω , eV	0,045	0,065
S, eV	6,45	6,36

Исходя из значений энергии НОМО и LUMO (табл. 1), можно рассчитать электрические свойства ресвератрола, полученные методом B3LYP/3-21G:

$E_{\text{LUMO}} = -0,055$ eV, $E_{\text{НОМО}} = -0,183$ eV, ширина запрещенной зоны $E_g = 0,128$ eV. Потенциал ионизации $I = 0,183$ eV; сродство к электрону $A = 0,055$ eV; твёрдость $\eta = 0,155$ eV; электроотрицательность $\chi = 0,21$ eV; электронный химический потенциал $\mu = -0,119$ eV; электрофильность $\omega = 0,045$ eV; мягкость $S = 6,45$ eV.

Исходя из значений энергии НОМО и LUMO (табл. 1), можно рассчитать электрические свойства куркумина, полученные методом B3LYP/3-21G:

$E_{\text{LUMO}} = -0,087$ eV, $E_{\text{НОМО}} = -0,201$ eV, ширина запрещенной зоны $E_g = 0,114$ eV. Потенциал ионизации $I = 0,201$ eV; сродство к электрону $A = 0,087$ eV; твёрдость $\eta = 0,157$ eV; электроотрицательность $\chi = 0,244$ eV; электронный химический потенциал $\mu = -0,144$ eV; электрофильность $\omega = 0,065$ eV; мягкость $S = 6,36$ eV.

Значения полной энергии молекул куркумина и ресвератрола, полученные неэмпирическим методом B3LYP/3-21G, -1248.9952553 и -757.4462667, соответственно. Данные соединения соответствуют всем пунктам правила Липински, следовательно они могут быть использованы для дальнейших исследований и создания лекарственных субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Махахей, М. В. Пленки на основе поливинилового спирта и куркумина / М. В. Махахей, Л. Н. Филиппович, Ж. В. Игнатович, С. Н. Шахаб, Л. Ф. Подобед, Е. П. Лобанова // Сахаровские чтения 2022 года: экологические проблемы XXI века : материалы 22-й Международной научной конференции, 19–20 мая 2022 г., г. Минск, Республика Беларусь : в 2 ч. / Междунар. гос. экол. ин-т им. А. Д. Сахарова Бел. гос. ун-та; редкол. : А. Н. Батян [и др.] ; под ред. д-ра ф.-м. н., проф. С. А. Маскевича, к. т. н., доцента М. Г. Герменчук. – Минск : ИВЦ Минфина, 2022. – Т. 1. – 279 с.
2. Oprea, T. I. Is there a difference between leads and drugs? A historical perspective / T. I Oprea. [et al.] // J of Chemical Information and Modeling. – 2001. – Vol. 41, № 5. – P. 1308–1315.
3. Shahab, S. DFT investigation of atazanavir as potential inhibitor for 2019-nCoV coronavirus M protease/ S. Shahab, M. Sheikhi, R. Alnajjar, S. A. Saud, M. Khancheuski, A. Strogova // Journal of Molecular Structure –2021. – V. 1228. – P. 339-350.
4. Chen, W. Structure, electronic properties, and radical scavenging mechanisms of daidzein, genistein, formononetin, and biochanin A: A density functional study / W. Chen // Journal of Molecular Structure THEOCHEM. – 2014. – Vol. 16. – P. 177- 85.

ПРИМЕНЕНИЕ НАТУРАЛЬНОГО СЫРЬЯ В МОЮЩИХ СРЕДСТВАХ

THE USE OF NATURAL RAW MATERIALS IN DETERGENTS

Т. Г. Третьякова, П. А. Буглак, Н. С. Зыль
T. G. Tratsiakova, P. A. Buglak, N. S. Zyl

ЗАО «Струнные технологии», г. Минск, Республика Беларусь
t.tretyakova@unitsky.com
Unitsky String Technologies Inc., Minsk, Republic of Belarus

Рассмотрена возможность использования растительного сырья для изготовления моющих средств. Представлены результаты эксперимента по изготовлению лабораторного образца моющего средства из солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.).

The possibility of using plant raw materials for the production of detergents is considered. The results of an experiment on the production of a laboratory sample of detergent from licorice are presented.

Ключевые слова: экологическое производство, биопроизводство, биокосметика, моющие средства, солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.).

Keywords: ecological production, bioproduction, biocosmetics, detergents, licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.).

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-328-330>

Развитие химии моющих соединений отражает эволюцию человеческого подхода к гигиене и уборке. В древности использовали натуральную щёлочь, золу для мытья и очистки одежды. Первое упоминание об изготовлении мыльного раствора было найдено на шумерских табличках в древнем Вавилоне, датируемое приблизительно 2500 год до н. э. Это моющее средство изготавливали при помощи кипячения из смеси золы, козлиного жира, и воды. Первое промышленное синтетическое моющее средство, изобретённое немецким химиком Фрицом Понтером, появилось в 1916 году. С этого момента производство синтетических моющих средств (СМС) существенно развилось как по объёму, так и по перечню соединений.

В настоящее время существует растущий интерес к натуральным моющим средствам. Потребители все более озабочены воздействием химических веществ на окружающую среду и здоровье. Многие компании начали разрабатывать и производить моющие средства на основе натуральных ингредиентов, использовать натуральные отдушки и экстракты, включать в состав биоразлагаемые компоненты.

Приоритетным направлением развития последних десятилетий для всех стран мира являются экологичные системы и технологии, создание биосферных экосистем для проживания человека, развитие экологически ориентированного промышленного производства [1].

Таким образом, химия моющих соединений прошла путь от естественных ингредиентов к синтетическим соединениям и сейчас снова движется в направлении натуральных и экологически чистых продуктов, отвечая на растущий спрос потребителей на более безопасные и устойчивые к окружающей среде альтернативы.

Во многих странах ведутся научные работы для замены СМС, составы которых представляют собой сложные смеси различных веществ, на природные компоненты. Синтетические моющие препараты изготавливаются из продуктов переработки парафинов, нефти и газов. Многие СМС содержат в своём составе опасные для окружающей среды и человека компоненты, которые могут вызывать раздражение кожи рук и лица. Основные ингредиенты, входящие в состав СМС имеют низкую скорость разложения, вследствие чего загрязняют окружающую природную среду, вызывают гибель растительных и животных организмов. В следствии этого приоритетным направлением в данной сфере является замена синтетических моющих средств на натуральное мыло и составы природного происхождения.

Можно выделить следующие преимущества натуральных моющих средств:

- 1. Безопасность:** Натуральные моющие средства безопасны для здоровья и окружающей среды;
- 2. Отсутствие вредных химикатов:** Они не содержат агрессивных химических веществ, что делает их более мягкими для кожи и дыхательных путей;
- 3. Эффективность:** Натуральные ингредиенты при правильном подборе соотношения ПАВов могут иметь эффективность, аналогичную искусственным или дополнять их;
- 4. Подходят для чувствительной кожи:** Идеальны для людей с чувствительной кожей, астмой или аллергиями, а также для людей, поддерживающих современные экологические тренды;
- 5. Экономичность и устойчивость:** При масштабировании производства себестоимость натуральных моющих средств может быть существенно ниже за счёт простоты производства;
- 6. Простота технологии и универсальность.** Технология получения натуральных моющих средств, основанная на биопроизводстве основного сырья, проще существующих химических технологий. Подходят

для реализации проектов замкнутых экосистем для длительного проживания человека, в том числе таких, как ЭкоКосмоДом.

Эту функцию могут выполнить растения, содержащие в своих корнях или растительной массе сапонины. Такими растениями являются: Лакрица, или Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.), Мыльнянка лекарственная (*Saponaria officinalis* L.), Колючелистник железистый (*Acanthophyllum glandulosum* Bunge ex Boiss) и многие другие. Своё название «сапонины» получили от латинского *sapo* – мыло. Сапонины представляют собой сложные безазотистые органические соединения из гликозидов растительного происхождения, которые обладают поверхностно-активными свойствами. «Мыльный корень» - так часто называют сырьё из корней подобных растений. При взбалтывании растворов этих экстрактов образуется густая стойкая пена.

В данной статье рассматривается солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L. - солодковый корень, лакрица) – многолетнее травянистое растение семейства бобовых, т.к. возможности применения её очень велики. Данное растение славится полезными свойствами с древних времён. Упоминание солодкового корня встречается в тибетских рецептах, в китайской медицине, в рецептах Авиценны. Своими целебными свойствами корень обязан входящей в его состав глицирризиновой кислоте (около 23 %), которая является тритерпеновым сапонином. При гидролизе данный сапонин распадается на глицирретиновую кислоту и две молекулы глюкуроновой кислоты, которая придаёт корням приторно-сладкий вкус [2].

Солодка голая содержит также целый ряд лечебных биологически активных соединений и кроме тритерпеновых сапонинов это ещё и флавоноиды, эфирные масла и другие биологически активные вещества [3].

Существует огромное количество патентов (более 10 000) по применению солодки. Её включают в препараты для лечения самых различных видов заболеваний.

В косметологии экстракт корней солодки рекомендуется использовать в моющих средствах, продукции против морщин, для омоложения, очистки и осветления кожи, а также для стимуляции роста волос, их лечения и др. Положительным моментом применения лакрицы в шампунях является её способность очищать кожу головы и волосы, не пересушивая их.

Солодка полезна также для фитомелиорации засоленных почв. Почву обогащают биологическим азотом клубеньковые бактерии, которые селятся на корнях солодки, что является большим преимуществом при выращивании этого растения.

Большое количество протеина (до 12 %) содержит надземная часть солодки, достигающая 1,5-метровой высоты. Она является питательной кормовой добавкой для сельскохозяйственных животных [4]. На второй год после посадки с 1 га солодки можно собрать 6 тонн надземной биомассы, а на третий год – около 15 тонн. Кроме протеина, лакрица богата на содержание белка, который в два раза превышает его количество в люцерне. Это делает растение питательным и ценным кормом (в сухом виде) для крупного и мелкого рогатого скота.

Корень лакрицы, как правило, получают на третий или четвёртый год, урожай сухой корневой массы при этом может составлять около 6–8 т/га [5].

Данные факты говорят о высоких преимуществах выбора такой ценной и многоцелевой растительной культуры в качестве объекта настоящего исследования и основного ингредиента разрабатываемого моющего средства.

Экспериментальная часть/ Для приготовления моющего средства, из корней солодки голой готовили отвар, который центрифугировали, загущали и ароматизировали также при помощи натуральных ингредиентов.

Так как изготавливаемые моющие средства – полностью натуральные, то срок хранения при температуре $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$ в образцах составил один месяц. Исходя из того, что современные производители гарантируют хранение косметических продуктов в открытом виде не более одного месяца, то необходимый результат эксперимента был достигнут. Так как средство является полностью натуральным, а значит, и скоропортящимся, в дальнейшем необходимо предусмотреть его вакуумную упаковку и стерилизацию тары, а также исследовать другие комбинации эфирных масел или растений.

На рисунке 1 показана пена, полученная при смешивании экстракта солодки голой и воды.

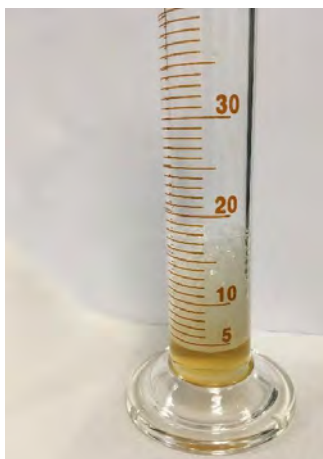


Рисунок 1 – Растительное моющее средство, экстракт солодки голой с водой

На рисунке 2 показано натуральное моющее средство из солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), упакованное в косметическую тару.



Рисунок 2 – Растительное моющее средство, экстракт солодки голой с водой и другими натуральными ингредиентами

В результате испытаний данное растительное моющее средство показало хорошие моющие свойства, мягкое действие на кожу рук. В дальнейших исследованиях планируется оптимизировать технологию производства, повысить выход экстракта до 95% от теоретически возможного, а также проработать схему дальнейшего использования образующегося растительного жмыха.

Исходя из приведённых данных можно сделать следующие выводы:

В целом, культивирование солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) является многовекторным направлением, т.к. её корни могут использоваться для изготовления лекарств и моющих средств, а надземная часть – как корм для животных, также выращивание солодки помогает восстанавливать засоленные земли, что помогает в борьбе с опустыниванием и деградацией земли.

В ходе исследования из корней солодки голой получено жидкое моющее средство, которое может быть использовано как жидкое мыло, гель для душа или шампунь (3 в 1), который оказывает благоприятное влияние на кожу благодаря содержанию глицирризиновой кислоты, благотворные свойства которой на кожные покровы человека подтверждены множеством исследований и патентов.

Использование натуральных компонентов для изготовления моющих средств – экологичное и перспективное направление в косметологии и производстве бытовой химии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юницкий А. Э. Особенности проектирования жилого космического кластера «ЭкоКосмоДом»–миссия, цели, назначение //Сборник материалов II международной научно-технической конференции «Беззакетная индустриализация ближнего космоса: проблемы, идеи, проекты». – ООО «Астроинженерные технологии», 2019. – №. II. – С. 51-57.
2. Солодка голая (солодка гладкая, лакриил, лакричник) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://cnshb.ru/AKDIL/0054/base/RS/000128.SHTM/>. – Дата доступа: 11.05.2023.
3. Живчикова, Р.И. Интродукция мыльнянки лекарственной *Saponaria officinalis* L. в Приморском крае / Р.И. Живчикова, А.И. Живчиков // Вестник ДВО РАН. – 2017. – № 3. – С. 15–21.
4. Исмаилов, И. Этот многоликий скифский корень [Электронный ресурс] / И. Исмаилов. – Режим доступа: <https://orient.tm/ru/post/27080/etot-mnogolikij-skifskij-koren>. – Дата доступа: 15.05.2023.
5. Иллюстрированный определитель растений Средней России: [в 3 т.] / И.А. Губанов [и др.]. – М.: Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. исслед. – 2004. – Т. 3. – С. 112.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯТОРОВ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ИХ МЕТАБОЛИЗМА

FEATURES OF THE APPLICATION OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM REGULATORS IN THE CORRECTION OF DISORDERS OF THEIR METABOLISM

**A. A. Киселёва¹, А. Д. Жудрик¹, М. А. Клячэк¹, В. О. Лемешевский^{1,2,3}, К. С. Остренко³
H. A. Kisialiova¹, A. D. Zhudryk¹, M. A. Klachok¹, V. A. Lemiasheuskii^{1,2,3}, K. S. Ostrenko³**

¹Химический факультет Белорусского государственного университета,
ул. Ленинградская, 14, 22005 Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

³Всероссийский НИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФИЦ животноводства –
ВИЖ им. ак. Л. К. Эрнста, пос. Институт,
249013 Боровск, Российская Федерация
anna-kis0906@mail.ru

¹Faculty of Chemistry Belarusian State University, 22005 Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

³All-Russian research Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition of animals – branch of the Federal
Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L. K. Ernst, 2
49013 Borovsk, Russian Federation

Костная ткань относится к метаболически активной структуре организма. Остеопороз и другие нарушения фосфорно-кальциевого обмена составляют значительную долю в структуре современной патологии, влияющих на здоровье человека. Показаны основные механизмы фосфорно-кальциевого обмена при различных нарушениях и методы их коррекции. Описаны особенности физиологического и клинического применения лекарственных соединений обмен кальция и фосфора, а также их роль в профилактике и лечении различных нарушений, связанных с дисбалансом данных макроэлементов. Установлено, что условие стабильного содержания кальция и фосфора в организме является существенным для надлежащего функционирования как отдельных органов и систем, так и организма в целом.

Bone tissue is a metabolically active structure of the body. Osteoporosis and other disorders of phosphorus-calcium metabolism make up a significant proportion of the structure of modern pathology that affects human health. The basic mechanisms of phosphorus-calcium metabolism in various disorders and methods for their correction are shown. The features of the physiological and clinical use of medicinal compounds in calcium and phosphorus metabolism are described, as well as their role in the prevention and treatment of various disorders associated with an imbalance of these macro elements. It has been established that the condition of stable calcium and phosphorus content in the body is essential for the proper functioning of both individual organs and systems and the body as a whole.

Ключевые слова: кальций, фосфор, минеральный обмен, гормональные препараты, бисфосфонаты, витамин D.

Keywords: calcium, phosphorus, mineral metabolism, hormonal drugs, bisphosphonates, vitamin D.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-331-334>

Минеральный обмен – значимая составляющая метаболизма человека. Патологические, травматические и возрастные изменения, которые вносят свои коррективы в минеральный обмен, влекут за собой прием лекарственных средств, которые обеспечивают регулирование необходимых количеств природных веществ. Среди таких веществ значимое внимание уделено эстрогенам и прогестагенам.

Эстрогены играют важную роль в процессах роста скелета и костного гомеостаза как у женщин, так и у мужчин. Они непосредственно участвуют в формировании скелета, контролируют достижение пика костной массы и скорость ее дальнейшего снижения и поддерживают минеральный гомеостаз.

Использование препаратов женских половых гормонов для лечения и профилактики остеопороза один из наиболее распространенных методов воздействия на этот патологический процесс. Для заместительной гормонотерапии используют природные эстрогены, поскольку они переносятся лучше синтетических и вызывают меньше побочных эффектов.

В комплексе с эстрогенами используют природные или синтетические прогестагены. Они обладают способностью стимулировать рецепторы прогестерона в костной ткани, что приводит к укреплению костей и снижению риска переломов. В клинической практике используются такие прогестагены, как *тиболон* и *ливиал*.

Для регуляции выработки эстрогенов используются СМЭР (селективные модуляторы эстрогенных рецепторов) – вещества негормональной природы, являющиеся агонистами эстрогенных рецепторов в отношении таких мишеней, как костная ткань и уровень липидов (через стимуляцию печеночных рецепторов липидов низкой плотности эстрогеновым рецептором). Одним из первых таких веществ был нестероидный «антиэстроген» – *тамоксифен*. В дальнейшем были разработаны СМЭР второго поколения: *ралоксифен*, *лазофоксифен*, *базедоксифен* [1].

Следующий класс лекарственных средств, непосредственно связанный с регулированием уровня кальция и фосфора в костях и биологических жидкостях человека – бисфосфонаты – синтетические производные фосфоновых кислот, характеризуются заменой атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода ($P-C-P$), обладают антирезорбтивными свойствами и экстенсивно применяются в современном мире в качестве антибластомных препаратов, подавляющих метастатическую резорбцию, а также в лечении остеопороза.

Механизм действия бисфосфонатов можно представить следующим образом. Происходит физико-химическое связывание с гидроксипатитом как ведущим неорганическим компонентом костной ткани на резорбтивной поверхности. Оказывает прямое действие на остеокласты, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции их апоптоза и, как следствие, к подавлению костной резорбции. В настоящее время существует несколько поколений бисфосфонатов: первое поколение (*этидронат*, *клодронат*, *тилудронат*), второе поколение (*памидронат*, *алендронат*), третье поколение (*ибандронат*, *ризедронат*, *золедронат*).

Кальцитонин – полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, вырабатывающийся преимущественно парафолликулярными клетками щитовидной железы. Основные эффекты *кальцитонина* – гипокальциемический и гипофосфатемический; они реализуются за счет угнетения дифференцировки и активности остеокластов и, как следствие, замедления костной резорбции. Будучи полипептидом, *кальцитонин* при обычном приеме *per os* разрушается, поэтому должен вводиться парентерально (подкожно или внутримышечно) или в виде назального аэрозоля [1].

Различные соединения кальция проявляют разную растворимость и всасываемость в организме, что влечет за собой всевозможные вариации клиренса этого макроэлемента. Назначая определенный лекарственный препарат, врач заблаговременно оценивает не только количественные показатели действующих веществ, но также и индивидуальные потребности пациента, вплоть до органолептических характеристик.

Как правило, среднее потребление кальция с пищей составляет 600-800 мг в сутки, поэтому для достижения профилактического эффекта необходимо добавлять кальций в виде его солей.

Монотерапия кальцием характеризуется более слабыми клиническими возможностями в профилактике и комплексной терапии остеопороза, чем в комбинации с витамином D, поэтому для потенцирования клинического эффекта и улучшения всасывания соли кальция целесообразно сочетать с препаратами витамина D.

Хлорид кальция хорошо растворим в воде и, следовательно, легко всасывается, $1/5-1/3$ часть перорально введенного препарата всасывается в тонком кишечнике. Этот процесс зависит от присутствия витамина D, уровня pH (хоть $CaCl_2$ и считается сильным электролитом, в сильнощелочной среде возможно образование гидроксила кальция), особенностей диеты и наличия факторов, способных связывать Ca^{2+} . Абсорбция Ca^{2+} возрастает при его дефиците. В плазме крови около 45 % находится в комплексе с белками. Около 20 % выводится почками, остальное количество (80 %) удаляется с содержимым кишечника. Из числа биосовместимых низкотемпературных фосфатов кальция наибольший интерес представляет *кальциевый фосфат дигидрат (ДКФД)* $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$.

ДКФД наиболее растворим из биосовместимых фосфатов кальция. При 60-100 °C *ДКФД* постепенно превращается в $CaHPO_4$ (*ДКФ*). $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ находят в области костной мозоли, в почечных камнях, зубном налете, холестериновых тромбах.

Предполагают, что *ДКФД* является промежуточным продуктом минерализации костного матрикса, а также, что он ответственен за развитие кариеса. В физиологических растворах (с нейтральным значением величины pH) *ДКФД* является метастабильной фазой по отношению к другим *ортофосфатам* кальция: $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ (при pH = 6-7), $Ca_9(HPO_4)(PO_4)_5OH$ (при pH > 7).

Примесь Mg^{2+} ингибирует формирование гидроксилапатита из *ДКФД* (или *ДКФ*). *Дикальциевые фосфаты* очень быстро резорбируются *in vivo*, и растущая костная ткань не успевает заполнять образующиеся полости. Поэтому эти соединения не находят самостоятельного применения как заменители костной ткани, а используются как компоненты кальцийфосфатных цементных смесей, зубных паст, пищевых добавок.

К числу биосовместимых соединений помимо *ДКФД* также относится и метастабильный *октакальциевый фосфат (ОКФ)* $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ (октакальций дигидро гексафосфат пентагидрат), который часто образуется как промежуточный продукт при получении термодинамически более устойчивых фаз (например, гидроксилапатита) в узкой области нейтральных значений pH при температуре около 40 °C по реакции гидролиза или осаждения.

ОКФ имеет важное биологическое значение, поскольку это кинетически стабильный компонент зубных и мочевых камней. Считается, что октакальциевый фосфат наряду с *аморфным фосфатом кальция* является прекурсором (предшественником) при формировании костного апатита.

Аморфный фосфат кальция (АФК) $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – еще одна фаза, помимо ОКФ часто предшествующая образованию гидроксипатита в водной среде в широкой области произведения начальных концентраций.

Состав АФК (х/у) зависит от условий осаждения: сообщается о получении аморфного фосфата кальция с $n(\text{Ca})/n(\text{P}) = 1,18$ (при $\text{pH} = 6,6$), $1,53$ (при $\text{pH} = 11,7$) и даже $2,5$. АФК также является биосовместимым высококоррозорируемым материалом. Долгое время ошибочно полагали, что именно АФК, а не нанокристаллический гидроксипатит, является основной неорганической составляющей кости.

Подавляющее число работ посвящено исследованию гидролиза *трикальцевого фосфата (ТКФ)* $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Стехиометрия *трикальцевого фосфата* соответствует стехиометрии *кальцийдефицитного гидроксипатита* ($\text{Ca/P} = 1,5$). Можно провести превращение ТКФ в гидроксипатит без введения в систему дополнительного количества щелочи. В общем случае, реакция взаимодействия *трикальцевого фосфата* с водой зависит от значения pH [2].

Основным представителем лекарственных средств, стимулирующих образование костной ткани, является *фторид натрия* (NaF). Он индуцирует остеогенез путем стимуляции остеобластов. В процессе минерализации ионы фторида замещают гидроксильные ионы в кристаллах гидроксипатита с образованием плохо растворимого *фторопатита* ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{F}$), более устойчивого к действию остеокластов, что ведет к росту костной ткани.

Общим недостатком фторидов являются довольно узкое “терапевтическое окно” и большие колебания биодоступности препаратов у отдельных пациентов. Для того, чтобы избежать потенциального остеогенного эффекта и развития остеомалиции на фоне лечения фторидами, их необходимо сочетать с препаратами кальция.

Из лекарственных средств, стимулирующих костеобразование, в настоящее время наибольшего внимания заслуживает *паратиреоидный гормон (ПТГ)* и его аналоги. Как известно, в больших дозах ПТГ оказывает катаболическое действие на костную ткань, что подтверждается массивной ее деструкцией при первичном гиперпаратиреозе. Однако в малых дозах при прерывистом режиме лечения ПТГ оказывает анаболический эффект. В настоящее время получены данные о положительном влиянии на кость 3-х фармацевтических препаратов на основе паратиреоидного гормона: ПТГ 1-34 (*терипаратид*), ПТГ 1-84, аналога ПТГ-подобного пептида (*семипаратид*) [3].

Анаболические стероиды могут стимулировать костеобразование, увеличивая активность остеобластов. Они также способствуют улучшению синтеза коллагена, который является основным компонентом костной ткани.

Регулирование количеств кальция и фосфора в крови может быть результатом косвенного влияния напрямую не коррелирующих биологически активных веществ. Например, витамин D – жирорастворимый витамин, существующий в двух формах: витамин D₂ (*эргокальциферол*) и витамин D₃ (*колекальциферол*).

Поскольку витамин D в физиологических концентрациях позволяет в определенной степени компенсировать только гиповитаминоз D, но не влияет на другие витамин D-зависимые механизмы. Для лечения остеопороза все шире используют активные (или гормональные) формы витамина D (*кальцитриол* и *альфакальцидол*), механизм действия которых обусловлены влиянием не только на обмен кальция, но и на функциональную активность остеобластов, что стимулирует костеобразование.

Альфакальцидол – химический предшественник *кальцитриола*, который в организме человека быстро трансформируется в печени и костях. *Альфакальцидол* может иметь определенные преимущества перед *кальцитриолом*, в первую очередь в плане снижения частоты побочных явлений (гиперкальциемии и гиперкальциурии). Это связывают с особенностями метаболизма *альфакальцидола*, который в отличие от *кальцитриола* является модифицированной формой лекарственного средства, превращаемого в биосредах в результате метаболических процессов в само лекарственное средство.

Стронция ранелат – первый препарат для лечения остеопороза, способствующий формированию костной ткани и одновременно предотвращающий ее резорбцию, тем самым поддерживающий физиологическое ремоделирование кости.

Органическая часть соединения обеспечивает лучшие характеристики фармакокинетики и переносимости лекарственного препарата. В связи с высокой полярностью соединения отмечают низкую степень всасывания, распределения в тканях и связывания ранеловой кислоты с белками плазмы крови. *Стронция ранелат* увеличивает костеобразование за счет размножения предшественников остеобластов и синтеза коллагена; уменьшает резорбцию костной ткани за счет уменьшения дифференциации остеокластов и снижения их резорбтивной активности.

Мультикомплексные препараты – эра новых взглядов на применение, усвоение и фармакологический эффект лекарственного препарата. Создание мультикомплексов различных лекарственных препаратов и биологически активных добавок представляет собой не только актуальную задачу для передовых фармацевтических производств, но и подталкивает потенциальных покупателей отказаться от тонн упаковок «лекарств» дома, заменяя их одной универсальной «таблеткой против всех болезней». Комплексные препараты прекрасно сочетают в себе активные и стабилизированные действующие начала и комфорт приема у пациента.

Определенное место в лечении и профилактике остеопороза занимает препарат оссеин-гидроксипатит (*остеогенон*). Предполагается, что средство обладает двойной активностью: оказывает анаболический эффект на костную ткань за счет активации остеобластов и антирезорбтивное действие, ингибируя активность остеокластов.

В состав оссеина входят коллаген и неколлагеновые пептиды и белки, часть из которых обладает биологической активностью β -трансформирующего фактора роста, инсулиноподобного фактора роста I и II и остеокальцина, которые обладают способностью стимулировать образование костной ткани. Первый этап в ликвидации дефектов костей заключается в создании органической матрицы кости (остеоида). β -трансформирующий фактор роста стимулирует активность остеобластов, повышает их количество, способствует выработке коллагена,

а также ингибирует образование предшественников остеокластов. Инсулиноподобные факторы роста I и II стимулируют синтез коллагена и остеокальцина. Остеокальцин способствует кристаллизации костной ткани путем связывания кальция. Коллаген обеспечивает формирование костной матрицы.

Кальций содержится в препарате в виде гидроксиапатита (в соотношении с фосфором 1,67:1), что способствует более полному его всасыванию из ЖКТ. Ингибирует выработку паратгормона и предотвращает гормонально обусловленную резорбцию костной ткани. Замедленное высвобождение кальция из гидроксиапатита определяет отсутствие пика гиперкальциемии.

Фосфор, участвующий в кристаллизации гидроксиапатита, способствует фиксации кальция в кости и тормозит его выведение почками [3].

Опираясь на различные источники литературы, были изучены и описаны основные механизмы фосфорно-кальциевого обмена, включая роль кальция и фосфора. Проанализированы механизмы действия влияния лекарственных соединений на фосфорно-кальциевый обмен, а также их роль в профилактике и лечении различных нарушений, связанных с дисбалансом данных макроэлементов.

Проведенные исследования, позволили получить обширные данные о роли соединений кальция и фосфора в регуляции фосфорно-кальциевого обмена в организме. Установлено, что условие стабильного содержания кальция и фосфора в организме является существенным для надлежащего функционирования многих органов и систем организма, в том числе костной ткани, зубов и сердечно-сосудистой системы.

Лекарственные препараты, содержащие кальций и фосфор, могут применяться для лечения и профилактики таких заболеваний, как остеопороз, рахит, гиперфосфатемия и гипокальциемия. Благодаря своему действию, они восстанавливают баланс кальция и фосфора и способствуют укреплению костной ткани.

Таким образом, лекарственные средства на основе соединений кальция и фосфора являются важными регуляторами фосфорно-кальциевого обмена и эффективными соединениями для лечения и профилактики некоторых заболеваний, связанных с нарушениями этого обмена.

Количество исследований и публикаций в области фармакотерапии нарушений метаболизма кальция и фосфора, регуляции фосфорно-кальциевого обмена велико, и продолжает расти с каждым днем, что подтверждает и отмечает актуальность проблемы. Дальнейшие исследования в области разработки и оптимизации лекарств на основе соединений кальция и фосфора являются перспективным направлением для фармацевтической химии.

Современные исследования направлены на изучение перспектив применения генной терапии в лечении нарушений фосфорно-кальциевого обмена, и, возможно, в недалеком будущем это станет возможным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шепелькевич, А. П. Остеопороз: диагностика, профилактика, лечение: учеб.-метод. пособие / А. П. Шепелькевич; Белорус. гос. мед. ун-т, 1-я каф. внутр. болезней. – Мн. : БГМУ, 2007. – 28 с.
2. Вересов, А. Г. Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция / А. Г. Вересов, В. И. Путляев, Ю. Д. Третьяков // Российский химический журнал. – 2004. – Т. 48, № 4. – С. 52-64.
3. Остеопороз / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ МЕЖДУ БЕЛКОМ ID 6VPZ И ПЕРСПЕКТИВНЫМ ЛИГАНДОМ $C_{31}H_{32}N_4O_6$ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-1

MOLECULAR DOCKING BETWEEN PROTEIN ID 6VPZ AND PROMISING LIGAND CHINO₆ FOR THE TREATMENT OF HIV-1

A. A. Kashaeva¹, С. Н. Шахаб^{1,2,3}, Е. А. Дикусар²

A. Kashaeva¹, S. Shahab^{1,2,3}, E. A. Dikusa²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
akashaeva28112001@gmail.com

²Государственное научное учреждение «Институт физико-органической химии НАН Беларуси»

³Государственное научное учреждение «Институт химии новых материалов НАН Беларуси»

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

²The State Scientific Institution "Institute of Physical and Organic Chemistry
of the National Academy of Sciences of Belarus"

³State Scientific Institution "Institute of Chemistry of New Materials
of the National Academy of Sciences of Belarus"

В статье рассматривается использование молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$ в качестве лиганда, способного образовывать водородные связи с белком ВИЧ 1 типа ID 6VPZ. Успешное взаимодействие молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$ с белком ID 6VPZ открывает перспективы для последующих исследований и разработки новых методов в лечении ВИЧ-1.

The article discusses the use of $C_{31}H_{32}N_4O_6$ molecules as a ligand capable of forming hydrogen bonds with the HIV type 1 protein ID 6VPZ. The successful interaction of $C_{31}H_{32}N_4O_6$ molecules with the ID 6VPZ protein opens up prospects for research and development of new methods in the future of HIV-1

Ключевые слова: молекулярный докинг, молекулярная механика, полуэмпирический метод PM6, антиоксидант, ВИЧ-1.

Keywords: molecular docking, molecular mechanics, semi-empirical method PM6, antioxidant, HIV-1.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-334-337>

ВИЧ-1 (вирус иммунодефицита человека типа 1) считается одной из наиболее серьезных и глобальных проблем здравоохранения. *ВИЧ-1* атакует CD4+ лимфоциты, что приводит к постепенному угнетению иммунной системы человека. Без своевременного лечения ВИЧ может прогрессировать до своей терминальной стадии - СПИДа (синдрома приобретенного иммунодефицита), когда организм становится уязвимым для любых инфекций и неинфекционных опухолевых заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на конец 2020 года около 37,7 миллионов людей живут с ВИЧ-инфекцией по всему миру.

Несмотря на успехи в лечении и профилактике, поиск эффективных лекарств и вакцин остается важной задачей для медицинского сообщества.

Цель исследования: с помощью докинга оценить возможность использования молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$ в качестве лиганда для белка ВИЧ-1 ID 6VPZ.

Результаты исследования. Общая энергия комплекса лиганд-рецептор: -113.056 kcal/mol. Ширина запрещенной зоны 0.278eV – молекула является сильным антиоксидантом.

Объектом исследования является кристаллическая структура белка ВИЧ-1 ID 6VPZ и молекула $C_{31}H_{32}N_4O_6$.

Методы исследования. Для расчетов использован персональный компьютер с процессором IntelCorei7 8550U (3,6 GHz CPU) с оперативной системой Windows 10. Химическая структура белка ID 6VPZ взята из базы 3D структур белков: <https://www.rcsb.org/> с разрешением 2.10 Å. Выбранная модель очищена от низкомолекулярных соединений, включенных в структуру белка, а также оптимизирована методом молекулярной механики Amber 94. Для этого использована программа UCSF Chimera 2.15 (Рисунок 1).

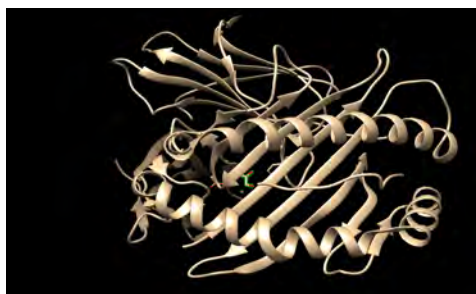


Рисунок 1 – Неочищенный белок 6VPZ. Места присоединения низкомолекулярных соединений – активные центры связывания

Для оценочной оптимизации лиганда применен метод MM2 программного пакета Chem Office Professional 2018 [1]. Полная оптимизация низкомолекулярной структуры произведена в Gaussian 09W с помощью полуэмпирического метода PM6 (Рисунок 1).

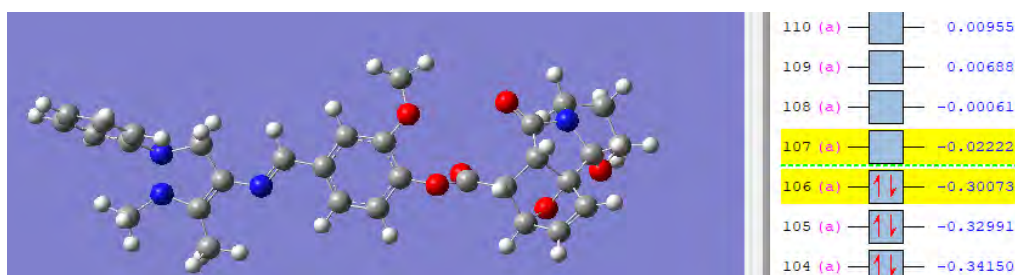


Рисунок 2 – (а) Оптимизированная молекула $C_{31}H_{32}N_4O_6$.
(b) Ното(106) и Лото(107) орбитали молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$

Выявлена ширина запрещённой зоны молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$, которая составила 0.278eV, что свидетельствует о том, что данная молекула является сильным оксидантом. В результате проведения молекулярного докинга получен комплекс белка с низкомолекулярным соединением (Рисунок 4).

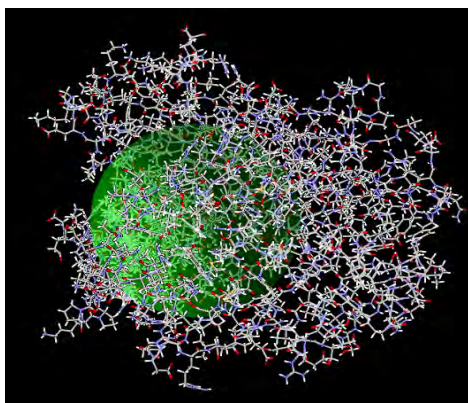


Рисунок 4 – Комплекс, полученный между низкомолекулярным соединением и белком ID 6VPZ. Зеленым цветом показывает активный центр комплекса

Значение Score -10.3 свидетельствует, что возможно образование термодинамически стабильного комплекса. Для визуализации водородных связей, электростатических и стерических взаимодействий в комплексе лиганд-белок использован программный пакет Molegro Molecular Viewer 2.5 (Рисунок 5) [2].

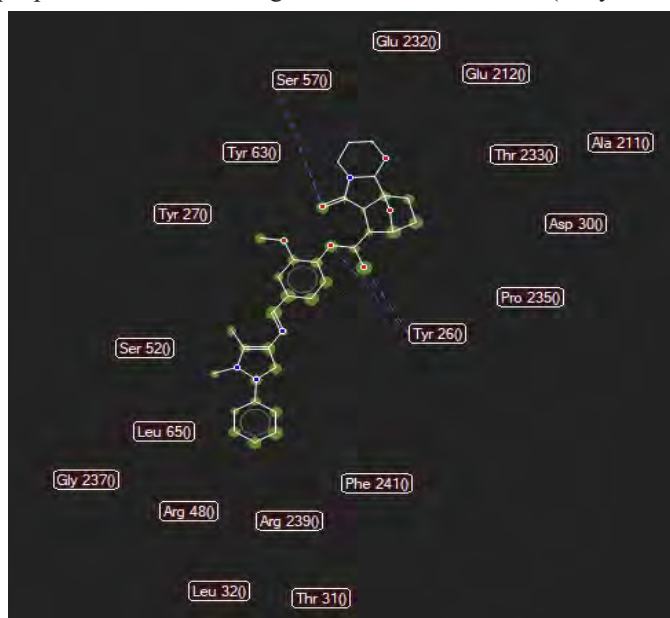


Рисунок 5 – Водородные связи, образованные в результате докинга.

Общая энергия комплекса лиганд-рецептор: -113.056 kcal/mol, что подтверждает стабильность комплекса. Для оценки фармакокинетики использован интернет ресурс SwissADME (Рисунок 6).

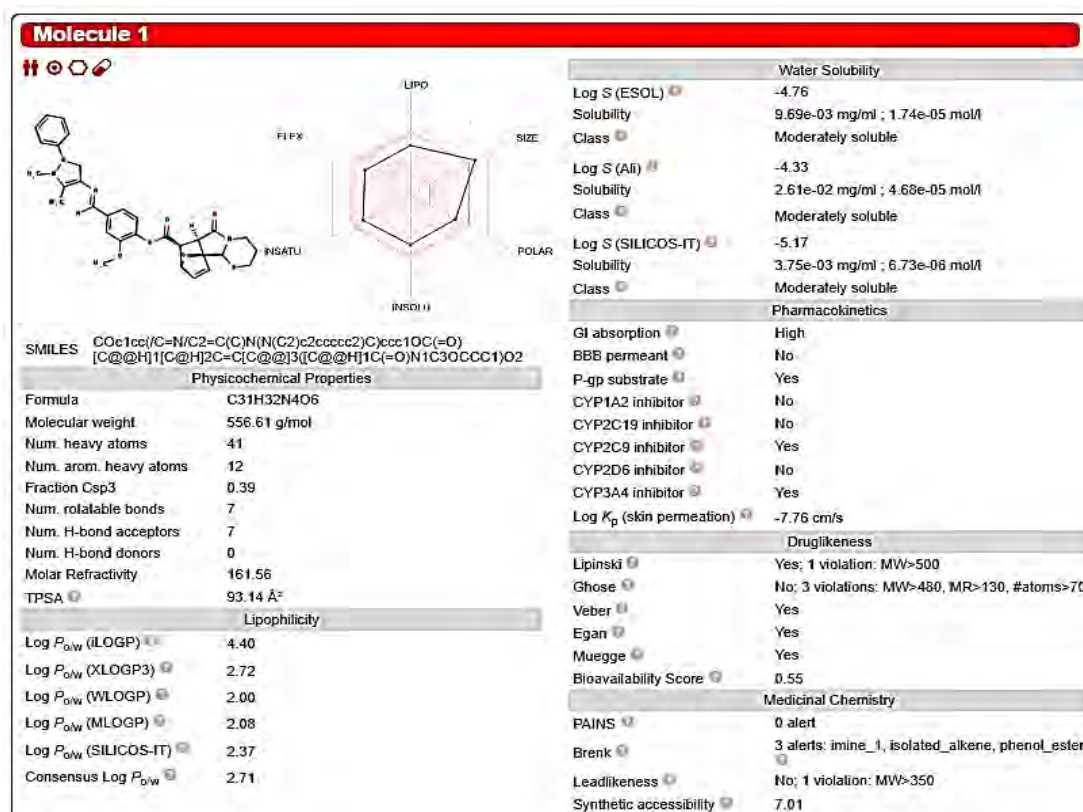


Рисунок 6 – Анализ молекулы C₃₁H₃₂N₄O₆ с помощью SwissADME

Данные из SwissADME свидетельствуют о том, что исследуемая молекула не нарушает правило Липински, умеренно растворима и хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Таким образом, нами проведена оценка связывания молекулы C₃₁H₃₂N₄O₆ с белком ID 6VPZ. Исходя из полученных данных данную молекулу можно использовать как лекарственное соединение в лечении ВИЧ-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shahab, S. Interaction between new synthesized derivative of (E, E)-azomethines and BN (6,6-7) nanotube for medical applications: Geometry optimization, molecular structure, spectroscopic (NMR, UV/Vis, excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO investigations / S. Shahab [et al] // Journal of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1. – No. 1146. – P. 881–888.
2. Shahab, S. DFT investigation of atazanavir as potential inhibitor for 2019-nCoV coronavirus M protease. J of Molec Str. 2021; V. 1228. – C. 339–350.

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНА НА ФУНКЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

INFLUENCE OF SELENIUM ON THE FUNCTION OF THE PANCREAS IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS

**Л. С. Кучкарова¹, И. И. Каримова¹, С. В. Петренко²,
Ю. В. Жильцова², Н. А. Эргашев³, Х. Ю. Қаяумов¹,
С. Х. Бердиёрова¹, Ж. С. Абдурахмонов¹, Ш. А. Тохирова¹**

**L. S. Kuchkarova¹, I. I. Karimova¹, S. V. Petrenko², Yu. V. Zhiltsova², N. A. Ergashev³,
Kh. Yu. Kayumov¹, S. Kh. Berdiyeva¹, Zh. S. Abdurakhmonov¹, Sh. A. Tokhirova¹**

¹Национальный университет Узбекистана, им. М. Улугбека Ташкент, Узбекистан
qayumovhasan642@gmail.com

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь

³Институт биофизики биохимии при Национальном университете Узбекистана, им. М. Улугбека,
Ташкент, Узбекистан

¹National University of Uzbekistan, named after Mirza Ulugbek Tashkent, Uzbekistan

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

³Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan, named after Mirzo Ulugbek

В опытах на белых беспородных крысах было обнаружено, что экспериментальный аутоиммунный тиреоидит вызывает увеличение уровня инсулина сыворотки крови и снижение активности панкреатической α -амилазы. Оказалось, что введение селена в средних дозах в течение трех месяцев приводит к нормализации аутоиммунного статуса щитовидной железы, уровня инсулина и внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Корректирующий эффект селена в высоких дозах на эти показатели проявлялся несколько слабее.

In experiments on white outbred rats, it was found that experimental autoimmune thyroiditis causes an increase in serum insulin levels and a decrease in the activity of pancreatic α -amylase. It turned out that the administration of selenium in medium doses for three months leads to normalization of the thyroid gland autoimmune status, insulin level and exocrine pancreatic function. The corrective effect of selenium in high doses on these indicators was somewhat weaker.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, инсулин, селенометионин, антитела к тиреопероксидазе, инсулин, глюкоза, панкреатическая α -амилаза.

Keywords: autoimmune thyroiditis, insulin, selenomethionine, antibodies to thyroid peroxidase, insulin, glucose, pancreatic α -amylase.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-338-341>

Заболевания щитовидной и поджелудочной желез, в том числе и аутоиммунные, в большинстве случаев являются результатом взаимодействия факторов окружающей среды и генетической предрасположенности. Показано, что этиогенез большинства аутоиммунных заболеваний генетически детерминирован, однако может модулироваться под влиянием факторов окружающей среды. Универсальными средовыми этиологическими факторами для этих заболеваний являются хроническая вирусная или бактериальная инфекция, физические и химические факторы экологической, профессиональной и геохимической природы, а также несбалансированное питание, в котором дефициту микроэлементов, в том числе и дефициту селена, отводится немаловажная роль [1, 2]. Эндокринные ткани весьма чувствительны к воздействию различных гуморальных факторов, таких как: гормоны, протеины, минеральные элементы, среди которых особое внимание привлекают цинк, железо, селен и другие. Дефицит этих микроэлементов ассоциирует с распространением ряда аутоиммунных заболеваний, среди которых наиболее распространенными являются аутоиммунный тиреоидит и сахарный диабет [2, 3].

В последние годы появился ряд целенаправленных исследований по взаимосвязи между селеном и некоторыми аутоиммунными патологиями [1, 4, 5]. Так, например, селен является важным микроэлементом, необходимым для физиологически значимых функций. Содержащая селен аминокислота селеноцистеин, присутствует по меньшей мере в 25 селенопротеинах человека, участвующих в широком спектре важных биологических функций, от регуляции концентрации активных форм кислорода до биосинтеза гормонов. Эти процессы также играют

центральную роль в предотвращении и регуляции клинического течения таких аутоиммунных заболеваний, как: ревматоидный артрит, синдром Шегрена, группу системных васкулитов, полимиозит [1, 4, 5]. Поэтому в последние годы появились целенаправленные исследования по взаимосвязи между селеном и аутоиммунными патологиями [3, 4, 5]. Как правило, адекватное питание по селену, а в некоторых случаях и дополнительное использование селена в составе биологических добавок улучшает состояние больного и снижает риск аутоиммунного заболевания [1, 4]. Исходя из этих наблюдений можно предположить, что патогенез эндокринных аутоиммунных заболеваний перекрывается и вполне возможно в коррекции различных аутоиммунных нарушений соединения селена могут оказывать однонаправленное воздействие, через общие для таких патологий метаболические пути.

Многогранные аспекты этого важного питательного элемента за последние несколько десятилетий привлекли во всем мире клинический и исследовательский интерес. Влияние селена было рассмотрено также с точки зрения его очевидных дозозависимых эффектов. Большие дозы оказывали хороший положительный эффект при дефиците селена в гемоциркуляции. Эти дозы, создавали большие преимущества для коррекции патологий у людей с дефицитом селена, но примененные для здоровых они могли вызвать специфические риски. Концентрация селена в сыворотке и в тканях снижается при воспалительных состояниях и может варьировать в зависимости от тяжести и продолжительности воспалительного процесса. В таких случаях эффект применения селена в качестве биологически активной добавки, считают полезным и рациональным [4, 5]. Однако, некоторые клинические наблюдения, касающиеся влияния потребления селена на функцию щитовидной железы не продемонстрировали четкой связи между экспрессией дейодиназы и их активностью, а также концентрацией селена в плазме. Считают, что только выраженный дефицит селена может повлиять на функцию щитовидной железы, а именно на синтез трийодтиронина [5].

Одной из наиболее распространенной среди аутоиммунных заболеваний является гипотиреоз Хашимото. Щитовидная железа начинает при этой болезни медленно разрушаться собственными лимфоцитами и последующие проявляющиеся симптомы часто связывают с другими заболеваниями. По этой причине болезнь Хашимото может оставаться невыявленной в течение длительного времени. В результате из-за медленного разрушения железы наблюдаются утомляемость, увеличение веса, повышенная чувствительность к холоду, депрессия, сухость кожи, мышечная слабость, боль, перенапряжение и другие симптомы заболевания, связанные с уменьшением концентрации тиреоидных гормонов в крови [4, 5]. Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции обмена веществ и энергии, функции нервной, сердечно-сосудистой и других физиологических процессов. Кроме того, тиреоидные гормоны могут влиять на другие эндокринные железы, в том числе и на поджелудочную железу [2]. Такая взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями эндокринных органов и послужила основой для того, чтобы предположить, что метаболические пути при заболеваниях щитовидной и поджелудочной желез перекрываются. Поэтому изучение функции поджелудочной железы на фоне аутоиммунного нарушения щитовидной железы при воздействии микронутриентов нам показалось небезынтересным.

Целью работы явилось исследование влияния селена на внутри- и внешнесекреторную функцию поджелудочной железы при аутоиммунном тиреоидите.

Материалы и методы. Исследования проводились на лабораторных белых крысах-самцах массой 180-200 г. Животных содержали в отдельных пластиковых клетках в чистом, светлом помещении с естественной вентиляцией и свето-темновым режимом на рационе вивария. В каждой клетке размером 50х30х28 см содержалось по пять крыс. Температура в помещении составляла 22-24°C, а относительная влажность воздуха - 40-60%. Доступ крыс к пище и воде был неограничен.

Животных делили на одну контрольную и три опытные группы. У крыс первой опытной группы вызывали экспериментальный аутоиммунный тиреоидит. Для это крысам трижды подкожно вводили смесь бычьего тиреоглобулина с адьювантом Фрейнда в объемном соотношении 1:1. Объем смеси, вводимый каждой крысе, составлял 0,1 мл, при этом доза тиреоглобулина составляла 100 мкг на крысу. При иммунизации крыс для первой инъекции был использован полный адьювант, для второй и третьей инъекций (2-й день и 7-й дни после первой инъекции соответственно) – неполный адьювант Фрейнда. Затем крысам в течение трех месяцев ежедневно интрагастрально вводили физиологический раствор, в объеме 0,5 мл.

