

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Молодежное научное общество

Кафедра общей и клинической биохимии № 2

Кафедра химии подготовительного факультета по обучению иностранных граждан



РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



МНО

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ, ХИМИЯ И МЕДИЦИНА

*Материалы IV внутривузовской межкафедральной
научно-практической конференции
студентов и молодых ученых*

**Ростов-на-Дону
01 июня 2020**

УДК 577.1 (063)
ББК 28.070
М - 75

Молекулярная биология, химия и медицина: материалы IV внутривузовской межкафедральной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 01 июня 2020 г. / отв. ред. Т.А. Шустановой; ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2020. – 30 с.

В сборнике представлены результаты информационно-аналитической и научной работы по фундаментальным и прикладным исследованиям в области молекулярной биологии, химии и медицины, перспективным методам генодиагностики и генотерапии, используемым в современных клинических лабораториях.

Члены организационного комитета конференции:

Добаева Н.М. – к.х.н., доцент, зав. каф. общей и клинической биохимии №2
Шустанова Т.А. – к.б.н., доцент каф. общей и клинической биохимии № 2
Грекова Г.А. – к.б.н., доцент, зав. каф. химии подготовительного факультета по обучению иностранных граждан

Редакционная коллегия:

Шустанова Т.А. – ответственный редактор
Редакторы: Добаева Н.М., Грекова Г.А.

Статьи опубликованы в авторской редакции

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ADA В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КОШЕК

Пономарева В.Ф., Миронова Е.Р., Вакуленко М.Ю.

*Академия биологии и биотехнологии ЮФУ, кафедра биологии и общей патологии ДГТУ, кафедра общей и клинической биохимии №2 РостГМУ
МЗ России, Ростов-на-Дону*

Аннотация: в статье исследуется активность гена ADA в тканях опухолей молочной железы у кошек. Ген ADA кодирует аденозиндезаминазу - ключевой фермент пуринового обмена [1-5]. В результате диагностики экспрессии данного гена возможно выявление возникновения онкологического процесса в молочных железах у кошек.

Рак молочной железы – это один из самых распространенных онкологических проблем как в человеческой популяции, так и в популяции домашних животных. По данным статистики, рак груди у женщин стоит на 2-ом месте после рака лёгких, а в кошачьей популяции рак молочной железы занимает ведущую позицию вместе с раком кожи. Так как кошки живут рядом с человеком, они подвергаются сходным канцерогенным факторам. В связи с этим изучение экспрессии генов кодирующих аденозиндезаминазу может являться показателем возникновения онкологического процесса как в клетках молочных желез кошек, так и в случае рака груди у женщин.

Цель исследования. Выявить взаимосвязь активности гена ADA с развитием рака молочной железы.

Материалы и методы. Выделение РНК и проведение реакции обратной транскрипции из ткани опухолей проводили с помощью реагентов Евроген на базе лаборатории генетики академии биологии и биотехнологии ЮФУ. Образцы кДНК нормировали по контрольному гену B2M, т.к. он экспрессируется практически во всех тканях и клетках на относительно постоянном уровне на всех стадиях жизненного цикла организма. Статистический анализ данных по уровню экспрессии генов проводили методом 2- $\Delta\Delta C_t$. Данный метод показывает кратность изменений уровня экспрессии гена в сравниваемых образцах. $\Delta\Delta C_t$ и ΔC_t рассчитывали согласно Livak и Schmittgen. Все значения экспрессии генов (ΔC_t) в группах образцов сравнивали между собой как две выборки. Для определения взаимосвязи изучаемых показателей использовали линейную корреляцию Пирсона (r). Результаты исследования представлены в таблице 1 и 2.

По данным литературы аденозиндезаминаза осуществляет гидролитическое дезаминирование аденозина до иозина, и в быстро пролиферирующих тканях, например, в лимфоцитах и клетках кишечника, активность данного фермента обычно возрастает [1]. Для подтверждения правильности сделанных выводов было проведено попарное сравнение средних показателей ΔC_t с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Таблица 1 - Показатели ΔCt для ADA в группах опухолей инвазивной неспецифической карциномы и фиброаденоматозной гиперплазии и контрольной группе

| Исследуемые группы АДА | Контрольная группа n=10 | Инвазивная неспецифическая карцинома, n=26 | Фиброэпителиальная гиперплазия, n=4 |
|------------------------|----------------------------|--|-------------------------------------|
| Ct (M±m) | 0.4±0.07 | 5.57±0.31 | 7.44±0.59 |