Во второй опытной группе крысам интрагастрально на фоне аутоиммунного заболевания в течение трех месяцев ежедневно вводили селен перорально в составе селенометионина (в средней дозе (0,4 мкг/кг), а в третьей группе на фоне аутоиммунного тиреоидита интрагастрально вводили селен в высоких дозах (1,2 мг/кг). Во всех случаях объем раствора селенометионина не превышал 0,5 мл. Контрольную группу крыс обрабатывали в те же сроки и в том же объеме физиологическим раствором вместо растворов используемых препаратов.

Животных забивали декапитацией. Кровь при декапитации собирали в пробирки и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин с целью получения сыворотки для определения в ней содержания антител к тиреопероксидазе, и уровня инсулина и глюкозы.

Затем быстро вскрывали брюшную полость крыс, выделяли поджелудочную железу, взвешивали, заливали раствором Рингера, гомогенизировали в течение минуты тefлоновым пестиком при скорости 400 об/мин. Полученный гомогенат помещали в центрифужные пробирки и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин. Супернатант отсасывали для биохимических анализов. Все операции проводили на холоду.

Содержание глюкозы в сыворотке крови и активность α -амилазы в супернатанте поджелудочной железы были определены стандартной методикой на биохимическом анализаторе RT 1904C (Китай) с использованием реактивов фирмы Human diagnostic (Германия).

Титр антител к тиреопероксидазе и содержание инсулина в сыворотке крови определяли при помощи иммуноферментного анализатора Rayto RT-210 °C Microplate Reader также с применением реактивов фирмы Human (Германия).

Полученные результаты были обработаны с использованием t-критерия Стьюдента. Вычисляли среднюю арифметическую величину (М), среднюю ошибку средней (m) и показатель достоверности (Р). Отличия считались достоверными при вероятности более 95 ($P < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Наличие аутоиммунной патологии щитовидной железы определяли по уровню антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови, т. к. повышение антител к тиреопероксидазе является основным признаком наличия в организме аутоиммунной патологии щитовидной железы. Антитела к тиреоидной пероксидазе являются белковыми соединениями, действие которых направлено против ферментов, участвующих в формировании активной формы йода, необходимой для синтеза тиреоидных гормонов.

В контрольной группе животных уровень антител к тиреоидпероксидазе составил $20,1 \pm 1,7$ Ед/мл, а средний показатель титра антител к тиреопероксидазе у крыс с аутоиммунным тиреоидитом составил $70,5 \pm 6,8$ Ед/мл, т.е. уровень маркера аутоиммунного тиреоидита повысился в 3,5 раза. После введения селена в средних дозах уровень антител к тиреопероксидазе был $35,2 \pm 2,1$ Ед/мл ($P < 0,001$), а после интрагастрального введения гормона в высоких дозах - $38,4 \pm 2,3$ Ед/мл. Следовательно, как средняя, так и высокие дозы селена приводили к нормализации титра антител к тиреопероксидазе.

Содержание глюкозы в сыворотке крови при аутоиммунном тиреоидите было несколько повышенным. Уровень глюкозы у крыс контрольной группы составлял $4,5 \pm 0,2$ ммоль/л, а у крыс с аутоиммунным тиреоидитом $5,3 \pm 0,2$ ммоль/л ($< 0,001$).

Содержание инсулина при аутоиммунном тиреоидите у крыс, увеличивалось в 3,9 раза, составляя $1,54 \pm 0,15$ пг/мл в опыте против $0,39 \pm 0,15$ пг/мл в контроле. После введения селена в средних дозах крысам с аутоиммунным тиреоидитом уровень инсулина был равен $0,36 \pm 0,01$ пг/мл, а в высоких дозах - $0,28 \pm 0,03$ пг/мл. Следовательно, экспериментальный аутоиммунный тиреоидит приводит к увеличению содержания инсулина в сыворотке крови на фоне относительно постоянного уровня глюкозы, введение селена приводит к сглаживанию уровня гормона до контрольных величин.

Известно, что нарушение углеводного обмена имеет место и при патологии щитовидной железы и при заболевании поджелудочной железы и характеризуются сложными взаимовлияниями на ряд функциональных систем. Повышение уровня инсулина отмеченное при аутоиммунной патологии щитовидной железы, возможно, является адаптивной реакцией для компенсации углеводного обмена. Высокий уровень инсулина натощак на фоне некоторого повышения уровня глюкозы в крови у опытных крыс свидетельствует о вкладе аутоиммунной патологии щитовидной железы в состояние инсулинорезистентности, т.е. преддиабетическое состояние - являющейся неотъемлемым спутником сахарного диабета второго типа. Полученные данные наводят на мысль, о том, что при аутоиммунном тиреоидите, хотя уровень инсулина и увеличивается, однако, чувствительность в нему со стороны рецепторов несколько ослабевает, так как при таком высоком уровне инсулина гипогликемия у крыс с аутоиммунным тиреоидитом не была отмечена. Следовательно, аутоиммунный тиреоидит может способствовать развитию резистентности к инсулину. Полученные данные ассоциируют с сообщениями о значительно большей распространенности повышенного уровня инсулина натощак у пациентов с гипотиреоидитом Хашимото.

При исследовании внешнесекреторной функции поджелудочной железы на примере уровня активности α -амилазы, выявлено, что активность панкреатического фермента в контрольной группе составила $47,9 \pm 3,2$ Ед/л, а у крыс с аутоиммунным тиреоидитом $35,5 \pm 2,8$ Ед/л. т.е. аутоиммунный тиреоидит привел к снижению активности α -амилазы на 26%. Интрагастральное введение селена вызывало полное восстановление уровня активности панкреатической α -амилазы. Активность панкреатической α -амилазы была равна $45,1 \pm 4,2$ Ед/л при интрагастральном введении средней дозы селена и $30,9 \pm 2,2$ Ед/л при обработке животных высокими дозами микроэлемента.

Следовательно, как показывают полученные результаты, селен приводит не только к восстановлению уровня антител к тиреопероксидазе, но и к восстановлению инсулинрезистентности и внешнесекреторной функции поджелудочной железы, что проявлялось в приближении содержания инсулина и активности α -амилазы к контрольным величинам. Следует отметить, во всех показателях эффект интрагастрального хронического введения селена в средней дозе проявлялся более выражено, чем введение микроэлемента в высокой дозе.

Селен является жизненно необходимым микроэлементом, который физиологически действует через селенопротеины, участвующие в механизмах антиоксидантной защиты, метаболизме гормонов щитовидной железы и выполняющих иммунную функцию [1,5]. Помимо щитовидной железы, например селенопротеин Р, по-видимому, играет важную роль в профилактике и коррекции сахарного диабета 2 типа, увеличивая резистентность к инсулину, влияя на сигнальный каскад инсулина посредством различных биохимических механизмов. Недавние данные также свидетельствуют о том, что селенопротеины также влияют на биосинтез инсулина и секрецию инсулина. Кроме того, доказано, что сами тиреоидные гормоны имеют прямое и опосредованное влияние на внутри- и внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. Относительно того, приносит ли добавление селена пользу пациентам с аутоиммунным гипотиреозом, данные неоднозначны, хотя показано, что при гипертиреозе Грейвса селен оказывает связывающее влияние [5, 6].

Роль селена в коррекции и профилактике сахарного диабета второго типа в литературе освещена противоречиво. Считают, что инсулин и гликемия влияют на транспорт и активность ферментов селенопротеинов. Кроме

того, предполагают, что высокий уровень селена в сыворотке крови может иметь диабетогенный эффект [6]. При развитии хронических аутоиммунных заболеваний, такие как гипотиреоз Хашимото или сахарный диабет 2 типа, восполнение дефицита селена, вероятно, усиливает активность селенсодержащих белков, таких как, например, глутатионпероксидаза, обладающей сильным антиоксидантным свойством, и тем самым способствующей уменьшению местных воспалительных реакций и выработку антител [5-7]. Патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в условиях низкой концентрации селена, возможно, связан со снижением клеточного иммунного ответа, снижением продукции интерферона- γ и других цитокинов при дефиците селена. Селен способен подавлять чрезмерно реагирующую активность иммунной системы или нарушать иммунную функцию Т-лимфоцитов посредством антиоксидантных механизмов, участвующих в патогенезе аутоиммунных заболеваний [7].

Следует отметить, что органическая форма (селенометионин) благодаря своей фармакокинетике, вероятно, будет более эффективна для долгосрочной профилактики и включения в состав биологически активных добавок, в то время как неорганическая форма (селенит натрия) более эффективна в острых клинических случаях, например, при сепсисе. Кроме того, органический селен в сочетании с молекулами основных биологически активных веществ – липидами, полисахаридами и особенно белками (селенопротеинами), являются важными питательными веществами, которые в настоящее время тщательно изучаются и показали большой потенциал в профилактике и коррекции не только аутоиммунных, но и большого ряда других заболеваний [5-7].

В заключение можно отметить, что в экологии питания микронутриент селен является важнейшим фактором, играющим ключевую роль в гормональном и иммунном гомеостазе организма. Физиологические концентрации его оказывают достаточно заметное корректирующее влияние как на аутоиммунный тиреоидит, так и на осложнения внутри- и внешнесекреторной функции в поджелудочной железе. Однако, концентрации селена, превышающие его питательные уровни, на аутоиммунный статус тиреоидной железы и функцию поджелудочной железы столь позитивного эффекта, который отмечен при применении физиологических доз не оказывает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duntas L.H., Benvenga S. Selenium: an element for life. // *Endocrine*. 2015 Apr;48(3):756-75. doi: 10.1007/s12020-014-0477-6. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25519493.
2. Chen C., Xie Z., Shen Y., Xia S.F. The Roles of Thyroid and Thyroid Hormone in Pancreas: Physiology and Pathology. // *Int J Endocrinol*. 2018 Jun 14;2018:2861034. doi: 10.1155/2018/2861034.
3. Ru N., Xu X.N., Cao Y., Zhu J.H., Hu L.H., Wu S.Y., Qian Y.Y., Pan J., Zou W.B., Li Z.S., Liao Z. The Impacts of Genetic and Environmental Factors on the Progression of Chronic Pancreatitis. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;20(6):e1378-e1387. doi: 10.1016/j.cgh.2021.08.033
4. Duntas L.H. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. // *Horm Metab Res*. 2015 Sep;47(10):721-6. doi: 10.1055/s-0035-1559631.
5. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // *КЭТ*. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-selena-v-patogeneze-zabolevaniy-schitovidnoy-zhelezy> (дата обращения: 08.03.2024).
6. Casanova P., Monleon M. Role of selenium in type 2 diabetes, insulin resistance and insulin secretion. // *World J Diabetes*. 2023 Mar 15; 14(3): 147–158.
7. Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. // *Antioxidants* (Basel). 2022 Jan 27;11(2):251. doi: 10.3390/antiox11020251.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКОТОКСИНОВ
В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ
DETERMINATION OF MYCOTOXINS
IN MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS AND FOOD PRODUCTS**

**И. В. Шарамков¹, В. О. Лемешевский^{1,2,3},
Е. В. Андриевская⁴, Л. Л. Бelysheva⁴, Е. И. Полянских⁴
I. U. Sharamkou¹, V. A. Lemiasheuski^{1,2,3}, E. V. Andrievskaya⁴,
L. L. Belysheva⁴, A. I. Palianskikh⁴**

¹*Химический факультет Белорусского государственного университета,
ул. Ленинградская, 14, 22005 Минск, Республика Беларусь*

²*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь,
lemeshonak@mail.ru*

³*Всероссийский НИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФИЦ животноводства –
ВИЖ им. ак. Л. К. Эрнста, пос. Институт, 249013, Боровск, Российская Федерация*

⁴*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь
sharami007@gmail.com*

¹*Faculty of Chemistry Belarusian State University, 22005 Minsk, Republic of Belarus*

²*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

³*All-Russian research Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition of animals –
branch of the Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L. K. Ernst,
249013 Borovsk, Russian Federation*

⁴*Republican unitary enterprise “Scientific and Practical Hygiene Centre”,
220012 Minsk, Republic of Belarus*

Микотоксины относятся к токсическим химическим продуктам, вырабатываемым некоторыми видами плесневых грибов, паразитирующих на многих видах растительного сырья, используемого для производства пищевой продукции и биологически активных добавок. Рассмотрены основные требования, установленные в нормативных правовых актах к содержанию микотоксинов в пищевых продуктах, лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах. Проанализированы и сопоставлены характеристики существующих методов определения микотоксинов во всех видах пищевой продукции. Требуется валидация имеющихся методик определения микотоксинов для возможности применения в качестве методов контроля содержания микотоксинов в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах.

Mycotoxins are toxic chemical products produced by certain types of moulds that parasitize many types of plant raw materials used for the production of food products and dietary supplements. The basic requirements established in regulatory legal acts for the content of mycotoxins in food products, medicinal plant raw materials and medicines are considered. The characteristics of existing methods for determining mycotoxins in all types of food products are and compared. Validation of existing methods of determination of mycotoxins is required for the possibility of using them as methods for monitoring the content of mycotoxins in medicinal plant raw materials and medicines.

Ключевые слова: микотоксины, контроль безопасности, методы анализа, продукты питания, лекарственное растительное сырье.

Keywords: mycotoxins, safety control, analytical methods, food products, medicinal plant raw material.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-342-346>

Микотоксины – соединения природного происхождения, обладающие токсичным действием, являющихся вторичными метаболитами микроскопических плесневых грибов, в основном представителей рода *Fusarium*, *Aspergillus* и *Penicillium*. Плесневые грибы, вырабатывающие микотоксины, паразитируют на многих видах растительного сырья, используемого для производства пищевой продукции и биологически активных добавок [1].

В настоящее время известно около 250 видов различных микроскопических грибов, продуцирующих более 100 токсичных метаболитов. Наиболее приоритетными для обнаружения в лекарственном растительном сырье, биологически активных добавках и пищевых продуктах микотоксинами являются: *афлатоксины*, *охратоксины*, *зеараленон*, *деоксиваленон*, *T-2 токсин* и *фумонизин*.

Употребление продуктов питания и пищевых биологически активных добавок, загрязненных некоторыми микотоксинами, вызывают острую интоксикацию, симптомы которой развиваются вскоре после приема. Другие микотоксины – могут оказывать хроническое воздействие на здоровье, в частности, провоцируя онкологические заболевания и иммунодефицит [1].

Загрязнение продуктов питания и пищевых биологически активных добавок *охратоксинами* приводит к повреждению почек, подагре, *зеараленоном* – к эстрогенным расстройствам и нарушению функций воспроизводительной системы. Попадание в организм человека *фумонизинов* приводит к неврологическим расстройствам, оказывают негативное влияние на печень. *T-2 токсин* вызывает поражения ротовой полости, потерю аппетита, раздражение кожи и желудочно-кишечного тракта. *Патулин* оказывает разрушающее действие на нервную систему и пищеварительный тракт. *Деоксиниваленон* обладает иммунодепрессивным эффектом, вызывает сильнейшее отравление, сопровождаемое рвотой и расстройствами функций желудочно-кишечного тракта, а также приводит к микотоксикозу – алиментарно-токсической алейкии («септическая ангина»).

Афлатоксины вызывают повреждения печени, иммунодепрессию. Клиническая картина острого отравления афлатоксинами характеризуется вялостью, отсутствием аппетита, нарушением функций желудочно-кишечного тракта и потерей массы тела. Основным органом-мишенью для *афлатоксина* является печень. Биохимическими индикаторами повреждения печени под действием микотоксинов служат, во-первых, повышенные активности в сыворотке крови орнано- и органеллоспецифических ферментов и, во-вторых, снижение содержания в сыворотке крови общего белка [2].

В рейтинге канцерогенного риска, связанного с загрязнителями пищи, микотоксины (особенно *афлатоксины* и *охратоксины*) занимают 1-е место, в десятки раз превосходят риск, связанный с такими антропогенными загрязнителями как диоксины, полихлорированные бифенилы, пестициды [3].

Вопросу изучения загрязнения продовольственной продукции микотоксинами уделяется большое внимание со стороны Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и мирового научного сообщества. Однако, на сегодняшний момент крайне мало публикаций, уделяющих должное внимание проблеме загрязнения микотоксинами лекарственного растительного сырья, применяемого для производства лекарственных препаратов.

С учетом анализа источников происхождения опасных загрязнителей микотоксинов, в дальнейшем, в нашем исследовании, лекарственное растительное сырье, лекарственные средства и биологически активные добавки, в состав которых входит растительное сырье, будут отнесены к продукции с риском загрязнения микотоксинами.

Цель исследования. Изучить требования, установленные в нормативных правовых актах к содержанию микотоксинов в пищевых продуктах, сырье и лекарственных средствах; проанализировать существующие методы детектирования микотоксинов и подходы к оценке их количественного содержания.

Нормирование. Оценка риска в связи с присутствием микотоксинов в продуктах питания выполняется Комитетом экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA, Joint Expert Committee on Food Additives) и используется правительствами стран и Комиссией Кодекс Алиментариус (нормативным межправительственным органом по пищевым стандартам) для определения предельных допустимых значений концентрации различных примесей в продуктах питания или выработки других рекомендаций по управлению рисками в интересах предотвращения или снижения загрязнения. Стандарты Кодекса являются международным ориентиром для национальных производителей продовольствия и торговли продовольствием и призваны гарантировать потребителям во всем мире, что приобретаемые ими продукты питания соответствуют установленным стандартам безопасности и качества, где бы они ни были произведены [1].

Рекомендованные значения допустимого суточного потребления используются правительствами стран и международными органами по управлению рисками. Например, Комиссией Кодекс Алиментариус, для определения предельной допустимой концентрации микотоксинов в продуктах питания. Предельные допустимые значения концентрации микотоксинов в продуктах питания крайне низки ввиду их высокой токсичности. Например, установленная Кодексом предельная допустимая концентрация *афлатоксинов* в различных орехах, злаках, сушеном инжире и молоке колеблется в диапазоне от 0,5 до 15 мкг/кг. Установленная Кодексом предельная допустимая концентрация *патулина* в яблочном соке – 50 мкг/л [1].

В Республике Беларусь и странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) установлены предельно допустимые уровни содержания микотоксинов в пищевой продукции, сырье, кормах эквивалентные нормативам, установленным Комиссией Кодекс Алиментариус, Европейским союзом.

Содержание микотоксинов в различной продукции и сырье нормируются в Беларуси на наднациональном уровне техническими регламентами ЕАЭС, едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями, едиными ветеринарными требованиями, на национальном уровне – санитарными правилами и гигиеническими нормативами, ветеринарно-санитарными правилами. Анализ установленных нормативов приведен в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, содержание микотоксинов – *афлатоксина В1*, *дезоксиниваленола* (*вомитоксина*), *зеараленона*, *фумонизина*, *T-2 токсина*, *патулина* – контролируется в продовольственном сырье и пищевых продуктах растительного происхождения, *афлатоксина М1* – в молоке и молочных продуктах.

Приоритетными загрязнителями являются: для зерновых продуктов – *дезоксиниваленон*; для орехов и семян масличных – *афлатоксин В1*; для продуктов переработки фруктов и овощей – *патулин*. Содержание *охратоксина*

А контролируется в продовольственном зерне и мукомольно-крупяных изделиях, *фумонизинов* – в кукурузе и продуктах ее переработки. Не допускается присутствие микотоксинов в продуктах детского и диетического питания. Ферментные препараты грибного происхождения не должны содержать микотоксины (*афлатоксин В1*, *Т-2 токсин*, *зеараленон*, *охратоксин А*, *стеригматоцистин*).

Таблица 1

Анализ нормативно-правовых актов Беларуси, устанавливающих требования к содержанию микотоксинов в продукции и сырье

Обозначение	Микотоксин	Зерно. Пищевые цепи (мг/кг)	Зерно. Кормовые цепи (мг/кг)	Сахар и кондитер- ские изделия (мг/кг)	Мучные изделия (мг/кг)	Отруби пищевые (мг/кг)	Продукты пере- работки злаковых культур (мг/кг)	Молоко и молоч- ные изделия (мг/ кг)	Продукты для питания детей раннего возраста (мг/кг)	БАД на основе пищевых волокон (мг/кг)	БАД на основе молочного сырья (мг/кг)
AF B1	Афлатоксин В1	0,005	0,02	0,005	0,005	-	-	0,0005	0,00015	0,005	-
AF M1	Афлатоксин М1	0,005	-	-	-	-	-	-	0,00002	0,0005	0,0005
DON	Дезоксинива- ленол	0,7	1	-	0,7	-	-	-	0,05	0,7	-
T 2	Т-2 токсин	0,1	0,1	-	-	-	-	-	0,05	-	-
ZEN	Зеараленон	1	1	-	-	1	0,2	-	0,005	1	-
OT A	Охратоксин А	0,005	0,05	-	-	-	-	-	0,0005	-	-
Fum	Фумонизин	4	5	-	-	-	-	-	0,2	-	-
Summ B1, B2, G1, G2 (AFT)	Сумма афла- токсинов В1, В2, G1, G2	-	0,02	-	-	-	-	-	-	-	-

Европейской фармакопеей, фармакопеями Китая, США, Украины, Британии установлены предельные уровни содержания микотоксинов (*афлатоксины*, *охратоксин А*) в лекарственном растительном сырье. В Фармакопеех Беларуси и Российской Федерации такие уровни не определены.

Коллегией Евразийской экономической комиссии приняты Рекомендации от 6 августа 2019 г. № 24 содержащие руководство по контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов [4]. Согласно Рекомендаций, рутинный анализ микотоксинов не проводится для всех морфологических групп лекарственного растительного сырья, поскольку риску контаминации подвержены только такие морфологические группы лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья), как корневища, корни, плоды, семена. Вывод о целесообразности выполнения такого анализа может быть сделан на основании проведенного анализа рисков.

Актуальные методы анализа микотоксинов. Особый интерес вызывает изучение наличия и разработки подходов и методов (методик) определения микотоксинов в продукции с риском загрязнения микотоксинами с высокой чувствительностью, учитывая достаточно низкие предельно допустимые уровни их содержания. Обзор методов определения микотоксинов представлен в таблице 2.

Таблица 2

Характеристики методов анализа микотоксинов с различными методами пробоподготовки и детектирования микотоксинов в продукции и сырье

Обозначение	Микотоксин	ИХА (кол. золото), диапазон, мг/кг	ИХА (флуоресц.), диапазон, мг/кг	ТСХ, диапазон, мг/кг	ВЭЖХ ФД, диапазон, мг/кг	ВЭЖХ МС/МС, диапазон, мг/кг	ВЭЖХ ИАК ФД, диапазон, мг/кг	ИФА, диапазон, мг/кг
AF B1	Афлатоксин В1	0,002-0,07	0,001-0,05	0,003-0,02	0,0002-0,02	0,001-0,2	-	0,002-0,05
AF M1	Афлатоксин М1	-	-	0,0005-0,005	0,0005-0,005	-	-	-
DON	Дезоксинива- ленол	0,02-8	0,05-5	-	-	0,1-10	-	-
T 2	Т-2 токсин	-	0,01-1	-	-	0,01-2	-	0,02-0,5
ZEN	Зеараленон	0,006-1	0,01-1,0	-	-	0,02-4	0,005-0,15	0,02-0,5
OT A	Охратоксин А	0,03-0,4/ 0,002-0,005	0,0025-0,05	-	-	0,001-0,2	-	0,004-0,1
Fum	Фумонизин	-	0,1-10	-	-	0,1-20	-	0,05-5
Summ B1, B2, G1, G2 (AFT)	Сумма афлаток- синов В1, В2, G1, G2	-	0,001-0,05	-	-	-	-	-

Примечание: для ИХА представлены характеристики коммерческих тест-систем «BIOEASY».

Установлено, что для исследований содержания микотоксинов (таблица 2) с использованием тест-систем для ИХА минимальный предел обнаружения составляет 0,001 мг/кг для *афлотоксина В1* и суммы *афлотоксинов*, 0,02 мг/кг для *дезоксиниваленола*, 0,01 мг/кг для *Т-2 токсина*, 0,006 мг/кг для *зеараленона*, 0,0025 мг/кг для *охратоксина А*, 0,05 мг/кг для *фумонизина*.

Метод ТСХ используется только для определения *афлотоксина В1* и *афлотоксина М1*. Нижние пределы обнаружения микотоксинов данным методом составляют 0,003 мг/кг для *афлотоксина В1* и 0,0005 мг/кг для *афлотоксина М1*.

При исследовании содержания микотоксинов с использованием тест-систем для ИФА минимальный предел обнаружения составляет 0,002 мг/кг для *афлотоксина В1*, 0,02 мг/кг для *Т-2 токсина*, 0,02 мг/кг для *зеараленона*, 0,004 мг/кг для *охратоксина А*, 0,05 мг/кг для *фумонизина*.

При определении содержания микотоксинов с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии минимальный предел обнаружения составляет 0,0002 мг/кг для *афлотоксина В1* и суммы *афлотоксинов*, 0,0005 для *афлотоксина М1*, 0,1 мг/кг для *дезоксиниваленола*, 0,01 мг/кг для *Т-2 токсина*, 0,005 мг/кг для *зеараленона*, 0,001 мг/кг для *охратоксина А*, 0,1 мг/кг для *фумонизина*.

Таким образом, методики определения микотоксинов с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии в основном характеризуются большей чувствительностью, по сравнению с методами ИХА и ТСХ. Методы ИХА и ИФА позволяют проводить экспресс-анализ на содержание микотоксинов. Поэтому, хоть данные методы и характеризуются меньшей чувствительностью, они также используются в лабораторной практике.

В соответствии с Реестром Национальной системы аккредитации Республики Беларусь на содержание микотоксинов в различной пищевой продукции, сырье, кормах аккредитовано более 50 лабораторий различной ведомственной принадлежности (лаборатории Министерства здравоохранения, Минсельхозпрода, Госстандарта, Национальной академии наук, производственные лаборатории). Отсутствуют лаборатории, аккредитованные на определение микотоксинов в лекарственных средствах и лекарственном растительном сырье.

В области аккредитации лабораторий Беларуси включены хроматографические методы измерений (ВЭЖХ МС/МС, ВЭЖХ с флуориметрическим, спектрофотометрическим детектированием, ТСХ, ГХ с ДЭЗ), методы иммуноферментного анализа.

Мало представлены в Беларуси качественные и количественные методы иммунохроматографического анализа (ИХА), пробоподготовка с использованием иммуноаффинных колонок, колонки для очистки с дальнейшим анализом методами ИФА, ВЭЖХ, ЖХ-МС/МС. Возможно, это связано с недостаточной нормативной (методической) базой в Беларуси. Анализ производителей и нормативной базы Европейского союза, Китая показал достаточно широкое их применение для скрининговых исследований и организации входного и производственного контроля. По нашему мнению, данным методам следует уделить должное внимание и продолжить разработку методологии их применения с учетом достаточно хороших метрологических характеристик, высокой специфичности и чувствительности. Результатом такого изучения и валидации может быть методический документ устанавливающий алгоритм применения методов анализа от скрининговых методов до референтных, который может применяться не только производственными лабораториями, но и лабораториями, осуществляющими оценку соответствия и надзор за обрабатываемой на рынке продукцией.

Наиболее широкий спектр определяемых микотоксинов с использованием различных методов анализа и детектирования представлен сотрудниками лаборатории химии пищевых продуктов Научно-практического центра гигиены. Учеными валидированы и внедрены в практическую и научную деятельность межгосударственные, европейские стандарты, методики измерений аттестованные в соответствии с законодательством об обеспечении единства измерений.

Научно-практический центр гигиены принимал участие в двух программах проверки квалификации и межлабораторных сличительных испытаниях по определению микотоксинов: *охратоксина А*, *зеараленона*, *дезоксиниваленола* в пищевой продукции, сельскохозяйственном сырье и кормах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В ходе сличительных испытаний установлена хорошая воспроизводимость результатов исследований подготовленного образца среди участвующих лабораторий. Таким образом, используемые на данный момент межгосударственные стандарты анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии позволяют с высокой точностью контролировать содержание микотоксинов в данной продукции.

Заключение. Микотоксины – крайне токсичные природные соединения. Вследствие чего важно не допускать попадание микотоксинов в организм человека с продуктами питания и лекарственными средствами. Исследование количественного содержания микотоксинов позволит обеспечить контроль безопасности выпускаемой в обращение продукции.

Практика показывает, что требуется валидация имеющихся методов определения микотоксинов для возможности применения в качестве методик контроля содержания микотоксинов в лекарственных средствах.

Полученные результаты валидации могут быть положены в основу методического документа, устанавливающего алгоритм применения методов анализа от скрининговых методов до референтных, что позволит существенно снизить затраты и время на испытания в лабораториях, осуществляющих производственный контроль, оценку соответствия и надзор за обрабатываемой на рынке продукцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микотоксины [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mycotoxins>. – Дата доступа: 19.02.2024.
2. Тутельян В.А., Кравченко Л.В. Микотоксины (медицинские и биологические аспекты). – М. : Медицина, 1985. – 320 с.
3. Бирюк, Е.Н. Микотоксины. контроль качества продуктов питания / Е.Н. Бирюк // Сб. науч. тр. РУП «Институт мясо-молочной промышленности». – Мн. : РУП «Институт мясо-молочной промышленности», 2011. – Вып. 5: Актуальные вопросы переработки мясного и молочного сырья. – С. 239-247
4. Рекомендация коллегии евразийской экономической комиссии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F01900281>. – Дата доступа: 19.02.2024.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КЫСТ-АЛЬ-ХИНДИ ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF *SAUSSUREA COSTUS*

С. А. Барута, Н. В. Богданова
S. A. Baruta, N. V. Bogdanova

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
sveta.image-dragons22@yandex.ru

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

В работе представлены выводы о биологической активности кыст-аль-хинди с уклоном на антибактериальные свойства и действие основных активных химических соединений, таких как сесквитерпеновые лактоны, флавоноиды, фенолы и терпеноиды на определенные виды бактерий. Для определения состава и оценки активности в исследованиях используются различные методики и экстракты *S. Costus*. Наиболее употребляемыми для определения состава являются водные, спиртовые и гексан-хлороформные экстракты, каждый из которых обладает индивидуальным методом к ингибированию роста и размножения бактерий, а для оценки антибактериального действия используется метод дисковой диффузии с различными концентрациями экстрактов. Самыми эффективными оказались экстракты с концентрациями 200 и 500 мг/мл. Глубокое изучение *S. Costus* позволит использовать его в разработке новых фармакологических препаратов.

This work includes conclusions about the biological activity of *Saussurea costus* with a focus on antibacterial properties and the effect of the main active chemical compounds such as sesquiterpene lactones, flavonoids, phenols and terpenoids on certain types of bacteria. Various methods and extracts of *S.* are used to determine the composition and to evaluate the activity of *S. Costus* in the study. The most commonly used for determining the composition are aqueous, alcoholic and hexane-chloroform extracts, each of which has an individual method to inhibit bacterial growth and reproduction, and the disk diffusion method with different concentrations of extracts is used to assess antibacterial activity. Extracts with concentrations of 200 and 500 mg/ml were the most effective.

Ключевые слова: кыст-аль-хинди, биологическая активность, сесквитерпеновые лактоны, флавоноиды, фенольные соединения, антибактериальная активность, экстракты

Keywords: *Saussurea costus*, biological activity, sesquiterpene lactones, flavonoids, phenolic compounds, antibacterial activity, extracts

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-346-349>

Кыст-аль-хинди (*Saussurea costus*) - это прямостоячее, опушенное многолетнее растение, корневище темно-коричневое, длиной до 40 см. Относится к лекарственным растениям. Основными активными химическими соединениями, содержащиеся в кыст-аль-хинди являются алкалоиды, фенолы/полифенолы, терпеноиды, хинины, флавоноиды, сесквитерпеновые лактоны, к которым относятся костунолид, дегидрокостус лактон, хеленин, цинаропикрин, лаппадилактон, а также лауриновая, пальмитиновая, линолевая кислоты. Данные биологические соединения обладают гиполипидемическим, гипогликемическим, иммуномодулирующим, противовоспалительным и противопаразитарным лечебным действием [1].

К основным соединениям, содержащимся в экстрактах относятся галловая, элагическая, кофеиновая, гентизиновая, коричная кислоты, катехины, кверцетин, гесперидин, дигидродегидрокостус лактон, гумулен, рейнозин,

тимол, которые, проявляют противоязвенные, цитотоксичные, кардиотонические, противораковые, антибактериальные, ларвицидные, ранозаживляющие свойства.

Рассмотрим подробнее антибактериальные свойства со стороны этих соединений.

Сесквитерпеновые лактоны являются классом соединений, обладающих многообразными биологическими свойствами. Обладают активностью против различных видов бактерий, включая грамположительные и грамотрицательные, а также некоторые патогенные штаммы.

В путь действия этих соединений на бактерии может входить разрушение клеточной мембраны, что объясняется действием полярных групп на эти антибактериальные соединения, разрушающие фосфолипидную мембрану, инактивацию важных ферментов, необходимых для роста и размножения бактерий или подавление синтеза микробных белков. Сесквитерпеновые лактоны могут воздействовать на иммунную систему, активируя или усиливая ее защитные механизмы против бактерий. Это может включать активацию макрофагов и нейтрофилов, а также усиление продукции цитокинов и антимикробных пептидов. Некоторые виды бактерий, на которые сесквитерпеновые лактоны могут проявлять активность, включают: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*.

Костунолид (Рис. 1) - это тритерпеноид, который обладает различными фармакологическими свойствами, включая антибактериальную активность. Механизм действия костунолида связан с его способностью нарушать целостность клеточных стенок бактерий и повреждать мембраны. Это приводит к уменьшению жизнеспособности и смерти бактерий.

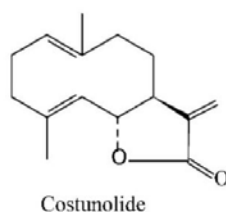


Рисунок 1 – Костунолид

Дегидрокостус лактон ($C_{15}H_{18}O_2$) (Рис. 2) - является одним из основных биологически активных соединений, содержащихся в *Saussurea Costus*. Он обладает различными медицинскими свойствами, такими как противовоспалительное, антимикробное и противоаллергическое действие.

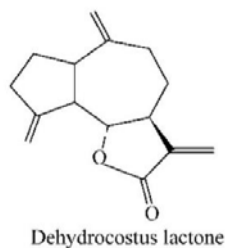


Рисунок 2 – Дегидрокостус лактон

Дигидродегидрокостус лактон (DHDCL) - это основной биологически активный компонент различных видов растений, присутствует в *Saussurea costus*. У него известны различные фармакологические свойства, включая антиоксидантные, противовоспалительные, противомикробные, антираковые и иммуномодулирующие свойства. DHDCL проявляет антибактериальное действие против некоторых видов бактерий, таких как *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. DHDCL может влиять на физиологические и биохимические процессы в бактериальных клетках, вызывая их гибель или ингибируя их рост.

Цинаропикрин (Рис. 3) – это лекарственное средство, которое содержит комбинацию цинхоны и пикриновой кислоты. Он известен своими медицинскими свойствами, включая антибактериальные эффекты.

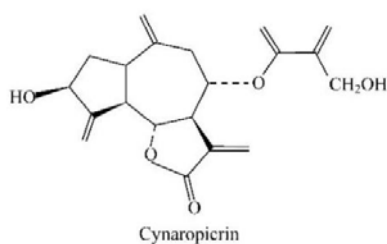


Рисунок 3 – Цинаропикрин

Флавоноиды имеют лучшую корреляцию с антибактериальным потенциалом против *Pseudomonas aeruginosa* и могут предотвращать синтез нуклеиновых кислот и функцию цитоплазматических мембран бактерий.

Кверцетин - это один из наиболее распространенных флавоноидов. Обладает антибактериальной активностью против различных патогенных бактерий, включая *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* и *Salmonella*. Путь действия антибактериальных свойств включает несколько основных механизмов: взаимодействие с клеточной мембраной, ингибирование ферментов, разрушение ДНК.

Катехины - эти соединения обычно обнаруживаются во многих растениях и имеют сильные антиоксидантные свойства. Они известны своими многочисленными физиологическими свойствами, включая противовоспалительные, антикардиотоксические, антираковые и антибактериальные свойства. Несколько исследований показали, что катехины обладают сильным антибактериальным действием против различных видов бактерий, включая *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus mutans*. Они могут убивать бактерии либо препятствовать их росту. Катехины и флавоны, могут быть предпочтительнее цефуроксима и гентамицина при лечении инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и метронидазола при лечении инфекций, вызванных *Bacillus subtilis*.

Гесперидин - это флавоноид у которого известны различные физиологические свойства, включая антиоксидантные, противовоспалительные, антираковые и антибактериальные свойства. Гесперидин обладает активностью против определенных видов бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Helicobacter pylori*.

Элагическая, галовая, кофеиновая, гентизиновая и коричная кислоты относятся к одному классу - фенольным соединениям. Элагическая кислота - это одно из ключевых соединений в *S. Costus*. Все эти кислоты обладают антибактериальной активностью против различных патогенных бактерий, включая *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Salmonella*.

Тимол - это органическое соединение, которое обладает сильными антибактериальными свойствами. Он активно используется как антисептик и антибиотик для борьбы с различными видами бактерий и способен уничтожать бактерии путем разрушения их клеточных стенок. Он эффективен против различных патогенных микроорганизмов, включая стафилококки, к примеру, *Staphylococcus aureus*, стрептококки, эшерихии и псевдомонады.

Saussurea costus обладает разнообразной биологической активностью. Для определения состава и оценки биологической активности используются различные экстракты кыст-аль-хинди. Извлечение активных соединений из корней *S. Costus* происходит с помощью водного, спиртовых и гексан-хлороформного экстрактов. Метанольный экстракт *S. Costus* эффективен против роста и кислотообразующей активности *S. Mutans*. Кроме этого, метанольный экстракт может снижать адгезию *S. Mutans* в зависимости от концентрации, а также ингибирует биосинтез нерастворимого в воде глюкана, внеклеточного полисахаридного вещества, продуцируемого *S. Mutans* [2].

Для оценки антибактериальной активности экстрактов *S. Costus* используется метод дисковой диффузии. Стерилизованные пустые диски пропитывают разными концентрациями приготовленных исходных растворов экстрактов. Для приготовления исходных растворов берут разный объем каждого экстракта и растворяют их в одном мл соответствующих растворителей. Для органических и водных экстрактов используют диметилсульфоксид (ДМСО) и дистиллированную воду соответственно, для получения конечных концентраций [3]. Разные объемы необходимы для получения сравнительных характеристик и данных об антибактериальном действии экстрактов, которые впоследствии можно использовать в качестве основы для разработки новых фармацевтических препаратов.

S. Costus обладает умеренной или хорошей антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий, к которым относятся: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus pneumoniae*. Активность считается умеренной или хорошей, если зона ингибирования роста бактерий составляет от 10 мм до 12 мм и выше 12 мм соответственно. Грамположительные бактерии более чувствительны к антибактериальной активности этанольных экстрактов и водных экстрактов корней *S. costus*. Это может быть связано с тем, что «клеточная стенка у грамположительных бактерий состоит из одного слоя, тогда как граммотрицательная клеточная стенка представляет собой многослойную структуру, ограниченную внешней клеточной мембраной, которая действует как барьер для различных химических веществ, что делает их менее восприимчивыми к различным экстрактам. Это объясняет, почему граммотрицательные бактерии не подавляются *S. Costus*. Однако грамположительные бактерии обладают более толстым слоем пептидогликана, который хорошо проницаем для широкого спектра химических веществ.

В различных исследованиях наиболее используемыми концентрациями водного, метанольного, этанолового и гексан-хлороформного экстрактов были 50 мг/мл, 100 мг/мл, 200 мг/мл и 500 мг/мл.

При 50 мг/мл наименее чувствительными к действию водного экстракта оказались почти все бактерии, кроме *Bacillus subtilis*, к спиртовым были устойчивы все граммотрицательные и некоторые грамположительные бактерии, кроме *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus* с зонами ингибирования 14±0.26 и 18 мм соответственно. При действии гексан-хлороформного экстракта почти все штаммы исследуемых культур оказались чувствительными, кроме *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*.

При увеличении концентрации до 100 мг/мл чувствительность бактерий к действию экстрактов увеличивалась. Водный экстракт подавлял рост *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* с зонами ингибирования 11±0.2, 16 мм и 7 мм соответственно. При воздействии спиртовыми экстрактами наиболее чувствительными оказались *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* с соответствующими зонами ингибирования в 17, 20 и 15±0.62 мм.

В исследованиях действия водных и спиртовых экстрактов наиболее действенными оказались 200 и 500 мг/мл, так как их действие подавляло рост и грамположительных, и грамотрицательных бактерий, которые при воздействии концентрациями 50 мг/мл и 100 мг/мл не подавлялись. Действие этих концентраций и бактерии, подвергшиеся их воздействию представлены в таблице: Sa – *Staphylococcus aureus*, Ec – *Escherichia coli*, Pa – *Pseudomonas aeruginosa*, Kp – *Klebsiella pneumoniae*.

Таблица

Антимикробная активность водного, этанолового и метанолового экстрактов корней *S. costus* в отношении различных микроорганизмов

Испытываемое соединение	Средние зоны ингибирования (мм)			
	Грамположительная бактерии	Грамотрицательные бактерии		
	Sa	Ec	Pa	Kp
Водный экстракт (200 мг/мл)	11.6±2.3	-	-	-
Этаноловый экстракт (200 мг/мл)	20	-	-	-
Метанольный экстракт (200 мг/мл)	11±2	-	-	-
Водный экстракт (500 мг/мл)	9.01±0.01	-	-	-
Этаноловый экстракт (500 мг/мл)	11.5±0.5	8.5±0.5	7.5±0.5	12.04±0.04
Метанольный экстракт (500 мг/мл)	11±0.5	8.5±0.5	9.5±0.5	12

Этаноловый экстракт содержит почти вдвое больше соединений, чем водный, потому что некоторые активные вещества могут быть растворимы в спирте и нерастворимы в воде, при этом высвобождаемых активных веществ больше. Поэтому спиртовые экстракты обладают несколько хорошей антибактериальной активностью по сравнению с водными [4].

На основании вышеуказанных данных и из таблицы можно сделать вывод, что увеличение зоны ингибирования происходит за счет увеличения концентрации экстрактов и это указывает на прямую зависимость между концентрациями экстрактов и показателями зоны ингибирования.

В связи с быстрым увеличением распространенности резистентных патогенных микроорганизмов к антибиотикам и побочными эффектами современных противобактериальных препаратов изучение химически активных веществ, содержащихся в растениях, является одной из главных задач для использования их в лечении этих патогенов. *S. Costus* можно рассматривать как потенциальный природный источник противобактериальных препаратов и использование его экстрактов в качестве замены антибиотиков из-за большого содержания разнообразных химических соединений, способных ингибировать и уничтожать размножение патогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdallah, E. M. Evaluation of some biological properties of *Saussurea costus* crude root extract / E. M. Abdallah, K. A. Qureshi // Biosci. Biotech. Res. Comm. – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 601–611.
2. Ahmed, S. Investigation of antibacterial and antifungal activity of *Saussurea costus* root extracts / S. Ahmed, S. Coskun // Anais da Academia Brasileira de Ciencias. – 2023. – Vol. 95, № 1. – P. 5-22.
3. Pandey, M. M. *Saussurea costus*: Botanical, chemical and pharmacological review of an ayurvedic medicinal plant / M. M. Pandey, S. Rastogi, A. K. Rawat // Journal of Ethnopharmacology. – 2017. – Vol. 110, № 2. – P. 379–390.
4. Akoul, M. A. Antimicrobial activity of *Saussurea costus* extracts against *Streptococcus pneumoniae* and *Escherichia coli* / M. A. Akoul, M. R. Ghreeb // Revis Bionatura. – 2022. – Vol. 7, iss. 2. – P. 33–36.

СРАВНЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ И НАТУРАЛЬНЫХ ВИТАМИНОВ НА ПРИМЕРЕ B1, B2 И B12

COMPARISON AND FEATURES OF SYNTHETIC AND NATURAL VITAMINS ON THE EXAMPLE OF B1, B2 AND B12

С. А. Барута, А. В. Лукашенок, С. Н. Чигурь
S. A. Baruta, A. V. Lukashonok, S. N. Chigir

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
sveta.imagine-dragons22@yandex.ru

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

В работе представлены выводы о действиях на организм натуральных и синтетических витаминов. Рассматривались витамины из группы В, а именно витамины В1, В2 и В12. Они обладают рядом важных свойств: регуляция работы периферической нервной системы, участие в синтезе белков, РНК, ДНК, поддержание иммунитета и гормонального баланса. Суточная потребность витаминов невелика, но при недостаточном их поступлении в организм, появляются патологические изменения, к которым относят: авитаминоз - отсутствие витамина; гиповитаминоз - недостаток витамина и гипervитаминоз - избыток витамина. Выявлено, что натуральные витамины в ряде случаев употребляются как здоровыми, так и людьми с заболеваниями, а синтетические преимущественно при болезнях либо ослабленном иммунитете у организма. Периодический прием синтетических витаминов необходим для уменьшения вероятности дефицитов.

The paper presents conclusions about the effects of natural and synthetic vitamins on the body. Vitamins from group B were considered, namely vitamins B1, B2 and B12. They have a number of important properties: regulation of the peripheral nervous system, participation in the synthesis of proteins, RNA, DNA, maintenance of immunity and hormonal balance. The daily requirement of vitamins is low, but with insufficient intake into the body, pathological changes appear, which include: vitamin deficiency is the absence of vitamin; hypovitaminosis is a lack of vitamin and hypervitaminosis is an excess of vitamin. It has been revealed that natural vitamins are in some cases consumed by both healthy and people with diseases, and synthetic ones are mainly used for diseases or weakened immunity in the body. Periodic intake of synthetic vitamins is necessary to reduce the likelihood of deficiencies.

Ключевые слова: витамины, натуральные витамины, синтетические витамины, рибофлавин, тиамин, кобаламин, гиповитаминоз, гипervитаминоз, микробиологический синтез

Keywords: vitamins, natural vitamins, synthetic vitamins, riboflavin, thiamine, cobalamin, hypovitaminosis, hypervitaminosis, microbiological synthesis

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-349-353>

Витамины - группа органических соединений с разнообразной химической природой. Они относятся к микронутриентам, т.к. содержатся в пище в небольших количествах. Изучение витаминов необходимо, потому что они выполняют ряд функций и имеют важное место в метаболизме.

Рассмотрим на примере витаминов группы В. Витамины группы В относятся к водорастворимым витаминам, т.е. к тем, которые растворяются в воде и из пищи поступают сразу в кровь. Они не накапливаются в тканях и достаточно быстро выводятся из организма. С одной стороны, такие свойства позволяют избежать их избытка в организме, с другой – постоянно образующийся дефицит приходится восполнять. Возьмём такие витамины как: тиамин (В1), рибофлавин (В2) и кобаламин (В12).

Различают натуральные и синтетические витамины. Натуральные получают с питанием, а синтетические изготавливают на производстве из сырья растительного и животного происхождения. Содержание витаминов в пищевом рационе может меняться по различным причинам: вариацией сортов и видов продуктов, влиянием способов и продолжительности их хранения, воздействием технологической обработки пищи, выбором блюд и пищевыми привычками. Большое значение имеет состав пищи. Если в рационе преобладают углеводы, организму необходимо получать больше витаминов группы В1 и В2. Когда в пище недостаточно белка, усвоение витамина В2 снижается.

Тиамин (Рис. 1) – один из важнейших водорастворимых витаминов. Были разработаны жирорастворимые формы тиамина, основанные на его водорастворимой форме. Эти формы обладают более высокой биодоступностью по сравнению с водорастворимыми и хорошо растворяются в липидах. Они также устойчивы к действию тиаминазы, что делает их более удобными для использования. Транскетолаза является наиболее важным ферментом, в состав которого входит витамин В1. Группа препаратов, относящихся к витамину В1, включает в себя не только тиамин, но и его фосфорилированные формы - кокарбоксылазу и фосфотиамин, а также синтетический препарат бенфотиамин.

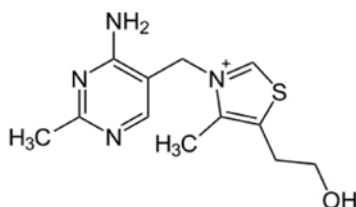


Рисунок 1 – Тиамин

Рибофлавин (Рис. 2) – является ведущим кофактором, обеспечивающим оптимальную активность глутатионредуктазы, эритроцитов и лейкоцитов, а также предшественник коферментов оксидоредуктаз. Компонент флавопротеидов, содержится в продуктах растительного и животного происхождения. В эту группу входит сам рибофлавин, а также флавионат и рибофлавин - мононуклеотид. По структуре витамин В2 представляет собой метилированное производное изоаллоксазина, соединенного со спиртом ребитолом.

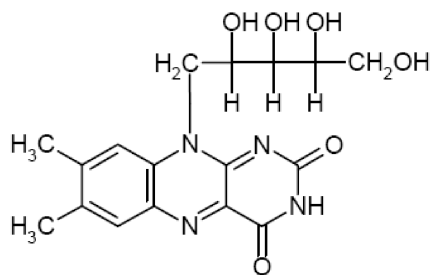


Рисунок 2 – Рибофлавин

Кобаламин (Рис. 3) – антианемический витамин. К витаминам группы В12 кроме кобаламина также относят цианокобаламин, оксикобаламин, кобамамид и витогепат. Витамин В12 имеет сложное строение. В него входят плоская хромофорная часть и нуклеотидная группа. Хромофорная часть представляет собой четыре восстановленные пиррольные кольца, соединенные координационными связями с кобальтом и между собой. Этот циклический комплекс имеет восемь метильных групп и три в остатке пропионовой и уксусной кислот. Перпендикулярно хромофорной части расположена нуклеотидная часть, содержащая диметилбензимидазол в качестве азотистого пуринового основания, остатки рибозы в качестве углевода и фосфорную кислоту. Данный нуклеотид соединяется с хромофорной частью за счет боковых цепей, а также через дополнительную связь, идущую от кобальта к азоту бензимидазольного кольца [1].

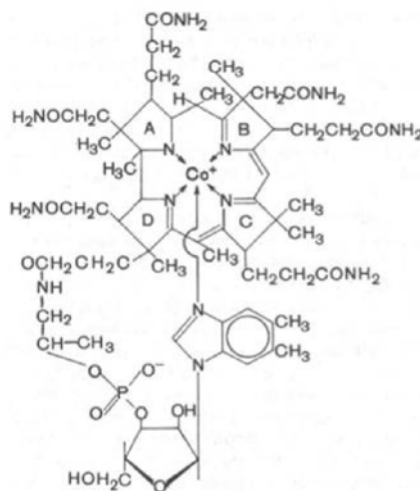


Рисунок 3 – Кобаламин

В организм В1 поступает из таких продуктов как: мясо, яичный желток, печень, бобовые. Витамин В2 можно получить из различных источников, таких как печень, почки животных, яйца, молоко, сыр, дрожжи, зерновые злаки и горох. Витамин В12 можно получить из печени, устриц, дрожжей, морской капусты.

Синтетическое получение данных витаминов осуществляется двумя путями - химическим и микробиологическим.

Животные и человек витамин В1 не синтезируют. Биосинтез тиамина происходит в бактериях, некоторых простейших, растениях и грибах. В этих организмах пиримидиновый предшественник тиамина синтезируется путем, отличным от пиримидинового предшественника пиримидиновых нуклеотидов. Биосинтез тиамина требует фосфорилирования пиримидина и тиазола перед синтезом молекулы тиаминмонофосфата (ТМФ) тиаминфосфатпирофосфорилазой. Затем ТМФ гидролизруется фосфатазой с образованием свободного тиамина. Тиаминпирофосфокиназа, которая отвечает за синтез ТРР из свободного тиамина, была обнаружена в дрожжах и тканях млекопитающих. *Escherichia coli* может синтезировать ТРР из ТМР.

Рибофлавин микробиологическим путем получают из грибов *Ermentheci mashbyii* и *Ashbya gossipii* или используют генетически изменённые бактерии *Bacillus subtilis*. В промышленности рибофлавин получают химическим синтезом из 3,4-диметиланилина и рибозы. Синтетический рибофлавин применяют при таких заболеваниях как гипо- и авитаминоз В2, конъюнктивит, кератит, катаракта, астения, гепатит.

Для биосинтеза В12 необходимы микроорганизменные и генетические ресурсы. Промышленное производство витамина В12 в основном достигается за счет использования двух основных промышленных штаммов культур *Propionobacterium shermanii* и *Pseudomonas denitrificans*. Кроме этого в производстве могут использовать такие штаммы-мутанты как *Propionibacterium freudenreichii* и *Methanococcus halophilus*. Этот синтез включает около 30 ферментативных стадий в биосинтезе кобаламина и полностью заменяет химический синтез [2]. Пути биосинтеза кофермента В12 в бактериальных геномах можно отличить по канонической генетической организа-

ции тем, что они подразделяются на аэробные и анаэробные. Касаемо генетических изменений, это может быть отсутствие одного или нескольких генов, перестройки в оперонах и вдоль хромосомы. Количество генов, организованных в кластеры и сам биосинтез зависит от штамма микроорганизма.

В настоящее время химический синтез, состоящий около 70 этапов, производится путем ферментации с использованием мутировавших и генно-инженерных *P. shermanii* и *P. denitrificans*. Средой данных микроорганизмов является микрофлора пищеварительного тракта человека [2]. Синтетическое кобаламин назначают после хирургического удаления части или всего желудка, или кишечника, также используется для лечения пернициозной анемии, гиповитаминоза, тиреотоксикоза, кровотечений, злокачественных новообразований, заболеваний печени и почек.

Витамин В1 является одним из важнейших витаминов группы В, он влияет на гемостаз, поддерживает тонус мышц, нормализует деятельность ЦНС, периферической нервной системы, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Тиамин участвует в регуляции углеводного обмена, так как является составной частью ферментов, ускоряющих превращение пировиноградной кислоты в ацетил-КоА. Он включается в состав ферментов, которые участвуют в процессе создания нуклеиновых кислот, а также ферментов, которые увеличивают образование АТФ в цикле лимонной кислоты, особенно в нервных клетках. Является важным участником энергетического обмена, а также необходим для образования рибозы- 5-фосфата в пентозофосфатном пути и синтеза нуклеотидов ДНК и РНК. В клетках-мишенях тиамин подвергается фосфорилированию при участии тиаминкиназы, в результате чего образуется его фосфорные эфиры: тиаминмонофосфат(ТМФ), тиаминпирофосфат (ТПФ) и тиаминтрифосфат (ТТФ). Основной коферментной формой витамина В1 является ТПФ.

Он имеет функцию сохранения витамина С, способствует образованию актина и миозина, которые играют роль в сокращении сердечной и скелетной мышцы. Ускоряет физиологическую гипертрофию миокарда. Этот процесс способствует образованию элементов соединительной ткани, которые играют ключевую роль в формировании опорно-двигательной системы. Кроме того, он имеет важное значение для нормальной работы желудочно-кишечного тракта, поддерживая здоровую структуру и функцию его внутренних оболочек. Кроме того, данный витамин улучшает циркуляцию крови и участвует в кроветворении. Оптимизирует познавательную активность и функции мозга.

Витамин В2 имеет решающее значение для синтеза, превращения и рециркуляции других витаминов группы В – ниацина, фолата и витамина В6, а также для синтеза всех гемовых белков и белков, участвующих в переносе электронов и кислорода, участвует в окислительном дезаминировании аминокислот, биосинтезе гемоглобина, ускоряет процессы обмена веществ [3].

Физиологическая роль витамина В2 в организме заключается во взаимодействии с аденозинтрифосфорной кислотой и превращении во флавиномононуклеотид и флавинадениннуклеотид – коферменты дегидрогеназ и оксидаз, участвующих в окислительно-восстановительных процессах. Игрет важную роль в поддержании здоровья зрительной системы, необходим для образования красных кровяных клеток и синтеза гемоглобина.

Кобаламин является коферментом для метилтрансфераз. Данные ферменты переносят метильные группы. Этих групп много в гемоглобине, соответственно кобаламин опосредованно участвует в биосинтезе гемоглобина. Кроме этого фермент метилтрансфераза участвует в синтезе метионина, холина и креатина. Также В12 влияет на синтез пиримидиновых и пуриновых оснований и нуклеиновых кислот, стимулирует работу надпочечников, влияет на синтез глюкозы в печени, необходим для процесса эритропоэза, работы репродуктивных органов. Оказывает анаболическое действие, так как усиливает синтез и накопление протеина. Кроме этого участвует в переносе водорода и процессах метилирования. Усиливает иммунитет путем повышения фагоцитарной активности лейкоцитов в организме.

Дефицит тиамина достаточно распространен у людей с ожирением, что, с одной стороны, может быть результатом недостаточного потребления цельно-зерновых продуктов – источников В1, а с другой стороны, следствием повышенной потребности в этом витамине при ожирении. Недостаток проявляется дистрофическими и дегенеративными изменениями, возможна деменция. Как результат нарушается метаболизм нейронов, происходит влияние на трансинаптическую передачу возбуждения в ЦНС, снижается синтез ДНК. Известно, что мозговая ткань усиленно накапливает витамин В1. Большие количества тиамина также определяются в печени, сердце, почках и скелетной мускулатуре. Гиповитаминоз может возникнуть вследствие заболеваний ЖКТ, печени, тиреотоксикоза, при алкоголизме, курении, стрессорных воздействиях, хронической боли, при длительном применении некоторых лекарственных препаратов.

Токсичность тиамина в избытке в организме не установлена. Почки легко выводят из организма избыток этого витамина. Потребность в витамине В2 возрастает при гастритах с пониженной секрецией, заболеваниях кишечника, гепатитах, болезнях кожи, глаз, малокровии.

Недостаток витамина В2 и пантотеновой кислоты способствует замедлению выработки организмом антител. Дефицит вызывает ангулез, глоссит, конъюнктивит и кератит. Первичный дефицит витамина В2 возникает из-за недостатка витамина в рационе или чрезмерного потребления молока или других продуктов, содержащих животный белок. Вторичный дефицит развивается из-за нарушения всасывания витамина в кишечнике, повышенной потребности в витамине или нарушения усвоения.

Чрезмерное потребление витамина не сопровождается развитием симптомов интоксикации или заболевания.

Гиповитаминоз В12 бывает приобретенным, врожденным и наследуемым. Одной из причин может быть недостаток данного витамина в пище (экзогенный гиповитаминоз). Кроме этого причинами являются нарушение

ние всасывания в кишечнике и развитие в кишечнике разных патологических процессов, например, воспалений или опухолей. Нарушение синтеза миелина, что ведет к ухудшению познавательных способностей. Нарушение всасывания связано с недостаточностью либо отсутствием фактора Касла. Низкое содержание цианкобаламина приводит к риску развития коронарного атеросклероза [4].

К причинам появления врожденного и наследуемого гиповитаминоза относятся генетический дефект транскобаламинов I и II, дефицит внутреннего фактора Касла и нарушение всасывания в кишечнике. При генетическом дефекте уменьшается либо отсутствует содержание транскобаламинов, которые обеспечивают транспорт витамина B12. К категории людей с риском возникновения дефицита кобаламина относятся: пожилые люди, беременные и кормящие женщины, пациенты с пернициозной анемией, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, вегетарианцы.

Высокий уровень B12 в большинстве случаев связан с качественным либо количественным нарушением транскобаламинов - белков связывания. Причинами повышения уровня кобаламина в крови могут стать избыточное потребление или неправильное применение с медицинской целью, высвобождение витамина из внутреннего депо, нарушение выведения из организма. К этиологическим факторам гипervитаминоза чаще всего относят большие новообразования, злокачественные гематологические новообразования и заболевания печени.

Снижение поступления витаминов в организм в настоящее время происходит из-за употребления высоко-рафинированных продуктов и консервированной пищи. Применяемые в коммерческом сельском хозяйстве методы культивирования овощей и фруктов привели к тому, что содержание витаминов B1, B2 сократилось во многих овощных культурах на 30%. Даже строго сбалансированный рацион питания не всегда может удовлетворить потребности организма в витаминах. Соответственно, периодический прием синтетических витаминов необходим для поддержки организма и для уменьшения вероятности дефицитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канюков, В.Н. Витамины: учебное пособие / В.Н. Канюков, А.Д. Стрекаловская, Т.А. Санеева. –Оренбург: ОГУ, 2012 – 108 с.
2. Balabanova, L. Microbial and Genetic Resources for Cobalamin (Vitamin B12) Biosynthesis / L. Balabanova, L. Averianova, M. Marchenok // Ecosystems to Industrial Biotechnology. Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22. – P. 1–39.
3. Шестопалов, А. В. Прогнозируемая представленность метаболических путей синтеза витаминов и короткоцепочечных жирных кислот при ожирении у взрослых / А. В. Шестопалов // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2023. – Т. 59, № 5. – С. 389–402.
4. Литвицкий, П.Ф. Нарушения обмена витаминов / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 40–47.

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРНО-ВРЕМЕННОГО РЕЖИМА ГИДРОЛИЗА СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ МОЛОКА НА ИХ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ

INFLUENCE OF CHANGES IN THE TEMPERATURE-TIME REGIME OF HYDROLYSIS OF MILK WHEY PROTEINS ON THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITY

Е. И. Тарун¹, Я. А. Самаркина¹, Т. Н. Головач²

E. I. Tarun¹, Y. A. Samarkina¹, T. N. Halavach²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
ktarun@tut.by

²Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

Проведено сравнительное изучение антиоксидантной активности (АОА) 7-ми образцов сывороточных белков молока. Нативные и термообработанные белки молока подвергались гидролизу с использованием бактериальной щелочной протеазы Протозима (Protozym) при 50 и 60 °С. в течение разного времени – 2 и 3 часов. Получены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина от логарифма концентрации всех образцов, из которых графически определены показатели IC₅₀, которые находились в пределах 20,93–153,25 мкг/мл. Нативные и термообработанные белки молока, а также их гидролизаты восстанавливали

флуоресценцию флуоресцеина до 51-99 % при концентрации образцов 0,1–0,5 мг/мл. Самая высокая АОА получена для нативного сывороточного белка после его гидролиза при 50 °С в течение 2-х часов.

A comparative study of the antioxidant activity (AOA) of 7 samples of whey milk proteins was carried out. Native and heat-treated milk proteins were hydrolyzed using bacterial alkaline protease Protozym at 50 and 60 °C. for different times - 2 and 3 hours. The dependences of the fluorescence intensity of fluorescein on the logarithm of the concentration of all samples were obtained, from which the IC_{50} values were graphically determined, which were in the range of 20,93–153,25 µg/ml. Native and heat-treated milk proteins, as well as their hydrolysates, restored fluorescein fluorescence to 51-99% at sample concentrations of 0,1-0,5 mg/ml. The highest AOA was obtained for native whey protein after its hydrolysis at 50 °C for 2 hours.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, гидролизат сывороточных белков молока, флуоресцеин.

Keywords: antioxidant activity, whey protein hydrolyzate, fluorescein.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-353-356>

Ценность молочных продуктов заключается в том, что содержащиеся в них биологически активные пептиды (БАП) обладают гипотензивным, иммуномодулирующим, антиоксидантным, антимикробным, антимуtagenным и др. свойствами [1]. БАП образуются в результате воздействия на белки молока пищеварительных ферментов желудочно-кишечного тракта, при технологической обработке очищенными протеазами, а также ферментации молочнокислыми бактериями [2]. При ферментативном гидролизе основных белков-аллергенов молока (β-лактоглобулин, казеин) образуются гипоаллергенные пептиды, что связано с расщеплением участков антигенных детерминант в соответствующих белках [3]. Использование различных протеолитических ферментов и пробиотических микроорганизмов обеспечивает получение гидролизированных и ферментированных белков молока со специфическим белково-пептидным профилем и характерными биологически активными свойствами [4].

Проведено исследование антиоксидантной активности 7-ми образцов сывороточных белков молока (таблица 1). Первую часть образцов перед гидролизом оставляли в нативном состоянии. Вторую часть образцов подвергали термообработке для частичной денатурации белков сыворотки молока с целью увеличения доступных сайтов гидролиза. Затем все образцы подвергали гидролизу с использованием бактериальной щелочной протеазы Протозима (Protozym). Гидролиз проводили при двух температурах 50 и 60 °С в течение разного времени – 2 и 3 часов. Температурно-временной режим гидролиза изменяли для оптимизации технологического процесса получения гидролизата сывороточных белков молока с более глубокой степенью гидролиза. По данным электрофоретического анализа в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях применение предварительной тепловой обработки белков и повышение температуры до 60 °С позволяет расщепить все сывороточные белки на промежуточные пептиды с молекулярной массой менее 10 кДа.

Таблица 1

Образцы сывороточных белков молока

№	Образец	Белок, мг/мл	Примечания
1	nWP	50	Нативный сывороточный белок
2	tWP	50	Термообработанный сывороточный белок
3	nWH-P5%-50 °C-2h	50	Гидролизат nWP, фермент Protozym 5%, 50 °C-2 ч
4	nWH-P5%-60 °C-2h	50	Гидролизат nWP, фермент Protozym 5%, 60 °C-2 ч
5	tWH-P5%-60 °C-2h	50	Гидролизат tWP, фермент Protozym 5%, 60 °C-2 ч
6	nWH-P5%-60 °C-3h	50	Гидролизат nWP, фермент Protozym 5%, 60 °C-3 ч
7	tWH-P5%-60 °C-3h	50	Гидролизат tWP, фермент Protozym 5%, 60 °C-3 ч

Метод определения АОА по отношению к активированным формам кислорода основан на измерении интенсивности флуоресценции флуоресцентна и ее уменьшении под воздействием свободных радикалов. Генерирование свободных радикалов осуществляли, используя систему Фентона, в которой образуются гидроксильные радикалы при взаимодействии комплекса железа (Fe^{2+}) с этилендиаминтетрауксусной кислотой (EDTA) и пероксида водорода. При взаимодействии флуоресцеина со свободными радикалами происходит тушение его флуоресценции, восстановить которую можно при добавлении в систему веществ, проявляющих антиоксидантные свойства [5]. В качестве таких веществ взяты 7 образцов сывороточных белков молока.

В ходе исследования ингибирования реакций свободных радикалов, генерируемых в системе Фентона, получены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина (А) от логарифма концентрации всех образцов молока, из которых графически определены основные показатели антиоксидантной активности образцов, представленные в таблице 2: A_{max} - интенсивность флуоресценции, соответствующая максимальному ингибированию свободных радикалов, C_{max} – концентрация образца, при которой достигается A_{max} и IC_{50} – концентрация образца, при которой достигается 50% ингибирования свободных радикалов.

Таблица 2

Показатели антиоксидантной активности образцов сывороточных белков молока

№	Название образца	$A_{\max}$, %	$C_{\max}$, мг/мл	IC_{50} , мкг/мл
1	nWP	75	0,5	153,25
2	tWP	51	0,1	95,69
3	nWH-P5%-50 °C-2h	99	0,5	20,93
4	nWH-P5%-60 °C-2h	85	0,5	28,06
5	tWH-P5%-60 °C-2h	88	0,25	31,7
6	nWH-P5%-60 °C-3h	83	0,5	29,28
7	tWH-P5%-60 °C-3h	78	0,5	32,82

На рисунке 1 представлены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина (A) от логарифма концентрации (C) nWH (1) и tWH (2). Сывороточные белки молока начинают проявлять активность при концентрации 0,005 мг/мл. При последующем увеличении концентрации образца наблюдается увеличение подавления действия свободных радикалов. При концентрации nWH (1) 0,5 мг/мл флуоресценция флуоресцеина восстанавливается до 75 %. Образец термообработанного белка молока tWH (2) восстанавливал флуоресценцию флуоресцеина до 51 % при концентрации 0,1 мг/мл. Последующее падение восстановления флуоресценции при повышении концентрации термообработанного белка молока может быть связано с уменьшением прозрачности раствора, которая не позволила корректно определить флуоресценцию флуоресцеина. При этой концентрации 1-ый образец показывал более низкое значение восстановления флуоресценции флуоресцеина – 44 %. Предварительная термообработка белков молока позволяет повысить АОА. Показатель IC_{50} термообработанного белка молока (95,69 мкг/мл) уменьшается в 1,6 раз по сравнению с нативным белком молока (153,25 мкг/мл).

На рисунке 2 представлены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина (A) от логарифма концентрации (C) nWH (1), nWH-P5%-50 °C-2h (2) и nWH-P5%-60 °C-2h (3). Гидролиз белков молока значительно увеличивает их АОА. Показатели $A_{\max}$ 3-го (85 %) и 2-го (99 %) образцов увеличиваются на 10 и 24 % по сравнению с негидролизированным белком молока. Показатели IC_{50} уменьшаются для 3-го (28,06 мкг/мл) и 2-го (20,93 мкг/мл) образцов в 5,5 и 7,5 раз соответственно. Гидролиз нативного белка молока при 50 °C в течение 2-х часов позволяет получить более оптимальные показатели АОА. Показатель $A_{\max}$ 2-го образца на 14 % выше 3-го, а показатель IC_{50} в 1,34 раза ниже. Увеличение времени гидролиза до 3-х часов приводит к незначительному уменьшению АОА. Показатель $A_{\max}$ nWH-P5%-60 °C-3h (83 %) уменьшился на 2 % по сравнению с nWH-P5%-60 °C-2h, а показатель IC_{50} (29,28 мкг/мл) увеличился в 1,04 раза.

На рисунке 3 представлены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина (A) от логарифма концентрации (C) tWH (1), tWH-P5%-60 °C-2h (2) и tWH-P5%-60 °C-3h (3). Гидролиз белков молока после термообработки также значительно увеличивает их АОА. Показатели $A_{\max}$ 3-го (78 %) и 2-го (88 %) образцов увеличиваются на 27 и 37 % по сравнению с исходным образцом (1). Показатели IC_{50} уменьшаются для 3-го (32,82 мкг/мл) и 2-го (31,7 мкг/мл) образцов в 2,9 и 3 раза соответственно. Увеличение времени гидролиза до 3-х часов приводит к незначительному уменьшению АОА. Показатель $A_{\max}$ 3-го образца уменьшился на 10 % по сравнению со 2-м образцом, а его показатель IC_{50} увеличился в 1,04 раза. Аналогичное изменение показателя IC_{50} наблюдается и при увеличении времени гидролиза до 3-х часов для нативных белков молока.

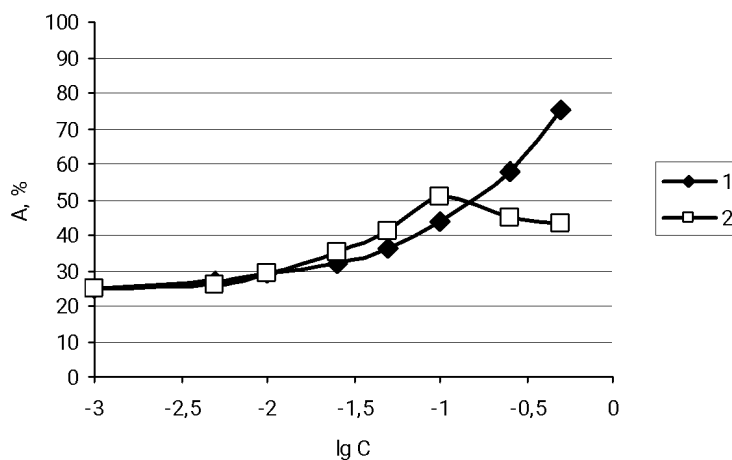


Рисунок 1 – Зависимость интенсивности флуоресценции флуоресцеина (A) от логарифма концентрации (C) nWH (1) и tWH (2)

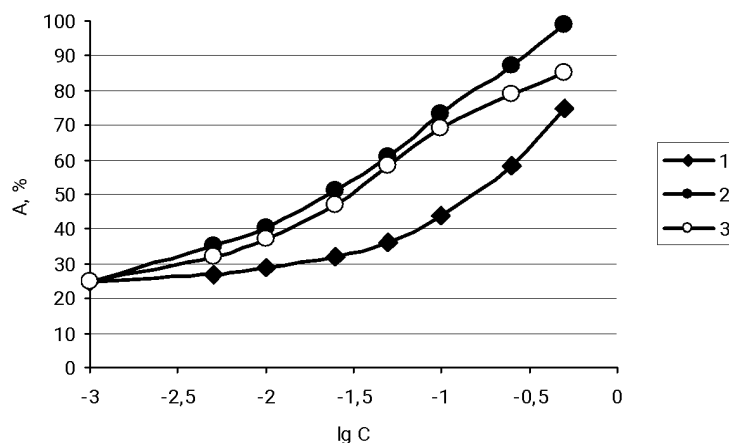


Рисунок 2 – Зависимость интенсивности флуоресценции флуоресцеина (A) от логарифма концентрации (C) nWH (1), $nWH-P5\%-50\text{ }^{\circ}C-2h$ (2) и $nWH-P5\%-60\text{ }^{\circ}C-2h$ (3)

Образец $tWH-P5\%-60\text{ }^{\circ}C-2h$, прошедший термообработку перед гидролизом показывает незначительное увеличение показателя $A_{\max}$ на 2 % по сравнению с гидролизатом нативного молока ($nWH-P5\%-60\text{ }^{\circ}C-2h$), а его показатель IC_{50} в 1,13 раз выше. Таким образом, предварительная термообработка перед гидролизом белков молока не оказывает существенного влияния на изменение АОА. Аналогичный вывод можно сделать и при сравнении нативного ($nWH-P5\%-60\text{ }^{\circ}C-3h$) и термообработанного ($tWH-P5\%-60\text{ }^{\circ}C-3h$) белка молока, прошедших гидролиз при $60\text{ }^{\circ}C$ в течение 3-х часов. Увеличении времени гидролиза до 3-х часов приводит к незначительному уменьшению АОА. Показатель $A_{\max}$ образца $tWH-P5\%-60\text{ }^{\circ}C-3h$ (83 %) уменьшился на 2 %, а показатель IC_{50} (29,28 мкг/мл) увеличился в 1,04 раза.

Самая высокая АОА получена для нативного сывороточного белка после его гидролиза при $50\text{ }^{\circ}C$ в течение 2-х часов. Термообработка перед гидролизом приводит к повышению показателей АОА по сравнению с нативным белком молока, однако, при дальнейшем гидролизе при $60\text{ }^{\circ}C$ в течение 2-х и 3-х часов не оказывает существенного влияния на изменение показателей АОА. Изменение температурного режима гидролиза с 50 до $60\text{ }^{\circ}C$ для нативного белка молока приводит к ухудшению показателей АОА. Увеличение времени гидролиза с 2-х до 3-х часов как для нативного, так и для термообработанного белка молока не оказывает существенного влияния на изменение АОА.

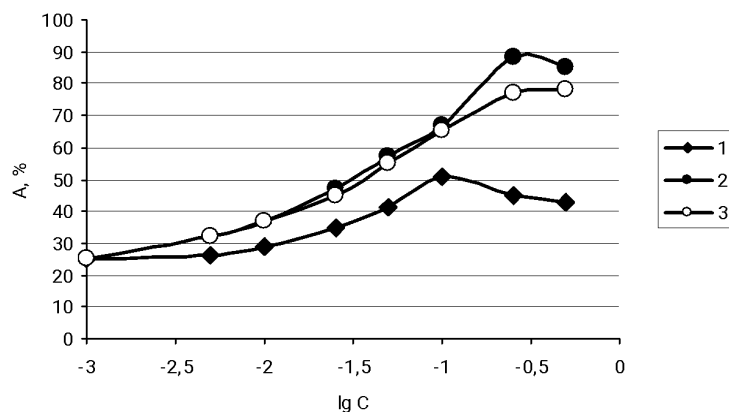


Рисунок 3 – Зависимость интенсивности флуоресценции флуоресцеина (A) от логарифма концентрации (C) tWH (1), $tWH-P5\%-60\text{ }^{\circ}C-2h$ (2) и $tWH-P5\%-60\text{ }^{\circ}C-3h$ (3)

ЛИТЕРАТУРА

1. Wada, Y. Bioactive peptides derived from human milk proteins – mechanisms of action / Y. Wada, B. Lönnerdal // J. Nutr. Biochem. 2014. V. 25, № 5. P. 503–514.
2. Mohanty, D. et al. Antimicrobial peptides as natural bio-preservative to enhance the shelf-life of food / D. Mohanty // Int. J. Food Prop. 2016. V. 19. P. 837–846.
3. Tsabouri, S. Cow's milk allergenicity / S. Tsabouri, K. Douros, K.N. Priftis // Endocr. Metab. Immune. 2014. V. 14, № 1. P. 16–26.
4. Madureira, A.R. Invited review: physiological properties of bioactive peptides obtained from whey proteins / A.R. Madureira [et al.] // J. Dairy Sci. 2010. V. 93, № 2. P. 437–455.
5. Тарун Е.И. Антиоксидантная активность гексагидрохинолонов / Е.И. Тарун, А.В. Данькова, А.Н. Пырко // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2019. – № 2. – С. 77–83.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К УПОТРЕБЛЕНИЮ
КОФЕИН-СОДЕРЖАЩИХ ПРОДУКТОВ СПОРТСМЕНАМИ**

**MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF A PERSONALIZED APPROACH
TO THE CONSUMPTION OF CAFFEINE-CONTAINING PRODUCTS BY ATHLETES**

И. В. Акушко¹, П. М. Морозик^{1,2}, М. Д. Амелянович², И. И. Саванович³
I. Akushko¹, P. Marozik^{1,2}, M. Ameliyanovich², I. Savanovich³

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь;

²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь;

³Белорусский государственный медицинский университет, БГМУ, г. Минск, Республика Беларусь
akushkoirina29@gmail.com

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Belarus;

²Institute of Genetics and Cytology of the NAS Belarus, Minsk, Republic of Belarus;

³Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Употребление кофеина широко распространено в спорте, показано его влияние на физическую работоспособность, продемонстрирован эргогенный эффект, известный уже более 100 лет. В ряде исследований показаны индивидуальные различия в работоспособности после приема кофеина у различных лиц и в различных видах спорта. Эти межиндивидуальные различия в реакции на кофеин могут быть объяснены полиморфными вариантами генов, вовлеченных в метаболизм кофеина. В настоящей работе изучена ассоциация вариантов генов, вовлеченных в метаболизм кофеина, с работоспособностью спортсменов циклических и игровых видов спорта. Установлены 4 информативных маркера, ассоциированных с метаболизмом кофеина.

Caffeine use is widespread in sports, its influence on physical performance and its ergogenic effect has been demonstrated for more than 100 years. A number of studies have shown individual differences in performance after caffeine intake in different individuals and in different sports. These interindividual differences in response to caffeine may be explained by polymorphic variants in genes involved in caffeine metabolism. In this work, we studied the association of gene variants involved in caffeine metabolism with the performance of athletes in cyclic and team sports. Four informative markers associated with caffeine metabolism have been established.

Ключевые слова: медицина, спорт, генетика.

Keywords: medicine, sports, genetics.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-357-360>

В настоящее время в мире активно развивается направление по персонализации спортивного питания, поскольку данный подход позволяет существенно повысить индивидуальные спортивные возможности. Генетические особенности человека влияют на всасывание нутриентов, их метаболизм, усвоение и выведение. Употребление кофеина широко распространено в спорте, и убедительная доказательная база демонстрирует его эргогенный эффект, который известен уже более 100 лет. Положительные эффекты кофеина хорошо воспроизводятся как в упражнениях на выносливость, так и в упражнениях с повторяющимися усилиями высокой интенсивности. Международное общество спортивного питания рекомендует принимать 3–6 мг/кг кофеина примерно за 60 минут до тренировки.

Согласно литературным данным, основное влияние на скорость метаболизма кофеина в организме человека оказывает белок CYP1A2, кодируемый соответствующим геном. В зависимости от статуса тех или иных генетических вариантов возможно прогнозировать время максимального эффекта кофеина у конкретного спортсмена [1].

Кофеин является психостимулятором, который обладает сосудосуживающими свойствами. Передозировка кофеина может привести к чрезмерной стимуляции центральной нервной системы и спровоцировать повышенную возбудимость, раздражительность, бессонницу, нарушения сердечного ритма. Восприимчивость и скорость метаболизма кофеина у людей разная и зависит, в том числе, от генетических факторов. Кофеин, попадая в организм, подвергается трансформации в печени, и его концентрация в крови зависит от активности печеночных ферментов [2].

Ген фермента цитохрома P450 (CYP1A2) отвечает за синтез фермента CYP1A2, представителя суперсемейства цитохрома P450. Разные варианты фермента цитохром CYP1A2, определяемые полиморфизмом (вариацией)

гена *CYP1A2*, обладают разной активностью и метаболизм кофеина происходит с большей или меньшей скоростью. У людей с низкой активностью фермента *CYP1A2*, то есть медленным метаболизмом, кофеин действует сильнее и длительнее, что увеличивает вероятность наступления побочных эффектов. У людей с высокой активностью фермента *CYP1A2* действие кофеина непродолжительно, что позволяет употребить большее количество напитков/продуктов, содержащих кофеин, без ущерба для здоровья.

Ген рецептора ароматических углеводов *AHR* контролирует, сколько фермента цитохром *CYP1A2* и цитохром *CYP1A1* будет произведено в организме. Ген *AHR* вместе с геном *CYP1A2* определяют количество кофеина, циркулирующего в крови, и время его воздействия на организм. Если превращение кофеина происходит быстро, кофеин не задерживается так долго, чтобы значительно повлиять на центры мозга, поэтому индивиду можно употреблять больше продуктов, содержащих кофеин. Но если организм вырабатывает небольшое количество фермента, кофеин будет дольше находиться в организме и может вызвать неблагоприятные побочные эффекты.

Ген рецептора аденозина *ADORA2A* кодирует связанный с G-белком рецептор аденозина с эндогенным лигандом, которым является аденозин. *ADORA2A* вовлечен в несколько патофизиологических процессов, включая нейрогенез, метаболизм кофеина и синаптическую пластичность в глутаматергических синапсах [3] и ассоциирован со стимулирующим действием кофеина, а также побочными эффектами от употребления кофе. Кофеин также способен связываться с рецептором аденозина подтипа A2a и действовать как стимулятор центральной нервной системы, увеличивая время реакции. В результате кофеин может воздействовать не только на активность мозга и центры вознаграждения, но и вызывать побочные эффекты, такие как беспокойство, бессонница и расстройство пищеварения [4].

Цель работы – изучить ассоциацию вариантов генов, вовлеченных в метаболизм кофеина, с работоспособностью спортсменов циклических и игровых видов спорта.

Материалы и методы. Всего в исследование было включено 104 представителя циклических и игровых видов спорта. Геномную ДНК выделяли из цельной крови с помощью стандартной фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование осуществляли с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с зондами TaqMan (Thermo Scientific, США) на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Полный объем реакции в пробирках для ПЦР составлял 10 мкл, включая 5 мкл iTaq Universal Probes Supermix (BioRad), 3,75 мкл воды milliQ, 0,25 мкл × 40 TaqMan SNP Genotyping Assay, 1 мкл геномной ДНК (15 нг). Реакцию проводили с начальной денатурацией при 95 °C в течение 10 мин, затем 40 циклов денатурации при 95 °C в течение 15 с, отжига и синтеза при 60 °C в течение 30 с. Во время каждой постановки ПЦР применяли положительный и отрицательный контроли, в целях контроля качества некоторые образцы, отобранные в случайном порядке, генотипировали повторно. Генотипирование осуществлялось по полиморфным локусам гена фермента цитохрома P450 (*CYP1A2* rs2472297 и rs762551), гена рецептора ароматических углеводов (*AHR* rs4410790) и гена рецептора аденозина (*ADORA2A* rs571876). Во время каждой постановки ПЦР применяли положительный и отрицательный контроли, в целях контроля качества некоторые образцы, отобранные в случайном порядке, генотипировали повторно. Вся статистическая обработка результатов и построение графиков осуществлялись с использованием языка программирования R (<http://r-project.org>). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Генотипирование осуществлялось по четырем локусам: ген фермента цитохрома P450 (*CYP1A2*, варианты rs762551, rs2472297), ген рецептора ароматических углеводов (*AHR*, вариант rs4410790) и ген рецептора аденозина (*ADORA2A*, вариант rs571876). Генотипирование по двум дополнительным маркерам rs762551 и rs571876, участвующим в метаболизме кофеина, позволило более эффективно определить генетическую предрасположенность к эффективности его усвоения. Анализ геномной сети четырех генов позволил выявить наиболее тесную связь между генами, кодирующими фермент цитохром P450: *CYP1A1* и *CYP1A2*.

В ходе исследований осуществлялось тестирование спортсменов в 2 этапа: на первом измерялась работоспособность в исходном состоянии и после нагрузки, а на втором – в исходном состоянии, после нагрузки и после нагрузки и употребления кофеина. Результаты анализа ассоциации полиморфных вариантов генов, вовлеченных в метаболизм кофеина, с показателями среднего значения времени реакции после нагрузки не позволили установить статистически значимой ассоциации.

Однако по результатам тестирования после нагрузки с кофеином выявлена ассоциация полиморфного варианта гена *ADORA2A* rs571876 с показателями среднего значения времени реакции (таблица 1).

Таблица 1

Анализ ассоциации полиморфных вариантов с ответом на нагрузку и кофеин (данные представлены в виде изменения разницы показателя среднего значения времени реакции, мс, относительно референсного генотипа)

Ген, вариант	Состояние после нагрузки		Состояние после нагрузки с кофеином	
	Изменение показателя среднего значения времени реакции, мс	<i>p</i>	Изменение показателя среднего значения времени реакции, мс	<i>p</i>
<i>CYP1A1</i> rs2472297	A/A, $\beta = -4,5$ (-21,2...12,2)	0,86	A/A, $\beta = 1,6$ (-15,3...18,5)	0,78
<i>CYP1A2</i> rs762551	T/T, $\beta = 11,7$ (-15,1...38,5)	0,7	T/T, $\beta = -5,6$ (-34,6...23,5)	0,37
<i>AHR</i> rs4410790	G/G, $\beta = 5,9$ (-14,0...25,8)	0,38	G/G, $\beta = 23,6$ (2,4...44,8)	0,11
<i>ADORA2A</i> rs571876	T/T, $\beta = -13,3$ (-30,9...4,3)	0,26	T/T, $\beta = -25,3$ (-47,4...-3,2)	0,022

Так, у носителей генотипа Т/Т показатель среднего значения времени реакции статистически значимо ниже по сравнению с носителями референсного генотипа С/С (разница составила -25,3, 95% ДИ -47,4...-3,2, P=0,022). Ранее в исследованиях было показано, что носители генотипа Т/Т являются «высоко реагирующими на кофеин», в то время как носители генотипов и С/С и С/Т – «низко реагирующими на кофеин».

Анализ различий между показателями разницы среднего значения времени реакции, измеренных после нагрузки по сравнению с исходным состоянием, также позволил выявить ряд ассоциаций генетических локусов с показателями работоспособности. В то же время, среди носителей генотипа А/А по локусу rs2472297 и генотипа Т/Т – по rs762551 гена *CYP1A2* после нагрузки с кофеином выявлена статистически достоверная ассоциация с показателями работоспособности.

Таблица 2

Анализ ассоциации полиморфных вариантов с ответом на нагрузку и кофеин (данные представлены в виде изменения разницы показателя среднего значения времени реакции, мс, относительно референсного генотипа)

Ген, вариант	Состояние после нагрузки	P	Состояние после нагрузки с кофеином	P
<i>CYP1A2</i> rs2472297	A/A, $\beta=4,9$ (-11,9...21,8)	0,69	A/A, $\beta=-12,7$ (-24,3...-1,1)	0,03
<i>CYP1A2</i> rs762551	T/T, $\beta=-3,8$ (-17,5...9,8)	0,21	T/T, $\beta=-28,7$ (-55,8...-1,7)	0,03
<i>AHR</i> rs4410790	G/G, $\beta=-3,5$ (-23,1...16,0)	0,89	G/G, $\beta=17,7$ (-0,2...35,6)	0,089
<i>ADORA2A</i> rs5751876	T/T, $\beta=0,5$ (-17,9...19,0)	0,85	T/T, $\beta=-4,5$ (-24,8...15,8)	0,81

Отдельно стоит отметить, что для локусов гена *CYP1A2* выявлена ген дозовая зависимость, характерная для классической модели наследования: для одного гомозиготного генотипа максимальный показатель работоспособности, для другого – минимальный, для гетерозиготного – промежуточный (рис. 1).

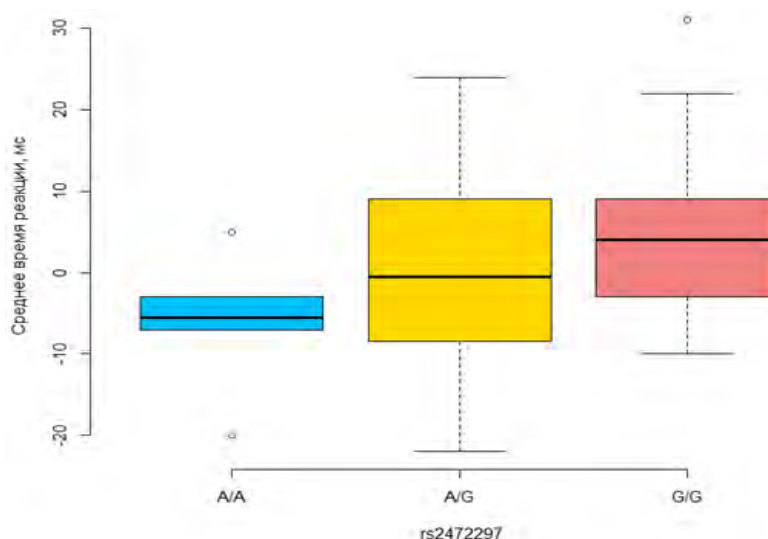


*Рисунок – Распределение показателей среднего значения времени реакции на 2 этапе после нагрузки и употребления кофеина в зависимости от генотипа по локусу *CYP1A1* rs2472297*

Также были выявлены ряд аллельных комбинаций (гаплотипов) по всем четырем исследуемым генам, статистически значимо ассоциированным с показателями среднего значения времени реакции. Анализ аллельных комбинаций позволяет более эффективно интерпретировать результаты генотипирования.

Таким образом, по результатам проведенного анализа ассоциации полиморфных вариантов генов с показателями времени реакции после употребления кофеина выявлено 4 информативных локуса:

- Ген фермента цитохрома P450 *CYP1A2* (rs762551). Полиморфный вариант rs762551 приводит к увеличению ферментной активности и ускоренному метаболизму кофеина. Генотипы Т/Т и G/T – быстрый метаболизм кофеина, G/G – медленный метаболизм кофеина.
- Ген фермента цитохрома P450 *CYP1A2* (rs2472297). Генотипы Т/Т и С/Т – быстрый метаболизм кофеина, С/С – медленный метаболизм кофеина.
- Ген рецептора ароматических углеводов *AHR* (rs4410790). Генотипы G/G – быстрый метаболизм кофеина, А/А и G/A – медленный метаболизм кофеина.

Ген рецептора аденозина ADORA2A (rs575187). Генотипы C/C и C/T – низкая чувствительность к кофеину, низкая вероятность испытывать тревогу, T/T – высокая чувствительность к кофеину, высокая вероятность тревоги и беспокойства после употребления кофеина.

Проведенная оценка эффективности метаболизма кофеина и индивидуальной чувствительности к нему позволяет сделать заключение о генетическом профиле спортсмена – связь со скоростью метаболизма кофеина и чувствительностью к нему. По результатам тестирования у 66 спортсменов выявлен быстрый, у 23 – средний, у 15 – метаболизм кофеина. У 23 спортсменов была также выявлена повышенная чувствительность к кофеину (носители гомозиготного генотипа T/T по локусу rs575187 гена ADORA2A), что может способствовать побочным эффектам, таким как беспокойство, бессонница, учащенное сердцебиение и расстройство пищеварения.

Внедрение разработанной методики в практику подготовки спортсменов позволит повысить их работоспособность и результативность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности питания юных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта / С. Г. Макарова, Т. Р. [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, №3. – С.332–340.
2. Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance / Nanci S. Guest, Justine Horne, Shelley M. Vanderhout, Ahmed E.-Sohemy // Front. Nutr. – 2019. – DOI:10.3389/fnut.2019.00008.
3. Сорокина Е.Ю., Кешабянц Э.Э., Денисова Н.Н. Изучение ассоциации полиморфизма генов со спортивной успешностью и риском развития алиментарно-зависимых заболеваний у спортсменов, представляющих циклические виды спорта. – Спортивная медицина: наука и практика. – 2019. – 9(3). – С.41-48. – DOI:10.17238/ISSN2223-2524.2019.3.41.
4. Malsagova, K.A. Sports Nutrition: Diets, Selection Factors, Recommendations /K.A.Malsagova [et.al] // J. Nutrients. – 2021. – Vol. 13. – P.3771. – DOI: 10.3390/nu13113771.

АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ НА ЭФФЕКТЫ АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

ANALYSIS OF THE GENETIC INFLUENCE ON THE EFFECTS OF ANTIRESORPTIVE THERAPY FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Я. П. Сабынич¹, П. М. Морозик^{1,2}

Y. Sabynich¹, P. Marozik^{1,2}

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь;

²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь;
sabynichjanka@gmail.com

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Belarus;

²Institute of Genetics and Cytology of the NAS Belarus, Minsk, Republic of Belarus;

Проанализировано общее распределение частот для всех выявленных аллельных комбинаций по полиморфным вариантам генов *ESR1*, *PTH* и *SOST* между группами исследуемых. В результате было обнаружено статистически значимое различие в общем распределении аллельных комбинаций между группами, что указывает на связь между устойчивостью или чувствительностью пациентов к антирезорбентам с проанализированными полиморфными вариантами генов.

The general frequency distribution for all identified allele combinations according to polymorphic variants of the *ESR1*, *PTH* and *SOST* genes between the study groups was analyzed. As a result, a statistically significant difference was found in the overall distribution of allelic combinations between the groups, indicating a link between the resistance or sensitivity of patients to antiresorbents with the analyzed polymorphic gene variants.

Ключевые слова: остеопороз, фармакогенетика, бисфосфонаты, антирезорбтивная терапия, генетическая предрасположенность.

Keywords: osteoporosis, pharmacogenetics, bisphosphonates, antiresorptive therapy, genetic predisposition.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-360-363>

Остеопороз относится к комплексным дегенеративным заболеваниям, требующим долгосрочного фармакологического лечения. В связи с этим, особенно важно, чтобы назначенные медикаменты были эффективными и не вызывали серьезных побочных эффектов, улучшая качество жизни пациента и снижая заболеваемость, риск осложнений, смертность и стоимость расходов на здравоохранение. Для оценки эффективности терапии остеопороза необходим длительный срок применения дорогостоящего препарата, однако способов прогнозирования эффективности лечения на сегодняшний день нет. Это обуславливает актуальность проблемы “неответчиков” при лечении остеопороза [2].

Обычно при остеопорозе назначают лекарственные препараты совместно с употреблением витамина D и кальция. Сами препараты, назначаемые при терапии остеопороза, имеют различные механизмы действия и влияют на определенные процессы, регулирующие костное ремоделирование и минеральный обмен, с целью восстановления баланса между активностью остеокластов и остеобластов и поддержания гомеостаза кальция и фосфора. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), например, релаксифен, блокируют эстрогеновые рецепторы (ER- α и - β) и таким образом имитируют эффект эстрогена без потенциальных побочных эффектов гормональной терапии [4].

Бисфосфонаты являются синтетическими аналогами пирофосфатов и подразделяются в зависимости от биохимической структуры на аминные и неаминные. Аминные бисфосфонаты метаболизируются остеокластами в аналоги АТФ, накапливаются в цитозоле и индуцируют гибель клеток. В отличие от них, неаминные бисфосфонаты проникают в клетку и блокируют синтез фарнезил-дифосфат синтазы (FDPS), необходимой для жизнедеятельности остеокластов. Все зарегистрированные бисфосфонаты эффективны при лечении остеопороза, снижая риск переломов на 40-70%, однако имеют множество побочных эффектов, наиболее тяжелыми из которых являются остеонекроз челюсти и атипичные подвертельные переломы бедра.

Паратиреоидный гормон регулирует гомеостаз кальция и фосфора в костях и почках. Кальцитонин снижает резорбцию костей путем ингибирования действия остеокластов.

Стронция ранелат оказывает антирезорбтивный эффект в результате снижения дифференцировки преостеокластов в остеокласты, повышения формирования костной ткани за счет стимуляции репликации преостеобластов и увеличения количества остеобластов, повышения экспрессии остеопротегерина в остеобластах.

Деносумаб является человеческим моноклональным антителом, проявляя антирезорбтивный эффект путем связывания лиганда рецептора-активатора нуклеарного фактора каппа (RANKL) и блокирования его положительного эффекта на остеокласты [3].

Все эти препараты обладают побочными реакциями, от минимальных до очень тяжелых, к тому же у определённого процента пациентов не наблюдается положительной динамики в результате их приёма. По этим причинам клиницисты часто сталкиваются с проблемой выбора из нескольких возможных вариантов для назначения наилучшего варианта каждому конкретному пациенту. Генетическое тестирование может помочь клиницистам подобрать наиболее эффективный и безопасный препарат, разработать индивидуальный план лечения для каждого пациента на основании его генетического профиля. Преимуществом фармакогенетических тестов является легкодоступность биологического материала для анализа и отсутствие необходимости повторять исследования на протяжении жизни пациента.

На сегодняшний день в мире не зарегистрирован ни один фармакогенетический маркер для подбора медикаментов при лечении остеопороза. Однако исследования по данному направлению проводятся очень активно.

Наиболее изученной является фармакогенетика гормональной заместительной терапии остеопороза, и определенные успехи достигнуты в этой области. Так, показано, что носители гомозиготной неблагоприятной мутации гена *ESR1* (Arg157Stop, частота в популяции около 8%) не отвечают на заместительную терапию эстрогеном, а для гетерозиготных носителей необходимо повысить дозировку этого препарата [2].

Ген *SOST* (расположенный в хромосоме 17q12-21) кодирует белок склеростин, который является ингибитором канонического Wnt-сигнального пути. Связываясь с рецепторами LRP5/6, он блокирует дальнейшую цепочку передачи сигнала Wnt от поверхности клетки в ее внутренние структуры, нарушая высвобождение и накопление β -катенина и тем самым ингибируя пролиферацию и дифференцировку остеобластов и в тот же момент запуская их апоптоз. Мутации в гене, кодирующем склеростин, приводят к болезням, характерной чертой которых является повышенное костеобразование. В клинических наблюдениях установлено, что уровень концентрации склеростина в плазме крови женщин с постменопаузальным остеопорозом значительно превышает показатели здоровых женщин.

В исследованиях показано, что наличие аллель Т полиморфизма C/T (rs1234612) гена *SOST* способствует менее эффективному восстановлению уровня минеральной плотности костной ткани по сравнению с носителями аллеля дикого типа при проведении антирезорбтивной терапии [1].

Ген *PTH* кодирует паратиреоидный гормон (паратгормон), участвующий в угнетении формирования костной ткани посредством влияния на популяцию остеобластов и остеоцитов. Те, в свою очередь, выделяют инсулиноподобный фактор роста 1 и цитокины, стимулирующие метаболизм остеокластов. Активированные остеокласты секретируют щелочную фосфатазу и коллагеназу, что приводит к разрушению костного матрикса.

Паратгормон опосредованно увеличивает канальцевую реабсорбцию катионов кальция, экскрецию фосфатов почками, а также кишечную абсорбцию кальция (путём индукции синтеза кальцитриола). Результатом действия паратгормона является повышение концентрации кальция в плазме крови и снижение содержания кальция в костях (деминерализация костного матрикса), снижение содержания фосфатов в плазме крови.

Показано, что в гене *PTH* содержатся полиморфные варианты. Полиморфизм в гене *PTH* ассоциирован с более высоким МПК поясничного отдела позвоночника у здоровых женщин в постменопаузе [4].

Материалы и методы. В настоящем исследовании приняли участие 117 человек – пациентов с остеопорозом, все женщины постменопаузального возраста, которым в течение трех лет проводилась терапия бисфосфонатами. Отбор белорусских пациентов с постменопаузальным остеопорозом проводился на базе Минского городского центра остеопороза и заболеваний костно-мышечной системы и отделения ревматологии I городской клинической больницы г. Минска. Отбор литовских пациентов с постменопаузальным остеопорозом осуществлялся на базе учреждения «Национальный центр остеопороза».

На основании измерений минеральной плотности костной ткани до лечения и после лечения все пациенты были разделены на 2 группы: «ответчики» (у кого наблюдалась положительная динамика – увеличение МПК) и «неответчики» (отрицательная динамика МПК или её отсутствие).

В качестве биологического материала использовали ДНК, выделенную из Buccalного эпителия.

Молекулярно-генетический анализ выполнен методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ).