Таблица 2 - Показатели уровня экспрессии ADA в тканях опухолей инвазивной неспецифической карциномы, в тканях фиброэпителиальной гиперплазии и контрольной группе

| Исследуемые группы | Ct | n | U-критерий Манна-Уитни (p) |
|---|------|-----|----------------------------|
| Группа инвазивной неспецифической карциномы | 5.17 | 36 | P < 0,001 |
| Группа фиброэпителиальной гиперплазии | 7.04 | 131 | P < 0,001 |

Результаты. Получены данные, которые подтверждают, что ткани опухолей инвазивной неспецифической карциномы и ткани фиброэпителиальной гиперплазии статистически значимо отличаются от контрольной группы по уровню экспрессии ADA ($p < 0,001$).

Выводы. Итоги проведенного исследования, подтверждают участие гена ADA в патогенезе онкологических заболеваний, а именно в процессе неконтролируемого клеточного роста.

Список литературы

1. Keegan LP, Gallo A, O'Connell MA. The many roles of an RNA editor. Nat Rev Genet. 2001;2:869–78.
2. Chen L, Li Y, Lin CH, Chan THM, Chow RKK, Song Y, Liu M, Yuan YF, Fu L, Kong KL, Qi L, Li Y, Guan XY. Recoding RNA editing of AZIN1 predisposes to hepatocellular carcinoma. Nat Med. 2013; 19:209–16
3. Sagredo, E. A., Blanco, A., Sagredo, A. I., Pérez, P., Sepúlveda-Hermosilla, G., Morales, F. Armisen, R. ADAR1-mediated RNA-editing of 3'UTRs in breast cancer. Biological Research, (2018). 51(1).

4. Francine B. De Abreu W., Wells A., Tsongalis G. J. The Emerging Role of the Molecular Diagnostics Laboratory in Breast Cancer Personalized Medicine // The American Journal of Pathology.-2015.- Vol. 183, Issue 4.-P.1075-1083
5. Penning L.C., Vrieling H.E., Brinkhof B. A validation of 10 feline reference genes for gene expression measurements in snap-frozen tissues // Veterinary Immunology and Immunopathology.-2007.-Vol. 120.-P.212–222

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ GPCR – G СИГНАЛИЗАЦИИ В ОНКОГЕНЕЗЕ

Великая Е.В., Великая В.А., Шустанова Т.А.

кафедра общей и клинической биохимии №2

Ростовский государственный медицинский университет МЗ России,

Ростов-на-Дону, e-mail: velikaya.2021@list.ru

Ключевые слова: GPCRs (G-protein-coupled-receptors), RGS (Regulators of G-protein signaling), GAPs (GTPase Activating Proteins), RGS-box, онкогенез

В настоящее время в мире отмечается перманентное увеличение числа онкобольных, что побуждает исследование молекулярно-генетических механизмов онкогенеза и поиск новых лекарств [1-3]. Большой научный интерес представляет изучение нарушений GPCR–G белковой сигнализации в клетке. Известно, что G-белок, получая сигнал от рецептора, меняет свою конформацию, в результате чего α -субъединица теряет сродство к ГДФ, меняя его на ГТФ, и отсоединяется от димера $\beta\gamma$.

Методами секвенирования ДНК обнаружены мутации в некоторых G- α субъединицах при раке. Эти мутации вызывают нарушение активности гуанозинтрифосфатазы (GTPase), что является причиной канцерогенеза. Компоненты GPCR – G белковой сигнализации часто мутируют, например, при ювенальной меланоме опухоль содержит активные мутации в одном из двух гомологичных G-белков: Gaq (закодирована GNAQ) и Gal1 (закодирована GNA11). Исключение – белок Gal3 в некоторых типах лимфомы, который содержит неактивные мутации, играющие супрессорную роль вместо канцерогенной. Активирующие мутации также были описаны в G β 1 (GBN1) и G β 2 (GBN2) субъединицах при различных лейкозах, приводящие к диссоциации связанных G- $\beta\gamma$ субъединиц при канцерогенезе [4].