Для статистической оценки влияния полиморфизмов на риск развития заболевания применяли коэффициент соотношения шансов (OR).

Исследования проводились с использованием амплификатора Thermal Cycler 2720 (Applied Biosystems™, США). Разделение продуктов амплификации проводили с помощью электрофореза в 8%-ом полиакриламидном геле, с последующей окраской в растворе бромистого этидия и визуализацией в проходящем УФ-свете.

Амплификация проводилась с использованием праймеров, фланкирующих участок ДНК, содержащий данный полиморфизм.

В результате амплификации флуоресценция красителей возрастает пропорционально росту количества копий участка исследуемого гена. Каждый краситель флуоресцирует в определенном спектре, что позволяет сделать заключение о генотипе исследуемого образца. Зонд к аллелю С мечен флуоресцентным красителем VIC, зонд к аллелю Т мечен флуоресцентным красителем FAM (рисунок 1).

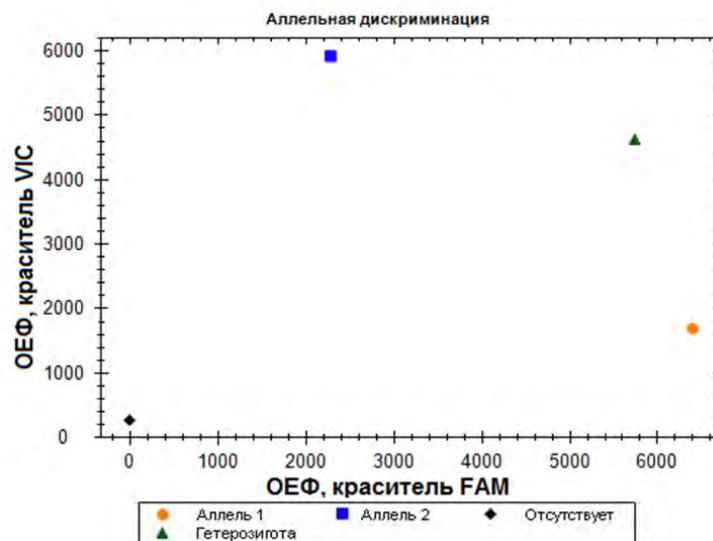


Рисунок 1 – Результат ПЦР с детекцией результатов амплификации в реальном времени

На рисунке 1 представлены результаты исследования 4 образцов. Один из них является гетерозиготой, один – гомозиготным по аллелю 1 (FAM), один – гомозиготным по аллелю 2 (VIC), один – отрицательный контроль - пробирка, содержащая полный набор используемых при амплификации реактивов, за исключением образца ДНК; использование отрицательного контроля позволяет убедиться в отсутствии биологического материала в реактивах.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлены результаты проведенного комплексного анализа по результатам генотипирования по полиморфным вариантам *XbaI* и *PvuII* гена *ESR1*, C/T гена *SOST* и C/T гена *PTH* – выявлено семь вариантов аллельных комбинаций, суммарная частота которых в группах 1 и 2 превышала 3% (таблица 1).

С помощью метода логистической регрессии проанализировали общее распределение частот для всех выявленных аллельных комбинаций по полиморфным вариантам *ESR1*, *PTH* и *SOST* между исследуемыми группами 1 и 2. В результате были выявлены статистически значимые различия в глобальном распределении аллельных комбинаций между исследуемыми группами (global haplotype association $P=0,025$), что свидетельствует об ассоциации устойчивости или чувствительности пациентов к антирезорбентам с проанализированными полиморфными вариантами генов.

Таблица 1

Распределение частот аллельных комбинаций в группах пациентов с постменопаузальным остеопорозом по полиморфным вариантам *XbaI* и *PvuII* гена *ESR1*, *C/T* гена *SOST* и *C/T* гена *PTH*

Аллель				Общая частота	Частота в группе 1	Частота в группе 2	OR (95% ДИ)	P
<i>ESR1 XbaI</i>	<i>ESR1 PvuII</i>	<i>PTH C/T</i>	<i>SOST C/T</i>					
A	T	C	T	28,3	34,9	6,7	1,0	-
G	T	C	T	18,2	20,8	13,3	1,3 (0,2-7,4)	0,8
G	C	T	T	15,5	7,4	40,0	5,0 (1,1-23,7)	0,04
G	T	T	T	9,6	12,9	3,3	0,3 (0,02-5,2)	0,4
G	T	T	C	8,2	12,5	3,3	1,3 (0,1-16,8)	0,8
A	C	T	T	6,2	3,5	-	27,5 (1,9-409,0)	0,02
G	T	C	C	5,2	1,6	-	11,5 (0,5-290,0)	0,15
Редкие				8,8	-	-	4,43 (0,4-44,2)	0,21

Наиболее распространённой в исследуемой группе спортсменов является комбинация аллелей дикого типа А-Т-С-Т (общая частота – 28,3%), причем её частота в группе 1 статистически значимо выше по сравнению с группой 2 (частоты 34,9 и 6,7%, соответственно, $P < 0,05$). Стоит отметить, что эта аллельная комбинация полностью состоит из аллелей дикого типа.

Расчет OR относительно референсной (наиболее распространённой) аллельной комбинации А-Т-С-Т в группах 1 и 2 позволил выявить комбинацию аллелей G-С-Т-Т, частота распространённости которой среди пациентов с постменопаузальным остеопорозом в группе 1 существенно ниже ($OR = 5,0$, 95% CI 1,1-23,7; $P = 0,048$) по сравнению с группой 2. Эта аллельная комбинация состоит из трех неблагоприятных вариантов анализируемых маркеров и одного – дикого типа.

Также расчет OR относительно референсной аллельной комбинации позволил выявить комбинацию аллелей А-С-Т-Т, частота распространённости которой среди пациентов с постменопаузальным остеопорозом в группе 1 существенно ниже ($OR = 27,5$, 95% CI 1,9-409,01,1-23,7; $P = 0,02$) по сравнению с группой 2. Эта аллельная комбинация состоит из всех четырех неблагоприятных вариантов анализируемых маркеров.

Таким образом, индивидуальный и комплексный анализ ассоциации генетических маркеров с эффективностью антирезорбтивной терапии в группе пациентов с постменопаузальным остеопорозом позволил выявить четыре полиморфных варианта генов, ассоциированных с резистентностью к бисфосфонатам, которые вносят наибольший вклад в предрасположенность к эффективности терапии.

Проведение генетического тестирования по информативным маркерам позволит врачам заблаговременно выявить индивидуальную устойчивость к этим препаратам и рекомендовать к применению альтернативные препараты.

Учитывая, что назначение препаратов и оценка эффективности лечения проводится через два года, раннее выявление индивидуальной устойчивости позволит сэкономить время и значительные средства, повысить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hernandez, A.V. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / A.V. Hernandez [et al.] // *Maturitas*. – 2019. – Vol. 12. – P. 82-87.
2. Langdahl, B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: Combined and sequential approaches / B. Langdahl // *Bone*. – 2020. – Vol. 7. – P. 167-171.
3. Olmos, J.M. Pharmacogenetics of Osteoporosis: A Pathway Analysis of the Genetic Influence on the Effects of Antiresorptive Drugs / J.M. Olmos [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 6(1). – P. 22-27.
4. Zogakis, P.N. Bisphosphonate-loaded bone cement: Background, clinical indications and future perspectives / P.N. Zogakis [et al.] // *J Musculoskelet Neuronal Interact*. – 2022. – Vol. 8. – P. 257-262.

СИНТЕЗ И ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ БОР-НИТРИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ

SYNTHESIS AND INTRACELLULAR VISUALIZATION OF BORON-NITRIDE NANOPARTICLES

А. В. Богданова^{1,2}, С. В. Корень³, Е. Г. Фомина³, Т. А. Кулагова¹
A. V. Bahdanava^{1,2}, S. V. Koran³, E. G. Fomina³, T. A. Kulahava¹

¹Научно-исследовательское учреждение «Институт ядерных проблем» Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь
bahdanavanastasya@gmail.com

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

³Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь

¹*Institute for Nuclear Problems of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus*

²*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU Minsk, Republic of Belarus*

³*Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus*

Бор-нитридные наночастицы (БННЧ) синтезированы гидротермическим методом. Исследованы спектрально-флуоресцентные свойства БННЧ и выявлена их стабильная флуоресценция в течение длительного времени. Установлено, что БННЧ являются биосовместимыми – накапливаются внутриклеточно и не оказывают токсического эффекта на клетки опухолевой линии Vero при длительном культивировании. БННЧ являются перспективным наноматериалом для биовизуализации и адресной доставки лекарственных препаратов.

Boron-nitride nanoparticles (BNNPs) were synthesized by the hydrothermal method and their Spectral and fluorescent properties of BNNPs were studied and the stable long-term fluorescence of these nanoparticles was shown. It has been established that BNNPs are biocompatible, they accumulate intracellularly and do not have a toxic effect on Vero cells. BNNPs are a promising nanomaterial for bioimaging and targeted drug delivery.

Ключевые слова: бор-нитридные наночастицы, клеточная линия Vero, гидротермический синтез, биосовместимость, флуоресценция, биовизуализация, флуоресцентная микроскопия

Keywords: boron-nitride nanoparticles, Vero cell line, hydrothermal synthesis, biocompatibility, fluorescence, bioimaging, fluorescence microscopy

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-364-367>

Использование разнообразных органических красителей для биовизуализации клеток, маркировки отдельных органелл, а также для оценки их функционального состояния является одним из наиболее популярных методов неинвазивного исследования биообъектов. Несмотря на такие преимущества органических красителей как низкая стоимость и хорошая биосовместимость, их использование ограничено фотообесцвечиванием или выгоранием, при котором интенсивность их флуоресценции снижается при длительном воздействии возбуждающего электромагнитного излучения УФ-видимого диапазона. Применение фотостабильных наночастиц с интенсивной флуоресценцией могло бы стать хорошей альтернативой существующим меткам и зондам для клеточной визуализации.

Бор-нитридные наночастицы (БННЧ) – нульмерные наноматериалы с графеноподобной структурой, образованной насыщенными шестичленными циклами с атомами В и N в вершинах. Экспериментальные исследования структурных и физико-химических свойств БННЧ, в зависимости от методов получения данных наночастиц, является весьма интересным и обширным направлением для изучения. Синтезированные и охарактеризованные на данный момент БННЧ, как правило, обладают интенсивной люминесценцией в диапазоне 400–480 нм, химической стабильностью и биосовместимостью [1]. Особый интерес к исследованию возможности накопления и визуализации БННЧ в клетках обусловлен тем, что данные наночастицы могут стать платформой для создания на их основе новых наноструктурированных лекарственных средств для нейтрон-захватной терапии – неинвазивного метода лечения труднодоступных опухолей [2].

В исследованиях [3–5] оценивали возможность применения БННЧ для биовизуализации и маркировки клеток *in vitro*. Противоречивые мнения, связанные с влиянием наночастиц на различные типы опухолевых клеток, а также с вопросом биосовместимости и цитотоксичности БННЧ, обусловлены отсутствием унифицированного метода синтеза таких наночастиц для биомедицинских применений.

БННЧ могут быть синтезированы с помощью подходов «сверху вниз» или «снизу вверх». Для нисходящего процесса гексагональный нитрид бора расслаивается на более тонкие нанолиты, а затем на наночастицы путем последовательного физико-химического воздействия. БННЧ, полученные такими методами синтеза, как правило, обладают хорошей кристаллической структурой, но полидисперсны по размеру, что значительно ограничивает их применение в биомедицинской сфере. Для восходящего подхода предшественники атомов В и N используются для «сборки» БННЧ. Данный подход позволяет лучше контролировать форму и размер БННЧ, но при этом уменьшается степень кристалличности [6]. Для возможности применения БННЧ в качестве биомедицинских препаратов актуальным является разработка восходящих методов синтеза БННЧ с регулируемыми размерами и оптическими свойствами для биовизуализации и адресной доставки препаратов. Цель исследования – осуществить синтез БННЧ, исследовать их флуоресцентные характеристики, а также биосовместимость и накопление в опухолевых клетках.

В данной работе БННЧ синтезировали гидротермическим методом при 200°C в течение 12 часов. В качестве прекурсоров для синтеза использовали борную кислоту и мочевины, в качестве среды для синтеза использовали смесь растворителей: этиловый спирт 97 %, дистиллированная вода, жидкий аммиак 10% в соотношении 2:2:1. После остывания в течение суток реакционной смеси наблюдалось выпадение осадка белого цвета. Образцы БННЧ центрифугировали при 3000 об/мин, отделяли выпавший осадок, а супернатант выливали в стеклянные чашки и проводили выпаривание жидкости при 37°C. Полученный после выпаривания порошок БННЧ использовали для приготовления водного раствора наночастиц с концентрацией 10 мг/мл. Далее проводили оценку спектрально-люминесцентных свойств данного раствора БННЧ путем регистрации спектров поглощения и флуоресценции с использованием спектрофлуориметра CM2203 («Солар», Беларусь). Был также проведен микроскопический флуоресцентный анализ хлопковых волокон, пропитанных раствором БННЧ. Волокна хлопка погружали в раствор БННЧ в концентрации 10 мг/мл и дистиллированную воду (в качестве контрольного образца) на 2 часа. После этого волокна сушили и готовили микропрепараты для анализа.

Клетки Vero почки марышки, полученные из коллекции культур ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии (г. Минск), в посевной дозе 300 тыс/мл были высажены в чашки Ibidi и проинкубированы в течение 24 часов с БННЧ в культуральной среде DMEM при 37°C. Перед добавлением БННЧ к клеткам, раствор пропускали через шприцевой фильтр с размером пор 0,22 мкм. Для исследований были выбраны концентрации наночастиц в диапазоне от 10 до 200 мкг/мл. В качестве контрольного образца был проанализирован монослой клеток, инкубируемый с добавлением дистиллированной воды в том же объеме, что и наночастиц в исследуемые образцы. После окончания времени инкубирования, монослой клеток промывали и помещали в фосфатный буферный раствор (pH=7,4), после чего проводили флуоресцентную микроскопию.

Все микроскопические исследования проводили с использованием флуоресцентного микроскопа Nikon Eclipse Ti2 (Nikon, Япония). Флуоресцентные микрофотографии были получены при возбуждении излучением на длине волны 365 нм.

На рисунке 1 представлены спектры поглощения и люминесценции водного раствора синтезированных БННЧ в концентрации 10 мг/мл. Установлено, что максимум поглощения БННЧ составляет 267 нм. Из полученных спектров флуоресценции БННЧ при возбуждении на разных длинах волн хорошо видно, что максимальная интенсивность флуоресценции была зарегистрирована при возбуждении на длине волны 320 нм с максимумом испускания на 405 нм. Квантовый выход флуоресценции БНКТ был рассчитан с использованием Stilbene 420 в качестве эталона и составил около 6%.

Хотя для БННЧ была зарегистрирована максимальная флуоресценция при возбуждении на длине волны 320 нм, ввиду приборных ограничений микроскопа адсорбцию БННЧ на волокнах хлопка и накопление в клетках регистрировали методом флуоресцентной микроскопии на длине волны 365 нм. Из анализа флуоресцентных изображений волокон хлопка (рисунок 2), которые были пропитаны раствором БННЧ стало очевидно, что синтезированные наночастицы способны хорошо адсорбироваться на пористой поверхности хлопковых волокон и давать стабильный флуоресцентный сигнал на протяжении 14 дней.

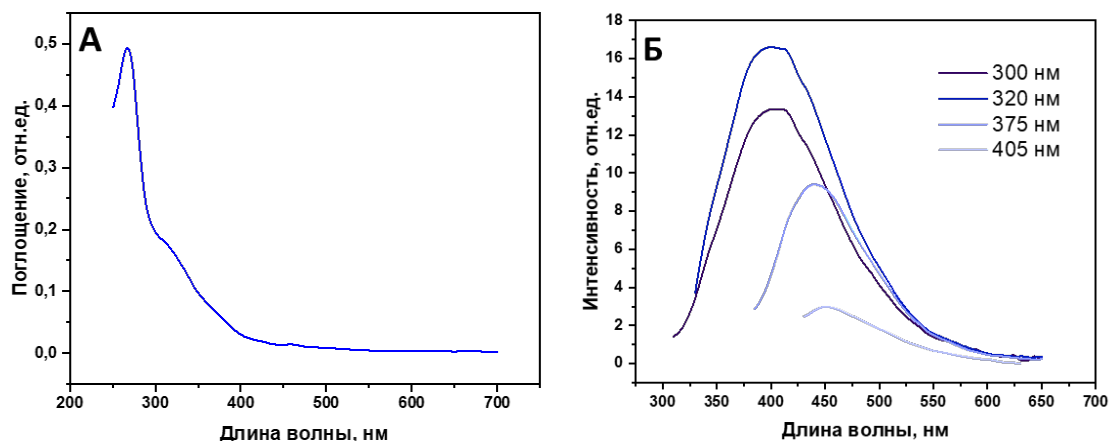


Рисунок 1 – Спектры поглощения (А) и флуоресценции (Б) водного раствора БННЧ в концентрации 10 мг/мл

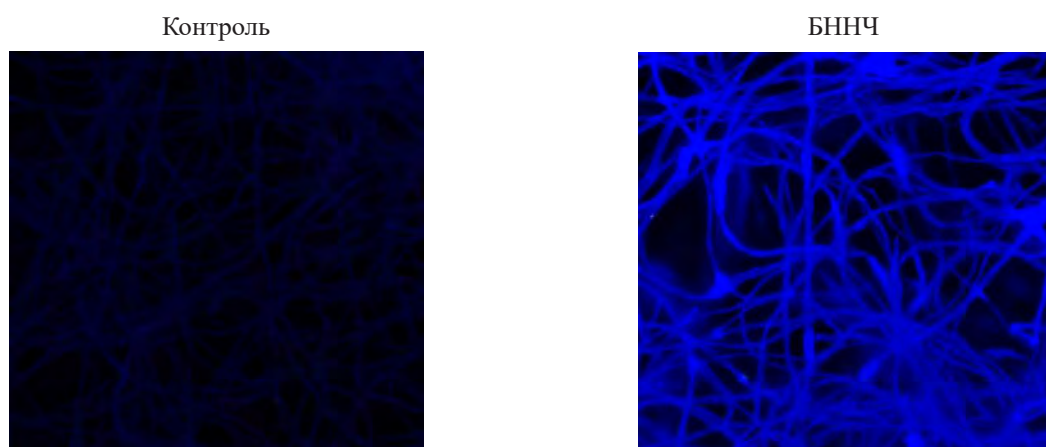


Рисунок 2 – Флуоресцентные микрофотографии хлопковых волокон, пропитанных дистиллированной водой (контроль) и водной суспензией БННЧ, при возбуждении на длине волны 365 нм

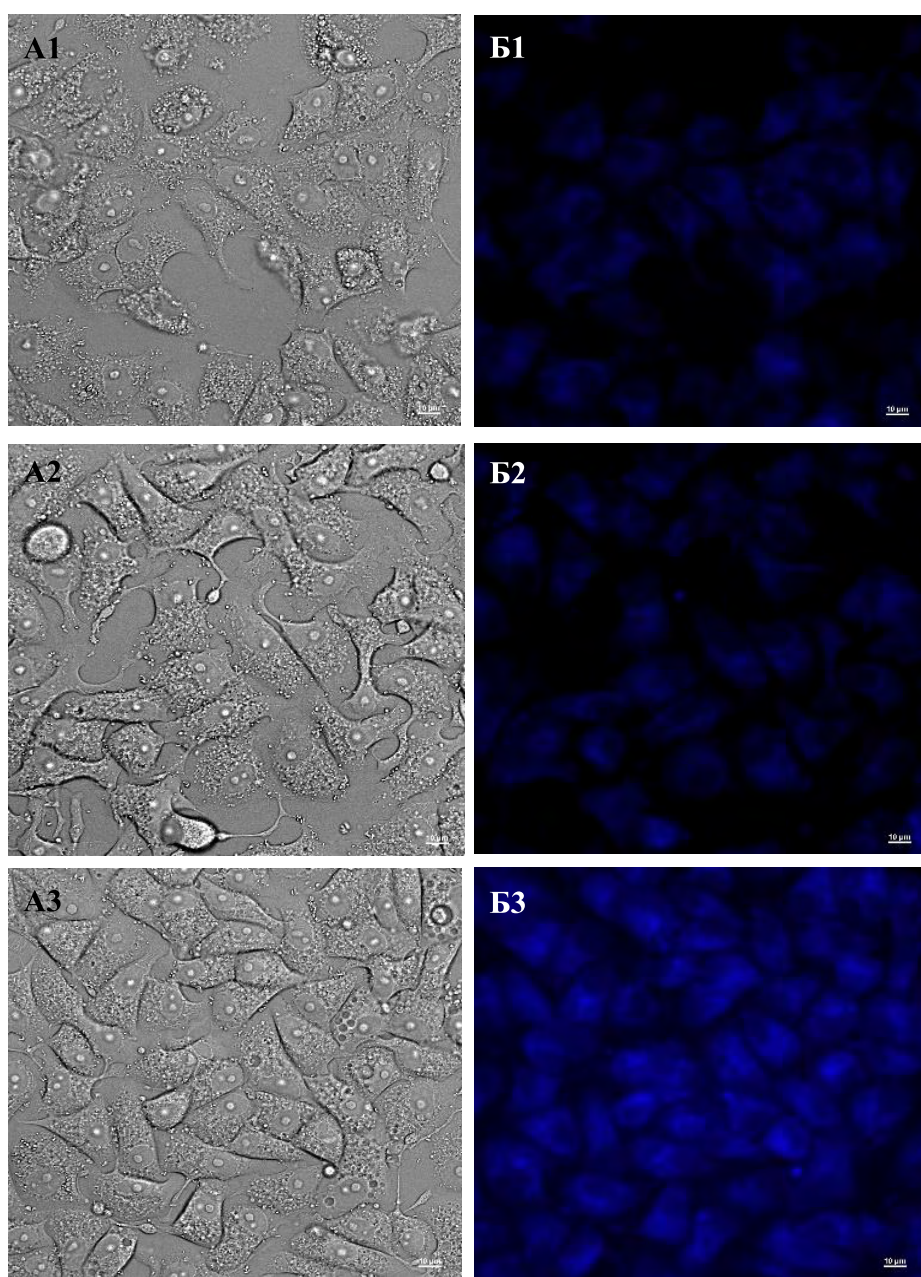


Рисунок 3 – Светлопольная (А) и флуоресцентная (Б) микроскопия клеток Vero в контрольном образце (1) и после инкубирования с БННЧ в концентрации 50 мкг/мл (2) и 200 мкг/мл (3)

Результаты исследования состояния клеточного монослоя после накопления БННЧ и флуоресценция БННЧ в клетках Vero представлены на рисунке 3. Из светлоразностных микрофотографий (см. рисунок 3, А1-А3) хорошо видно, что инкубирование БННЧ с клетками в различных концентрациях не влияет на их жизнеспособность (форма, размер и количество клеток не отличаются от контрольного образца). Наличие интенсивной аутофлуоресценции клеток на длине волны 365 нм и низкий квантовый выход люминесценции БННЧ значительно осложняют визуализацию БННЧ в клетках методом флуоресцентной микроскопии (рисунок 3, Б1-Б3). Тем не менее применение высоких концентраций БННЧ (100 и 200 мкг/мл) позволило зарегистрировать накопление наночастиц в клетках, о чем свидетельствует усиленный сигнал флуоресцентной микроскопии, представленный на рисунке 3, Б3. Накопления БННЧ в более низких концентрациях (10 и 50 мкг/мл) в клетках Vero зарегистрировать при таком виде анализа не удалось.

Таким образом, в данном исследовании из борной кислоты и мочевины был осуществлен восходящий гидротермический синтез БННЧ с максимумом флуоресценции на длине волны 405 нм, при возбуждении на длине волны 320 нм. Данные наночастицы являются фотостабильными при адсорбции на хлопковых волокнах на протяжении 14 дней. Выявлено, что БННЧ не оказывают цитотоксического действия на опухолевые клетки Vero, накапливаются в них и при добавлении в концентрациях от 200 мкг/мл хорошо визуализируются методом флуоресцентной микроскопии. БННЧ являются перспективным наноматериалом для биовизуализации, адресной доставки лекарственных препаратов нейтрон-захватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hexagonal boron nitride quantum dots: Properties, preparation and applications / X. Zhang [et al.] // *Mater. Today Chem.* – 2021. – Vol. 20. – P. 1–17.
2. Coderre, J.A. The radiation biology of boron neutron capture therapy / J. A. Coderre, G. M. Morris // *Radiation Research.* – 1999. – Vol. 151, № 1. – P. 1–18.
3. Defect engineering route to boron nitride quantum dots and edge-hydroxylated functionalization for bio-imaging / J.H. Jung [et al.] // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 73939–73946.
4. Fabrication and luminescence of monolayered boron nitride quantum dots / L. Lin [et al.] // *Small.* – 2013. – Vol. 10. – P. 60–65.
5. Liu, Q. One-pot solvothermal synthesis of water-soluble boron nitride nanosheets and fluorescent boron nitride quantum dots / Q. Liu, C. Hu, X. Wang // *Mater. Lett.* – 2019. – Vol. 234. – P. 306–310
6. One-step synthesis of boron nitride quantum dots: simple chemistry meets delicate nanotechnology / B. Liu [et al.] // *Chem-Eur. J.* – 2016. – Vol. 22. – P. 18899–18907.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КОЖУ ЦИНКА И ЕГО ОКСИДА /В СОСТАВЕ КОСМЕТИЧЕСКОЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОДУКЦИИ

SKIN EXPOSURE TO ZINC AND ITS OXIDE IN COSMETIC AND MEDICINAL PRODUCTS

Е. А. Федулова, М. А. Кашинская, В. Д. Серченя, С. Н. Чигурь

E. A. Fedulova, M. A. Kashinskaya, V. D. Serchenya, S. N. Chigir

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
Минск, Республика Беларусь
holyfirsh@mail.ru

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

В статье рассматривается влияние как цинка, так и его оксида на состояние кожи при использовании косметической и лекарственной продукции. Цинк обладает рядом важных свойств: участвует в развитии, формировании и восстановлении тканей и является важным компонентом некоторых белков, в том числе участвующих во вкусе и запахе. В связи с вышеперечисленными свойствами цинк и его оксид добавляют в состав лекарственных и косметических средств для лечения проблем с кожей.

The article deals with the influence of both zinc and its oxide on skin condition when using cosmetic and medicinal products. Zinc has a number of important properties: it participates in the development, formation and repair of tissues and is an important component of some proteins, including those involved in taste and odor. Because of the above properties, zinc and its oxide are added to medicinal and cosmetic products to treat skin problems.

Ключевые слова: цинк, цинкит, регенерация, абсорбция, ткани, крем, ультрафиолет, акне, аллергия, дерматит.

Keywords: zinc, zinckite, regeneration, absorption, tissue, cream, ultraviolet, acne, allergy, dermatitis.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-367-370>

Цинкит, или же оксид цинка – природный минерал, в связи с чем её действие на человеческий организм характеризуется как благоприятное, так как туда входит один из важнейших металлов нашего организма. Цинк важен для роста и развития, он участвует в восстановлении тканей и является важным компонентом некоторых белков, в том числе участвующих во вкусе и запахе. Таким образом этот металл, выступая в роль важного микроэлемента в организме, оказывает на него большое влияние: он играет роль во многих клеточных процессах, также участвуя в процессах развития и формирования тканей и их заживления. Его часто используют для лечения и предотвращения дефицита цинка, который в свою очередь может вызывать шелушение кожи и выпадение волос. Поэтому большое значение данного соединения в индустрии красоты является неоспоримым.

Различные косметические компании часто используют цинк при изготовлении своей продукции, что оказывает благоприятное влияние на исход лечения разного рода дерматитов и таких распространённых проблем с кожей, как акне.

Зачастую оксид цинка входит в состав лечебной косметики и применяется для таких проблем, как борьба с акне или перхотью. Он является сильным антисептиком и за счёт этого свойства подсушивает воспаления и нормализует выработку себума – секрета, выделяемого сальными железами кожи для поддержания целостности защитной гидролипидной мантии эпидермиса. Данный микроэлемент также имеет осветляющие свойства, которые являются необходимыми при борьбе с пигментными пятнами, и обладает фактором защиты от ультрафиолетовых лучей (SPF). Согласно исследованиям Европейского Журнала Хирургии (European Journal of Surgery) было также выявлено, что цинк, содержащийся в составе оксида цинка, сокращает количество бактерий и снимает воспаление на открытых ранах.

ногих клеточных процессах, также участвуя в процессах развития и формирования тканей и их заживления. Его часто используют для лечения и предотвращения дефицита цинка, который в свою очередь может вызывать шелушение кожи и выпадение волос. Поэтому большое значение данного соединения в индустрии красоты является неоспоримым.

Различные косметические компании часто используют цинк при изготовлении своей продукции, что оказывает благоприятное влияние на исход лечения разного рода дерматитов и таких распространённых проблем с кожей, как акне.

Зачастую оксид цинка входит в состав лечебной косметики и применяется для таких проблем, как борьба с акне или перхотью. Он является сильным антисептиком и за счёт этого свойства подсушивает воспаления и нормализует выработку себума – секрета, выделяемого сальными железами кожи для поддержания целостности защитной гидролипидной мантии эпидермиса. Данный микроэлемент также имеет осветляющие свойства, которые являются необходимыми при борьбе с пигментными пятнами, и обладает фактором защиты от ультрафиолетовых лучей (SPF). Согласно исследованиям Европейского Журнала Хирургии (European Journal of Surgery) было также выявлено, что цинк, содержащийся в составе оксида цинка, сокращает количество бактерий и снимает воспаление на открытых ранах.



Рисунок – 1 Молекулярная модель оксида цинка

Гомеостаз цинка в организме человека и в коже. Среднее совокупное содержание цинка в тканях организма человека составляет около 2–3 г, преимущественно в связанном с белками виде. По своей массовой доле в организме человека цинк занимает второе после железа место среди микроэлементов.

Достаточное поступление цинка в организм обеспечивает сбалансированный рацион питания – рекомендуемая дневная норма потребления для взрослого человека составляет 8–15 мг. Рацион питания, который содержит наибольшую концентрацию цинка, тот рацион, который включающий большое количество животного белка (особенно много цинка в говядине, печени, морепродуктах), тогда как вегетарианство может привести к недостаточному поступлению цинка с пищей.

Абсорбция цинка происходит после его приема вместе с едой преимущественно в проксимальных отделах тощей кишки и двенадцатиперстной кишке в течение 3 ч. Величина абсорбции зависит от приема пищи – если при приеме водного раствора цинка натощак абсорбция составляет 80%, то после приема пищи она снижается до 5–40%, так как в зерновых, бобовых и прочих продуктах растительного происхождения содержатся хелатирующие агенты, которые связывают ионы цинка в нерастворимые комплексы [3].

Выведение цинка из организма происходит в большей мере за счет печеночного и в значительно меньшей мере (10–20%) – почечного клиренса [3].

На клеточном уровне 50% цинка находится в цитоплазме, 30–40% связано с белками ядра клетки, а оставшееся количество – в плазмалемме. 20% внутриклеточного цинка связано с белками-переносчиками – металлотионеинами.

В коже человека содержится 6% цинка от его общего содержания в организме – большее количество цинка содержится только мышечных волокнах и костной ткани. Концентрация цинка в эпидермисе (50–70 мкг на 1 г

сухой массы) выше, чем в дерме (5–10 мкг на 1 г сухой массы), что, скорее всего, указывает на активность цинк-зависимых ДНК- и РНК-полимераз в клетках базального слоя эпидермиса с высоким митотическим индексом. Для процесса дифференцировки эпидермиса важен баланс концентрации кальция и цинка, а именно: наблюдается обратная пропорциональная зависимость, когда градиент цинка снижается от базального слоя к дистальным, а градиент кальция, напротив, нарастает, когда достигает максимальной концентрации в клетках зернистого слоя. Высокая концентрация цинка в сенсорном эпителии языка и носовых ходов говорит как о высокой митотической активности клеток этих зон, так и о важности цинка для восприятия обоняния и вкуса.

Для того, чтобы оценить степень влияния оксида цинка на организм человека, нужно рассмотреть его свойства и непосредственный состав детально.

Цинк – элемент побочной подгруппы второй группы, относящийся к категории тяжелых металлов, и его название в дословном переводе с латыни (*zincum*) означает «белый налет». В природе цинк существует в единственной стабильной форме иона Zn^{2+} . Впервые данный металл в контексте его роли в биологических системах был описан в XIX веке J. Raulin, который выделил его как важнейший компонент для плесневого гриба *Aspergillus niger*. Накопленный на сегодня массив данных позволяет констатировать, что цинк является важным элементом для функционирования широкого спектра физиологических функций живых организмов. Как уже было сказано выше среднее совокупное содержание цинка в тканях организма человека составляет около 2–3 г, преимущественно в связанном с белками виде. По приблизительной оценке, около 10% генов всего человеческого генома кодирует белки, способные связывать цинк. На данный момент известно свыше 300 металлоэнзимов и 2000 факторов транскрипции, которым для функционирования требуется цинк.

Роль цинка в процессах организма, обеспечивающих здоровое состояние кожных покровов, чрезвычайно высока. Этот химический элемент оптимизирует процессы синтеза белков и выработки гормонов, стимулирует иммунную систему, поддерживает нормальный энергетический метаболизм, и, в принципе, чрезвычайно важен для нормального состояния кожи [2].

Цинк и его непосредственные соединения эффективно способствуют скорейшему заживлению ран, восстановлению тканей и регенерации мышц. Его применение имеет явно выраженный антиоксидантный эффект – данный металл контролирует выработку кожного сала, предотвращает появление воспалений и черных точек в связи с чем популярность его применения в области косметической продукции значительно увеличилась в последние годы. Цинк эффективно содействует регенерации кожи, обеспечивая её быстрое и эффективное восстановление и сохраняет нормальную влажность в зоне поражения, переизбыток или нехватка которой может спровоцировать натирания, раздражения, шелушения, дерматиты и другие кожные нарушения.

При избыточной влажности пораженного участка тела (в том числе и при воздействии мочи и кала), использование защитных средств с цинком будет особо эффективным, так как он заметно подсушивает кожу, способствует включению её естественных иммунных механизмов, формирует защитное покрытие кожного покрова пораженной области.

Именно эти защитные и заживляющие свойства цинка обуславливают широчайшее его использование в медицинской и гигиенической косметологии. Цинк не может накапливаться в организме, поэтому регулярное его поступление в организм извне является весьма значимым положительным фактором для общего физического состояния организма [2].

В составах наружных препаратов вот уже более двух веков широко используется оксид цинка. Данное вещество обладает противовоспалительным, подсушивающим, адсорбирующим, вяжущим и антисептическим свойствами; при этом в отличие от растворимых соединений оксид цинка практически не растворим в воде, в силу чего оказывает гораздо меньшее раздражающее действие.

Необходимо отметить, что оксид цинка может оставлять белый оттенок на коже, особенно если он используется в больших количествах. Чтобы избежать этого, многие производители косметических средств добавляют к оксиду цинка другие ингредиенты, которые помогают смягчить его эффект и сделать его более прозрачным на коже [2].

При рассмотрении частных случаев использования косметических средств в состав которых входит цинк и его производные, наибольшую распространённость имеет применение кремов. Они имеют в своем составе тальк и оксид цинка, а также защитный питательный комплекс Нутрискин, содержащий необходимые для нормального состояния кожи аминокислоты, жирные кислоты, креатин и миндальное масло.

Основное действующее вещество таких препаратов – оксид цинка. При их непосредственном наложении на кожу они оказывают бактерицидное и заживляющее подсушивающее действие. Креатин активизирует защитные механизмы эпидермиса. Миндальное масло эффективно успокаивает и питает кожу.

При использовании этого крема, на поверхности кожи формируется защитная пленка и запускаются природные, естественные механизмы защиты и восстановления клеток эпидермиса [4].

Защитный крем с оксидом цинка в виде пасты используется для эффективной защиты кожных покровов особо деликатных участков тела – таких, как места регулярного трения кожи об одежду или друг о друга, а также интимных зон, подвергающихся перманентному воздействию агрессивных жидкостей, мочи и кала. Крем с оксидом цинка создает и поддерживает надежную защиту от негативного влияния кала и мочи даже самой чувствительной кожи. Эффективно и полностью ликвидирует запах. Имеет высокую доказанную эффективность при профилактике пролежней и простого контактного дерматита, возникшего вследствие недержания мочи или кала различной этиологии.

В косметических средствах оксид цинка используют для защиты от ультрафиолетовых лучей. Защита кожи от данного воздействия крайне важна, так как ультрафиолетовые лучи при длительном воздействии могут нанести серьезный вред коже. Принцип работы кремов с данным соединением заключается в том, что оксид цинка образует барьер, поглощающий ультрафиолетовые лучи, который после отражает и не допускает их проникновения внутрь кожных покровов [1].

Без защиты соответствующих кремов действие ультрафиолетового излучения может привести к раннему старению, высыханию кожи, солнечным ожогам, а также, в худшем случае, привести к развитию рака кожи [3]. Поэтому применение кремов с содержанием оксида цинка является необходимым для избегания негативного влияния ультрафиолетовых лучей на кожу.

Возможным негативный эффект на организм может быть в случае аллергии пациента на цинк, что, учитывая общую статистику благоприятного влияния препаратов с цинком на организм, рассматривается как частный случай. При имеющейся у пациента аллергической реакции на цинк, для защиты кожных покровов наиболее подверженных агрессивному влиянию жидкости и механических контактов с одеждой или друг другом участков тела при инконтиненции, широко используется защитный крем без оксида цинка. В его составе также содержится креатин, обеспечивающий эффективную защиту кожных покровов и питательный минеральный комплекс Нутрискин. Он не содержит цинка, имея в своём составе бисабалол на основе масла ромашки и экстракт гаммелиса, однако такие препараты хоть и являются действенными, но они требуют больший промежуток времени, необходимый для видимого проявления оказанного на организм благоприятного эффекта.

Таким образом, за исключением частных случаев, можно сделать вывод, что использование крема с оксидом цинка оказывает явно выраженное антиоксидантное воздействие на кожу, стабилизирует работу эндокринной системы, нейтрализует гормональные всплески, очищает поры, сохраняет здоровое состояние кожных покровов и обеспечивает их регенерацию в самых сложных условиях. Это чрезвычайно эффективно реализует максимально скорое заживление раздражений, опрелостей и натираний, а также способствует лечению ран самого различного характера в связи с чем использование препаратов, содержащих в своём составе производные соединения цинка является наиболее доступной и универсальной возможностью положительного воздействия на организм в кратчайшие сроки. В свою очередь данный факт оказывает непосредственно положительные воздействия на статистику воспалительных заболеваний в области дерматологии в сторону их снижения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разработка технологии получения мазевой композиции на основе коллоидного оксида цинка для ветеринарии / А. А. Блинова [и др.] // Сельскохозяйственный журнал. – 2022. – №1. – С. 30-38.
2. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии / А. Н. Хлебникова, Д. Д. Петрунин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 6. – С. 100-116.
3. Интернет-портал «Прозабота.ру» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://prozabota.ru/>. Дата доступа: 29.02.2024.
4. Интернет-портал «Цинковый портал. Всё о цинковом покрытии и не только» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.zinkportal.ru/>. Дата доступа: 29.02.2024

СОРБЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОЛЕКУЛ ИММУНОГЛОБУЛИНОВОГО ТИПА ФОЛДИНГА НА ПОВЕРХНОСТИ НАНОПЛЕНОК СЕРЕБРА, ПОКРЫТЫХ ПОЛИ-L-ЛИЗИНОМ SORPTION CHARACTERISTICS OF IMMUNOGLOBULIN-TYPE FOLDING MOLECULES ON THE SURFACE OF SILVER NANOFILMS COATED WITH POLY-L-LYSINE

***В. Д. Азаренко, В. Г. Дубатовка, Я. И. Мельникова
V. D. Azarenko, V. G. Dubatovka, Ya. I. Melnikova***

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
Минск, Республика Беларусь
vivaletta40@gmail.com*

*International State Environmental Institute of Belarusian State University,
ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

При оценке сорбционной способности молекул иммуноглобулинового типа фолдинга на поверхности нанопленок серебра, покрытых поли-L-лизинном, необходимо учитывать пространственную организацию наноструктурированных пленок серебра. После иммунофлуоресцентного анализа выявлено, что максимальный оптический отклик характерен для наноконструированной пленки с наиболее длительным временем

осаждения наночастиц серебра. Данный результат объясняется физико-химическими и морфологическими особенностями данного образца.

When analyzing the sorption capacity of immunoglobulin-type folding molecules on the surface of silver nanofilms coated with poly-L-lysine, it is necessary to take into account the spatial organization of nanostructured silver films. Immunofluorescence analysis revealed that the maximum optical response is characteristic of a nanoconstructed film with the longest deposition time of silver nanoparticles. This result is explained by the physico-chemical and morphological features of this sample.

Ключевые слова: иммунофлуоресцентный анализ, поли-L-лизин, поверхностный плазмонный резонанс, изотиоцианат флуоресцеина, наночастицы серебра.

Keywords: immunofluorescence analysis, poly-L-lysine, surface plasmon resonance, fluorescein isothiocyanate, silver nanoparticles.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-370-375>

Введение. В настоящее время особое внимание ученых уделяется разработке новых биофизических методов для высокочувствительной детекции различных биоаналитов и их взаимодействия между собой. С помощью новых методических подходов и инструментов возможна реализация экспресс-анализа соединений различной природы в биологических жидкостях или объектах окружающей среды [1].

Одним из перспективных методов детектирования биомолекул является иммунологический анализ с использованием плазмонно-усиленной флуоресценции за счёт наночастиц серебра. В данном способе наночастицы серебра являются эффективными оптическими преобразователями разнообразных биоспецифических взаимодействий. В результате в одной экспериментальной системе удастся сочетать явления плазмонного резонанса, присущего наночастицам серебра, и флуоресценции.

Широкое практическое применение получили твердофазные иммунофлуоресцентные методы анализа, основанные на сорбционной и нековалентной иммобилизации антител на носителе, последующем взаимодействии иммобилизованных антител с анализируемым антигеном и выявлении иммунных комплексов с помощью меченых флуорофором компонентов.

В ходе твердофазного иммунофлуоресцентного анализа происходит формирование на поверхности нанопленки металла (серебра или золота) и покрытие этой пленки слоем положительно заряженного полиэлектролита (например, поли-L-лизина). Слой, содержащий поликатионный полиэлектролит, обеспечивает наиболее эффективную сорбцию молекул анализируемого белка [2].

Хорошо известно, что белки и полиэлектролиты могут образовывать комплексы и коацерваты/преципитаты при определенных условиях, обусловленных неспецифическими и нековалентными взаимодействиями, в первую очередь электростатическими взаимодействиями. По сравнению со специфическим связыванием между биомолекулярными парами с комплементарными эпитопами, такими как биотин-авидин и антиген-антитело, комплексообразование белок-ПЭ является многообещающей перспективой в создании многофункционального биомедицинского каркаса с помощью гибкого и эффективного подхода [3]. Таким образом, структура комплекса белок-ПЭ может быть адаптирована путем модулирования взаимодействий белок-ПЭ, удовлетворяя потребности в различных областях применения, таких как биосенсорика, фармакология, разделение белков и тканевая инженерия.

Чтобы понять взаимодействие белок-ПЭ, были использованы различные методы анализа, в том числе поверхностный плазмонный резонанс, для характеристики различных параметров, таких как размер, масса, морфология и кинетика адсорбции комплексов белок-ПЭ.

Цель работы – изучить сорбционные характеристики молекул иммуноглобулинового типа фолдинга на поверхности нанопленок серебра, покрытых поли-L-лизином.

Для реализации данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Получить наноструктурированные пленки серебра и провести анализ плотности и поверхностной структуры нанопленок серебра, иммобилизованных в лунках полистирольных планшетов.
2. Определить концентрацию полиэлектролита поли-L-лизин, обеспечивающую максимальную сорбцию модельных иммуноглобулинов на поверхности нанопленок серебра.

Материалы и методы. В работе использовались следующие химические реактивы: нитрат серебра, цитрат натрия, полиэлектролит полидиаллилдиметиламмоний хлорид (ПДАДМАХ), поли-L-лизин гидробромид, флуоресцеин изотиоцианат (изомер I), хлорид натрия, бычий сывороточный альбумин (БСА) (все реактивы – производства компании Sigma Aldrich), буферный раствор Tris-EDTA (pH 7,6, Fisher BioReagents), 10мМ калий-натрий фосфатный буфер, pH 7,4 (ФСБ), моноклональные антитела класса G, меченые флуоресцеин-изотиоцианатом (IgG-FITC).

Эксперименты проводились в прозрачных 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетах для иммуноанализа (производства компании Медполимер) с объемом лунки 250 мкл. и прозрачных 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетах для иммуноанализа (каталожный номер 762071, Greiner, Германия), с покрытием дна MICROLON 600 (high binding), с рабочим объемом лунки 350 мкл. Для формирования пленки наночастиц серебра золь серебра был синтезирован с помощью метода цитратного восстановления нитрата серебра. Серебряные наночастицы осаждали в лунки планшета по следующей схеме:

- 1) 150 мкл раствора ПДАДМАХ выдерживались в лунках полистирольного планшета в течение 20 мин;
- 2) 150 мкл золя серебра выдерживались в лунках полистирольного планшета в течение разных периодов времени от 1 до 24 ч при комнатной температуре.

Таким образом, были получены пленки AgC1, AgC2, AgC3 при увеличении времени осаждения наночастиц соответственно.

Обработка изображений атомно-силовой микроскопии проводилась с помощью анализа данных сканирующей зондовой микроскопии Gwyddion. На основании обработки 4-х изображений для каждого типа серебряных пленок был рассчитан параметр η – доля площади поверхности, занятой наночастицами.

Формирование слоев полиэлектролитов на серебряной нанопленке проводилось следующим образом: на поверхность пленки, состоящей из наночастиц серебра, наносили 150 мкл раствора поли-L-лизина в концентрации 50 мкг в мл или 100 мкг в мл в 0,5 моль/л хлорида натрия однократно, формируя один слой. Также были сформированы слои полиэлектролитов на поверхности полистирола посредством нескольких вариантов нанесения поли-L-лизина на поверхность ячеек полистироловых планшетов. На поверхность ячеек были нанесены 150 мкл раствора полиэлектролита в концентрации C1 или C2 в 0,5 моль/л хлорида натрия однократно, формируя один слой.

Для осуществления иммобилизации моноклональных IgG-FITC на твердой фазе в лунки полистироловых планшетов: интактных или покрытых комплексами, состоящими из нанопленки серебра и полиэлектролитов в различных сочетаниях – вносили моноклональные IgG-FITC в количестве 500 или 1000 нг на 1 лунку в 150 мкл 10 mM калий-натрий-фосфатного буфера, pH 7,4, и инкубировали 4 ч при +37° C в темноте. Затем планшеты промывали тем же буфером и проводили измерения флуоресценции в ячейках пустых или заполненных тем же буфером. Измерения интенсивности флуоресценции проводили (возбуждение: 483 нм, эмиссия: 530 нм) с помощью планшетного ридера.

Результаты и обсуждение. В рамках проводимых экспериментов с целью изучения сорбционных характеристик молекул иммуноглобулинового типа фолдинга на поверхности нанопленок серебра, покрытых поли-L-лизином, были созданы нанопленки AgC1, AgC2, AgC3 различной морфологии и плотности распределения наночастиц в монослоях.

Значение η определяется как поверхностной плотностью неагрегированных, так и агрегированных наночастиц серебра. Коэффициент заполнения монослоя η составил $15 \pm 3\%$ для пленки AgC1, $37 \pm 8\%$ для пленки AgC2, $97 \pm 3\%$ для пленки AgC3 соответственно. При этом очевидно, что значение коэффициента заполнения η для пленки AgC3, равное $97 \pm 3\%$, больше теоретически возможной величины этого показателя для монослоя наночастиц, которая составляет 75%, что означает, что в результате осаждения наночастиц в течение суток сформировалась серебряная пленка с толщиной более чем один монослой.

Структура поверхности образцов различается: пленка AgC2 включает как изолированные наночастицы серебра, так и агрегаты из нескольких частиц, располагающихся в горизонтальной плоскости. По данным атомно-силовой микроскопии средний статистический размер наночастиц серебряной пленки составляет 40-50 нм.

В эксперименте были использованы следующие варианты формирования твердой фазы: полистирол, покрытый поли-L-лизином; нанопленка серебра, покрытая поли-L-лизином. В качестве контроля проведение иммуноанализа с иммобилизацией IgG-FITC-I осуществлялось на интактной поверхности полистирола в ячейках планшета для микроанализа. При этом интенсивность флуоресценции контроля обозначалась как I_0 , а интенсивность флуоресценции в эксперименте – как I .

Для первой серии экспериментов использовали нанопленку серебра AgC1, на которую были иммобилизованы моноклональные IgG-FITC в количестве 500 нг и 1000 нг (рисунок 1). Анализ результатов позволяет говорить о превышении значений интенсивности флуоресценции IgG-FITC-I в количестве 1000 нг на поверхности нанопленки серебра покрытой PLL в концентрации C1 в 1,1 раз, в отличие от IgG-FITC-I в количестве 500 нг с аналогичным количеством полиэлектролита. Относительно результатов опыта на интактном полистироле отмечалось увеличение интенсивности флуоресценции в 3,3 раза. Исходя из полученных результатов, можно говорить о наиболее высоких сорбционных способностях IgG-FITC-I в количестве 1000 нг среди всех вариантов проведения опыта. В свою очередь образцы с участием комплекса без наноструктурированных частиц серебра не показали таких хороших результатов (интенсивность флуоресценции иммобилизованных моноклональных анти-тел IgG-FITC в 2,3-3,3 раз ниже).

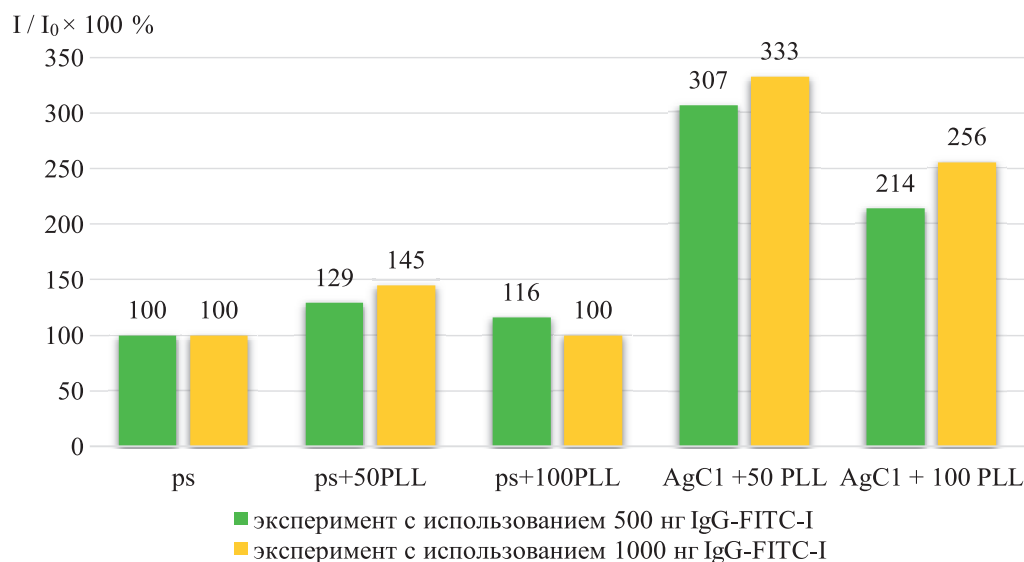


Рисунок 1 – Интенсивность флуоресценции IgG-FITC на поверхности полистирола и нанопленок AgCl

I_0 – интенсивность флуоресценции контроля; I – интенсивность флуоресценции; Ps – полистирол; ps+50 PLL и ps+100 PLL – полистирол, покрытый слоем поли-L-лизина при его концентрации 50 и 100 мкг/мл; AgCl+50 PLL и AgCl+100 PLL – серебряные нанопленки, покрытые слоем поли-L-лизина при его концентрации 50 и 100 мкг/мл

Вторая и третья серии экспериментов проводились по такой же схеме, где в качестве нанокompозитов серебра были использованы нанопленки AgC2 и AgC3 соответственно. По результатам экспериментального исследования с участием AgC2 (рисунок 2) можно сделать вывод о том, что наилучшая сорбция молекул иммуноглобулинового типа фолдинга на поверхности AgC2, покрытой поли-L-лизином, отмечается при иммобилизации IgG-FITC-I в количестве 500 нг с 50 мкг/мл поли-L-лизина (показатели интенсивности флуоресценции в 5,9 раз превышают показатели на контрольной поверхности полистирола).

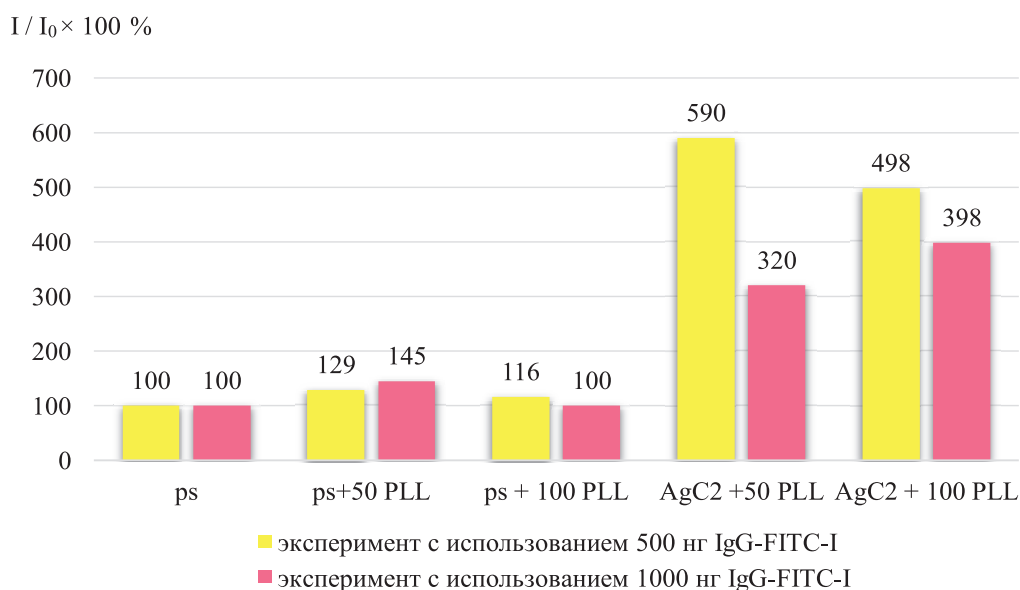


Рисунок 2 – Интенсивность флуоресценции IgG-FITC на поверхности полистирола и нанопленок AgC2

I_0 – интенсивность флуоресценции контроля; I – интенсивность флуоресценции; Ps – полистирол; ps+50 PLL и ps+100 PLL – полистирол, покрытый слоем поли-L-лизина при его концентрации 50 и 100 мкг/мл; AgC2+50 PLL и AgC2+100 PLL – серебряные нанопленки, покрытые слоем поли-L-лизина при его концентрации 50 и 100 мкг/мл

Аналогичные выводы были сделаны и при проведении завершающей третьей серии (рисунок 3) экспериментов, которая имела самое длительное время инкубации (24 часа). Результаты этого этапа экспериментов в 7,2 раза превышают контрольного значения, что является наилучшим показателем среди всех вариантов проведения исследования.

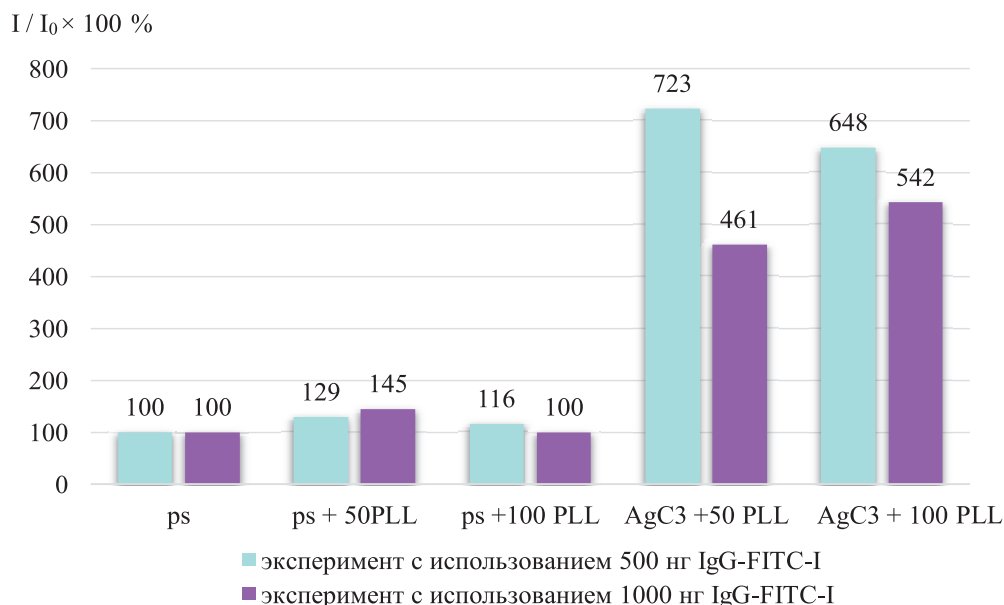


Рисунок 3 – Интенсивность флуоресценции IgG-FITC на поверхности полистирола и нанопленок AgC3

I_0 – интенсивность флуоресценции контроля; I – интенсивность флуоресценции; Ps – полистирол; ps+50 PLL и ps+100 PLL – полистирол, покрытый слоем поли-L-лизина при его концентрации 50 и 100 мкг/мл; AgC3+50 PLL и AgC3+100 PLL – серебряные нанопленки, покрытые слоем поли-L-лизина при его концентрации 50 и 100 мкг/мл

Интенсивность флуоресценции моноклональных антител на подложке, содержащей слой нанопленки серебра с составом AgC1, в примерно 1,8 раз ниже, чем у нанопленки с составом AgC2. Следовательно, сорбционные характеристики нанопленки серебра AgC2 лучше. В свою очередь, нанопленка серебра AgC3 имеет интенсивность флуоресценции примерно в 1,2 раза выше, чем AgC2, и в 2,2 раза выше, чем интенсивность флуоресценции на поверхности AgC1.

В рамках данного эксперимента была определена эффективная концентрация полиэлектролита поли-L-лизин на нанопленках серебра для стабильной иммобилизации биомолекул, которая составила 50 мкг/мл.

Повышение интенсивности флуоресценции определено преобладанием усиливающих факторов над ослабляющими. Усиление осуществляется за счет концентрации электромагнитного излучения падающей световой волны вблизи наночастицы. Значительную роль в усилении факторов играет увеличение скорости спонтанных переходов. В свою очередь ослабление происходит за счет тушения флуоресценции вблизи поверхности металла [1].

Результаты в экспериментах с нанопленками различной структуры и при использовании (или отсутствии, в случае контроля) поликатиона имеют различные показатели, что может быть связано с формированием белок-полиэлектролитных комплексов.

Взаимодействие белка с полиэлектролитом может оказывать негативное влияние на структуру молекул иммуноглобулинового типа. Заряженные аминокислотные остатки, которые находятся на поверхности белка, взаимодействуют с противоположно заряженной цепью полиэлектролита. Таким образом, на полиэлектролит иммобилизуется больше белка. Вследствие этого происходит изменение конформации белка: он раскручивается так, что аминокислоты выходят наружу, что также приводит к изменению заряда молекул [4].

В свою очередь, интенсивность флуоресценции IgG-FITC показывает условное количество белка, адсорбированного на поверхность нанопленок серебра, покрытых поли-L-лизином.

На результаты эксперимента также влияет то, что контрольная поверхность – лунки полистирольного планшета – электростатически обрабатываются. Это необходимо учитывать, так как электростатическая обработка также оказывает влияние на модификацию заряда внутри комплекса.

Процесс иммобилизации белковых макромолекул на поликатионной поверхности определяется в основном суммой электростатических взаимодействий на малых расстояниях, образование водородных связей или гидрофобные взаимодействия не играют решающей роли в этом процессе. С одной стороны, это может приводить к росту количества иммобилизованных молекул, а с другой – к стабилизации белковой структуры, способствуя тем самым увеличению регистрируемого сигнала.

Проведение данных исследований подчеркнуло особенные оптические и физико-химические свойства наночастиц серебра. Благодаря явлению поверхностного плазмонного резонанса, характерного для наночастиц серебра, удалось наблюдать повышение интенсивности поглощения и рассеяния наночастиц серебра. У неплазмонных наночастиц такой эффект был значительно ниже.

ЛИТЕРАТУРА

1. Повышение чувствительности флуоресцентного иммунологического анализа альфа-фетопротеина с помощью плазмонных серебряных наночастиц / С. В. Ващенко [и др.] // Вестник БГУ. – 2014. – № 3 (1). – С. 46–51.
2. Матусевич, О. А. Влияние поликатионного полиэлектролита пдадмах на состояние иммуноглобулинов, иммобилизованных на наноструктурированных пленках серебра / Матусевич, О. А. // Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии : сборник тезисов XXXIV международной зимней молодежной научной школы / Федер. гос. бюдж. уч-е науки Ин-т биоорг. химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Росс. ак. наук ; сост. : Т. В. Овчинникова, Е. А. Стукачева, Э. В. Шереметьева. – Москва, 2022. – С. 109.
3. Protein – polyelectrolyte interaction: thermodynamic analysis based on the titration method / X. Wang [and others] // Polymers. – 2019. – № 11(1). – P. 82–100.
4. Софронова, А. А. Взаимодействие белков с синтетическими и природными полиэлектролитами и влияние на него посттрансляционных модификаций : автореф. дисс. канд. биол. наук : 03.01.08 / А. А. Софронова ; МГУ им. М. В. Ломоносова – М., 2022. – 187 с.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТА ПОЛИДИАЛЛИЛДИМЕТИЛАММОНИЯ ХЛОРИДА НА СОРБЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ МОЛЕКУЛ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ НА ПОВЕРХНОСТИ НАНОПЛЕНОК СЕРЕБРА

INFLUENCE OF POLYDIALLYLDIMETHYLAMMONIUM CHLORIDE POLYELECTROLYTE ON THE SORPTION ABILITY OF IMMUNOGLOBULIN MOLECULES ON THE SURFACE OF SILVER NANOFILM

В. Г. Дубатовка, В. Д. Азаренко, Я. И. Мельникова
V. Dubatovka, V. Azarenko, Ya. Melnikova

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
vlad.db2@gmail.com*

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

В данной статье представлены результаты исследования влияния полиэлектролита полидиаллилдиметиламмония хлорида на сорбционную способность молекул иммуноглобулинов на поверхности нанопленок серебра в ходе проведения иммунофлуоресцентного анализа.

This article presents the effects of the polyelectrolyte polydiallyldimethylammonium chloride on the sorption capacity of immunoglobulin molecules on the surface of silver nanofilms during immunofluorescence analysis.

Ключевые слова: полидиаллилдиметиламмония хлорид, нанопленки серебра, интенсивность флуоресценции.

Keywords: polydiallyldimethylammonium chloride, silver nanofilms, fluorescence intensity.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-375-378>

Иммунофлуоресцентный анализ – это иммунохимический метод, который использует чувствительность и селективность флуоресценции для качественного и количественного анализа антигенов.

Иммунофлуоресценция основана на высокой селективности и сродстве антител к их антигенам как специфическим клеточным компонентам, в частности белкам [2].

При выборе флуорохромов для иммунофлуоресцентного анализа необходимо учитывать несколько факторов в дополнение к их спектральным свойствам. К ним относятся интенсивность и стабильность флуоресценции, а также чувствительность к воздействиям окружающей среды.

Методы иммунофлуоресценции постепенно находят свое применение в качестве диагностического инструмента в клинической иммунологии благодаря их гибкости и специфичности. Основными применениями в настоящее время являются: обнаружение циркулирующих аутоантител, антигенов в клетках и клеточных мембранах, обнаружение циркулирующих иммунных клеток и иммунных комплексов в биопсийном материале [2,3].

Благодаря взаимодействию флуорофора с окружающей средой процессы флуоресценции, включая как процессы возбуждения, так и процессы эмиссии, можно модулировать путем изменения его локального электромагнитного поля [3]. В настоящее время рассматриваются плазмоны и эффект плазмонного резонанса как способ моделирования интенсивности флуоресценции. Ключевым компонентом плазмоники является металл, поскольку

он поддерживает поверхностные плазмоны, представляющие собой электромагнитные волны, вызванные коллективными колебаниями свободных электронов в металле. Чаще всего в плазмонике используют частицы Au и Ag [1,3].

Скорость излучения флуорофора увеличивается со скоростью возбуждения. Вдали от насыщения скорость возбуждения пропорциональна интенсивности электромагнитного поля на длине волны поглощения. Следовательно, скорость излучения может быть увеличена путем помещения флуорофора в область повышенной интенсивности поверхностного плазмонного поля что приводит к более высокой интенсивности флуоресценции. Данный эффект позволяет повысить предельную чувствительность детектирования сигнала флуоресценции [2].

Эффект усиления флуоресценции демонстрирует баланс между несколькими процессами, включая увеличение скорости возбуждения локальным электромагнитным полем, увеличение скорости затухания излучения и безызлучательную передачу энергии от центра флуоресценции к металлической подложке, что зависит от расстояния между центром флуорофора и металлической подложкой [2,3].

В целом, взаимодействие флуорофоров с поверхностными плазмонами позволяет реализовать усовершенствованные схемы для биосенсоров используя флуоресцентную спектроскопию.

Цель работы: Изучить влияние полиэлектролита полидиаллилдиметиламмония хлорида (ПДАДМАХ) на сорбционную способность молекул иммуноглобулинов на поверхности нанопленок серебра.

Для реализации данной цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Подобрать условия формирования и получить на поверхности полистирола наноструктурированные пленки серебра, обладающие плазмонными свойствами.
2. Определить эффективную поверхностную концентрацию полиэлектролита ПДАДМАХ, обеспечивающую стабильную сорбцию модельного иммуноглобулина.

Материалы и методы исследования. Для модулирования интенсивности флуоресценции использовались три типа подложек: полистирольных; полистирольных, покрытый слоем полиэлектролита и наноструктурированных серебрянных пленках.

Формирование наноструктурированных пленок серебра сопровождалось осаждением золя серебра, синтезированного методом цитратного восстановления нитрата серебра, в лунки полистирольного планшета, покрытого слоем полиэлектролита ПДАДМАХ.

Серебряные наночастицы осаждали в лунки планшета по следующей схеме:

- 1) 150 мкл раствора ПДАДМАХ (1 г/л в 0,5 моль/л хлорида натрия) выдерживались в лунках полистирольного планшета в течение 20 мин;
- 2) 150 мкл золя серебра выдерживались в лунках полистирольного планшета в течение разных периодов времени от 1 до 24 ч при комнатной температуре.

Каждый этап процедуры заканчивался промывкой дистиллированной водой.

Таким образом, при увеличении времени осаждения наночастиц, были получены пленки AgC1, AgC2, AgC3 с различной плотностью наночастиц серебра соответственно. В последствии на них был осажден еще один слой полиэлектролита ПДАДМАХ.

На поверхность пленки, состоящей из наночастиц серебра, наносили 150 мкл раствора ПДАДМАХ в концентрации 50 мкг в мл или 100 мкг в мл в 0,5 моль/л хлорида натрия однократно, формируя один слой. Растворы полиэлектролитов инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Каждый этап процедуры заканчивался промыванием дистиллированной водой.

Иммобилизация моноклональных IgG-FITC на твердой фазе проводилось в ходе четырехчасового инкубирования при +37°C в присутствии калий-натрий-фосфатного буфера.

Для измерения спектров оптической плотности и флуоресцентного анализа использовался планшетный ридер CLARIOstarPlus (BMGLabtech, Германия).

Результаты исследования. На рисунке 1 представлены значения интенсивности флуоресценции IgG-FITC, иммобилизованных на пленках AgC1. В качестве контроля использовалась поверхность полистирола и полистирола с покрытием ПДАДМАХ в концентрациях 50 и 100 мкг/мл.

Анализ полученных данных показывает различия в значениях интенсивности флуоресценции для полистирола с покрытием ПДАДМАХ по сравнению с чистым полистиролом (значение для ps+50 PD выше на 57%). При этом различия в интенсивности флуоресценции IgG-FITC для ps+50 PD и ps+100 PD незначительны (уменьшение на 4%).

Выявлено, что значения интенсивности флуоресценции выше для нанопленок серебра по сравнению как с полистиролом, так и полистиролом, покрытым ПДАДМАХ. Интенсивность флуоресценции IgG-FITC для AgC1+50 PD выше в 2,33 раза по сравнению с полистиролом и в 1,48 раза по сравнению с ps+50 PD. Для AgC1+100 PD значения выше в 2,13 раза по отношению к полистиролу, и в 1,39 раза при сравнении с ps+50 PD.

Изменение концентрации ПДАДМАХ с 50 до 100 мкг/мл при формировании слоя полиэлектролита на поверхности пленки серебра не привело к небольшому уменьшению интенсивности флуоресценции (на 9%).

На рисунке 2 представлены данные интенсивности IgG-FITC, иммобилизованных на поверхности нанопленок AgC2 (полученных при более длительном осаждении частиц серебра по сравнению с AgC1) с покрытием из полиэлектролита.

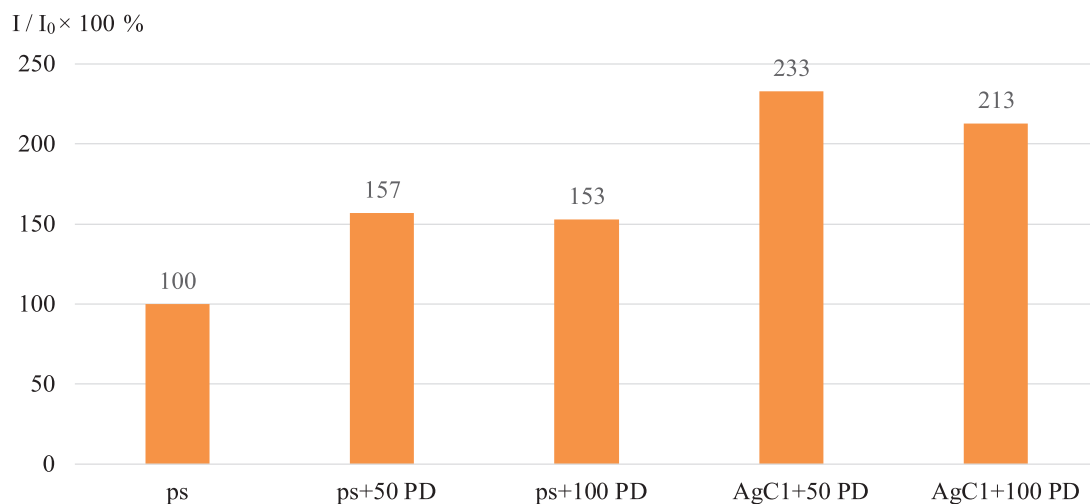


Рисунок 1 – Гистограмма интенсивности флуоресценции IgG-FITC на поверхности полистирола и нанопленок AgCl

I_0 – интенсивность флуоресценции контроля; I – интенсивность флуоресценции; Ps – полистирол; ps+50 PD и ps+100 PD – полистирол, покрытый слоем ПДАДМАХ при его концентрации 50 и 100 мкг/мл; AgCl+50 PD и AgCl+100 PD – серебряные нанопленки, покрытые слоем ПДАДМАХ при его концентрации 50 и 100 мкг/мл

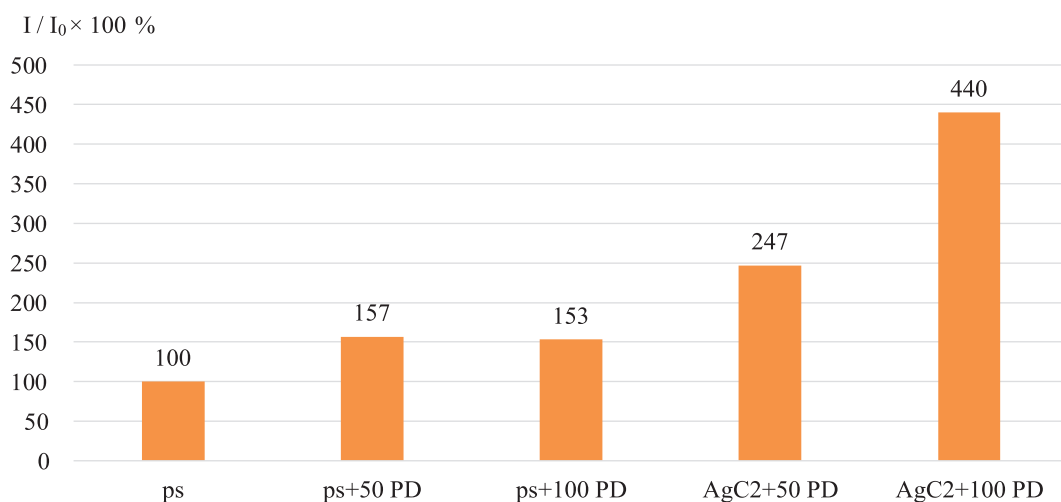


Рисунок 2 – Гистограмма интенсивности флуоресценции IgG-FITC на поверхности полистирола и нанопленок AgC2

I_0 – интенсивность флуоресценции контроля; I – интенсивность флуоресценции; Ps – полистирол; ps+50 PD и ps+100 PD – полистирол, покрытый слоем ПДАДМАХ при его концентрации 50 и 100 мкг/мл соответственно; AgC2+50 PD и AgC2+100 PD – серебряные нанопленки, покрытые слоем ПДАДМАХ при его концентрации 50 и 100 мкг/мл

В данном случае использование серебрянной подложки, покрытой слоем полиэлектролита (с концентрацией 50 мкг/мл) привело к увеличению интенсивности флуоресценции в 1,57 раза по отношению к ps+50 PD и в 2,47 раза по сравнению с чистым полистиролом. Для пленки AgC2+100 PD значение интенсивности флуоресценции IgG-FITC возросло в 2,88 раза по сравнению с ps+100 PD и в 4,4 раза по сравнению с обычным полистиролом.

Изменение концентрации ПДАДМАХ (с 50 до 100 мкг/мл), при формировании слоя на поверхности пленки AgC2, привело к усилению интенсивности флуоресценции в 1,78 раза.

На рис. 3 представлены данные интенсивности флуоресценции IgG-FITC, адсорбированных на поверхности нанопленок AgC3, с более высокой плотностью наночастиц серебра по сравнению с пленками AgC1 и AgC2.

Сравнение интенсивности флуоресценции нанопленок AgC3 по сравнению с контрольными образцами, покрытыми слоем ПДАДМАХ, показывает увеличение интенсивности в 2,85 раза (при сравнении AgC3+50 PD и ps+50 PD) и в 2,92 раза (при сравнении AgC3+100 PD и ps+100 PD). По отношению к полистиролу, не покрытому ПДАДМАХ, рост составил 4,48 раза для AgC3+50 PD и 4,47 раза для AgC3+100 PD.

При обобщении полученных данных интенсивности флуоресценции IgG-FITC, следует отметить повышение значений при иммобилизации на поверхности нанопленок «ПДАДМАХ-частицы серебра-ПДАДМАХ» по сравнению как с полистиролом, так и полистиролом с покрытием ПДАДМАХ.

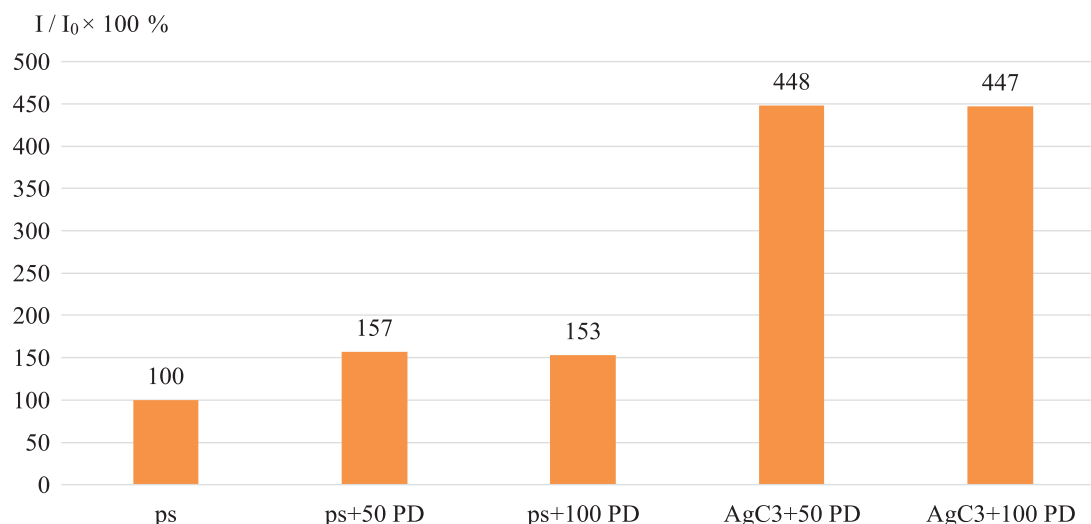


Рисунок 3 – Гистограмма интенсивности флуоресценции IgG-FITC на поверхности полистирола и нанопленок AgC3

I_0 – интенсивность флуоресценции контроля; I – интенсивность флуоресценции; Ps – полистирол; ps+50 PD и ps+100 PD – полистирол, покрытый слоем ПДАДМАХ при его концентрации 50 и 100 мкг/мл; AgC3+50 PD и AgC3+100 PD – серебряные нанопленки, покрытые слоем ПДАДМАХ при его концентрации 50 и 100 мкг/мл

В ходе проведения данного исследования установлено, что параметры сорбции модельного иммуноглобулина зависят как от толщины используемого слоя ПДАДМАХ, так и от концентрации белка. Была определена оптимальная концентрация ПДАДМАХ, позволяющая обеспечить повышенную сорбцию конъюгата IgG-FITC составляет 50 мкг/мл. При дальнейшем увеличении толщины полиэлектrolитного слоя происходит снижение интенсивности флуоресценции до уровня флуоресценции конъюгата IgG-FITC, иммобилизованного на поверхности слоя ПДАДМАХ, покрывающего интактную полистирольную ячейку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdulhalim, I. Plasmonic Sensing Using Metallic Nano-Sculptured Thin Films / I. Abdulhalim // Small. – 2018. – Vol. 10, № 17. – P. 499–514.
2. Ghanadan, A. Immunofluorescence in the diagnosis of diseases/ A. Ghanadan, A. Saghaadeh, M. Daneshpazhooh // Expert Review of Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 11, iss. 5. – P. 611–642.
3. Liu, Y. Microfluidics-Based Plasmonic Biosensing System Based on Patterned Plasmonic Nanostructure Arrays / Y. Liu, X. Zhang // Micromachines. – 2021. – Vol. 12, iss. 3. – P. 826–830

ВЛИЯНИЕ ОРГАНОМИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА И ЦИНКА С ХРОМОМ НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ INFLUENCE OF ORGANOMINERAL COMPLEXES BASED ON NANOTRACE ELEMENTS SELENIUM AND ZINC WITH CHROMIUM ON THE METABOLIC ACTIVITY OF MICROORGANISMS

К. В. Озем, Е. Е. Тарасова

K. V. Ozem, E. E. Tarasova

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
Минск, Республика Беларусь
leozember47@gmail.com

International State Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

В работе изучено влияния органоминеральных комплексов наномикроэлементов на метаболизм Escherichia coli и Staphylococcus aureus с использованием рядов Гисса.

The effect of organomineral complexes of nanotrace elements on the metabolism of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* using the Hiss series was studied.

Ключевые слова: *E. coli*, *St. aureus*, микроорганизмы, ряды Гисса, метаболизм, органоминеральные комплексы на основе наночастиц.

Keywords: *E. coli*, *St. aureus*, microorganisms, Hiss series, metabolism, organomineral complexes based on nanoparticles.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-378-382>

Нанотехнологии, появившиеся в последней четверти XX века, стремительно развиваются. Один за другим появляются проекты, которые пару лет назад казались фантастическими. Коллектив ученых из нескольких институтов НАН Беларуси сумел за три года не только создать микроэлементный нанопрепарат, не уступающий по эффективности лучшим мировым аналогам, но и внедрить его в производство (для растениеводства).

В настоящее время широко обсуждаются перспективы использования наночастиц при создании лекарственных препаратов. Размеры наночастиц колеблются от 1 до 100 нм, что позволяет им беспрепятственно проходить через клеточную мембрану. В основном эти лекарственные препараты созданы на основе липосом, полимеров, оксидов железа, мицелл. Отсутствие фундаментальных исследований в данной области является одним из основных препятствий при разработке лекарственных препаратов нового поколения на основе наночастиц, в том числе селена и цинка с хромом [1].

Как кишечная палочка, так и золотистый стафилококк являются факультативными анаэробами, то есть они могут существовать как в присутствии кислорода, так и без него. Также они гетеротрофны, то есть получают энергию и питательные вещества из органических веществ в окружающей их среде. Кишечная палочка может ферментировать углеводы для получения энергии в отсутствие кислорода или подвергаться аэробному дыханию для производства большего количества энергии при наличии кислорода. Метаболизм углеводов в *E. coli* происходит по двум основным путям: пути Энтнера-Дудорова (ЭД) и пути Эмбдена-Мейергофа-Парнаса (ЭМП) [2].

Путь ЭМП представляет собой гликолитический путь, который превращает глюкозу в пируват. Путь ЭД является альтернативой пути ЭМП и используется в основном грамотрицательными бактериями. Он начинается с фосфорилирования глюкозы гексокиназой с образованием глюкозо-6-фосфата (G6P), аналогично пути ЭМП, но затем G6P превращается в 6-фосфоглюконат (6PG) вместо перехода к следующим этапам. 6PG подвергается окислительному декарбоксилированию, катализируемому 6-фосфоглюконатдегидратазой и 2-дегидро-3-дезоксифосфоглюконат (ДДФ)-альдолазой, что приводит к образованию пирувата и глицеральдегид-3-фосфата (GAP) соответственно. GAP переходит к дальнейшему гликолизу с образованием АТФ, в то время как образовавшийся пируват может далее метаболизироваться в цикле Кребса.

Золотистый стафилококк способен использовать широкий спектр углеводов для своего метаболизма. Механизм углеводного обмена у *St. aureus* включает несколько этапов, включая транспорт, расщепление и утилизацию сахара.

Транспорт углеводов в бактериальную клетку облегчается несколькими транспортными системами, включая фосфоенолпируват-зависимую фосфотрансферную систему (PTS) и транспортеры ABC. Эти переносчики обеспечивают поглощение и концентрацию определенных сахаров, таких как глюкоза, лактоза и фруктоза. Оказавшись внутри клетки, сахара подвергаются расщеплению или катаболизму, который катализируется специфическими ферментами. Например, глюкоза может подвергаться гликолизу с образованием пирувата, АТФ и НАДН. Лактоза может быть расщеплена пермеазой лактозы и бета-галактозидазой, которые производят глюкозу и галактозу [3].

Продукты распада сахаров далее метаболизируются для производства энергии для бактериальной клетки. Пируват, например, может быть преобразован в ацетил-КоА, который вступает в цикл лимонной кислоты для получения большего количества АТФ. Помимо использования сахаров в качестве источника энергии, *St. aureus* также может продуцировать несколько факторов вирулентности, таких как экзотоксины и внеклеточные ферменты, используя углеводы в качестве субстрата. Например, было показано, что выработке важного фактора вирулентности, альфа-токсина, способствует рост на глюкозе.

В целом, углеводный обмен *St. aureus* имеет решающее значение для его выживания и вирулентности, что делает его важной областью исследований по разработке новых антибиотиков и терапевтических средств.

Для определения сахаролитических ферментов проводят посев на «пестрый ряд» Гисса (среды Гисса – включают в себя углевод и индикатор Андрее). Различают короткий «пестрый ряд», он включает углеводы, такие как глюкоза, лактоза, мальтоза, сахароза, маннит. Длинный «пестрый ряд» включает те же углеводы, что и короткий ряд, дополнительно в его состав входят моносахариды: арабиноза, ксилоза, рамноза, галактоза. Полисахариды – инулин, крахмал, гликоген. Спирты – глицерин, дульцит, инозит.

Принцип действия при определении сахаролитических ферментов следующий: при утилизации микроорганизмом содержащегося в среде углевода с образованием кислоты pH сдвигается в кислую сторону, и среда изменяет свой цвет. При разложении кислоты на газ и воду, наблюдается присутствие пузырьков в пробирке.

В ходе эксперимента была проведена инкубация взвесей микроорганизмов с органоминеральными комплексами Se и Zn с Cr с добавлением питательной среды. Время выдержки микроорганизмов с нанопрепаратами

составляло 0, 24, 48 и 72 часа при температуре 37°C. После инкубации на разных временных промежутках производился посев полученных суспензий на цветные ряды Гисса. Схемы проведения посевов представлены в таблицах 1,2. Цветные ряды Гисса имеют в своём составе следующие углеводы: мальтоза, глюкоза, маннитол, сорбитол, лактоза.

Таблица 1

Схема проведения эксперимента для суспензии *E. coli*

Мальтоза	Глюкоза	Маннитол	Сорбитол	Лактоза
<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
<i>E. coli</i> Se	<i>E. coli</i> Se	<i>E. coli</i> Se	<i>E. coli</i> Se	<i>E. coli</i> Se
<i>E. coli</i> Zn и Cr	<i>E. coli</i> Zn и Cr	<i>E. coli</i> Zn и Cr	<i>E. coli</i> Zn и Cr	<i>E. coli</i> Zn и Cr

Таблица 2

Схема проведения эксперимента для суспензии *St. aureus*

Мальтоза	Глюкоза	Маннитол	Сорбитол	Лактоза
<i>St. aureus</i>	<i>St. aureus</i>	<i>St. aureus</i>	<i>St. aureus</i>	<i>St. aureus</i>
<i>St. aureus</i> Se	<i>St. aureus</i> Se	<i>St. aureus</i> Se	<i>St. aureus</i> Se	<i>St. aureus</i> Se
<i>St. aureus</i> Zn и Cr	<i>St. aureus</i> Zn и Cr	<i>St. aureus</i> Zn и Cr	<i>St. aureus</i> Zn и Cr	<i>St. aureus</i> Zn и Cr

Изменения, протекающие в рядах Гисса при посеве суспензий *E. coli* и *St. aureus* приведены в таблицах 3, 4. Условные обозначения: (+) – Изменение цвета сред Гисса, (-) – Отсутствие изменения цвета среды, Г – Наличие газообразования.

Таблица 3

Изменения, протекающие в рядах Гисса при посеве суспензий *E. coli* без инкубации

Мальтоза	Глюкоза	Маннитол	Сорбитол	Лактоза
<i>E. coli</i> (+) Г	<i>E. coli</i> (+) Г	<i>E. coli</i> (+) Г	<i>E. coli</i> (+)	<i>E. coli</i> (+) Г
<i>E. coli</i> c Se (+) Г	<i>E. coli</i> c Se (+) Г	<i>E. coli</i> c Se (+) Г	<i>E. coli</i> c Se (+) Г	<i>E. coli</i> c Se (+) Г
<i>E. coli</i> c Zn и Cr (+) Г	<i>E. coli</i> c Zn и Cr (+)	<i>E. coli</i> c Zn и Cr (-)	<i>E. coli</i> c Zn и Cr (+) Г	<i>E. coli</i> c Zn и Cr (+) Г

Таблица 4

Изменения цвета сред Гисса при посеве суспензий *St. aureus* без инкубации

Мальтоза	Глюкоза	Маннитол	Сорбитол	Лактоза
<i>St. aureus</i> (-)	<i>St. aureus</i> (-)	<i>St. aureus</i> (-)	<i>St. aureus</i> (-)	<i>St. aureus</i> (-)
<i>St. aureus</i> c Se (-)	<i>St. aureus</i> c Se (-)	<i>St. aureus</i> c Se (-)	<i>St. aureus</i> c Se (-)	<i>St. aureus</i> c Se (-)
<i>St. aureus</i> c Zn и Cr (-)	<i>St. aureus</i> c Zn и Cr (-)	<i>St. aureus</i> c Zn и Cr (-)	<i>St. aureus</i> c Zn и Cr (-)	<i>St. aureus</i> c Zn и Cr (-)

Добавление органоминерального комплекса с Se не повлияло на метаболическую активность *E. coli*. Органоминеральный комплекс с Zn и Cr остановил метаболизм маннитол в 3-й пробирке. *St. aureus* не ферментировал углеводы в цветных рядах. Добавление органоминеральных комплексов не повлияло на метаболизм микроорганизмов.

Далее был проведен посев суспензий, инкубированных с препаратами. Время инкубации суспензий 24 часа (Таблица 5,6).

Таблица 5

Изменения, протекающие в рядах Гисса при посеве суспензий E. coli – инкубация 24 часа

Мальтоза	Глюкоза	Маннитол	Сорбитол	Лактоза
E. coli (+)	E. coli (+)	E. coli (+) Г	E. coli (+) Г	E. coli (+) Г
E. coli с Se (+)	E. coli с Se (+)	E. coli с Se (+)	E. coli с Se (+)	E. coli с Se (+)
E. coli с Zn и Cr (+) Г	E. coli с Zn и Cr (+)	E. coli с Zn и Cr (+) Г	E. coli с Zn и Cr (+)	E. coli с Zn и Cr (+) Г

Таблица 6

Изменения сред Гисса при посеве суспензий St. aureus – инкубация 24 часа

Мальтоза	Глюкоза	Маннитол	Сорбитол	Лактоза
St. aureus (+)	St. aureus (+)	St. aureus (+) Г	St. aureus (+)	St. aureus (+)
St. aureus с Se (+) Г	St. aureus с Se (+)	St. aureus с Se (+) Г	St. aureus с Se (+)	St. aureus с Se (+)
St. aureus с Zn и Cr (+) Г	St. aureus с Zn и Cr (+) Г	St. aureus с Zn и Cr (+) Г	St. aureus с Zn и Cr (+)	St. aureus с Zn и Cr (+) Г

Инкубация в 24 часа снижает процесс газообразования как у чистой суспензии E. coli, так и при добавлении к ней нанопрепаратов. У St. aureus идёт разнонаправленный процесс газообразования для разных сахаров.

Изменения в цветных рядах Гисса при посеве микроорганизмов, инкубированных в течение 48 часов представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7

Изменения, протекающие в рядах Гисса при посеве суспензий E. coli – инкубация 48 часов

Мальтоза	Глюкоза	Маннитол	Сорбитол	Лактоза
E. coli (+)	E. coli (+)	E. coli (+) Г	E. coli (+)	E. coli (+) Г
E. coli с Se (+) Г	E. coli с Se (+)	E. coli с Se (+)(-)	E. coli с Se (+) Г	E. coli с Se (+) Г
E. coli с Zn и Cr (+) Г	E. coli с Zn и Cr (+)	E. coli с Zn и Cr (+)(-)	E. coli с Zn и Cr (+) Г	E. coli с Zn и Cr (+)

Таблица 8

Изменения сред Гисса при посеве суспензий St. aureus – инкубация 48 часов

Мальтоза	Глюкоза	Маннитол	Сорбитол	Лактоза
St. aureus (+)	St. aureus (+)	St. aureus (+) Г	St. aureus (+)	St. aureus (+)
St. aureus с Se (+) Г	St. aureus с Se (+) Г	St. aureus с Se (+)	St. aureus с Se (+)	St. aureus с Se (+)
St. aureus с Zn и Cr (+) Г	St. aureus с Zn и Cr (+)	St. aureus с Zn и Cr (+)(-)	St. aureus с Zn и Cr (+)	St. aureus с Zn и Cr (+)

Наблюдается угнетение метаболизма E. coli в отношении маннитол в присутствии органоминеральных комплексов Se и Zn с Cr. Снижено газообразование с глюкозой, маннитолом и лактозой. При добавлении органоминеральных комплексов заметно снижение метаболической активности через 48 часов с сорбитолом и маннитолом. Наблюдается снижение газообразования St. aureus в отношении глюкозы маннитол сорбитол и лактозы при добавлении наномикроэлементов.

Спустя 72 часа инкубации наблюдается снижение газообразования в большей части пробирок как с органоминеральными комплексами, так и без таковых. St. aureus в присутствии органоминерального комплекса с Zn и Cr в пробирке с глюкозой, маннитолом и лактозой усилил метаболизм, на что указывает повышенное газообразование в этих пробах, а комплекс с Se ухудшил метаболизм микроорганизмами маннитол и сорбитол (Таблица 9, 10).

Таблица 9

Изменения, протекающие в рядах Гисса при посеве суспензий *E. coli* – инкубация 72 часа

Мальтоза	Глюкоза	Маннитол	Сорбитол	Лактоза
<i>E. coli</i> (+)	<i>E. coli</i> (+)	<i>E. coli</i> (+) Г	<i>E. coli</i> (+)	<i>E. coli</i> (+) Г
<i>E. coli</i> с Se (+)	<i>E. coli</i> с Se (+)	<i>E. coli</i> с Se (+)(-)	<i>E. coli</i> с Se (+)	<i>E. coli</i> с Se (+) Г
<i>E. coli</i> с Zn и Cr (+)	<i>E. coli</i> с Zn и Cr (+)	<i>E. coli</i> с Zn и Cr (+) Г	<i>E. coli</i> с Zn и Cr (+)	<i>E. coli</i> с Zn и Cr (+) Г

Таблица 10

Изменения сред Гисса при посеве суспензий со *St. aureus* – инкубация 72 часа

Мальтоза	Глюкоза	Маннитол	Сорбитол	Лактоза
<i>E. coli</i> (+)	<i>E. coli</i> (+)	<i>E. coli</i> (+) Г	<i>E. coli</i> (+)	<i>E. coli</i> (+) Г
<i>E. coli</i> с Se (+)	<i>E. coli</i> с Se (+)	<i>E. coli</i> с Se (+)(-)	<i>E. coli</i> с Se (+)	<i>E. coli</i> с Se (+) Г
<i>E. coli</i> с Zn и Cr (+)	<i>E. coli</i> с Zn и Cr (+)	<i>E. coli</i> с Zn и Cr (+) Г	<i>E. coli</i> с Zn и Cr (+)	<i>E. coli</i> с Zn и Cr (+) Г

Таким образом изучение метаболической активности микроорганизмов по определению их гликолитической активности на средах Гисса показало, что сахаролитические свойства с образованием кислот и газа ярко выражены для *E. coli* как с добавлением Se, так и Zn с Cr, на всех интервалах инкубации. В то время как гликолитические процессы для *St. aureus* менее выражены и отсутствует процесс газообразования.

Сравнительный анализ метаболической активности микроорганизмов без добавления и с добавлением наночастиц Se и Zn с Cr показал, что метаболические процессы с образованием кислот и газа более выражены у *E. coli*, по сравнению со *St. aureus* как без наночастиц Se и Zn с Cr, так и с их добавлением, что свидетельствует о более глубоких ферментативных процессах, происходящих под воздействием на наночастиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скоринова К.Д., Кузьменко В.В., Василенко А.И. Перспектива создания лекарственных препаратов на основе наночастиц селена (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):33-44.
2. Liu H, Sun Y, Ramos KR, Nisola GM, Valdehuesa KN, Lee WK, Park SJ, Chung WJ. Combination of Entner-Doudoroff pathway with MEP increases isoprene production in engineered *Escherichia coli*. *PLoS One*. 2013 Dec 20;8(12)
3. Capra EJ, Laub MT. Evolution of two-component signal transduction systems. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:325-47. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150039. Epub 2012 Jun 28.

MITOCHONDRIAL DNA VARIANT M.4344T>C IN τ RNAGIn CAUSES DEVELOPMENTAL DELAY

МУТАЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК M.4344T>C τ RNAGIn ВЫЗЫВАЕТ ОТСТАВАНИЕ В РАЗВИТИИ

Jianxin Lyu², Chen Xiandan^{1,2}, A. Sysa¹

Ж. Лю², Ч. Сяндань^{1,2}, А. Г. Сыса¹

¹ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus, aliaksei.sysa@iseu.by

² Key Laboratory of Laboratory Medicine, Ministry of Education, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Medical Genetics, School of Laboratory Medicine and Life sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang, China

¹ Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

² Ведущая лаборатория медицинской диагностики Министерства образования, ведущая лаборатория медицинской генетики факультета лабораторной медицины и наук о жизни провинции Чжэцзян, Медицинский университет Венчжоу, Венчжоу, Чжэцзян, Китай

The current work discusses the identification of a novel pathogenic mitochondrial DNA variant, m.4344T>C, in tRNAGln and its implications for patients with developmental delay. The variant was identified in an 18-months-old boy with developmental delay, and it was found to be heteroplasmic in the patient's blood and oral epithelial cells. Functional studies demonstrated that the m.4344T>C variant impaired mitochondrial complexes I, III, and IV contents, resulting in defective mitochondrial respiration, elevated mitochondrial ROS production, reduced mitochondrial membrane potential, and decreased mitochondrial ATP levels compared to wild-type cybrids. This study expanded the genetic variant spectrum of mitochondrial diseases and provided a better understanding of the phenotypes associated with mitochondrial tRNAGln gene mutations, contributing to the clinical diagnosis of developmental delay in patients with mitochondrial DNA variants.

В настоящей работе обсуждается идентификация нового патогенного варианта митохондриальной ДНК, m.4344T>C, в tRNAGln и его значение для пациентов с задержкой развития. Вариант был идентифицирован у 18-месячного мальчика с задержкой развития и оказался гетероплазматическим в крови пациента и эпителиальных клетках полости рта. Функциональные исследования показали, что вариант m.4344T>C нарушает содержание митохондриальных комплексов I, III и IV, что приводит к нарушению митохондриального дыхания, повышению продукции митохондриальных АФК, снижению потенциала митохондриальной мембраны и снижению уровня митохондриального АТФ по сравнению с цибридами дикого типа. Это исследование расширило спектр генетических вариантов митохондриальных заболеваний и позволило лучше понять фенотипы, связанные с мутациями гена митохондриальной tRNKGln, что способствовало клинической диагностике задержки развития у пациентов с вариантами митохондриальной ДНК.

Keywords: мутации митохондриальной tPHK, комплексы дыхательной цепи, функция митохондрий, митохондриальные заболевания, гибридные клетки, скорость потребления кислорода.

Ключевые слова: mitochondrial mRNA mutations, respiratory chain complexes, mitochondrial function, mitochondrial diseases, hybrid cells, oxygen consumption rate.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-382-386>

The prevalence of mitochondrial diseases in the general population is estimated to be approximately 1 in 5,000 individuals [1]. Mitochondrial diseases are a group of genetic disorders caused by mutations in mitochondrial DNA and nuclear DNA. These mutations can lead to defects in the mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) system, impacting various cellular functions and energy production processes [2]. Despite advancements in genetic testing and sequencing technologies, many patients with mitochondrial diseases remain genetically undiagnosed, indicating that there are likely undiscovered genetic mutations contributing to the disease.

The relationship between genetic variants and developmental delay, particularly in the context of mitochondrial diseases, is crucial for understanding the underlying mechanisms of this condition. Genetic mutations in mitochondrial DNA and nuclear DNA can lead to mitochondrial dysfunction, affecting various cellular processes and energy production (fig. 1) [3-5]. In the case of the m.4344T>C variant identified in mitochondrial tRNAGln from a patient with developmental delay, this mutation impairs mitochondrial function by decreasing the contents of complexes I, III, and IV. This impairment results in defective mitochondrial respiration, elevated ROS production, reduced mitochondrial membrane potential, and decreased ATP levels compared to wild-type cybrids. The genetic spectrum of mitochondrial diseases is diverse, with mutations in genes encoding proteins involved in the oxidative phosphorylation (OXPHOS) system being commonly associated with developmental delay.

The OXPHOS system plays a critical role in cellular energy production, and disruptions in this system due to genetic variants can lead to developmental delays and other clinical manifestations of mitochondrial diseases. Overall, genetic variants like the m.4344T>C mutation can directly impact mitochondrial function, leading to developmental delay through mechanisms such as impaired energy production, oxidative stress, and compromised cellular processes. Understanding the relationship between specific genetic variants and developmental delay is essential for advancing diagnostic methods and potential therapeutic interventions for individuals affected by mitochondrial diseases.

The m.4344T>C variant is located in the anticodon stem of the tRNAGln gene, leading to a disruption in the structure and function of the tRNA molecule. This alteration can affect the efficiency of mitochondrial translation, leading to impaired protein synthesis in the mitochondria. The reduced levels of functional mitochondrial proteins can disrupt cellular energy production and overall mitochondrial function, contributing to developmental delays.

Individuals harboring the m.4344T>C variant often present with a spectrum of clinical symptoms, with developmental delay being a prominent feature. Other common manifestations may include neurological deficits, muscle weakness, and metabolic abnormalities. The severity and onset of symptoms can vary among affected individuals, highlighting the heterogeneity of mitochondrial disorders associated with this variant.

Diagnosing developmental delays associated with the m.4344T>C variant can be challenging due to the variability in clinical presentation and the overlap of symptoms with other mitochondrial disorders. Genetic testing, including sequencing of the mitochondrial genome, is crucial for identifying the specific mtDNA variant. Additionally, functional studies to assess the impact of the variant on tRNAGln function can provide valuable insights into the pathogenicity of the mutation.

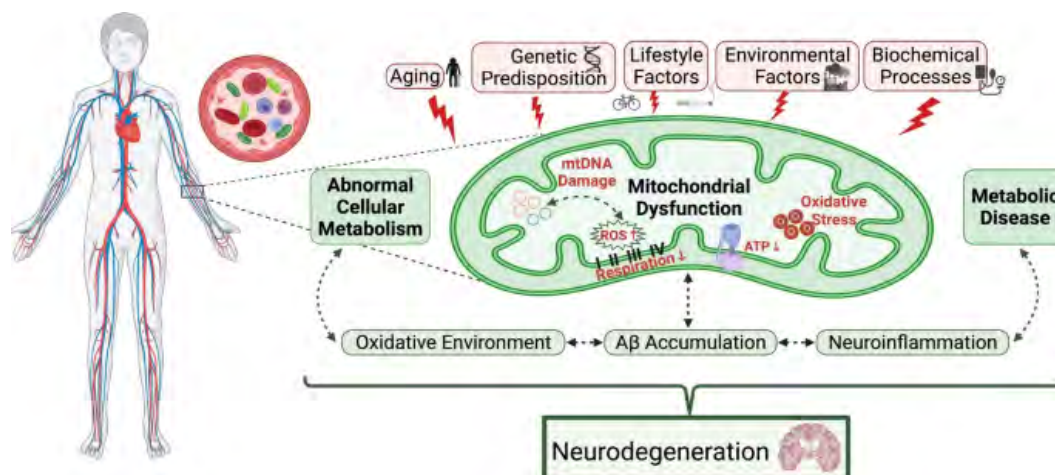


Figure 1 – Graphical overview of global working hypothesis for risk factors and cellular/molecular processes that contribute to neurodegeneration

Currently, treatment options for developmental delays caused by the m.4344T>C variant are limited. Management primarily focuses on supportive care to address the symptoms and optimize the overall well-being of affected individuals. Research efforts are ongoing to explore potential therapeutic interventions targeting mitochondrial function and translation efficiency to alleviate the clinical manifestations associated with this pathogenic variant.

The methods used in the study to determine the impact of the m.4344T>C variant on mitochondrial function included the following:

1. Whole exome sequencing (WES) and mitochondrial genomic sequencing using Illumina HiSeq 2000 sequencer to identify the pathogenic variants.
2. Collection of serum samples from the proband and his parents for next generation sequencing to identify the pathogenic variants.
3. Generation of cybrid cells to perform functional assays.
4. Measurement of mitochondrial ATP levels to assess the impact of the mutation on ATP production.
5. Evaluation of mitochondrial membrane potential to determine the effect of the variant on membrane potential.
6. Assessment of mitochondrial ROS production to understand the impact of the variant on reactive oxygen species levels.
7. Analysis of mitochondrial respiratory function, including oxygen respiration, OXPHOS complexes contents, and basal respiration to evaluate the overall impact on mitochondrial function.

These methods collectively provided a comprehensive assessment of the impact of the m.4344T>C variant on mitochondrial function (fig.2).

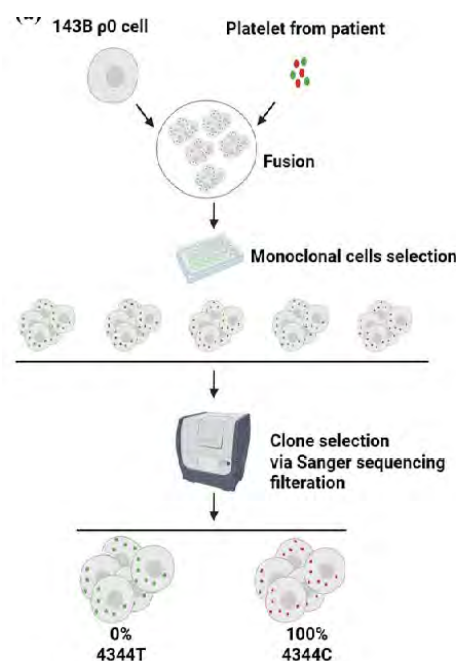


Figure 2 – Schematic diagram of monoclonal selection. Different 230 colors indicate different mutations in the mtDNA

The study found that the m.4344T>C variant impaired mitochondrial function in several ways:

1. The mutant variant decreased the contents of mitochondrial complexes I, III, and IV, leading to defective mitochondrial respiration.
2. It resulted in elevated mitochondrial ROS production, indicating increased oxidative stress levels.
3. The variant led to a reduction in mitochondrial membrane potential.
4. Mitochondrial ATP levels were significantly decreased in cells with the mutant variant compared to wild-type cells, suggesting a decrease in cellular ATP levels.
5. The impaired mitochondrial respiratory function caused an increase in electron leakage, further contributing to elevated oxidative stress levels.
6. Mutant cybrid cells exhibited elevated mitochondrial ROS levels, reduced mitochondrial membrane potential, and decreased cellular ATP levels compared to wild-type cybrid cells, indicating severe impairment of mitochondrial OXPHOS function.

The m.4344T>C variant identified in mitochondrial tRNAGln from a patient with developmental delay was found to significantly impact mitochondrial function by decreasing the contents of complexes I, III, and IV. This impairment led to defective mitochondrial respiration, elevated ROS production, reduced membrane potential, and decreased ATP levels compared to wild-type cybrids. The study expands the genetic variant spectrum of mitochondrial diseases and enhances the understanding of phenotypes associated with mutations in the mitochondrial tRNAGln gene. These findings contribute to the clinical diagnosis and management of mitochondrial diseases by providing insights into the genetic basis of developmental delays linked to mitochondrial dysfunction.

The m.4344T>C variant identified in mitochondrial tRNAGln from a patient with developmental delay holds significant importance in the context of mitochondrial diseases. This variant was found to impair mitochondrial function by decreasing the contents of complexes I, III, and IV, leading to defective mitochondrial respiration, elevated ROS production, reduced membrane potential, and decreased ATP levels compared to wild-type cybrids. The mutant loads of m.4344T>C were notably high in the patient's blood and oral epithelial cells. Furthermore, multialignment analysis revealed the high evolutionary conservation of this nucleotide. The significance of the m.4344T>C variant lies in its contribution to expanding the genetic variant spectrum of mitochondrial diseases. By elucidating the impact of this variant on mitochondrial function and cellular processes, the study enhances the understanding of phenotypes associated with mutations in the mitochondrial tRNAGln gene. This knowledge is crucial for improving the clinical diagnosis and management of mitochondrial diseases linked to mitochondrial dysfunction. Overall, the identification and characterization of the m.4344T>C variant provide valuable insights into the genetic mechanisms underlying developmental delays associated with mitochondrial tRNAGln gene mutations, thereby advancing our understanding of mitochondrial diseases.

Functional studies demonstrated that the m.4344T>C variant affects the stability of the tertiary structure of tRNAGln, leading to inefficient protein translation. This impairment in protein synthesis within the mitochondria results in compromised mitochondrial function, affecting energy production and cellular processes. Additionally, the high evolutionary conservation of this nucleotide suggests its critical role in maintaining normal mitochondrial function. Overall, the m.4344T>C variant disrupts mitochondrial complexes and impairs essential cellular processes, ultimately contributing to developmental delay in affected individuals. By elucidating these mechanisms, this research enhances our understanding of how specific genetic variants can lead to mitochondrial dysfunction and associated clinical manifestations.

The relationship between mitochondrial membrane potential and developmental delay is significant in the context of mitochondrial diseases. The m.4344T>C variant identified in mitochondrial tRNAGln from a patient with developmental delay was found to decrease mitochondrial membrane potential compared to wild-type cybrids. This reduction in membrane potential is a crucial aspect of mitochondrial dysfunction associated with this variant. Mitochondrial membrane potential plays a vital role in cellular energy production and overall mitochondrial function. A decrease in membrane potential, as observed in individuals with the m.4344T>C variant, can lead to impaired ATP production, disrupted cellular processes, and increased oxidative stress due to elevated ROS production. These effects contribute to the pathogenesis of developmental delay seen in patients with mitochondrial diseases linked to this specific genetic variant. Therefore, the relationship between mitochondrial membrane potential and developmental delay lies in the impact of reduced membrane potential on cellular energy metabolism, oxidative stress levels, and overall mitochondrial function. Understanding and addressing these disruptions are crucial for elucidating the mechanisms underlying developmental delays associated with mitochondrial dysfunction caused by genetic variants like m.4344T>C.

Further research is warranted to elucidate the intricate molecular mechanisms underlying the pathogenicity of the m.4344T>C variant in tRNAGln and its specific role in developmental delays. Investigating potential therapeutic targets and personalized treatment approaches tailored to mitochondrial disorders associated with this variant holds promise for improving clinical outcomes and quality of life for affected individuals.

In conclusion, the pathogenic mitochondrial DNA variant m.4344T>C in tRNAGln is a significant contributor to developmental delays, emphasizing the importance of comprehensive genetic and functional analyses in the diagnosis and management of mitochondrial disorders. Continued research efforts are essential for advancing our understanding of this variant and developing targeted interventions to address the complex clinical manifestations associated with it.

REFERENCES

1. Schon KR, Ratnaike T, van den Amele J, Horvath R, Chinnery PF. Mitochondrial diseases: a diagnostic revolution // Trends in Genetics. 2020. 36(9). 702-717.
2. Pello R, Martín MA, Carelli V, Nijtmans LG, Achilli A, Pala M, Torroni A, Gomez-Durán A, Ruiz-Pesini E, Martinuzzi A. Mitochondrial DNA background modulates the assembly kinetics of OXPHOS complexes in a cellular model of mitochondrial disease // Human molecular genetics. 2008. 17(24). 4001-4011.
3. Liu G, Shen X, Sun Y, Lv Q, Li Y, Du A. Heteroplasmy and phenotype spectrum of the mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene m.3243A>G mutation in seven Han Chinese families // Journal of the Neurological Sciences. 2020. 408. 116562.
4. Nesbitt V, Pitceathly RD, Turnbull DM, Taylor RW, Sweeney MG, Mudanohwo EE, Rahman S, Hanna MG, McFarland R. The UK MRC Mitochondrial Disease Patient Cohort Study: clinical phenotypes associated with the m.3243A>G mutation—implications for diagnosis and management // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2013. 84(8). 936-938.
5. Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, Remes AM, Salmela PI, Kärppä M, Majamaa-Voltti KA, Rusanen H, Sorri M, Peuhkurinen KJ. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population // The American Journal of Human Genetics. 1998. 63(2). 447-454.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2,4-ДИ-ТЕРТ-БУТИЛ-6-МОРФОЛИНОФЕНОЛА ПРОТИВ ВИЧ ПЕРВОГО ТИПА QUANTUM CHEMICAL MODELING AND EVALUATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2,4-DI-TERT-BUTYL-6-MORPHOLINOPHENOL AGAINST TYPE 1 HIV

A. A. Рудак, С. Шахаб

A. A. Rudak, S. Shahab

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
Минск, Республика Беларусь
e-mail: freya56672@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

В работе представлено новое производное морфолина: 2,4-ди-терт-бутил-6-морфолинофенол, которое может служить потенциальной лекарственной субстанцией против ВИЧ 1 типа. Проведена оценка его биологической активности с помощью программного пакета Gaussian09W методом B3LYP/Midix. При проведении молекулярного докинга выявлено образование термодинамически устойчивого комплекса между белком, отвечающим за заболевание ВИЧ-1 с 2,4-ди-терт-бутил-6-морфолинофенолом.

This research paper presents a new morpholine derivative that can serve as a potential drug against type 1 HIV. The biological activity of the selected compound was evaluated and the density functional theory was calculated using the Gaussian09W B3LYP/Midix quantum kit. Molecular docking revealed the binding between the protein responsible for HIV-1 disease and the studied morpholine derivative and demonstrated excellent binding affinity.

Ключевые слова: ВИЧ-1 типа, докинг, производное морфолина

Keywords: HIV-1 type, docking, morpholine derivative

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-386-389>

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – одноцепочечный РНК-вирус, имеющий 2 подтипа: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Подтип ВИЧ-1 связан с патогенезом и прогрессированием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

За последние десятилетия произошел значительный прогресс в лечении ВИЧ. Демографическая ситуация среди людей, живущих с ВИЧ, изменилась в сторону старения населения, особенно в разных странах. Этот тренд может быть объяснен разработкой новых классов антиретровирусных препаратов (АРВ). Такие препараты характеризуются высокой эффективностью, лучшей переносимостью и в большинстве случаев имеют меньшее количество взаимодействий с другими лекарствами [1].

Большинство лекарственных препаратов содержат гетероциклы, так как они обладают донорами и акцепторами водородных связей и могут взаимодействовать с ферментами-мишенями и рецепторами через водород-

ные связи. Гетероциклы могут изменять липофильность лекарственных средств или улучшать их растворимость в воде, обеспечивая желаемые фармакокинетические и фармацевтические свойства. Гетероциклы играют важную роль в лечении ВИЧ-1 как основные компоненты антиретровирусной терапии (АРТ). Одним из классов гетероциклов, используемых в лечении ВИЧ-1, являются ингибиторы переноса цепей интегразы (INSTIs). Эти препараты, такие как ралтегравир, долутегравир и элвитегравир, представляют собой гетероциклические соединения, которые ингибируют интегразу ВИЧ-1, что препятствует внедрению вирусной ДНК в геном клетки-хозяина.

Использование виртуальных и вычислительных подходов представляют более экономичные методы для предсказания фармакокинетических свойств различных природных и искусственно синтезированных соединений до проведения экспериментальных процедур [5]. В данном исследовании мы использовали методы *in silico* для оценки нового синтезированного вещества на основе морфолина в отношении ВИЧ 1 типа. Сам по себе морфолин – это гетероциклическое соединение, которое характеризуется: хорошей растворимостью в воде и во многих органических растворителях; является слабым основанием и может образовывать соли с кислотами; обладает способностью образовывать комплексы с различными металлами; морфолин и его производные обладают разнообразной биологической активностью, включая противогрибковые, противовирусные и противоопухолевые свойства.

Материалы и методы

ADME. Нами использован интернет-ресурс SwissADME, обеспечивающий оценку эффективности соединений при пероральном введении в организм.

Ресурс устанавливает взаимосвязь между фармакокинетическими и физико-химическими параметрами органических и неорганических структур. Эти особенности необходимо учесть при создании лекарственного препарата, когда он поэтапно оптимизируется для повышения его активности и селективности, а также для обеспечения поддержания физико-химических свойств. Среди преимуществ ресурса можно выделить следующее: методы ввода, возможности параллельных вычислений нескольких молекул, способность отображать, сохранять и делиться результатами по отдельной молекуле или через интерактивные графики и проверку веществ на выполнение правила Липински.

Согласно правилу Липински перорально активный препарат может нарушать не более одного из следующих условий:

- количество доноров связей (общее число связей N-H, O-H) не должно превышать 5;
- количество акцепторов водородных связей (общее количество атомов N и O) не должно превышать 10;
- молекулярная масса соединения должна быть менее 500 условных единиц;
- коэффициент распределения октанол-вода (LogP) должен составлять не больше 5

Радар биодоступности. Радар биодоступности отображает шесть физико-химических свойств, такие как: липофильность, размерность, полярность, растворимость, эластичность и насыщенность. Физико-химический диапазон по каждой оси определяется с помощью спецификаторов и изображен розовой областью, в которую должна полностью попадать молекула, чтобы считаться сродни лекарственному средству.

Физико-Химические свойства. Данный раздел дает информацию о физико-химических характеристиках молекул, такие как молекулярная масса (MW), молекулярная рефракционная способность (MR), количество определенных типов атомов и площадь полярной поверхности (PSA). PSA рассчитывается с использованием фрагментарного метода, называемого топологической площадью полярной поверхности (TPSA), с учетом того, что сера и фосфор являются полярными атомами [2]. Такой дескриптор оказался полезным во многих моделях и правилах для быстрой оценки некоторых свойств ADME, особенно что касается преодоления биологических барьеров, таких как поглощение и доступ к клеткам мозга [3].

Теория функционала плотности (DFT). Нами использован персональный компьютер Lenovo ideapad 110 с операционной системой Windows 10. Первоначальная оценочная оптимизация геометрии выполнена с помощью программного пакета Chem Office 2016.

Полная оптимизация структуры проведена с помощью программы квантово-химического моделирования Gaussian 09W. Gaussian 09W дает возможность прогнозировать полные энергии, частоты колебаний и молекулярные свойства соединений и реакций в различных химических средах. Молекулярные свойства рассчитаны с помощью метода B3LYP/Midix. Визуализация результатов проведена с помощью графического редактора GaussView 06.

Молекулярный докинг. Исследование молекулярного докинга проведено с использованием инструмента AutoDock Vina [4]. Vina является надежным инструментом для исследования стыковки белок-лиганд, используя алгоритм Бройдена-Голдфарба Шанно. Кристаллическая структура целевого белка (PDB ID:1HVC) (рис.1) взята из банка данных белков (<http://www.rcsb.org/pdb>) в формате PDB. Визуализация выполнена с помощью программы Chimera 1.15 и Molegro Molecular Viewer 2.5. Механические включения в структуре белка – молекулы воды и ионы металлов, не принадлежащие белку, удалены из структуры. Очищенная структура сохранена на жестком диске для анализа стыковки.

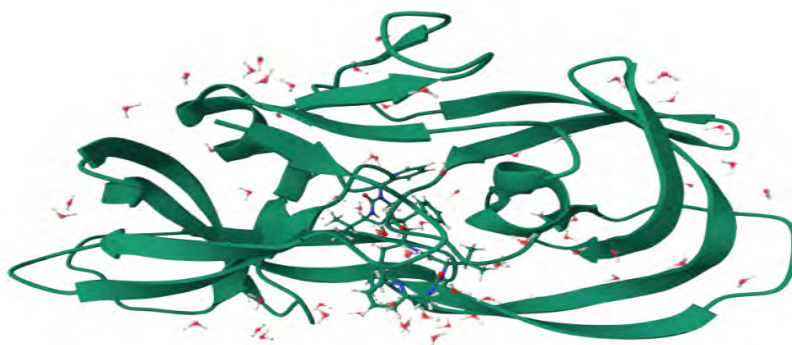


Рисунок 1 – Кристаллическая структура целевого белка ID:1HVC

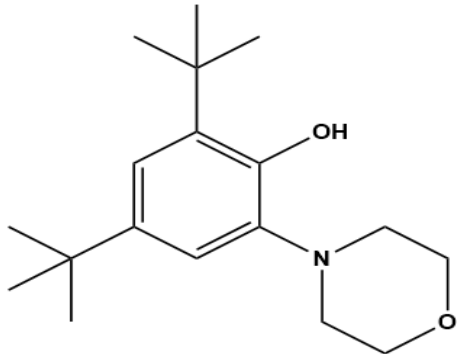
Оценка связывания исследуемого нами вещества с целевым белком сделана с помощью программы Discovery Studio 2016.

Результаты и обсуждения

Фармакологические свойства. Сходство с лекарственным средством, оцениваемое по правилу Липински, показало следующие параметры. Значение LogP составляет 3,82, что означает высокую проницаемость через клеточные мембраны. Значение TPSA ниже $130 \text{ \AA}^2$ и составляет $32,7 \text{ \AA}^2$, молекулярная масса 291,435 г/моль, что соответствует правилу Липински. Количество доноров и акцепторов водородных связей меньше 5 и 10 соответственно (таблица 1).

Таблица 1

Показатели фармакологических свойств

Соединение	Показатели	Значения
	Липофильность (LogP)	3,82
	Количество акцепторов водородных связей (nHBA)	3
	Количество доноров водородных связей (nHBD)	1
	Молекулярная масса (г/моль)	291,435
	Площадь молекулярной полярной поверхности (TPSA, $\text{\AA}^2$)	32,7

Анализ молекулярного докинга. Лиганд пристыкован к активному участку молекулы рецепторного белка (Рис. 2).

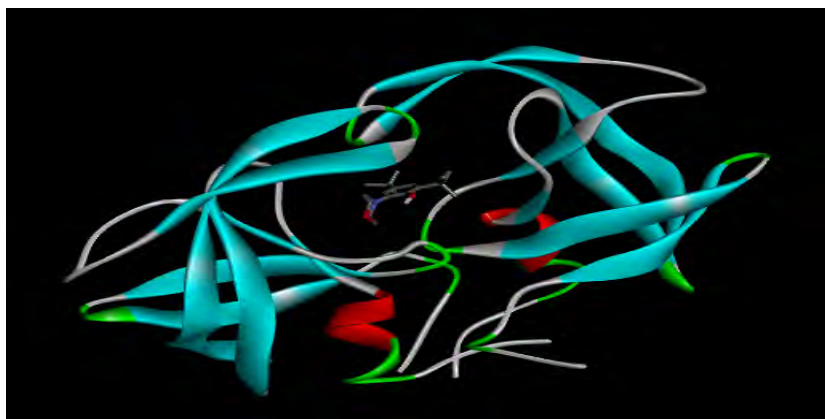


Рисунок 2 – Образование комплекса между 2,4-ди-tert-бутил-6-морфолинофенолом и белком ID:1HVC

Визуализация стыковки молекулы ID:1HVC с 2,4-ди-tert-бутил-6-морфолинофенолом показана на рисунке 3.

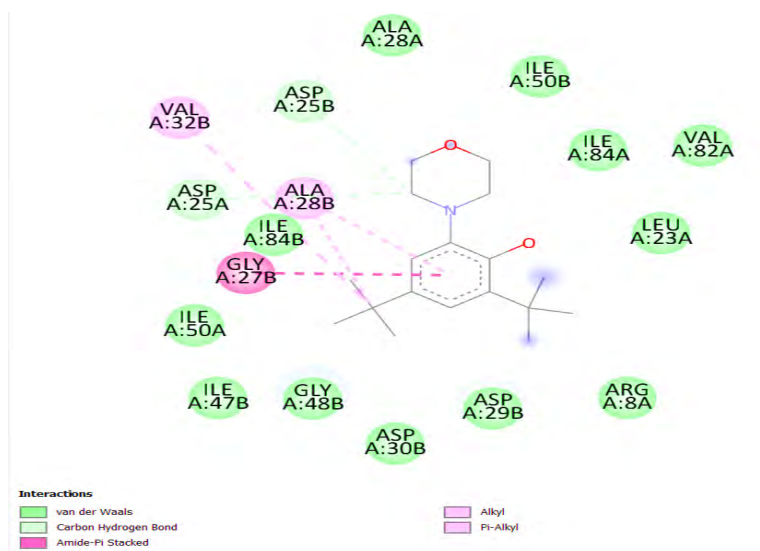


Рисунок 3 – Межмолекулярные взаимодействия в комплексе белка ВИЧ-1 типа с 2,4-ди-tert-бутил-6-морфолинофенолом

Как показано на рисунке 3, комплекс образуется за счет межмолекулярных водородных связей, а также ван-дер-ваальсовых, алкильных, π -алкильных и амид- π -стекинг-взаимодействий. Алкильные и π -алкильные взаимодействия обусловлены Ван-дер-Ваальсовыми силами и оказывают влияние на химическую реакционную способность молекул. Амид- π -стекинг-взаимодействия обусловлены взаимодействием ароматических колец амидных групп с ароматическими кольцами других молекул, что приводит к термодинамической стабилизации комплекса.

В результате проведения расчетов установлено, что образуется стабильный комплекс между 2,4-ди-tert-бутил-6-морфолинофенолом и белком ID:1HVC. Выбранное соединение демонстрирует энергию связывания -6,9 и может быть использовано для создания на его основе лекарственной субстанции для лечения вируса ВИЧ первого типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization – 2021.
2. Cheng, F. et al. admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J. Chem. Inf. Model.* **52**, 3099–3105 (2012).
3. Daina, A. & Zoete, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem* **11**, 1117–1121 (2016).
4. Shahab S. Antioxidant properties of the Phorbol: A DFT Approach/ S. Shahab, M. Sheikhi// Russian Journal of Physical Chemistry B, 2020, Vol 14, No 1, pp. 15 – 18.
5. Shahab S. Density Functional Theory Investigation, Bioactivity, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Properties, Docking and in Silico Analysis of New Effective Piperazine Derivatives against Alzheimer's Disease / S. Shahab, M. Sheikhi // Russian Journal of Physical Chemistry B, 2023, Vol 3, No 17, pp. 725 – 737.

**ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОРАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
ПОРФИРИНОВ С ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ СОПОЛИМЕРОМ
НА ОСНОВЕ ДЕКСТРАНА И ПОЛИ(N-ИЗОПРОПИЛАКРИЛАМИДА)**

**IMPACT OF ORGANIC CO-SOLVENTS ON THE INTERACTION
OF PORPHYRINS WITH A THERMOSENSITIVE COPOLYMER BASED
ON DEXTRAN AND POLY(N-ISOPROPYLACRYLAMIDE)**

**И. В. Коблов^{1,2}, В. Каскех², И. Е. Кравченко¹,
Т. Е. Зорина¹, Н. В. Куцевол³, В. П. Зорин^{1,2}**

I. V. Kablov^{1,2}, V. Kaskeh², I. E. Kravchenko¹, T. E. Zorina¹, N. V. Kutsevol³, V. P. Zorin^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
vpzarin@mail.ru

³Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Киев, Украина

¹Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

³Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

«Умные» наноматериалы являются привлекательным инструментом для разработки новых фармакологических форм при инкапсуляции лекарственных соединений. Ранее нами была показана способность термочувствительного сополимера на основе декстрана и поли-N-изопропилакриламида с температурой фазового превращения 34-35 °С образовывать комплексы с арилзамещёнными порфиринами (АП). В данной работе спектрально-флуоресцентными методами было изучено влияние соразтворителей (этанола и диметилсульфоксида) на степень взаимодействия полимера с 5,10,15,20-тетра-(4-гидроксифенил)хлорином и 5-(4-гидроксифенил)-10,15,20-трифенилпорфирином. Было показано, что введение органического растворителя диметилсульфоксида в раствор сополимера во время набухания позволяет увеличить степень интегрированности АП в полимерную матрицу, добавление этанола не приводит к существенному повышению эффективности комплексообразования.

“Smart” nanomaterials are an attractive tool for the development of new pharmacological forms for encapsulation of drug compounds. We have previously shown the ability of a thermosensitive copolymer based on dextran and poly-N-isopropylacrylamide with a phase transformation temperature of 34-35 °C to form complexes with aryl-substituted porphyrins (APs). In this work, the influence of suitable solvents (ethanol and dimethyl sulfoxide) on the degree of interaction of the polymer with 5,10,15,20-tetra-(4-hydroxyphenyl)chlorin and 5-(4-hydroxyphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin was studied by spectral fluorescence methods. It has been shown that the introduction of the organic solvent dimethyl sulfoxide into the copolymer solution during swelling allows to increase the degree of integration of APs into the polymer matrix, the addition of ethanol does not lead to a significant increase in the complexation efficiency.

Ключевые слова: декстран, поли-N-изопропилакриламид, конформационный переход, порфирины, соразтворитель.

Keywords: dextran, poly-N-isopropylacrylamide, conformational transition, porphyrins, co-solvent.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-390-393>

Стимулзависимые полимеры представляют перспективную платформу для создания новых фармакологических форм лекарственных препаратов [1]. Использование полимерных молекул, которые способны под воздействием внешних стимулов (рН, ферментов, температуры, электрического/магнитного полей, ультразвука и т.д.) переходить из водорастворимой формы в нерастворимую, позволяет добиться управляемого локального высвобождения лекарственных средств из состава полимерного носителя.

Наиболее изученными из стимулзависимых полимеров являются восприимчивые к температуре (термочувствительные) полимеры на основе поли-N-изопропилакриламида (ПНИПАМ), нижняя критическая температура растворения (НКТР) которых находится в диапазоне температур тела человека [2]. Обратимые фазовые переходы ПНИПАМ в водных растворах при воздействии температуры объясняются реорганизацией водородных связей

молекул воды с изопропильными и амидными группами в составе полимерной молекулы. При температуре ниже НКТР полимер находится в гидрофильном клубкообразном состоянии, при температуре выше НКТР – в гидрофобном глобулярном состоянии. Модифицировать НКТР для ПНИПАМ можно посредством сополимеризации с гидрофобными (снижение НКТР) и гидрофильными (повышение НКТР) структурами.

Показано, что ПНИПАМ может быть успешно использован для создания гидрогелей для введения микрочастиц, а также для создания наногелей для доставки различных лекарств [3]. Полимерные молекулы, содержащие фрагменты ПНИПАМ, могут быть инкапсулированы молекулами лекарственных соединений при температурах ниже НКТР. Фазовый переход, происходящий в области температур выше НКТР, сопровождается диссоциацией молекул воды и препаратов из состава гидрогеля.

Загрузка молекул препарата может также происходить при температурах выше НКТР. Вызванная локальная гипотермия в организме пациента приводит к набуханию гидрогеля и высвобождению молекул лекарств (рис. 1).

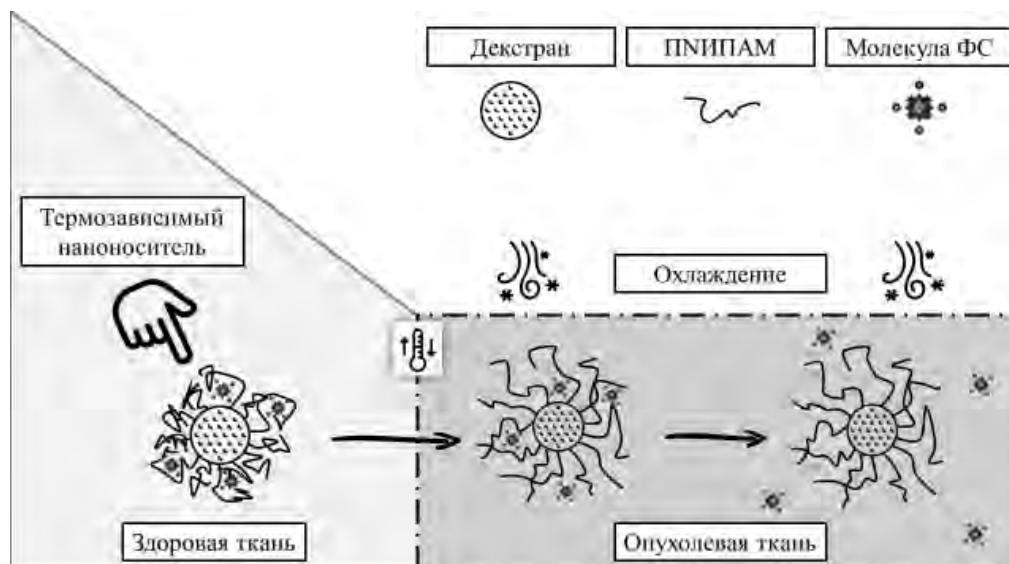


Рисунок 1 – Принципиальная схема процесса высвобождения молекул лекарственных средств из термозависимого наноносителя на основе декстрана и поли-N-изопропилакриламида под действием температуры

Ранее проведенные исследования показали, что сополимеры на основе декстрана и ПНИПАМ могут быть использованы для введения неполярных порфириновых и хлориновых фотосенсибилизаторов (ФС), используемых в фотодинамической терапии. Установлено, что эффективность загрузки полимера молекулами ФС, в значительной степени, определяется степенью полярности молекул ФС. Так, относительно неполярный ФС – 5,10,15,20-тетра-(4-гидроксифенил)хлорин – эффективно образует комплексы с сополимером при температурах выше НКТР. Более гидрофобные порфирины, независимо от температуры раствора, практически не взаимодействуют с полимерной матрицей. Водорастворимые 5,10,15,20-тетра-(4-карбоксифенил)порфин (ТКФП) и 5,10,15,20-тетра-(4-сульфо-фенил)порфин (ТСФП) также не образуют комплексы с полимером.

Увеличить степень инкапсуляции лекарственных соединений в полимерную матрицу можно посредством использования соразтворителей. В работе [3] показано, что добавление органических растворителей, включая метанол, этанол, диметилсульфоксид, ацетон и полиэтиленгликоль, позволяет повысить степень включения куркумина в гидрогель ПНИПАМ.

В данной работе проведена оценка влияния органических соразтворителей – этанола и диметилсульфоксида (ДМСО) на эффективность встраивания молекул гидрофобных порфиринов в полимерную матрицу сополимера на основе декстрана и ПНИПАМ.

Разветвленный сополимер декстран70-поли-N-изопропилакриламид (Д70-ПНИПАМ) был синтезирован в Киевском национальном университете имени Тараса Шевченко. Значение НКТР для Д70-ПНИПАМ составляет 34-35 °C [4]. В работе исследованы ФС: 5,10,15,20-тетра-(4-гидроксифенил)хлорин (мТГФХ), производства Biolitec Research GmbH (Германия); 5-(4-гидроксифенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (ГТФП), производства Porphyrin Products (США). Структурные формулы ФС представлены на рис. 2. Содержание основного соединения, согласно документам фирм производителей, выше 99% для мТГФХ и выше 98% для ГТФП.

Спектрально-флуоресцентные свойства ФС в растворах и в составе комплексах с сополимером Д70-ПНИПАМ определяли на спектрофлуориметре Solar CM-2203 (SOLAR, Беларусь), оборудованном термостатируемой ячейкой с магнитной мешалкой. Исследования спектров электронного поглощения проводили с помощью спектрофотометра Solar PV 1251с (SOLAR, Беларусь).

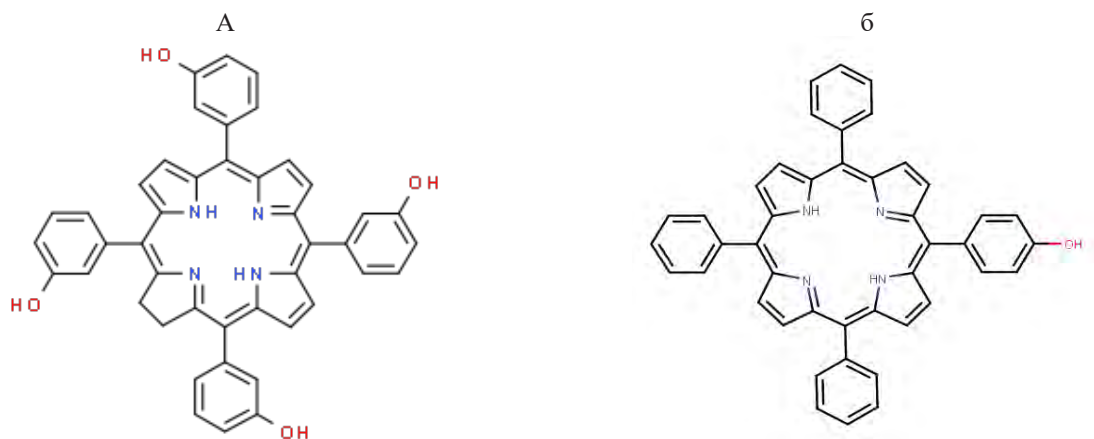
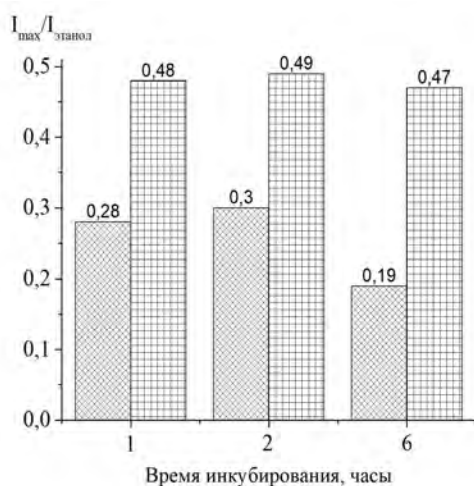


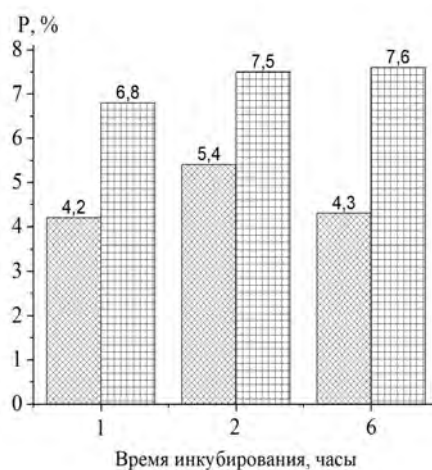
Рисунок 2 – Молекулярная структура фотосенсибилизаторов: а) мТГФХ и б) ГТФП

Для оценки степени интегрирования ФС в сополимер Д70-ПНИПАМ были использованы флуоресцентные характеристики ФС. При температурах ниже НКТР в водном растворе молекулы мТГФХ находятся в агрегированном состоянии и не взаимодействуют с сополимером Д70-ПНИПАМ. Об этом свидетельствуют низкие значения интенсивности флуоресценции. С повышением температуры выше НКТР происходит рост относительного квантового выхода флуоресценции мТГФХ до значений, которые характерны для ФС в органическом растворителе. Можно заключить, что мономерные молекулы мТГФХ легко встраиваются и образуют комплексы с глобулами сополимера. Этот вывод подтверждается значительным увеличением степени поляризации флуоресценции. Аналогичные результаты получены и при исследовании процессов взаимодействия Д70-ПНИПАМ с порфириновым аналогом мТГФХ – мезо-тетрагидроксифенилпорфином (мТГФП). Можно предположить, что основную роль в образовании комплексов играют гидрофобные взаимодействия молекул данных фотосенсибилизаторов с полимерными молекулами в конденсированном состоянии. Действительно анализ характеристик флуоресценции водорастворимых ТКФП и ТСФП показывает, что они практически не связываются с сополимером. Снижение степени полярности молекулы ФС посредством замещения части фенильных колец бензольными также приводит к уменьшению, в сравнении с мТГФХ и мТГФП, эффективности образования комплексов с сополимером в конденсированном состоянии. Так для ГТФП в растворе сополимера при температурах выше критической наблюдается лишь частичная дезагрегация, вследствие чего интенсивность флуоресценции достигает 25-30 % от максимально возможной для раствора мономерного ФС. Данный показатель слабо зависит от концентрации полимера в растворе, причем с увеличением продолжительности инкубирования происходит снижение значений относительного квантового выхода флуоресценции.

Добавление в раствор полимеров небольших количеств органических растворителей (соразтворителей) может существенно влиять на степень иммобилизации в них различных соединений. В данной работе мы исследовали влияние двух соразтворителей – этанола и ДМСО на процессы взаимодействия ГТФП с Д70-ПНИПАМ. Добавление ДМСО (1-4 %) при температуре выше критической приводило к значительному увеличению количества и скорости включения ФС в сополимер. Об этом свидетельствует значительное увеличение интенсивности и степени поляризации флуоресценции ГТФП (рис. 3). Добавление этанола практически не изменяет флуоресцентные характеристики ГТФП, что, очевидно, свидетельствует об отсутствии влияния этого соразтворителя на процессы связывания молекул фотосенсибилизатора полимером. В отличие от ДМСО в присутствии этанола не наблюдается ускорения процесса встраивания молекул ФС в состав полимерных глобул. Наблюдаемые различия в эффектах исследованных растворителей могут быть связаны с особенностями их взаимодействия с полимером. Локальная концентрация ДМСО внутри ПНИПАМ в глобулярном состоянии равна его концентрации в водной фазе. Присутствие внутри полимерной глобулы ДМСО, являющегося хорошим растворителем для гидрофобных порфиринов, способствует мономеризации и включению молекул ГТФП в сополимер. В тоже время методами молекулярной динамики показано, что молекулы этанола в небольших концентрациях в растворах ПНИПАМ при температурах выше НКТР преимущественно локализованы в водной фазе вне полимерных глобул и, следовательно, не влияют на образование внутримолекулярных водородных связей ПНИПАМ [5].



▨ – Д70-ПНИПАМ + ГТФП



▨ – Д70-ПНИПАМ + ДМСО + ГТФП

Рисунок 3 – Диаграммы изменения флуоресцентных и поляризационных характеристик ГТФП при инкубировании с Д70-ПНИПАМ в присутствии и без ДМСО при температуре выше НКТР

Полученные результаты показывают, что возможность использования органических сорастворителей для повышения эффективности встраивания гидрофобных арилзамещённых порфиринов в Д70-ПНИПАМ в значительной степени определяется процессами взаимодействия сорастворителя с полимерной молекулой в конденсированном состоянии.

Работа выполнена при поддержке ГПНИ «Конвергенция-2025» (задание 3.03.7.2) и ГПНИ «Биотехнологии-2» (задание 1.29).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ho, T.C. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine / T.C. Ho [et al.] // *Molecules* – 2022. – Vol. 27, № 9. – P. 2902-2931.
2. Fan, R. Thermosensitive Hydrogels and Advances in Their Application in Disease Therapy / R. Fan [et al.] // *Polymers (Basel)* – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. 2379-2400.
3. Ayar, Z. A rechargeable drug delivery system based on pNIPAM hydrogel for the local release of curcumin Z. Ayar [et al.] // *Journal of Applied Polymer Science* – 2021. – Vol. 138, № 40. – P. 51167-51180.
4. Kutsevol, N. Evaluation of a Dextran-Poly(N-Isopropylacrylamide) Copolymer as a Potential Temperature-Dependent Nanocarrier for Photosensitizers with Different Properties / N. Kutsevol [et al.] // *Ukrainian Journal of Physics* – 2020. – Vol. 65, № 7. – P. 638-646.
5. Tavagnacco L., Molecular description of the coil-to-globule transition of Poly(N-isopropylacrylamide) in water/ethanol mixture at low alcohol concentration / L. Tavagnacco, E. Zaccarelli, E. Chiessi // *Journal of Molecular Liquids* – 2020. – Vol. 297. – P. 111928-111950.

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ
4-ФОРМИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ (3AS,6R,7S,7AR)-2-МЕТИЛ-1-
ОКСО-1,2,3,6,7,7A-ГЕКСАГИДРО-3A,6-ЭПОКСИИЗОИНДОЛ-7-КАРБОКСИЛАТА
QUANTUM-CHEMICAL CALCULATION OF 4-FORMYL-2-METHOXYPHENYL
(3AS,6R,7S,7AR)-2-METHYL-1-OXO-1,2,3,6,7,7A-HEXAHYDRO-3A,6-
EPOXYISOINDOLE-7-CARBOXYLATE**

**М. А. Атрошко¹, Е. Н. Степанова¹, З. В. Кононович¹, С. Парм¹, С. Н. Шахаб^{1,2,3}
M. A. Atroshko¹, E. N. Stepanova¹, Z. V. Kononovich¹, S. Part¹, S. N. Shahab^{1,2,3}**

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
atroshkomikhail@gmail.com

²Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск,
Республика Беларусь

³Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск,
Республика Беларусь

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Chemistry of New Materials National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus

³Institute of Physical Organic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus

В работе приведены полуэмпирические и теоретические расчеты молекулы 4-формил-2-метоксифенил (3as,6r,7s,7ar)-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилата, в среде растворителя (вода), ее спектр поглощения и оптимизированная структура с значением полной энергии системы.

The paper presents the data of semi-empirical and theoretical calculations of 4-formyl-2-methoxyphenyl (3AS,6R,7S,7AR)-2-methyl-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylate molecule, in the solvent (water), their absorption spectrum and the optimized structure with the value of the total energy of the system.

Ключевые слова: эпоксиизоиндол, PM6, M06, TZVP, УФ спектр.

Keywords: epoxyisoindole, PM6, M06, TZVP, UV/Vis spectrum.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-394-397>

Предварительное квантово-химическое моделирование молекулы. Для расчетов использован персональный компьютер с процессором AMD Ryzen 5 1600 (2.21 GHz CPU) с установленной операционной системой Ubuntu 20.04.2. При вычислениях стартовой геометрии молекулы выбран метод молекулярной механики (ММ⁺) программного пакета HyperChem 08. Выбор метода ММ⁺ обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи. Стартовую геометрию молекулы дополнительно оптимизировали в среде растворителя (вода) полуэмпирическим методом PM6 программного пакета Gaussian 16 до достижения глобального минимума полной энергии изучаемых систем. Для нахождения глобального энергетического минимума и наиболее устойчивых конформеров анализировали все стационарные точки на поверхности потенциальной энергии молекул. Методом PM6 находят оптимизированные геометрические конфигурации, общую энергию молекул, электронные свойства и энтальпию образования веществ [1, 2]. Для визуализации результатов использована программа Gauss View 06. Равновесная геометрия молекулы полуэмпирическим методом PM6 приведена на рисунке 1.

Полное квантово-химическое моделирование равновесной геометрии и электронной структуры молекулы. Полная оптимизация и расчет электронной структуры проведена неэмпирическим методом M06 в базисе TZVP. Данный метод используется для расчета оптимизированных геометрий, электронных абсорбционных спектров, значений полной энергии и теплоты образования и применен нами для расчета электронного спектра поглощения молекул. Электронный спектр молекулы рассчитан для 20 одноэлектронных возбуждений. Результаты расчета абсорбционного спектра даны в таблице 1.



Рисунок 1 – Оптимизированная молекула методом РМ6

Рассчитанный электронный спектр поглощения молекулы

Таблица 1

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_2$	304.35	4.0737	$0.10301(87 \rightarrow 91) + 0.10464(87 \rightarrow 92) + 0.68672(90 \rightarrow 91)$	0.2105
$S_0 \rightarrow S_3$	257.70	4.8112	$0.66532(87 \rightarrow 91) + 0.10046(89 \rightarrow 91) - 0.11635(90 \rightarrow 91) - 0.14562(90 \rightarrow 92)$	0.3754
$S_0 \rightarrow S_7$	219.47	5.6491	$0.13184(87 \rightarrow 91) + 0.61819(90 \rightarrow 92) - 0.20451(90 \rightarrow 94)$	0.3455
$S_0 \rightarrow S_8$	216.56	5.7253	$0.13269(83 \rightarrow 94) - 0.11387(87 \rightarrow 94) + 0.19270(90 \rightarrow 92) + 0.35953(90 \rightarrow 93) + 0.48655(90 \rightarrow 94)$	0.1864
$S_0 \rightarrow S_{16}$	200.21	6.1926	$0.15805(85 \rightarrow 93) - 0.17089(87 \rightarrow 92) - 0.16990(88 \rightarrow 93) + 0.26110(88 \rightarrow 94) - 0.14722(88 \rightarrow 95) - 0.26234(89 \rightarrow 92) + 0.13495(89 \rightarrow 93) + 0.44222(89 \rightarrow 94)$	0.1813
$S_0 \rightarrow S_{17}$	199.14	6.2258	$0.53039(87 \rightarrow 92) + 0.17171(87 \rightarrow 93) + 0.15418(88 \rightarrow 94) + 0.10154(89 \rightarrow 94) + 0.11418(90 \rightarrow 92) + 0.25268(90 \rightarrow 96)$	0.2660

Первая широкая и интенсивная полоса поглощения с максимумом при 257.70 нм относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_3$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению четырех функций: $87 \rightarrow 91$, $89 \rightarrow 91$, $90 \rightarrow 91$, $90 \rightarrow 92$. Возбуждение электрона с 87 молекулярной орбитали (МО) на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь 91 дает главный вклад в полосу поглощения при 257.70 нм (табл. 1, рис. 3,4).

Вторая интенсивная полоса поглощения с максимумом при 219.47 нм относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_7$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению трех функций: $87 \rightarrow 91$, $90 \rightarrow 92$, $90 \rightarrow 94$. Возбуждение электрона с 90 МО на 92 МО дает главный вклад в полосу поглощения при 219.47 нм (табл. 1, рис. 3). Остальные переходы имеют маленькое значение f и запрещены по симметрии.

Теоретический спектр поглощения оптимизированной молекулы в среде растворителя (вода) рассчитан с помощью программного пакета Gaussian 16, используя уровень теории M06/TZVP. Усредненный масштабирующий коэффициент программы при расчете УФ спектров равен 0.99. Рассчитанный электронный спектр поглощения молекулы в среде растворителя представлен на рисунке 3.

Анализ волновой функции показал, что значения энергии составили: HOMO = -7.01 eV, LUMO = -1.93 eV. Из этого следует, что ширина запрещенной зоны составляет = 5.08 eV (Рисунок 2).

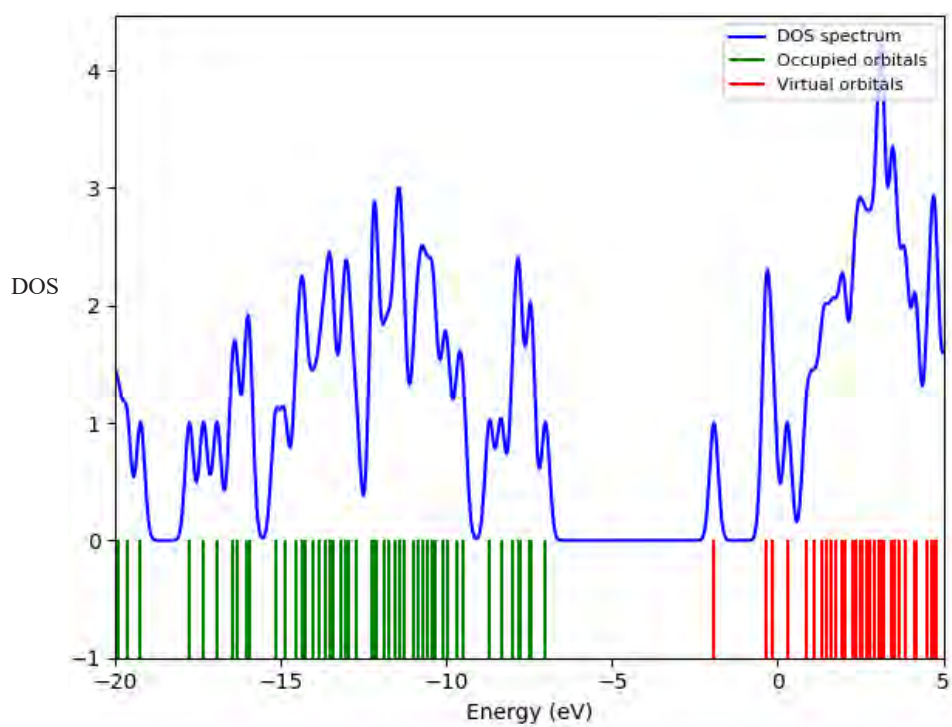


Рисунок 2 – Рассчитанный график суммарных электронных плотностей (DOS) состояний молекулы

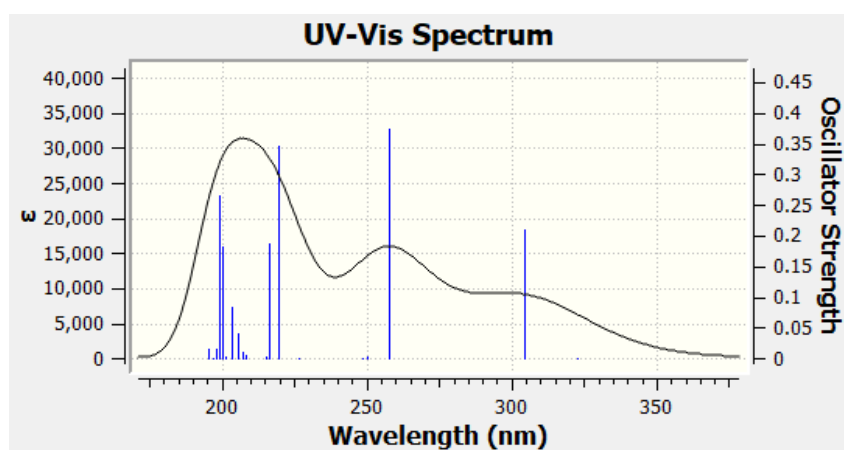
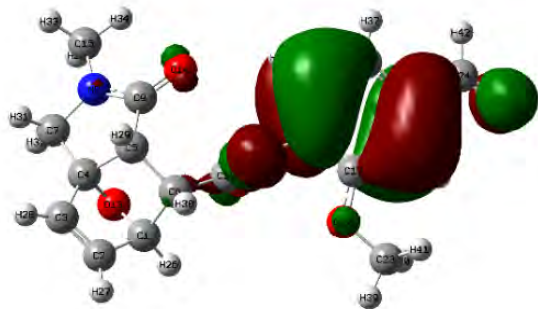
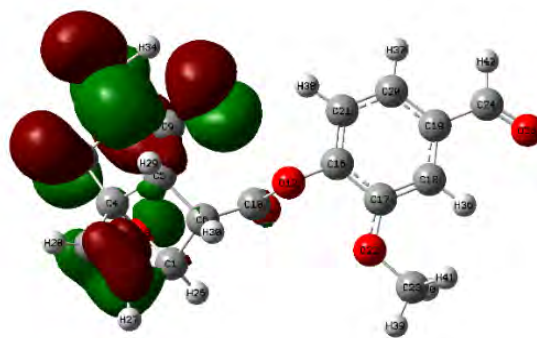


Рисунок 3 – Спектр поглощения молекулы

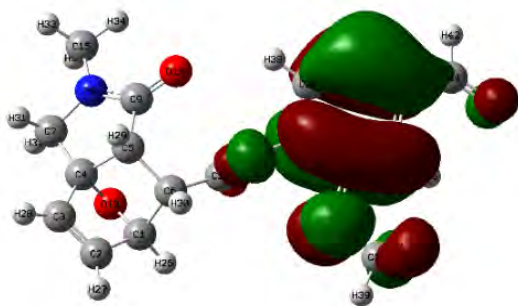
НОМО-3 (87)



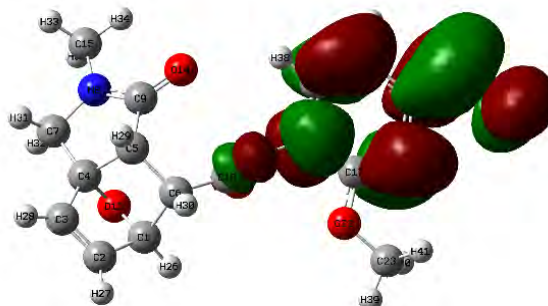
НОМО-1 (89)



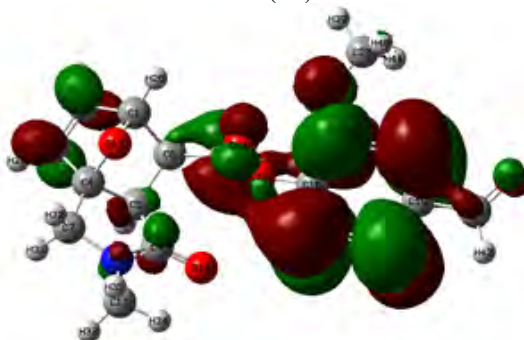
HOMO (90)



LUMO (91)



LUMO+1 (92)



ЛИТЕРАТУРА

1. Shahab, S. Interaction between new synthesized derivative of (E, E)-azomethines and BN (6,6-7) nanotube for medical applications: Geometry optimization, molecular structure, spectroscopic (NMR, UV/Vis, excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO investigations / S. Shahab [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1. – No. 1146. – P. 881–888.
2. Shahab, S., Almodarresiyeh, H.A., Sheikhi, M., Ihnatovich, Z., Filippovich, L. Density Functional Theory Investigation, Bioactivity, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Properties, Docking and in Silico Analysis of New Effective Piperazine Derivatives against Alzheimer's Disease. Russian Journal of Physical Chemistry B., 2023, 17(3), P. 725–737.

ТРОФИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ В ОЗЕРНОЙ ЭКОСИСТЕМЕ. KDD-ПОДХОД TROPHIC FUNCTION IN THE LAKE ECOSYSTEM. KDD APPROACH

**Н. С. Минаев¹, Н. И. Нуриева¹, Б. В. Адамович^{1,2}, А. Б. Медвинский¹
N. S. Minaev¹, N. I. Nurieva¹, B. V. Adamovich^{1,2}, A. B. Medvinsky¹**

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино, Россия

²Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь,
nailya.nurieva@mail.ru

¹Institute of theoretical and experimental biophysics RAS, Pushchino, Russia

²Belarusian State University, Minsk, Belarus

Адекватность результатов моделирования экологических процессов во многом определяется выбором математической функции, описывающей трофические взаимодействия. Здесь мы представляем результаты сравнения широкого спектра трофических функций, которые используются при моделировании трофических взаимодействий, с трофической функцией, характерной для взаимодействий между популяциями фитопланктона и зоопланктона в экосистеме Нарочанских озер (Беларусь). Мы применяем KDD-подход, который позволяет нам использовать результаты мониторинга экосистемы Нарочанских озер для определения временных рядов трофических функций в каждом из водоемов этой экосистемы. KDD-подход предусматривает прямой ввод данных мониторинга в математическое описание динамики популяции. Показано, что трофические функции, зависящие, в том числе, от плотности популяции хищника, лучше соответствуют экологическим процессам в Нарочанских озерах, чем трофические функции, зависящие только от плотности жертвы.

The adequacy of the results of modeling ecological processes is largely determined by the choice of a mathematical function that describes the trophic interactions. Here we present the results of comparing a wide range of the trophic functions, which are used in modeling trophic interactions, with the trophic functions that are characteristic of interactions between phytoplankton and zooplankton populations in the ecosystem of the Naroch Lakes (Belarus). We apply the knowledge-and data-driven, KDD, approach, which allows us to use the results of Naroch Lakes ecosystem monitoring to identify the time-dependent functional response in each of the reservoirs of this ecosystem. The KDD approach provides for direct input of monitoring data into the mathematical description of population dynamics. It has been shown that predator-dependent functional responses can better correspond to the environmental processes in the Naroch Lakes than prey-dependent functional responses.

Ключевые слова: KDD-подход, трофическая функция, фитопланктон, зоопланктон, математическое моделирование.

Keywords: KDD approach, trophic functions, phytoplankton, zooplankton, mathematical modeling.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-397-400>

Математические модели типа «хищник-жертва» широко используются при моделировании динамики популяций. Трофическая функция, также называемая функциональным откликом, описывает трофические отношения между популяциями хищника и жертвы. Вид трофической функции определяет динамические свойства модели взаимодействующих популяций. Проблеме выбора трофической функции посвящено большое количество работ [1-3].

В данной работе вид трофической функции для фитопланктона и зоопланктона экосистемы Нарочанских озер (рис. 1) определяется с помощью KDD-подхода [4]. Суть этого подхода состоит во включении временных рядов биомасс фитопланктона и зоопланктона непосредственно в модель «хищник-жертва» (ур-я 1, 2).

$$\frac{P(t+1)-P(t)}{P(t)} = G(t) - f(t)Z(t) \quad (1)$$

$$\frac{Z(t+1)-Z(t)}{Z(t)} = \beta f(t)P(t) - \alpha \quad (2)$$

В уравнении (1) показано, что изменении биомассы фитопланктона P зависит от биомассы на предыдущем шаге, скорости размножения $G(t)$ и интенсивности выедания фитопланктона зоопланктоном $f(t)Z(t)$. При этом предполагается (ур-е 2), что прирост биомассы зоопланктона обеспечивается за счет перехода части потребленной биомассы фитопланктона (β) в биомассу зоопланктона. Параметр α смертность зоопланктона в результате выедания его рыбой и других причин. Варьируя параметры, мы получаем функции скорости роста фитопланктона $G(t)$ и трофической функции $f(t)$ в виде рядов данных.



Рисунок 1 – Нарочанские озёра – система связанных озер с различным трофическим статусом, расположенных в Республике Беларусь

Примем $\Phi(t) = f(t)P(t)$, это позволит сопоставить ряды, полученные с помощью KDD-подхода, с трофическими функциями, используемыми при математическом моделировании [3, 5]. Временные ряды $\Phi(t)$ показаны на рис. 2.

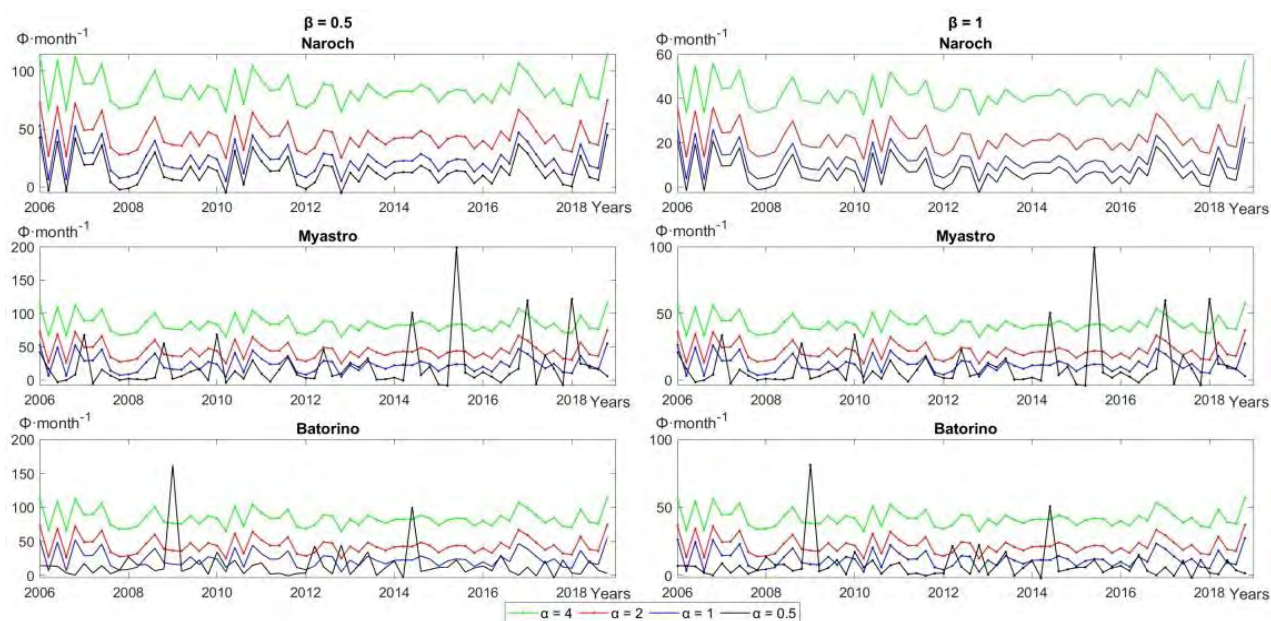


Рисунок 2 – Полученные временные ряды трофической функции $\Phi(t)$. $\alpha(\text{месяц}^{-1}) = 0.5, 1, 2, 4$; $\beta = 0.05, 0.1$

Существует два типа трофических функций: функции, зависящие только от плотности жертвы (prey-dependent) и функции, зависящие как от плотности жертвы, так и от плотности хищника (predator-dependent). Включение в трофические функции плотности хищника объясняется наличием взаимной интерференции хищников, учет этого явления позволяет избежать ряд парадоксов, появляющихся в моделях, содержащих prey-dependent функции [3].

В табл. 1-3 показаны результаты фиттирования используемых в математическом моделировании трофических функций и временных рядов трофических функций, полученных в результате применения KDD-подхода к данным экологического мониторинга Нарочанских озер, а именно три наилучших образом подходящие к данным трофические функции. Для всех трех озер первое место занимает функция Базыкина-Кроули, это predator-dependent функция, выносящая интерференцию хищников в отдельный множитель: с увеличением плотности хищников эффективность поиска и захвата жертв снижается. На втором месте в нашем исследовании для всех трех озер Нарочанской группы оказалась функция Хасселя-Варли-Холлинга, в математическое выражение для которой коэффициент интерференции включен явным образом в виде показателя степени m . Функция Хасселя-Варли-Холлинга является развитием функции Хасселя-Варли за счет учета насыщения хищника при большом количестве жертв. Третье место в двух озерах (Нарочь и Мястро) занимает функция Ардити-Гинзбурга-Контуа, в озере Баторино она занимает четвертое место с незначительным отрывом ($\|\Delta\| = 0,8227$, $\rho = 0,2$). Функция Ардити-Гинзбурга-Контуа представляет собой минимальную базовую predator-dependent функцию, она является частным случаем функции Хасселя-Варли-Холлинга при $m=1$, соответственно ее преимуществом является устранение недостатков prey-dependent функций без увеличения числа параметров.

Таблица 1

Значения норм $\|\Delta\|$ и коэффициентов корреляции Спирмена ρ для трех наиболее близких трофических функций (Базыкина-Кроули, Хасселя-Варли-Холлинга и Ардити-Гинзбурга) для озера Баторино при $\beta=0.1$, $\alpha=4$. x – плотность популяции жертвы, y – плотность популяции хищника

Трофическая функция	$\varphi(x,y)$	$\ \Delta\ $	ρ	Значения параметров
Bazykin – Crowley function	$(ax/(1 + ahx))/(1/(1 + by))$	0,7776	0,407	$a=4612,8317$ $h=0,020919$ $b=0,061913$
Hassell – Varley – Holling function	$(ax/y^m)/(1 + ahx/y^m)$	0,8112	0,352	$a=1369,0201$ $h=0,022863$ $m=2,1017$
Arditi – Ginzburg function	$\min(ax/y, R)$	0,822	0,263	$a=52,7112$ $R=42,466$

Таблица 2

Значения норм $\|\Delta\|$ и коэффициентов корреляции Спирмена ρ для трех наиболее близких трофических функций (Базыкина-Кроули, Хасселя-Варли-Холлинга и Ардити-Гинзбурга-Контуа) для озера Мясро при $\beta=0.1$, $\alpha=4$. x – плотность популяции жертвы, y – плотность популяции хищника

Трофическая функция	$\varphi(x,y)$	$\ \Delta\ $	ρ	Значения параметров
Bazykin – Crowley function	$(ax/(1 + ahx))/(1/(1 + by))$	0,7877	0,543	$a=9998,3803$ $h=0,010824$ $b=0,9497$
Hassell – Varley – Holling function	$(ax/y^m)/(1 + ahx/y^m)$	1,012	0,396	$a=515,5284$ $h=0,020511$ $m=1,1584$
Arditi – Ginzburg - Contois function	$a(x/y)/(1 + ah(x/y))$	1,013	0,372	$a=451,7147$ $h=0,020454$

Таблица 3

Значения норм $\|\Delta\|$ и коэффициентов корреляции Спирмена ρ для трех наиболее близких трофических функций (Базыкина-Кроули, Хасселя-Варли-Холлинга и Ардити-Гинзбурга-Контуа) для озера Нарочь при $\beta=0.1$, $\alpha=4$. x – плотность популяции жертвы, y – плотность популяции хищника

Трофическая функция	$\varphi(x,y)$	$\ \Delta\ $	ρ	Значения параметров
Bazykin – Crowley function	$(ax/(1 + ahx))/(1/(1 + by))$	0,4228	0,594	$a=1462,5575$ $h=0,012884$ $b=1,3138$
Hassell – Varley – Holling function	$(ax/y^m)/(1 + ahx/y^m)$	0,5294	0,474	$a=169,3926$ $h=0,020625$ $m=1,6364$
Arditi – Ginzburg - Contois function	$a(x/y)/(1 + ah(x/y))$	0,5759	0,368	$a=205,6628$ $h=0,020417$

К числу плохо подходящих для моделирования трофических отношений фитопланктона и зоопланктона в Нарочанских озерах можно отнести все проверенные prey-dependent функции, а именно: линейную, гиперболическую, экспоненциальную и три типа сигмоидных функций. Также плохой результат фиттирования показал ряд predator-dependent функций: Trân-1 и Trân-2, 1ая и 2ая функции Тютюнова, функции линейной и механической интерференции и функция Хасселя-Варли.

Таким образом, для трофических взаимоотношений зоопланктона и фитопланктона в Нарочанских озерах характерны трофические функции, учитывающие интерференцию хищников, тогда как классические трофические функции, основанные только на плотности популяции жертвы, недостаточно хорошо описывают взаимодействие планктонных сообществ в данной экосистеме. Для моделирования трофических отношений фитопланктона и зоопланктона в экосистеме Нарочанских озер целесообразно использовать одну из трех трофических функций: Базыкина-Кроули, Хасселя-Варли-Холлинга и Ардити-Гинзбурга-Контуа.

Примененный в данной работе подход позволяет на основании данных экологического мониторинга сделать подбор трофической функции для дальнейшего математического моделирования более обоснованным. Преимуществами данного подхода является простота использования и возможность применения к реальным экосистемам. Необходимым условием является достаточное количество данных по плотностям популяций хищника и жертвы, причем на каждую точку трофической функции требуется 2 точки биомассы, измеренных с определенным всегда одинаковым шагом.

Работа поддержана грантом РНФ 23-24-00408.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arditi R., Ginzburg L.R. Coupling in predator–prey dynamics: ratio-dependence // J. Theor. Biol. 1989.V. 139. № 3. P. 311–326.
2. Arditi R., Ginzburg L.R. How Species Interact: Altering the Standard View on Trophic Ecology. N.Y.: Oxford Univ. Press. 2012. 170 p.
3. Тютюнов Ю.В., Титова Л.И. От Лотки–Вольтерра к Ардити–Гинзбургу: 90 лет эволюции трофических функций // Журнал общей биологии, 2018, том 79, № 6, с. 428–448
4. Medvinsky A.B., Nurieva N.I., Adamovich B.V., Radchikova N.P., Rusakov A.V. Direct input of monitoring data into a mechanistic ecological model as a way to identify the phytoplankton growth-rate response to temperature variations // Scientific Reports. 2023. 13:10124
5. Medvinsky, A.B., Adamovich, B.V., Rusakov, A.V., Tikhonov, D.A., Nurieva, N.I., Tereshko, V.M. Population dynamics: Mathematical modeling and reality. // Biophysics. 2019. 64(6), 956-977.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ АДЬЮВАНТНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

STUDYING THE POSSIBILITY OF OBTAINING ADJUVANT NANOPARTICLES

Е. Ю. Романика, М. А. Винтер, А. И. Зинченко
E. U. Romanika, M. A. Vinter, A. I. Zinchenko

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
romanika03@mail.ru

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University,
ISEI BSU Minsk, Republic of Belarus*

В работе проведено изучение возможности получения наночастиц хитозана с разными сшивающими агентами, тестирование наночастиц проверкой их антибактериальных свойств.

The paper studies the possibility of obtaining chitosan nanoparticles with different crosslinking agents and testing their antibacterial properties.

Ключевые слова: Наночастицы, хитозан, адъювант, доставка лекарств.

Keywords: Nanoparticles, chitosan, adjuvant, drug delivery.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-401-404>

Наночастицы (НЧ) занимают важное положение в фармацевтических, биологических и медицинских дисциплинах. Полимерные наночастицы имеют большие перспективы в качестве наноносителей, которые могут инкапсулировать молекулы лекарств и других активных химических веществ, доставлять их в указанное место и высвобождать регулируемым образом. Хитозан является одним из наиболее популярных полимеров в науке, который активно исследуется в последнее десятилетие; он является вторым по распространенности после целлюлозы, природным полисахаридом. Полимерные НЧ на основе хитозана могут выступать в качестве превосходных носителей лекарственных средств благодаря некоторым присущим им полезным свойствам, включая биосовместимость, способность к биологическому разложению, нетоксичность, биоактивность и простоту получения [1]. Благодаря своей гидрофильной природе, хитозан является идеальным исходным материалом для биосовместимых и биоразлагаемых гидрогелей [2]. Более того, катионные характеристики хитозана сделали его популярным средством доставки генов и лечения рака. Таким образом, особое внимание уделяется использованию НЧ хитозана в разработке новых систем доставки лекарств [3–5].

Транспорт и высвобождение лекарств из НЧ на основе хитозана зависят от степени перекрестного связывания, морфологии, размера и плотности системы частиц, а также от физико-химических свойств лекарства. Все эти аспекты необходимо учитывать при разработке новых НЧ на основе хитозана в качестве потенциальных систем доставки лекарственных средств [2].

НЧ хитозана обладают хорошей мукоадгезивной способностью, повышенным поглощением клетками по сравнению с нейтральными полимерами (например, декстран), и высокой скоростью растворения гидрофобных лекарственных средств. Кроме того, хитозан обеспечивает стабильность лабильных препаратов в ЖКТ, их усвояемость и контролируемое высвобождение, поскольку частицы находятся в наноразмерном диапазоне, что позволяет эффективно преодолевать биологические барьеры. Однако НЧ хитозана также имеют некоторые недостатки: низкое механическое сопротивление, трудно контролируемая форма и размер частиц. Низкая растворимость хитозана при физиологическом pH негативно влияет на всасывание и вызывает предсистемный метаболизм при пероральном приеме лекарственных средств [1].

Одним из наиболее изученных свойств хитозана является его антимикробный эффект, охватывающий все сферы применения - от биомедицины до косметики и от пищевых продуктов до сельского хозяйства. Чтобы использовать антимикробную активность хитозана вместе с его особыми свойствами для производства самосохраняющихся материалов, было проведено множество исследований. Это привело к разработке большого ассортимента продуктов, содержащих хитозан в виде гранул, пленок, волокон, мембран и гидрогелей, предназначенных для различных применений.

Точный механизм антибактериальной активности еще предстоит полностью понять. Известно, что на антимикробную активность хитозана влияет ряд факторов, которые действуют упорядоченным и независимым образом. Наиболее распространенной предполагаемой антибактериальной активностью хитозана является связывание с отрицательно заряженной клеточной стенкой бактерий, вызывающее разрушение клетки, таким образом

изменяя проницаемость мембраны, с последующим прикреплением к ДНК, вызывающим ингибирование репликации ДНК и последующую гибель клеток.

Тем не менее, текущие исследования по-прежнему направлены на дополнительное улучшение свойств хитозана. Предпринимаются усилия по повышению его низкой растворимости в физиологических рН, увеличению специфичности по отношению к сложным биологическим системам путем химической модификации чистого хитозана или путем его комбинирования с другими полимерами или неорганическими материалами [1]. Уже были разработаны новые модифицированные НЧ и нанокompозиты на основе хитозана, обладающие более или менее улучшенными свойствами. Такие инновационные системы с НЧ обеспечивали, в большей или меньшей степени, нетоксичность, биосовместимость и стабильность доставки препаратов [3].

Приготовление НЧХ часто проводят в мягких условиях, поскольку хитозан растворим в кислых водных растворах при комнатной температуре и не требует никаких токсичных органических растворителей или нагревания.

Ковалентное сшивание относится к соединению двух или более молекул вместе посредством ковалентных химических связей. В случае НЧ образуются ковалентные связи между хитозаном и функциональным сшивающим агентом [3]. Сшивающие вещества обычно содержат несколько функциональных групп, ответственных за ковалентное сшивание. Множественные связи между различными полимерными цепями позволяют наноматериалам формировать трехмерную структуру. Наиболее часто используемыми сшивающими веществами являются глутаровый альдегид, ванилин, генипин, полиэтиленгликоль и триполифосфат. Свободные аминокислотные группы на хитозане также обеспечивают способность к ионному сшиванию, что позволяет осуществлять посадку на хитозан широкого спектра соединений различной природы (белков, РНК, ДНК, нуклеотидов и олигонуклеотидов) прямо и опосредованно с использованием сшивающих агентов, что было ранее описано в литературе.

НЧ с высокой долей сшивающего агента демонстрируют меньшее набухание, меньшее проникновение воды внутрь и диффузию лекарственного средства в среду. Механическая прочность частиц возрастает при увеличении сшивки (например, анионами, декстраном, глиоксалем, генипином, триполифосфатом, формальдегидом, глутаровым альдегидом).

Более того, многие факторы могут влиять на действие вакцинных адъювантов и систем доставки. Например, размер НЧ будет влиять на их всасывание в организме, трансмембранную транспортную способность НЧ, а положительный заряд, характерный для хитозана, будет легко взаимодействовать с отрицательно заряженными поверхностями (таким как слизистые оболочки), тем самым влияя на иммунный эффект.

Среди существующих методов получения НЧ некоторые токсичны для клеток из-за использования в них органических растворителей. Удаление органических растворителей очень важно. Кроме того, выбор поверхностно-активных веществ также оказывает большое влияние на размер частиц, морфологию и стабильность наночастиц, поэтому требования к исследованиям и разработкам поверхностно-активных веществ становятся все более жесткими, чтобы обеспечить применение наноматериалов в различных областях. Кроме того, необходимы доклинические исследования для оценки безопасности наноносителей на основе хитозана. Следовательно, необходимо выбрать соответствующий метод синтеза в соответствии с различными областями применения НЧ, и следует получать больше нетоксичных НЧ.

Использованный в данном исследовании штамм *Escherichia coli* K-12 был предоставлен Белорусской коллекцией непатогенных микроорганизмов Института микробиологии НАН Беларуси.

Хитозан (размер 100-300 кДа, степень деацетиляции $\geq 75\%$) (Acros Organics, Бельгия) растворяли в 1% растворе уксусной кислоты до концентрации 10 мг/мл с последующим перемешиванием в течение 1 ч на орбитальном шейкере при скорости вращения 200 об/мин. Полученный раствор разделили на аликвоты объемом 2 мл.

Затем готовили серию растворов ванилина в 96 % этаноле следующих концентраций (мг/мл): 25, 50, 100, 150, 250 и 500.

Далее готовили гидрогели с массовым соотношением (хитозан:ванилин) 10:1, 5:1, 5:2, 5:3, 1:1 и 1:2 путем добавления по каплям свежеприготовленных растворов ванилина в количестве 0,4 мл к 2 мл раствора хитозана при постоянном перемешивании на магнитной мешалке при скорости вращения 1000 об/мин при комнатной температуре.

Растворы высушивали в термостате с 55°C в течение суток. После высушивания каждого образца отобрали по 6 мг геля для микробиологического анализа.

Те же действия, только в других соотношениях, были проделаны для глутаральдегида, триполифосфата, аденозинтрифосфорной кислоты и лимонной кислоты в качестве сшивающих агентов.

Для определения антибактериальной активности НЧ ранее приготовленные чашки маркером разделяли на сектора в соответствии с количеством проб, после чего на поверхность агарового слоя в центр сектора стерильным шпателем выкладывали образцы НЧ. Сектора подписывали в соответствии с нанесенным образцом, чашки Петри помещали в термостат с температурой 37 °C на 18 ч. Антибактериальную активность определяли по наличию зон задержки роста бактерий на соответствующих секторах.

После добавления сшивающих агентов к раствору хитозана наблюдали следующие изменения: растворы мутнели и приобретали желтоватую окраску, интенсивность окрашивания зависела от конечной концентрации агента. Также, было отмечено желирование образцов с равными соотношениями массы компонентов или с избытком агента.

После высушивания проб в термостате, была замечена зависимость способности гидрогеля сохранять воду от соотношения хитозана и сшивающего агента. В случае с ванилином пробы 6 и 7, соответствующие соотношению

хитозан:ванилин – 1:1 и 1:2 соответственно, даже спустя сутки при 55 °С не были высушены до состояния плёнки и оставались в гелеобразном состоянии.

Антибактериальную активность определяли по наличию зон задержки роста бактерий на соответствующих секторах. Результаты исследования представлены в таблицах 1-5, где “-” – отсутствие зон задержки роста бактерий, “+” – наличие зон задержки роста бактерий, “++” – наличие особо больших зон задержки роста бактерий.

Таблица 1

Наличие зон задержки роста для гидрогеля хитозан/ванилин

Соотношение хитозан/ванилин	10:1	5:1	5:1	5:3	1:1	1:2
Наличие зон задержки роста	-	-	+	+	++	++

Таблица 2

Наличие зон задержки роста для гидрогеля хитозан/глутаральдегид

Соотношение хитозан/глутаровый альдегид	1:5	1:10	1:20	1:2	1:1	1:0,5	1:0,2
Наличие зон задержки роста	+	++	++	+	+	-	-

Таблица 3

Наличие зон задержки роста для гидрогеля хитозан/триполифосфат

Соотношение хитозан/триполифосфат	1:0,2	1:0,33	1:0,5	1:1	1:2	1:3	1:5
Наличие зон задержки роста	+	+	+	+	+	-	-

Таблица 4

Наличие зон задержки роста для гидрогеля хитозан/АТФ

Соотношение хитозан/АТФ	5:1	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	1:5
Наличие зон задержки роста	-	-	-	-	-	-	-

Таблица 5

Наличие зон задержки роста для гидрогеля хитозан/лимонная кислота

Соотношение хитозан/лимонная кислота	5:1	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	1:5
Наличие зон задержки роста	++	++	+	+	-	-	-

Мы продемонстрировали возможность получения наночастиц хитозана с использованием ванилина, глутаральдегида, триполифосфата, АТФ и лимонной кислоты в качестве сшивающих агентов. Соотношение хитозана и агента было определяющим для проявления антибактериальных и физических свойств.

Минимальное соотношение хитозана и ванилина в получаемых наночастицах, обладающих бактериостатическим действием, было 5:2; зоны задержки роста увеличивались с увеличением соотношения в сторону ванилина. При достижении соотношения хитозан:ванилин – 1:1 нами не было зафиксировано дальнейшего усиления антибактериальной активности.

Зоны задержки роста бактерий с гидрогелем хитозан/глутаральдегид возрастали с увеличением концентрации глутаральдегида и только начиная с соотношения 1:1. Наибольший диаметр зоны задержки роста был зафиксирован у проб 2 и 3 из использованных (соотношение хитозан:глутаральдегид – 1:10 и 1:20). К сожалению, чем дальше соотношение удалялось от 1:1, тем больше терялось физических свойств гидрогеля.

Бактериостатическое действие гидрогеля хитозан/триполифосфат незначительно, размеры зоны возрастали с уменьшением концентрации триполифосфата. Таким образом, антибактериальная активность не была зафиксирована у проб соотношения хитозан/триполифосфат – 1:3 и 1:5. В то же время свойства гидрогеля значительно не изменялись по сравнению с гидрогелями хитозан/глутаральдегид.

Незначительные зоны задержки роста бактерий с гидрогелем хитозан/АТФ образовались вокруг всех проб, причём размеры зоны не разнились.

Лимонная кислота в свою очередь дала очень разные результаты при сшивании хитозана как по физическим, так и по биологическим свойствам. Причем гель образовался только при недостатке кислоты, а осадок только при удалении от соотношения хитозан/лимонная кислота – 1:1. Согласно проведенному исследованию, антибактериальная активность была зафиксирована у осадков проб 1 и 2, также у гидрогелей/плёнок 1,2,3 и незначительная активность в пробе 4; наибольший диаметр зоны задержки роста был зафиксирован у проб 1 и 2 из использованных (соотношение хитозан:ЛК – 5:1 и 3:1). К сожалению, достичь правильного состояния гидрогеля при использовании лимонной кислоты возможно лишь при использовании соотношения 1:1. Если же придерживаться соотношения хитозан/ЛК – 2:1, после высушивания получается плёнка. А при увеличении доли лимонной кислоты получается только гетерогенная жидкость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mikušová, V. Advances in Chitosan-Based Nanoparticles for Drug Delivery / V. Mikušová, P. Mikuš // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, № 17. – Art. 9652. <https://doi.org/10.3390/ijms22179652>
2. Derivation of composites of chitosan-nanoparticles from crustaceans source for nanomedicine: A mini review / V. Abere [et al.] // Biomed. Eng. Ad. – 2022. – Vol. 4. – Art. 100058. <https://doi.org/10.1016/j.bea.2022.100058>
3. Chitosan Nanoparticles: A Versatile Platform for Biomedical Applications / S.M. Bashir [et al.] // Materials. – 2022. – Vol. 15, № 19. – Art. 6521. <https://doi.org/10.3390/ma15196521>
4. Винтер, М. А. Получение комплексов хитозана с 3',5'-циклическим диаденозинмонофосфатом / М. А. Винтер, И. С. Казловский, А. И. Зинченко // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2023. – Т. 68, № 3. – С. 206–212. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2023-68-3-206-212>.
5. Получение комплексов хитозана с рекомбинантным человеческим лактоферрином / М. А. Винтер [и др.] // Prední vedecké novinky – 2023 : materialy XX Mezinárodní vědecko-praktická conference, Praha, 22–30 srpna 2023 / red. Z. Cernak. – Praha, 2023. – Vol. 2. – P. 8–13.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ 5-ФОРМИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ (3AS,6R,7S,7AR)-2-МЕТИЛ-1-ОКСО-1,2,3,6,7,7A-ГЕКСАГИДРО-3A,6- ЭПОКСИИЗОИНДОЛ-7-КАРБОКСИЛАТА

QUANTUM-CHEMICAL CALCULATION OF 5-FORMYL-2-METHOXYPHENYL (3AS,6R,7S,7AR)-2-METHYL-1-OXO-1,2,3,6,7,7A-HEXAHYDRO-3A,6- EPOXYISOINDOLE-7-CARBOXYLATE

М. А. Атрошко¹, Е. А. Дукусар³, Л. Ф. Подобед¹, Е. П. Борсток¹, С. Н. Шахаб^{1,2,3}
М. А. Atroshko¹, E. A. Dikusar³, L. F. Podobed¹, E. P. Borstock¹, S. N. Shahab^{1,2,3}

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
atroshkomikhail@gmail.com

²Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

³Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Chemistry of New Materials National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³Institute of Physical Organic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

В работе приведены полуэмпирические и теоретические расчеты молекулы 5-формил-2-метоксифенил (3as,6r,7s,7ar)-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилата, в среде растворителя (вода), ее спектр поглощения и оптимизированная структура с значением полной энергии системы.

The paper presents the data of semi-empirical and theoretical calculations of 5-formyl-2-methoxyphenyl (3AS,6R,7S,7AR)-2-methyl-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylate molecule, in the solvent (water), their absorption spectrum and the optimized structure with the value of the total energy of the system.

Ключевые слова: эпоксиизоиндол, PM6, M06, TZVP, УФ спектр.

Keywords: epoxyisoindole, PM6, M06, TZVP, UV/Vis spectrum.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-404-406>

Предварительное квантово-химическое моделирование молекулы. Для расчетов использован персональный компьютер с процессором AMD Ryzen 5 1600 (2.21 GHz CPU) с установленной операционной системой Ubuntu 20.04.2. При вычислениях стартовой геометрии молекулы выбран метод молекулярной механики (ММ⁺) программного пакета HyperChem 08. Выбор метода ММ⁺ обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи. Стартовую геометрию молекулы дополнительно оптимизировали в среде растворителя (вода) полуэмпирическим методом PM6 программного

пакета Gaussian 16 до достижения глобального минимума полной энергии изучаемых систем. Для нахождения глобального энергетического минимума и наиболее устойчивых конформеров анализировали все стационарные точки на поверхности потенциальной энергии молекул. Методом PM6 находят оптимизированные геометрические конфигурации, общую энергию молекул, электронные свойства и энтальпию образования веществ [1, 2]. Для визуализации результатов использована программа Gauss View 06. Равновесная геометрия молекулы полуэмпирическим методом PM6 приведена на рисунке 1.

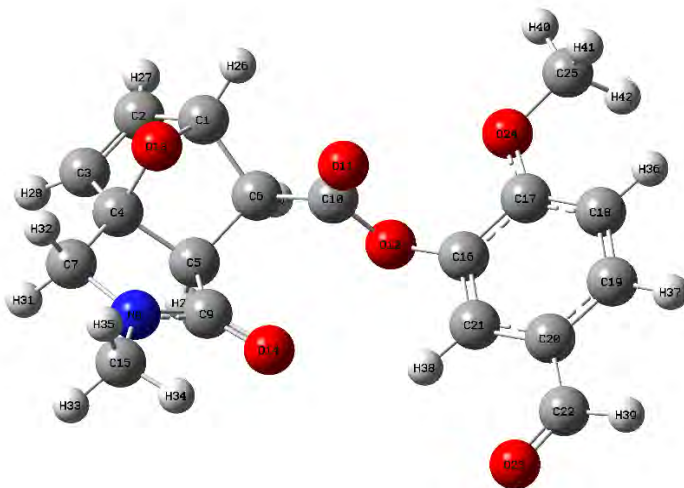


Рисунок 1 – Оптимизированная молекула методом PM6

Полное квантово-химическое моделирование равновесной геометрии и электронной структуры молекулы. Полная оптимизация и расчет электронной структуры проведена неэмпирическим методом M06 в базисе TZVP. Данный метод используется для расчета оптимизированных геометрий, электронных абсорбционных спектров, значений полной энергии и теплоты образования и применен нами для расчета электронного спектра поглощения молекул. Электронный спектр молекулы рассчитан для 20 одноэлектронных возбуждений. Результаты расчета абсорбционного спектра даны в таблице 1.

Таблица 1

Рассчитанный электронный спектр поглощения молекулы

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_2$	280.21	4.4247	0.69312(90 -> 91)	0.6265
$S_0 \rightarrow S_6$	226.38	5.4767	-0.38180(86 -> 91)+0.57937(90 -> 92)	0.4201
$S_0 \rightarrow S_{17}$	200.66	6.1789	0.60524(86 -> 92)-0.12513(88 -> 92)-0.15163(90 -> 93)+0.12460(90 -> 94)+0.12879(90 -> 96)	0.4243
$S_0 \rightarrow S_{18}$	199.70	6.2084	0.21805(86 -> 92)+0.22379(88 -> 92)-0.27334(88 -> 93)+0.16823(88 -> 94)+0.44783(90 -> 93)-0.23110(90 -> 94)	0.1613

Первая широкая и интенсивная полоса поглощения с максимумом при 280.21 нм относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_2$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению одной функции: 90 -> 91. Возбуждение электрона с 90 молекулярной орбитали (МО) на нижнюю вакантную молекулярную орбиталь 91 дает главный вклад в полосу поглощения при 280.21 нм (табл. 1, рис. 3,4).

Вторая интенсивная полоса поглощения с максимумом при 200.66 нм относится к переходу в возбужденное синглетное состояние молекулы ($S_0 \rightarrow S_{17}$). Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, отвечающей наложению пяти функций: 86 -> 92, 88 -> 92, 90 -> 93, 90 -> 94, 90 -> 96. Возбуждение электрона с 86 МО на 92 МО дает главный вклад в полосу поглощения при 200.66 нм (табл. 1, рис. 3). Остальные переходы имеют маленькое значение f и запрещены по симметрии.

Теоретический спектр поглощения оптимизированной молекулы в среде растворителя (вода) рассчитан с помощью программного пакета Gaussian 16, используя уровень теории M06/TZVP. Усредненный масштабирующий коэффициент программы при расчете УФ спектров равен 0.99. Рассчитанный электронный спектр поглощения молекулы в среде растворителя представлен на рисунке 3.

Анализ волновой функции показал, что значения энергии составили: HOMO = -7.05 eV, LUMO = -1.74 eV. Из этого следует, что ширина запрещенной зоны составляет = 5.31 eV (Рисунок 2).

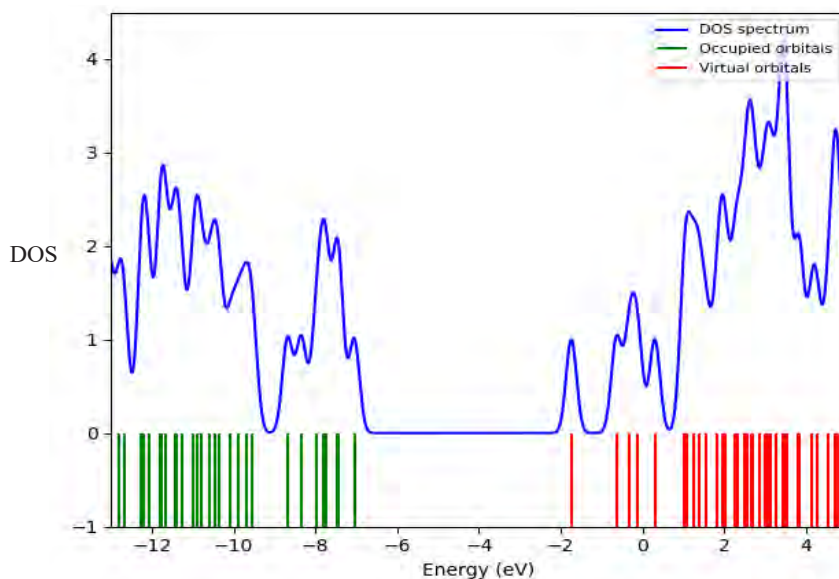


Рисунок 2 – Рассчитанный график суммарных электронных плотностей (DOS) состояний молекулы

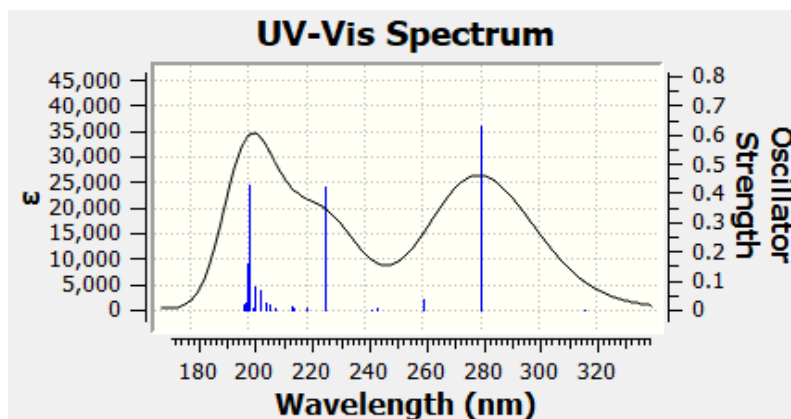


Рисунок 3 – Спектр поглощения молекулы

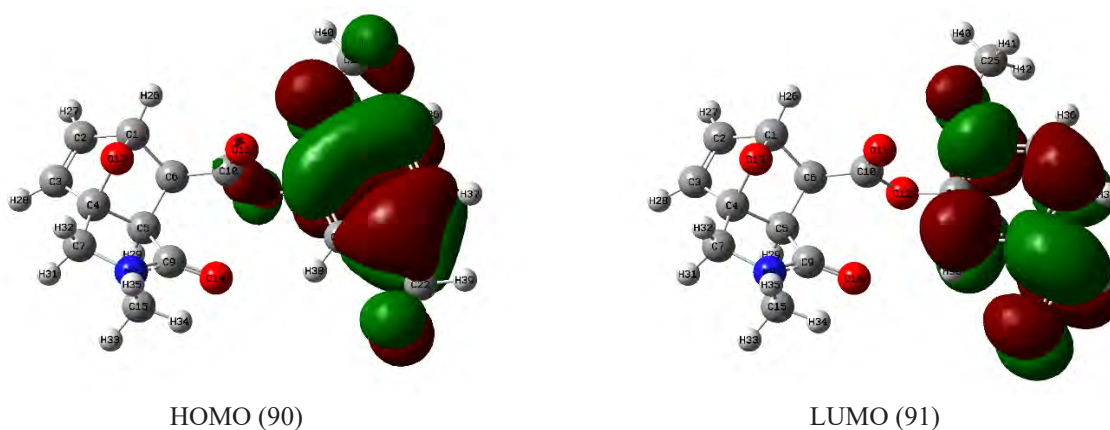


Рисунок 4 – Виды молекулярных орбиталей, участвующих в образовании спектра поглощения молекулы при $\lambda_{max} = 280.21$ нм

ЛИТЕРАТУРА

1. Almodarresiyeh, H.A., Shahab, S., Kaviani, S. et al. Synthesis, DFT, Spectroscopic Studies and Electronic Properties of Novel Arginine Derivatives. Russ. J. Phys. Chem. 2023, В 17, P. 12–26. <https://doi.org/10.1134/S1990793123010165>

2. Shahab, S., Almodarresiyeh, H.A., Sheikhi, M., Ihnatovich, Z., Filippovich, L. Density Functional Theory Investigation, Bioactivity, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Properties, Docking and in Silico Analysis of New Effective Piperazine Derivatives against Alzheimer's Disease. Russian Journal of Physical Chemistry B., 2023, 17(3), P. 725–737.

КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТАМИ РАСТИТЕЛЬНОЙ ПРИРОДЫ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

RATS LIVER ANTIOXIDANT STATUS CORRECTION WITH PLANT PREPARATIONS IN THE MODEL OF PARACETAMOL POISONING

**С. Н. Далимова¹, Д. Д. Тухтаев¹, Г. Б. Умарова¹, Ш. Н. Кузиев¹,
Г. М. Мухамаджанова¹, С. Х. Хамроев¹, А. Г. Сыса², А. В. Алексейчик²**
**S. N. Dalimova¹, D. D. Tukhtaev¹, G. B. Umarova¹, Sh. N. Kuziev¹,
G. M. Mukhamadzhanova¹, S. Kh. Khamroev¹, A. G. Sysa², A. V. Alekseychik²**

¹Национальный университет имени Мирзо Улугбека, НУУз, г. Ташкент, Республика Узбекистан
gulbahor_umarova@mail.ru

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
aliaksei.sysa@iseu.by

¹Mirzo Ulugbek National University, NUUZ, Tashkent, Republic of Uzbekistan

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

В настоящей работе исследованы антиоксидантные эффекты супрамолекулярных комплексов полифенолов, аминокислот на основе моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (МАСГК) в гомогенате печени крыс на модели парацетамолового гепатита. Установлено, что парацетамол вызывает значительное увеличение содержания в гомогенате печени диеновых конъюгатов и сопряженных триенов, а также в митохондриях вторичного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – МДА. Введение гепатитным животным супрамолекулярных комплексов снижало содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Наиболее эффективным антиоксидантным действием обладал комплекс МАСГК/кверцетин.

The antioxidant effects of supramolecular complexes of polyphenols and amino acids based on monoammonium salt of glycyrrhizic acid (MAGA) in rat liver homogenate in a model of paracetamol hepatitis were investigated. It has been established that paracetamol causes a significant increase in the content of diene conjugates and conjugated trienes in the liver homogenate, as well as in the mitochondria of the secondary product of lipid peroxidation (LPO) - MDA. Administration of supramolecular complexes to hepatitis animals reduced the content of primary and secondary lipid peroxidation products. The MAGA/quercetin complex had the most effective antioxidant effect.

Ключевые слова: гепатит, парацетамол, перекисное окисление липидов, митохондрии, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, полифенолы, моноаммониевая соль глицирризиновой кислоты, аминокислоты.

Keywords: hepatitis, paracetamol, lipid peroxidation, mitochondria, malondialdehyde, diene conjugates, polyphenols, monoammonium salt of glycyrrhizic acid, amino acids.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-407-410>

Гепатиты представляют одну из наиболее серьезных и актуальных проблем современного здравоохранения. Известно, что при гепатитах различной этиологии чрезвычайно высок риск развития циррозов печени и первичного рака печени. К 2020 году число больных различными видами гепатитов возросло до 450 млн. человек. Ежегодно в мире от гепатитов умирает около 1 млн. человек. В последние годы в некоторых странах Средиземноморья и Азии отмечено преобладание вялотекущих форм гепатита, при котором наблюдается изменение иммунной системы, вызывающее активацию провоспалительных цитокинов и деструктивных процессов в гепатоцитах. В большинстве случаев поражения печени, в том числе при инфекции гепатотропными вирусами, в основе гибели клетки лежит апоптоз [1]. Известно, что одной из ключевых органелл в запуске, реализации и регуляции апоптоза, является митохондрия, что делает её значимой мишенью в исследованиях, посвященных гепатитам. Доказано, что гепатиты сопровождаются разнообразными метаболическими изменениями и симптоматикой. Для лечения гепатитов используют гепатозащитные средства, препятствующие развитию метаболических, функциональных

и структурных нарушений в клетках печени. Эффективность многочисленных гепатопротекторных средств, несмотря на их положительное воздействие на основные синдромы гепатита, все же остается не высокой. Причем, большинство применяемых в клинической практике гепатопротекторов являются дорогостоящими, т.к. выпускаются за рубежом, они малодоступны для широких слоев населения.

В связи с этим необходимость поиска новых, эффективных отечественных средств гепатопротекторного действия для лечения заболеваний печени является актуальной проблемой.

В настоящее время успехи в разработке новых лекарственных средств связаны не только с синтезом новых химических соединений, но и, в значительной степени, с улучшением свойств существующих препаратов, в том числе, путем создания новых лекарственных форм с направленной доставкой к органу-мишени [2,3]. Одним из перспективных подходов в разработке подобных лекарственных форм является связывание действующего вещества в молекулярный комплекс с растительными углеводсодержащими метаболитами, который обеспечивает защиту базового препарата от быстрого метаболизма в организме и улучшает его транспорт через биологические мембраны. Кроме этого, комплексобразование позволяет пролонгировать эффект действующего вещества за счет повышения аффинности к рецептору органа-мишени. К настоящему времени наиболее изученным в качестве комплексирующего растительного углеводсодержащего метаболита является глицирризиновая кислота, получаемая из корня солодки. В последние годы в клинической практике применяются различные медицинские препараты, содержащие производные глицирризиновой кислоты, получаемые из корня солодки, обладающие разнообразной биологической активностью в сочетании с низкой токсичностью. Они применяются в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов широкого спектра действия. Используются комплексы и в качестве гепатопротекторов при лечении патологий печени различной этиологии [2,3].

Целью исследования является изучение супрамолекулярных комплексов, созданных на основе моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (МАСГК) с различными соединениями на процесс липопероксидации при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном парацетамолом.

В работе были использованы белые беспородные крысы массой тела 160-180г. обоего пола. Лекарственное поражение печени воспроизводили введением парацетамола в желудок в дозе 500 мг/кг в течение 2 дней. Все животные были разделены на 11 групп. Первая группа контрольная; вторая группа – модельные животные, получавшие парацетамол. Третья группа – крысы, которым вводили 2,5 мг/кг комплекса МАСГК/DL- карнитин·HCl, условно обозначенное как соединение №1, четвертая – животные, получившие этот же комплекс в дозе 5,0мг/кг (№2). В пятую группу вошли крысы, которым вводили комплекс МАСГК/Метион в дозе 2,5 мг/кг, обозначенное как соединение №3, а в шестую – животные, получившие этот же комплекс в дозе 5,0мг/кг (№4). Седьмую группу составили животные, которым вводили 2,5 мг/кг комплекса МАСГК/Метоксикоричная кислота – соединение №5; восьмую – крысы, которым вводили 5,0 мг/кг комплекса (№6). В девятую и десятую группу вошли крысы, получавшие соответственно 2,5 и 5,0 мг/кг веса тела животного комплекс МАСГК/Кверцетин (соединения №7 и №8). Одинадцатой группе животных вводили препарат сравнения СТД (соединение №9). В качестве препарата сравнения с высокими гепатопротекторными свойствами использовали инъекционное лекарственное средство Стронгер Нео-Минофаген С (Япония) (СТГ), имеющий в составе глицирризиновую кислоту и аминокислоты Глицин и L-Цистеин.

Супрамолекулярные комплексы и препарат сравнения вводили гепатитным животным в течение 7 дней. Супрамолекулярные комплексы были выделены и синтезированы в институте Биоорганической химии АН РУз. Митохондрии из печени опытных и контрольных крыс выделяли общепринятым методом дифференциального центрифугирования. В гомогенате печени животных всех групп определяли содержание первичных продуктов перекисного окисления липидов- диеновые конъюгаты (ДК) и сопряженные триены (СТ).

Для определения содержания малонового диальдегида (МДА) – вторичного продукта ПОЛ в митохондриях печени осадок, содержащий митохондрии отмывали от сахарозы в среде, содержащей в мМ: 125 –KCl; 10 – трис-HCl, pH -7,5. Количество образовавшегося МДА определяли, пользуясь значением коэффициента молярной экстинкции, равным 1,56. Концентрацию МДА выражали в нмоль МДА на мг белка. Белок в пробах определяли по биуретовой реакции.

В механизме развития токсических поражений печени ведущее место принадлежит усилению процессов перекисного окисления липидов, вследствие которого происходит повреждение мембранных структур гепатоцита, изменение активности и синтеза мембраносвязанных ферментов, а также целого ряда внутриклеточных процессов, что может привести в конечном итоге к развитию цитолиза, который при тяжелых формах заканчивается декомпенсацией жизненно важных функций печени.

Первым этапом наших исследований явилось изучение первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) и сопряженных триенов (СТ) в гомогенате печени при токсическом гепатите, вызванном введением парацетамола и лечении различными супрамолекулярными комплексами. Данные представлены в таблице 1.

Из представленных результатов установлено, что введение парацетамола привело к снижению выживаемости животных до 25%, вызывая токсический гепатит, характеризующийся увеличением в гомогенате печени в более чем два раза первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов и сопряженных триенов. Введение гепатитным животным препарата сравнения - СТД значительно снижало содержание первичных показателей ПОЛ. Все исследованные комплексы проявляли антиоксидантный эффект, выраженный в различной степени. Однако только 4 комплекс снижал уровень ДК и СТ почти до контрольных значений.

Таблица 1

*Изменение содержания ДК и СТ печени крыс с токсическим гепатитом
и введением различных комплексов (n=6; M±m)*

№	Группы животных	Первичные продукты ПОЛ(в ед.ИО)			
		ДК	%изменения	СТ	%изменения
1	Контроль	1,22±0,091	100	0,28±0,04	100
2	Токсический гепатит (ТГ)	2,38±0,11	195,1	0,57±0,01	203,5
3	СТД	1,87±0,11	153,3	0,40±0,02	142,8
4	ТГ+№.1	1,97±0,02	161,5	0,45±0,07	160,7
5	ТГ+ №2	1,93±0,01	158,1	0,51±0,03	182,1
6	ТГ+ №3	1,85±0,07	151,6	0,49±0,01	175
7	ТГ+ №4	1,79±0,01	146,7	0,42±0,02	150
8	ТГ+ №5	1,69±0,01	138,5	0,43±0,01	153,6
9	ТГ+ №6	1,65±0,015	135,2	0,42±0,0117	150
10	ТГ+ №7	1,25±0,011	100	0,31±0,016	110,7
11	ТГ+ №8	1,23±0,017	100,8	0,30±0,011	107,1

Аналогичные результаты были получены и при определении содержания вторичных продуктов ПОЛ – малонового альдегида (МДА) в митохондриях печени интактных и гепатитных крыс. Токсический гепатит вызывал в митохондриях гепатоцитов увеличение скорости образования неферментативного-аскорбатзависимого МДА до 225%, ферментативного NADH- зависимого - до 244 % (таблица 2).

Таблица 2

*Изменение содержания МДА в митохондриях печени крыс
с токсическим гепатитом и введением различных комплексов (n=6; M±m)*

№	Группы животных	Малоновый альдегид, МДА нмоль/мг белка			
		Аскорбат зависимый	%	NADH-зависимый	%
1	Контроль	0,340±0,017	100	0,365±0,015	100
2	Токсический гепатит (ТГ)	0,765±0,013	225	0,891±0,011	244
3	СТД	0,526±0,57	155	0,578±0,023	158
4	ТГ+ №1	0,657±0,012	193	0,625±0,017	183
5	ТГ+ №2	0,603±0,015	177	0,589±0,011	161
6	ТГ+ №3	0,645±0,013	189	0,629±0,013	172
7	ТГ+ №4	0,620±0,014	182	0,608±0,012	167
8	ТГ+ №5	0,665±0,012	195	0,6340±0,012	173
9	ТГ+ №6	0,655±0,015	192	0,623±0,017	171
10	ТГ+ №7	0,505±0,011	149	0,529±0,016	144
11	ТГ+ №8	0,494±0,017	145	0,485±0,011	133

Введение гепатитным животным СТД вызывало достоверное снижение обеих форм МДА на 70 и 86% соответственно. Из таблицы 2 видно, что все исследуемые супрамолекулярные комплексы при 7-и дневном введении, в разной степени, ингибировали процесс липопероксидации в митохондриях печени. В основном эффект изученных комплексов вполне сопоставим с действием препарата сравнения СТД. Однако, и в этой серии исследований было обнаружено, что среди изученных соединений комплекс 4 значительно превосходил антиоксидантный эффект СТД и других супрамолекулярных комплексов. Так, введение этого комплекса в дозе 5 мг/кг опытным крысам снижает процесс ферментативного и неферментативного ПОЛ на 80 и 111% соответственно. Остальные комплексы также снижают процесс липопероксидации, но эффект последних намного меньше эффекта препарата сравнения и комплекса 4 в обеих исследованных дозах.

Таким образом, нами установлено, что токсический парацетамоловый гепатит вызывает увеличение процесса липопероксидации, которое снижалось при введении гепатитным животным различных супрамолекулярных комплексов. Очевидно, механизм возрастания интенсивности ПОЛ при токсическом поражении печени, заключается не только в повреждении мембран митохондрий, но при этой патологии видимо страдают и процессы, протекающие в цитоплазме клеток печени.

Наши данные согласуются с результатами исследований других авторов, обнаруживших аналогичное повышение уровня ПОЛ при исследовании гомогената, мембран митохондрий и эндоплазматического ретикулаума клеток печени при различных ее поражениях [4]. В патогенезе гепатитов, как токсического, так и острого, большая роль отводится ускорению процессов липопероксидации, причем, по мнению многих авторов, концентрация продуктов ПОЛ, а также интенсивность индуцированного ПОЛ в сыворотке крови при гепатитах повышены в соответствии с выраженностью цитолитического синдрома и степени тяжести заболевания. Большинство исследователей, занимающихся изучением процессов ПОЛ в развитии патологических процессов в печени, считают, что ключевая роль принадлежит интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Усиление ПОЛ в мембранах гепатоцитов, или его полное ингибирование связаны, по их мнению, с нарушением равновесия про- и антиоксидантных систем [5]. Очевидно, в обоих случаях происходит отклонение от нормального функционирования этих систем, что одинаково опасно для клеток.

Кроме того, в различных биологических мембранах, в том числе и митохондриальных, вследствие интенсификации ПОЛ индуцируется проницаемость для различных ионов, неэлектролитов и макромолекул. Этот эффект потери мембранами барьерных функций лежит в основе развития токсических форм гепатита. В результате увеличения липопероксидации происходят изменения свойств таких мембранносвязанных ферментов, как Ca^{2+} -АТФаза, Na^+/K^+ -АТФаза, цитохромы Р-450, цитохром с, глюкоза-6-фосфатаза, моноаминоксидаза, фосфолипаза и др. Инактивация Ca^{2+} -АТФазы приводит к замедлению «откачивания» ионов Ca^{2+} из клетки и одновременно к ускорению входа кальция в клетку. Это сопровождается увеличением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} и повреждением клетки [5].

Для предотвращения подобной ситуации широко используются различные антиоксиданты. Поскольку процесс перекисного окисления развивается в виде цепных реакций в липидной фазе мембран и липопротеинов, а начальные (возможно и промежуточные) стадии этой сложной системы реакций протекают в водной фазе, то поиск водорастворимых антиоксидантов является весьма актуальным.

Таковыми соединениями могут быть флавоноиды и полифенолы растительного происхождения. Данные литературы об антиоксидантной активности веществ полифенольной природы указывают на перспективность поиска на их основе новых препаратов – антиоксидантов. Практически все фенольные соединения обладают антиоксидантной активностью. В частности, при их взаимодействии с окислительными радикалами образуются семихиноидные радикалы и ион-радикалы. В присутствии последних интенсивность пероксидации снижается. При этом активность полифенольных соединений зависит от количества гидроксильных групп в молекуле.

В наших экспериментах наибольшей антиоксидантной активностью обладал 4-супрамолекулярный комплекс. Характерно, что общая картина нормализующего влияния этого и других изученных комплексов на состояние ПОЛ аналогична действию стандартного антиоксиданта – СТД, но по эффективности комплекс значительно превышает действие СТД, и может быть рекомендован для создания на его основе гепатопротекторного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугаев А.О., Грязин А.Е. Клинические аспекты изучения апоптоза при хронических вирусных гепатитах//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. №2. С.4-10.
2. Толстикова Г.А., Болтина Л.А., Кондратенко Р.М. Солодка: биоразнообразие, химия и применение в медицине. Новосибирск: НПА Академическое изд-во «Гео», 2007. 305 с.
3. Liang B. L., Guo, J. Jin, Y. C. Ma, Z. Q. Feng. Glycyrrhizic acid inhibits apoptosis and fibrosis in carbon-tetrachloride-induced rat liver injury. World Journal of Gastroenterology. 2015. Vol. 21. P. 5271-5280.
4. Доркина Е.К. Изучение гепатопротекторного действия природных флавоноидных соединений//Экспериментальная и клиническая фармакология. 2004. Т.67. №6. С. 41-46.
5. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М: ООО «Издательский дом м-Вести», 2002. 416.

СИНТЕЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-БРОМНЕЛАРАБИНА SYNTHESIS AND ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF 8-BROMONELARABINE

Е. И. Квасюк¹, М. А. Ханчевский², Т. Н. Жуковец³, А. Г. Сыса¹

E. Kvasyuk¹, M. Khanchevskiy², T. Zhukovets³, A. Sysoy¹

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
ekvasyuk@inbox.ru

²Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

³Научно исследовательский институт клинической и экспериментальной медицины БГМУ,
г. Минск, Республика Беларусь

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, BSMU, Minsk, Republic of Belarus

Описан способ получения 8-бромнеларабина реакцией взаимодействия неларабина с бромной водой. Структура синтезированного соединения подтверждена данными ¹H ЯМР- и УФ-спектроскопии. Изучена антипролиферативная активность неларабина и 8-бромнеларабина в отношении клеток опухолевых культур HepG2, K562 и HL60. Показано, что оба соединения в концентрации 10⁻⁴–10⁻³ М обладают умеренной антипролиферативной активностью в отношении клеток исследуемых культур.

The synthesis of 8-bromonelarabine by reaction of nelarabine with bromine water was described. The structure of the synthesized compound was confirmed by ¹H NMR- and UV-spectroscopy. The antiproliferative activity of nelarabine and 8-bromonelarabine against HepG2, K562 and HL60 line tumour cells have been studied. It was determined that both compounds at concentration 10⁻⁴–10⁻³ M show moderate antiproliferative activity.

Ключевые слова: неларабин, 8-бромнеларабин, синтез, антипролиферативная активность, опухолевые культуры клеток HepG2, K562 и HL60.

Keywords: nelarabine, 8-bromonelarabine, synthesis, antiproliferative activity, HepG2, K562 and HL60 tumor cells.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-411-414>

Введение. Возникновение резистентности к действию лекарственных препаратов требует их обновления для обеспечения эффективности процесса лечения различных заболеваний. В результате постоянно проводимых научных исследований по поиску биологически активных соединений и появляются препараты нового поколения. Одним из таких соединений является модифицированный нуклеозид 2-амино-6-метокси-9-(β-D-арабинофуранозил)пурин **1**. Это соединение, обладающее противоопухолевой и противовирусной активностью, получило название «неларабин», и пополнило арсенал противолейкозных соединений нового поколения [1–3]. Неларабин относится к антиметаболитам пуринового ряда и является аналогом дезоксигуанозина. По механизму своего действия неларабин можно отнести к про-лекарствам, а его активной формой является продукт дезаминирования – арабинофуранозилгуанин (araG) **2**, который, превращаясь в клетках в соответствующий 5'-трифосфат **3**, ингибирует синтез ДНК, оказывая цитотоксическое действие (рис. 1).

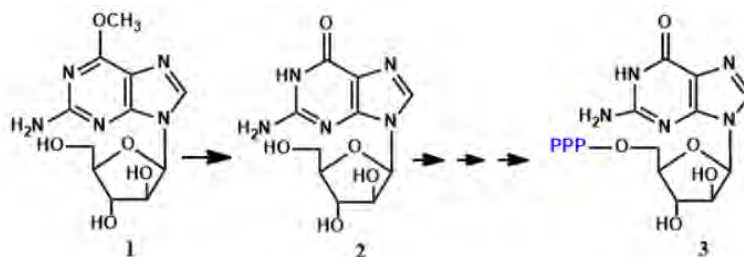


Рисунок 1 – Схема превращения неларабина **1** в 5'-трифосфат арабинофуранозилгуанина **3**

Преимуществом неларабина, как противоопухолевого препарата, в сравнении с araG, является его большая (в ~10 раз) растворимость [2, 3]. К недостаткам следует отнести более сложный синтез соединения. К настоящему времени другие биологические свойства неларабина изучены недостаточно, и их дальнейшее изучение является весьма перспективным.

Довольно давно было замечено, что замена рибозного фрагмента в природных нуклеозидах на арабинофуранозный приводит к появлению у модифицированного нуклеозида противоопухолевой и/или противовирусной активности. Пуриновые гетероциклы природных нуклеозидов (аденозина и гуанозина) в результате химических превращений легко превращаются в их производные, модифицированные по положению 2, 6 или 9. Это позволяет получать большое число антиметаболитов с потенциальной биологической активностью и пригодных для практического применения. К таким соединениям, которые сравнительно недавно стали использоваться в качестве противоопухолевых препаратов, относятся флударабинфосфат **4**, клофарабин **5** и кладрибин **6** (рис. 2) [4].

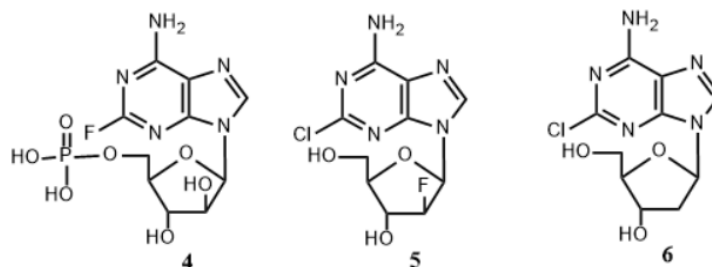


Рисунок 2 – Структурные формулы флударабинфосфата **4**, клофарабина **5** и кладрибина **6**

Галогенированные в гетероосновании нуклеозиды представляют интерес для исследования, так как введение галогена может приводить к соединениям, отличным от природных по своей конформации, что может приводить к новым биологическим свойствам. Наиболее изучены в этом плане оказались бромпроизводные пуриновые нуклеозиды. Введение брома в ряд пуриновых основания приводит к соединениям, обладающим флуоресцентными свойствами [5]. Флуоресцентно меченые нуклеозиды используются в молекулярной биологии, а радиоактивно меченые соединения используются в диагностике онкологических заболеваний. Бромпроизводные пиримидиновых нуклеозидов используются в качестве противовирусных соединений (например, 5-бром-2'-дезоксисуридин [5]). Однако наибольший интерес галоген производные пуринов представляют в качестве промежуточных соединений в синтезе 8-замещённых продуктов с разнообразной биологической активностью, как например, 8-аминопроизводных, которые обладают способностью влиять на транспорт нуклеозидов в клетку [6]. Так как реакция замещения атома брома протекает по механизму нуклеофильного замещения, то это позволяет получать большое число разнообразных производных и изучать их биологические свойства.

С целью сравнительного изучения антипролиферативной активности неларабина и его 8-бромпроизводного araG **2** с помощью ряда последовательных химических трансформаций был превращён в неларабин **1**, который действием раствора брома в воде превращали в 8-бромнеларабин **10**. Структура 8-бромнеларабина подтверждена данными тонкослойной хроматографии, УФ- и ¹H ЯМР-спектроскопии. Схема получения бромнеларабина **10** представлена на рисунке 3.

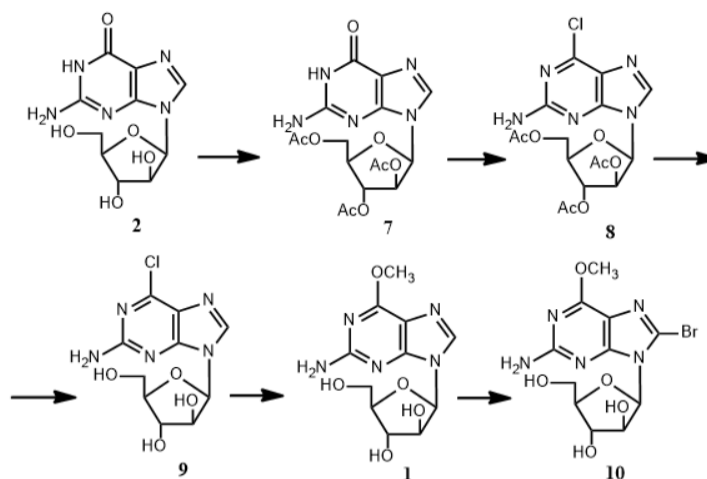


Рисунок 3 – Схема синтеза 8-бромнеларабина **10** из арабинофуранозилгуанина **2**

Арабинозид гуанина **2** обрабатывали уксусным ангидридом в ацетонитриле в присутствии N,N-диметиламинопиридина и триэтиламина в качестве катализаторов реакции. Образовавшийся порошкообразный триацетат araG **7** выделяли с выходом 90%.

Полученный триацетат araG **7** обрабатывали оксихлоридом фосфора в ацетонитриле в присутствии бензилтриэтиламмоний хлористого и N,N-диметиланилина при кратковременном нагревании при 110–120°C. Образующееся в ходе реакции 6-хлорпроизводное триацетата **8** выделяли экстракцией хлороформом после

обработки реакционной смеси холодным раствором бикарбонатом натрия. Упаривание хлороформного раствора в вакууме приводило к соединению **8**, выделенному с выходом 92% в виде аморфного порошка.

Удаление ацетильных групп с соединения **8** проводили его обработкой раствором карбоната калия в метаноле при 50–60°C. После завершения реакции раствор нейтрализовали ионообменной смолой Dowex 50x8 (H⁺-форма). Образующийся в ходе реакции 6-хлорпроизводное **9** выделяли с выходом 70% в виде пенообразного порошка после упаривания метанола и соупаривания остатка с этиловым спиртом.

Замещение атома хлора в положении 6 в соединении **9** проводили обработкой хлорпроизводного **9** раствором метилата натрия в метаноле. Последующие нейтрализация раствора концентрированной соляной кислотой, удалением выпавшего хлорида натрия и колоночной хроматографией на силикагеле получали в кристаллическом виде неларабин **1** с выходом 60%.

К суспензии неларабина **1** в воде при энергичном перемешивании на магнитной мешалке порциями добавляли раствор брома в воде. Контроль за протеканием реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках силикагеля с флуоресцентным индикатором. Смесь перемешивали при комнатной температуре до полного исчезновения исходного неларабина, и избыток брома выдували струей сжатого воздуха. Для полного обесцвечивания раствора к нему добавляли насыщенный раствор бисульфита натрия. Полученную смесь выдерживали в холодильнике до окончания кристаллизации. Полученные кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе до постоянного веса. Получали 8-бромнеларабин **10** с выходом 63%. Белые кристаллы т. пл. 211–212°C. УФ (λ_{max} , нм): 252, 287. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, TM): 6.48 (2H, уш. с., NH₂); 6.13 (1H, д., C1'-H); 5.62 (1H, д., C2'-OH); 5.39 (1H, д., C3'-OH); 5.00 (1H, т., C5'-OH); 4.37 (1H, д.д., C2'-H); 4.27 (1H, д.д., C3'-H); 3.96 (3H, с., OCH₃); 3.81–3.69 (3H, м., C4'-H, C5'-H, C5''-H).

Оценка жизнеспособности клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, хронической миелогенной лейкемии человека K562 и промиелоцитарной лейкемии человека HL60 проводили с использованием резазурина. Растворы исследуемых веществ готовили в 1 мл культуральной жидкости (стоковый раствор). После приготовления стокового раствора далее его разбавляли до необходимых концентраций.

Принцип работы индикатора резазурина основан на способности жизнеспособных клеток восстанавливать резазурин в резорурфин, который, в отличие от резазурина, обладает флуоресцентными свойствами. Интенсивность флуоресценции резорурфина пропорциональна количеству жизнеспособных клеток, что позволяет оценивать ингибирующую способность исследуемых соединений на пролиферацию клеток. Процесс восстановления резазурина до резорурфина происходит за счет активности клеточных окислительно-восстановительных ферментов, интенсивность работы которых прямо пропорциональна активности и жизнеспособности клеток (рис. 4).

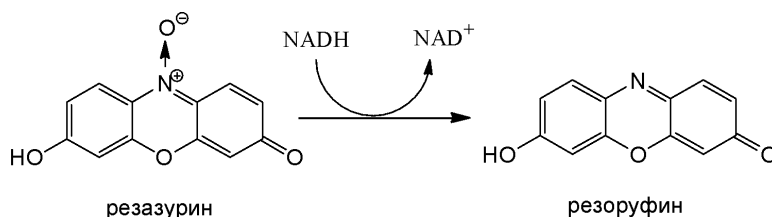


Рисунок 4 – Схема восстановления резазурина до резорурфина

Снижение концентрации (окисление) резорурфина свидетельствует о нарушениях в митохондриях и, как следствие, снижении жизнеспособности клеток. Оценку эффективности действия соединений проводили в 96-луночном плоскодонном планшете. В лунки, содержащие клетки HepG2, K562 и HL60 вносили исследуемые соединения в различной концентрации и добавляли по 20 мкл раствора резазурина. Смесь инкубировали в течении 3 часов при 37 °C в условиях 5% содержания CO₂. Измерения интенсивности флуоресценции проводили на мультипланшетном ридере CLARIOstar («BMG LABTECH», Германия). Метод детекции — флуориметрический, (длина волны возбуждения 530 нм; длина волны эмиссии 590 нм. Регистрация результатов проводилась через 48 часов после внесения субстанций.

Суммарные результаты изменения интенсивности флуоресценции резорурфина в образцах клеточных культур в присутствии неларабина и 8-бромнеларабина в концентрациях 10⁻⁷–10⁻³ Моль представлены в таблицах 1–3. Результаты, полученные в контроле (без добавления исследуемых соединений), принимали за 100% выживаемость клеток.

Таблица 1

Интенсивность флуоресценции испытуемых и контрольных образцов в клеточной культуре гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2

концентрация соединения в лунке, Моль	неларабин	8-бромнеларабин	контроль
10 ⁻³	13969	20125	23657
10 ⁻⁴	20592	22212	23657
10 ⁻⁵	23287	23866	23657
10 ⁻⁶	24205	24307	23657
10 ⁻⁷	23821	24206	23657

Таблица 2

*Интенсивность флуоресценции испытуемых и контрольных образцов
в клеточной культуре хронической миелогенной лейкемии человека K562*

концентрация соединения в лунке, Моль	неларабин	8-бромнеларабин	контроль
10^{-3}	10263	11271	20908
10^{-4}	17100	14760	20908
10^{-5}	20204	18172	20908
10^{-6}	20294	20998	20908
10^{-7}	21096	19234	20908

Таблица 3

*Интенсивность флуоресценции испытуемых и контрольных образцов
в клеточной культуре промиелоцитарной лейкемии человека HL60*

Концентрация соединения в лунке, Моль	неларабин	8-бромнеларабин	контроль
10^{-3}	3042	3282	7406
10^{-4}	5894	6156	7406
10^{-5}	7645	7372	7406
10^{-6}	7971	7198	7406
10^{-7}	7246	7605	7406

Как следует из полученных результатов антипролиферативная активность неларабина и 8-бромнеларабина проявляется лишь при концентрациях 10^{-4} – 10^{-3} Моль, что свидетельствует об устойчивости исследуемых клеток к соединениям при их действии в низких концентрациях. Существенных отличий в активности неларабина и его 8-бромпроизводного в данных условиях не наблюдается.

ЛИТЕРАТУРА

1. 6-Methoxypurine arabinoside as a selective and potent inhibitors of varicella-zoster virus / D. V. Averett [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1991. – Vol. 35, № 5. – P. 851–857.
2. 2-Amino-6-methoxypurine arabinoside: an agent for T-cell malignancies / C. U. Lambe [et al.] // Cancer Res. – 1995. – Vol. 55. – P. 3352–3356.
3. Nelarabine: a novel purine antimetabolite antineoplastic agent / L. W. Buie [et al.] // Clinical Therapeutics. – 2007. – Vol. 29, № 9. – P. 1887–1899.
4. Metabolism, Biochemical Actions, and Chemical Synthesis of Anticancer Nucleosides, Nucleotides, and Base Analogs / J. Shelton [et al.] // Chem. Rev. – 2016. – Vol. 116. – P. 14379–14455.
5. Facile Access to Bromonucleosides Using Sodium Monobromoisocyanurate (SMBI) / J. Maity [et al.] // Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem. – 2017. – Supl. 68. – P. 1.39.1–1.39.9.
6. Identification of 8-Aminoadenosine Derivatives as a New Class of Human Concentrative Nucleoside Transporter 2 Inhibitors / K. Tatani [et al.] // ACS Med. Chem. Lett. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 244–248.

СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ И РАДИОЭКОЛОГИЯ

АНАЛИЗ РАКОВО-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ЗАВЕРШИВШИХ КУРС ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П. Д. Демешко, А. Н. Батян, Е. В. Гончарова 6

ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЛЕГКОГО В РЕЧИЦКОМ РАЙОНЕ И РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

А. А. Тиханович, В. В. Шилов 9

ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ ПОЧВ ^{137}CS И ^{90}SR ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЗЕРНА И КАРТОФЕЛЯ НА ПИЩЕВЫЕ ЦЕЛИ, ОТВЕЧАЮЩИХ РЕФЕРЕНТНЫМ УРОВНЯМ

Н. Н. Цыбулько, Е. В. Гавриленко, И. И. Жукова..... 13

КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА СТРУКТУРНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО И БЕЛКОВОГО КОМПОНЕНТА ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН ТИМОЦИТОВ

М. Д. Гиль, И. В. Пухтеева, Н. В. Герасимович 16

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Д. Ю. Кузьменко, И. В. Пухтеева 20

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Ю. В. Чижевская, Н. Е. Порада..... 24

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

А. С. Бабич, Е. Г. Бусько 27

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ БРОНХОВ И ЛЕГКОГО

Е. Мартынова, М. Дубина 32

ОЦЕНКА РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ ПРИ ЗАГРЯЗНЕНИИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ КУЛЬТУР В РЕЗУЛЬТАТЕ КРАТКОВРЕМЕННОГО ВЫБРОСА ОКИСИ ТРИТИЯ

Е. С. Сысоева, Е. Н. Поливкина, Е. В. Романенко, А. В. Паницкий..... 35

АНАЛИЗ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ПОДРОСТКОВ К АДДИКТИВНОМУ ПОВЕДЕНИЮ

Д. А. Буката, М. А. Дубина 39

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НАСЕЛЕНИЯ Г. МИНСКА

М. Д. Земцова, С. А. Лаптёнок 42

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Е. А. Барташевич, М. А. Дубина..... 45

ОЦЕНКА РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КОРНЕВОМ ПОГЛОЩЕНИИ ОКИСИ ТРИТИЯ ОВОЩНЫМИ КУЛЬТУРАМИ

Е. Н. Поливкина, Е. С. Сысоева, Е. В. Романенко, А. В. Паницкий 49

АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЧИСТЫХ КУЛЬТУР СПОРООБРАЗУЮЩИХ БАКТЕРИЙ РОДА <i>BACILLUS</i> В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ЕСТЕСТВЕННОГО ФОНОВОГО УРОВНЯ С. В. Мальцева, Е. Р. Грицкевич, И. Э. Бученков, А. Г. Сыса, А. Хайдер.....	53
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. СЛУЦКА БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ О. С. Дворецкая, М. А. Дубина.....	56
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АЛКОГОЛИЗМОМ И АЛКОГОЛЬНЫМ ПСИХОЗОМ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В. А. Алеюн, М. А. Дубина	59
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И АНТИМИКРОБНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ФРАКЦИЙ ЭКСТРАКТА МЕЛИССЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ Я. С. Сергеева, Е. Г. Бусько	62
РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ (ЙОД, СЕЛЕН, ЦИНК) В РАЗВИТИИ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА БЕЛАРУСИ С. В. Петренко, Ю. В. Жильцова, А. Н. Батян, И. В. Пухтеева, Е. А. Рафальская, Е. Н. Будкова, Т. С. Опанасенко, С. В. Лаптенюк	66
АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В 2017–2021 ГГ. Е. В. Рабушко, Е. П. Живицкая, В. С. Боярчук.....	69
ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ЦЕЗИЯ-137 В МОЛОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ, ПРОИЗВОДИМОЙ В МИНСКОЙ ОБЛАСТИ Т. В. Шляжко, В. В. Ремизевич, И. В. Пухтеева.....	73
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ Г. БРЕСТА И БРЕСТСКОЙ ОБЛАСТИ БОЛЕЗНЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ П. Р. Дементьева, М. А. Дубина.....	77
МЕДИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ОЦЕНКА ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ (<i>ECHINACEA PURPUREA</i> L.) Т. А. Снорко, Е. Г. Бусько	80
РЕКОНСТРУКЦИЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВОГО МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА Д. Б. Куликович, Н. Г. Власова, Ю. В. Висенберг, Б. К. Кузнецов.....	84
СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СОЧЕТАННОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА РОСТ ПШЕНИЦЫ ОЗИМОЙ А. Д. Векша, В. А. Кравченко, А. Н. Батян.....	88
ВОЗДЕЙСТВИЕ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ НА НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ ОНТОГЕНЕЗА ГРЕЧИХИ ПОСЕВНОЙ А. П. Платонова, В. А. Кравченко, А. Н. Батян, Э. И. Поволанский, В. С. Фатеев	91
ECOLOGICAL METHOD FOR MODULATION OF WINTER WHEAT (<i>TRITICUM AESTIVUM</i> L.) ONTOGENESIS M. S. Oev, V. A. Kravchenko, A. N. Batyan.....	95

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ НАСЕЛЕНИЯ Г. МИНСКА И МИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2017–2021 ГГ. В. А. Шашкова, Т. С. Опанасенко	98
ПРОГНОЗ МОЩНОСТИ ОБЭ-ВЗВЕШЕННОЙ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ ¹³⁷ CS И ТРАНСУРАНОВЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ НАДЗЕМНЫХ И ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ РАСТЕНИЙ ПОЛЕССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО РАДИАЦИОННО-ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАПОВЕДНИКА Р. К. Спиров, А. Н. Никитин, Н. И. Тимохина.....	102
АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, БОЛЕЮЩИХ COVID-19 ЗА ПЕРИОД 2020–2022 ГГ. Ю. С. Герасимович, А. В. Степанцов, А. Н. Батян.....	106
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В 1991–2021 ГГ. А. Д. Сачкова, Е. П. Живицкая.....	110
АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ НАСЕЛЕНИЯ Г. МИНСКА И МИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2017–2021 ГГ. Я. Р. Шкель, Т. С. Опанасенко.....	113
КОМПЬЮТЕР И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА А. И. Ковенько, С. Н. Чигирь, Е. И. Ковальчук	116
ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6, Е. М. Кадукова, Н. Н. Веялкина.....	120
БИОХИМИЧЕСКИЙ СТАТУС ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ АУТОИММУННОГО ТИРОИДИТА У КРЫС А. Н. Батян, Л. С. Кучкарова, С. В. Петренко, Ю. В. Жильцова, М. С. ПетренкоХ. Ю. Каюмов, С. Х. Бердиерова	124
МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА	
ГЕНЕРАЦИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ КТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ НА ОСНОВЕ СВСТ/MRI-ИЗОБРАЖЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ А. В. Медведский, М. Н. Петкевич.....	129
СЕЗОНЫ РОЖДЕНИЯ У МЛАДЕНЦЕВ С ЭКЗЕМОЙ В МИНСКЕ И. Н. Белугина, Н. З. Яговдик, О. С. Белугина, С. Н. Белугин	132
ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИОННОГО АНАЛИЗА ГЕНА <i>FLT3</i> ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ А. Е. Бартош, Т. В. Савицкая.....	136
ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> , ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ НОВОРОЖДЕННЫХ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ А. А. Кухто, О. В. Тонко, Н. Н. Левшина, Ю. В. Ромашко	140
CYTOKINE PROFILE ANALYSIS OF CONVALESCENT COVID-19 PLASMA: IMPLICATIONS FOR PATIENT OUTCOMES AND THERAPEUTIC OPTIMIZATION M. P. Potapnev, Li Xiangp, Liu Shuang.....	144

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМЫ ГОМЕОСТАЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I И II ТИПА	
А. А. Николаева, Е. М. Шпадарук, Р. М. Смолякова.....	147
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИПИДОГРАММЫ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ОТ COVID-19	
Ахмедова Гулсара Баходир кизи*, Зубтиев Сардор Уктамович.....	152
АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	
Олимова Лобар Ганижон кизи, Зарипов Бакридин, Ахмедова Гулсара Баходир кизи.....	155
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА СЛУЧАЯМИ СКАРЛАТИНЫ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ	
О. Н. Ханенко, А. Р. Гаврильчик, О. Н. Романова, А. И. Змитрович.....	159
БОЛЕЗНИ ПТИЦ ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА	
А. В. Музыченко, А. Н. Голуб, Е. Н. Масленкова, С. Н. Чигирь	162
PHYSIOLOGICAL CHANGES IN THE BLOOD COMPOSITION OF RATS EXPERIMENTALLY INFECTED WITH CROHN'S DISEASE	
Ummatkulova Shakhodat, Zaripov Bakridin, Akhmedova Gulsara	166
ВЛИЯНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ, НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС <i>IN VITRO</i>	
М. П. Потапнёв, Т. А. Давидовская, Я. В. Колесникович.....	169
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ ГОРОДА МИНСКА	
А. О. Бадылевич, Н. В. Кокорина, Е. К. Хрусталева.....	173
АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИЙ РОДА <i>BACILLUS</i> ПО ОТНОШЕНИЮ К НЕКОТОРЫМ ПРЕДСТАВИТЕЛЯМ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА <i>IN VITRO</i>	
С. Г. Давлатов, Е. Р. Грицкевич, Ю. В. Жильцова	177
ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ ВОЗДУХА НА БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ	
Е. Д. Милашевская, Д. С. Ляшук, В. О. Лукашевич, С. Н. Чигирь	180
ЭКСПРЕССИЯ CD16 НА РЕЗИДЕНТНЫХ И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТКАХ У ПАЦИЕНТОВ С СИНОНАЗАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ	
А. А. Страх, Д. Б. Нижегородова, Н. А. Морозова, М. И. Ванслав, М. М. Зафранская	184
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В ПЕРИОД 1996–2022 ГГ.	
К. А. Ковалёва, В. С. Высоцкая, Н. Д. Коломиец	188
ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ	
С. Д. Чадович, Я. И. Мельникова	191
РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И ДРУГИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ У НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО ОТ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС	
А. Н. Сухан, Д. А. Яцкевич, С. Н. Чигирь	194

АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ И ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КОШЕК П. Д. Суша, Я. И. Мельникова	198
ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА Е. Д. Милашевская, Н. В. Кокорина, Е. Н. Альферович.....	202
CARBAPENEM-RESISTANT <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> BLOODSTREAM INFECTIONS: RETROSPECTIVE ANALYSIS Лю Шуан, Ли Сянпу, М. В. Лобай	205
ДИНАМИКА КЛЕТОК ПАМЯТИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2 А. С. Георгиева, М. И. Ванслав, Е. М. Назаренко, А. Е. Шатова, Д. Б. Нижегородова, М. М. Зафранская	207
ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ НА АКТИВАЦИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК М. А. Палачич, О. В. Тонко	211
К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТРОИТЕЛЬНЫХ ОТДЕЛОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ПОЛИМЕРНОЙ ОСНОВЕ Р. В. Богданов, А. А. Евтерева, В. М. Василькевич, Л. М. Бондаренко	215
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИПРОДИОНА – ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА СРЕДСТВА ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ С. Ю. Петрова, С. Н. Камлюк, И. И. Ильюкова, Т. Н. Гомолко	218
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗАГРЯЗНЕНИЯ СВИНЦОМ ОБЪЕКТОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ И ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ КАК БАЗИС ВЫБОРА ЦЕЛЕВЫХ ТЕРРИТОРИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ БИОМОНИТОРИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ Е. С. Юркевич, И. И. Ильюкова, С. Н. Камлюк, В. И. Иода	222
АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИМОРФНОЯДЕРНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ П. А. Кравцова, Я. И. Мельникова	227
ВЛИЯНИЕ ИММУНОАКТИВНЫХ ГРИБНЫХ СУБСТАНЦИЙ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ С. А. Пичкур, М. В. Лобай, Н. В. Иконникова, Чжан Шофань, Бай Лэй, Ши Жуйсян	230
ОПУХОЛЕВОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ: МЕТА-АНАЛИЗ А. В. Величко, Б. А. Музыченко, Н. А. Манаева, А. В. Филипчик, Д. Б. Нижегородова.....	234
ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И БИОХИМИЯ, БИОФИЗИКА И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ	
АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛИШАЙНИКОВ Е. И. Тарун, М. В. Амбросович, В. П. Курченко	239
ВЛИЯНИЕ ДОКСИЦИКЛИНА НА ПРОЦЕСС ФИБРИЛЛООБРАЗОВАНИЯ МОЛЕКУЛЫ ИНСУЛИНА Е. В. Чайка, Н. В. Богданова	243

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КУРКУМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ А. А. Проскуракова, Н. В. Богданова	246
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ МЕЖДУ БЕЛКОМ ID 7C62 И ПЕРСПЕКТИВНЫМ ЛИГАНДОМ $C_{20}H_{19}NO_7$ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА А. А. Кашаева, А. Р. Гаврильчик, С. Н. Шахаб, Е. А. Дикусар	250
ESTIMATIONS OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MODIFIED THIO-NUCLEOSIDES S. R. Albasri, A. G. Sysa	253
ESTIMATIONS OF CANCER CELLS ACTIVITY USING MODIFIED THIO-NUCLEOSIDES S. R. Albasri, A. G. Sysa	256
КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТОВ А. Д. Стефаненко, А. В. Бакунович	259
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИВИНИЛСПИРТОВОЙ ПЛЁНКИ С ПОЛИАНИЛИНОМ И ОКСИДОМ ТИТАНА В ОТНОШЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КУЛЬТУР Е. Е. Скидан, Н. В. Богданова	262
КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННОГО ХАЛКОНА А. А. Августинович, С. Н. Шахаб, Л. Ф. Подобед	265
МЕХАНИЗМЫ РАБОТЫ ГЛИЦИНА, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ ОТСУТСТВИЕ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ Е. А. Губич, А. Н. Кот, О. Г. Пархимович	268
КВАНТАВА-ХІМІЧНАЕ МАДЭЛЯВАННЕ БЯЛКА 1P5F ХВАРОБЫ ПАРКІНСАНА З НАРЫНГЕНІНАМ М. Стаці, С. Шахаб, М. Махакей, А. Аўгусціновіч	272
АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И СЕНСОРНЫЕ СВОЙСТВА ПИРИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОАЗОБЕНЗОЛА И КУРКУМИНА Е. А. Акишина, Л. Н. Филиппович, Е. А. Дикусар, Н. В. Богданова, Е. Е. Скидан, Ж. В. Игнатович, С. Н. Шахаб	276
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА MODY У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ Д. Н. Велеменчук, Т. В. Савицкая	280
ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ, УФ-СПЕКТР И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЛЕКУЛЫ БАТРАХОТОКСИНА ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ RM6 С. Парт, З. В. Кононович, С. Н. Шахаб, Л. Ф. Подобед	283
ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОГРАНИЧЕНИЯ М. М. Янукович, А. В. Бакунович	288
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АСПЕКТЫ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ М. М. Янукович, А. В. Бакунович	292

INVESTIGATION OF CHARGE TRANSFER INTERACTION BETWEEN TRIMETHOPRIM WITH PICRIC ACID WITH DENSITY FUNCTIONAL THEORY W. Hui, S. Fulei, H. Wentao, M. Atroshko, S. Shahab.....	296
REMOVAL OF TYPICAL ANTIBIOTICS FROM HOSPITALS WASTEWATER: COMMENTS ON AVAILABLE MATERIALS W. Hui, S. Xiaoping, Y. Meng, M. Atroshko, S. Shahab	300
КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЛПРАЗОЛАМА М. А. Горбатенко, С. Н. Шахаб	303
АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА З. В. Кононович, С. Парт, С. Н. Шахаб, Л. Ф. Подобед	306
КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РИБАВИРИНА Д. Ф. Бурло, С. Н. Шахаб	309
АСПАРТАМ КАК ПИЩЕВАЯ ДОБАВКА А. Р. Касьянова , Ю. Д. Лагун , О. Г. Пархимович	313
ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СВФ-ПОЗИТИВНЫХ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ Т. И. Хевук, В. Д. Белобокова, М. Г. Наумович, А. С. Романцова, М. А. Керезь, В. В. Пишако, Т. В. Савицкая, Е. В. Волочник, И. В. Пахомова, М. В. Белевцев	316
ФОРМЫ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ТРАВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В НАТУРАЛЬНОЙ КОСМЕТИКЕ Е. В. Веремко, К. А. Бойко	320
IN SILICO СВОЙСТВА РЕСВЕРАТРОЛА И КУРКУМИНА М. В. Махажей, Н. В. Стати, С. Н. Шахаб, А. А. Августинович, Л. Н. Филиппович	324
ПРИМЕНЕНИЕ НАТУРАЛЬНОГО СЫРЬЯ В МОЮЩИХ СРЕДСТВАХ Т. Г. Третьякова, П. А. Буглак, Н. С. Зыль.....	328
ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯТОРОВ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ИХ МЕТАБОЛИЗМА А. А. Киселёва, А. Д. Жудрик, М. А. Клячёк, В. О. Лемешевский, К. С. Остренко	331
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ МЕЖДУ БЕЛКОМ ID 6VPZ И ПЕРСПЕКТИВНЫМ ЛИГАНДОМ $C_{31}H_{32}N_4O_6$ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-1 А. А. Кашаева, С. Н. Шахаб, Е. А. Дикусар	334
ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНА НА ФУНКЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ Л. С.Кучкарова, И. И.Каримова, С. В.Петренко, Ю. В.Жильцова, Н. А.Эргашев, Х. Ю. Каюмов, С. Х. Бердиёрова, Ж. С. Абдурахмонов, Ш. А.Тохирова	338
ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКОТОКСИНОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ И. В. Шарамаков, В. О. Лемешевский, Е. В. Андриевская, Л. Л. Бельшева, Е. И. Полянских	342

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КЫСТ-АЛЬ-ХИНДИ С. А. Барута, Н. В. Богданова	346
СРАВНЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ И НАТУРАЛЬНЫХ ВИТАМИНОВ НА ПРИМЕРЕ В1, В2 И В12 С. А. Барута, А. В. Лукашенок, С. Н. Чигирь.....	349
ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРНО-ВРЕМЕННОГО РЕЖИМА ГИДРОЛИЗА СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ МОЛОКА НА ИХ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ Е. И. Тарун, Я. А. Самаркина, Т. Н. Головач	353
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К УПОТРЕБЛЕНИЮ КОФЕИН-СОДЕРЖАЩИХ ПРОДУКТОВ СПОРТСМЕНАМИ И. В. Акушко, П. М. Морозик, М. Д. Амелянович, И. И. Саванович	357
АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ НА ЭФФЕКТЫ АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА Я. П. Сабынич, П. М. Морозик	360
СИНТЕЗ И ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ БОР-НИТРИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ А. В. Богданова, С. В. Корень, Е. Г. Фомина, Т. А. Кулагова	364
ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КОЖУ ЦИНКА И ЕГО ОКСИДА /В СОСТАВЕ КОСМЕТИЧЕСКОЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОДУКЦИИ Е. А. Федулова, М. А. Кашинская, В. Д. Серченя, С. Н. Чигирь.....	367
СОРБЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОЛЕКУЛ ИММУНОГЛОБУЛИНОВОГО ТИПА ФОЛДИНГА НА ПОВЕРХНОСТИ НАНОПЛЕНОК СЕРЕБРА, ПОКРЫТЫХ ПОЛИ-L-ЛИЗИНОМ В. Д. Азаренко, В. Г. Дубатовка, Я. И. Мельникова.....	370
ВЛИЯНИЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТА ПОЛИДИАЛЛИЛДИМЕТИЛАММОНИЯ ХЛОРИДА НА СОРБЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ МОЛЕКУЛ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ НА ПОВЕРХНОСТИ НАНОПЛЕНОК СЕРЕБРА В. Г. Дубатовка, В. Д. Азаренко, Я. И. Мельникова.....	375
ВЛИЯНИЕ ОРГАНОМИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА И ЦИНКА С ХРОМОМ НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К. В. Озем, Е. Е. Тарасова	378
MITOCHONDRIAL DNA VARIANT M.4344T>C IN τ -RNAGLN CAUSES DEVELOPMENTAL DELAY Jianxin Lyu, Chen Xiandan, A. Sysa.....	382
КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2,4-ДИ-ТЕРТ-БУТИЛ-6-МОРФОЛИНОФЕНОЛА ПРОТИВ ВИЧ ПЕРВОГО ТИПА А. А. Рудак, С. Шахаб.....	386
ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОРАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОРФИРИНОВ С ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ СОПОЛИМЕРОМ НА ОСНОВЕ ДЕКСТРАНА И ПОЛИ(Н-ИЗОПРОПИЛАКРИЛАМИДА) И. В. Коблов, В. Каскех, И. Е. Кравченко, Т. Е. Зорина, Н. В. Куцевол, В. П. Зорин	390
КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ 4-ФОРМИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ (3 AS,6R,7S,7AR)-2-МЕТИЛ-1- ОКСО-1,2,3,6,7,7A-ГЕКСАГИДРО-3A,6-ЭПОКСИИЗОИНДОЛ-7-КАРБОКСИЛАТА М. А. Атрошко, Е. Н. Степанова, З. В. Кононович, С. Парт, С. Н. Шахаб	394

ТРОФИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ В ОЗЕРНОЙ ЭКОСИСТЕМЕ. KDD-ПОДХОД Н. С. Минаев, Н. И. Нуриева, Б. В. Адамович, А. Б. Медвинский.....	397
ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ АДЬЮВАНТНОГО НАЗНАЧЕНИЯ Е. Ю. Романика, М. А. Винтер, А. И. Зинченко	401
КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ 5-ФОРМИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ (3 AS,6R,7S,7AR)-2-МЕТИЛ-1-ОКСО-1,2,3,6,7,7А-ГЕКСАГИДРО-3А,6-ЭПОКСИИЗОИНДОЛ-7- КАРБОКСИЛАТА М. А. Атрошко, Е. А. Дикусар, Л. Ф. Подобед, Е. П. Борсток, С. Н. Шахаб.....	404
КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТАМИ РАСТИТЕЛЬНОЙ ПРИРОДЫ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ С. Н. Далимова, Д. Д. Тухтаев, Г. Б. Умарова, Ш. Н. Кузиев, Г. М. Мухамаджанова, С. Х. Хамроев, А. Г. Сыса, А. В. Алексейчик	407
СИНТЕЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-БРОМНЕЛАРАБИНА Е. И. Квасюк, М. А. Ханчевский, Т. Н. Жуковец, А. Г. Сыса.....	411

Научное издание

**«САХАРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2024 ГОДА:
ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ XXI ВЕКА**

**SAKHAROV READINGS 2024:
ENVIRONMENTAL PROBLEMS
OF THE XXI CENTURY**

Материалы 24-й Международной научной конференции

23–24 мая 2024 г.

г. Минск, Республика Беларусь

В двух частях
Часть 1

В авторской редакции

Компьютерная верстка М. Ю. Мошкова

Дизайн обложки: иллюстрация «Астролог» из второго тома трактата Роберта Флудда
«О космическом двуединстве» (Франкфурт, 1619 год)

Подписано в печать 06.05.24. Формат 60х84 1/8.
Гарнитура Times. Усл. печ. л. 49,9. Тираж 50 экз. Заказ 177.

Республиканское унитарное предприятие
«Информационно-вычислительный центр
Министерства финансов Республики Беларусь».
Свидетельства о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№1/161 от 27.01.2014, №2/41 от 29.01.2014.
ул. Кальварийская, 17, 220004, г. Минск