RGS (Regulators of G-protein signaling) – белки - регуляторы, первоначально обнаруженные в дрожжах *Saccharomyces cerevisiae*, проявляют активность путем взаимодействия с Ga – субъединицами. Механизм, посредством которого RGS ингибируют сигнализацию G-белка – стабилизация переходного состояния гидролиза ГТФ Ga-субъединицы, в результате чего происходит повышение её внутренней активности и

ускорение деактивации. Таким образом, RGS белки работают в качестве ускорителей ГТФазы – GAPs (GTPase Activating Proteins). Первое доказательство их вовлеченности в канцерогенез пришло от известных свойств онкогенных Gg-белковых мутантов: две наиболее распространённые мутации белка Gaq в ювенальной меланоме влияют на остатки Gln²⁰⁹ и Arg¹⁸³ так, что в результате образуются белки с аналогичными дефектами в активности ГТФазы. Их различие в том, что ГТФазная активность вторых может быть ускорена RGS белками, в то время как первые невосприимчивы к RGS GAPs. В клетках мутанты GaqGln²⁰⁹ способны стимулировать митогенетическую сигнализацию и онкогенез. В опухолях, возникающих естественным путем, они обнаруживаются чаще, чем мутанты Gaq Arg¹⁸³, что указывает на их необходимость для роста клеток. В то же время пациенты с синдромом Стерджа-Вебера имеют Arg¹⁸³ мутации в Gaq без образования опухоли. То есть потеря RGS GAP-опосредованной регуляции в Gaq Gln²⁰⁹ может быть решающей для онкотрансформации. Дальнейшее изучение RGS белков не дало однозначных результатов, так как RGS имеют и другие GAPs-независимые функции. Так ингибирование опухолевого ксенотрансплантата у мышей опосредовано белком RGS4, который может реверсировать мутацию, специфически подавляя GAP активность. Инактивация белка RGS17 при некоторых видах рака приводит к усилению сигнализации G-белка, способствуя росту раковых клеток. Белок RGS6 может работать как супрессор, даже после специфического удаления GAP активности. Домен, обеспечивающий опосредованное связывание GAP с Ga субъединицей, называется RGS-box. Он является главным посредником при передаче сигнала в клетку. Рак-ассоциированные мутации проанализированы на 20 белках RGS-семейств: A/RZ, B/R4, C/R7, D/R12. Установлено, что все эти RGS-белки работают как GAPs, обладая во многом сходной высококонсервативной третичной структурой RGS-доменов для связывания с Ga субъединицей. Экспериментально получены все известные мутации в домене RGS-box, описанные в раковом геномном атласе. Мутации в соответствующем гене, локализованные вне домена RGS, исключены из анализа. Показано, что частота мутаций на 1 аминокислоту в RGS-box схожа для большинства исследованных RGS-белков. Общее число мутаций в RGS-box составило 475, охватывая 90% домена. Мутации в RGS-box идентифицированы для каждого отдельного RGS белка в диапазоне от 4 (в RGS14) до 68 (в RGS12). RGS-box мутации обнаружены в 22 типах рака, классифицированных по органу происхождения, от 1 мутации в медуллобластоме до десятков мутаций в раке лёгких и меланоме [5].

Таким образом, GPCR – G сигнализация является одним из наиболее уязвимых и подверженных мутациям мест. С практической точки зрения это может быть использовано для устранения дефектов на генетическом уровне и предотвращения онкогенетической трансформации и возникновения рака.

Цель исследования: анализ структуры смертности от онкозаболеваний в г. Ростове-на-Дону за 2019 г. по данным бюро судебно-медицинской экспертизы ГБУ РО БСМЭ.

Материалы и методы: были рассмотрены акты судебно-медицинского исследования трупов, имеющих отношение к умершим от злокачественных новообразований (ЗНО). Выборка исследования составила 1073 человек (из 7757 трупов, всего вскрытых в 2019 г). Данные сортировались по возрастам, полу, локализации ЗНО. Исследование проводилось в архиве БСМЭ в три этапа: сбор данных, их обработка, выводы. Распределение по возрасту произошло на 9 групп в следующих диапазонах: 7-19, 20-29, 30-39 лет и т.д. По локализации ЗНО разделены по системам органов: ЖКТ, ЦНС, дыхательная, выделительная, половая, органы чувств, ОДС, ЖВС, кровь, лимфатическая. Сбор информации происходил вручную, его особенность в непосредственной работе с достоверными данными. Статистическая обработка данных происходила при помощи Excel. Результаты представлены в процентном соотношении.

Результаты исследования: увеличение числа умерших от ЗНО происходит одновременно с ростом их возрастов: у группы 20-29 лет число умерших составило 0,09%, у 30-39 - 2,14%, у 40-49 – 5,13%, у 50-59 – 13,9%, у 60-69 – 25,44%. Максимальное число умерших достигается в 70-79 лет (25,63%), после чего смертность быстро идёт на спад (23,02% в 80-89 и 4,1% в 90-100) по той причине, что эти возраста переступают порог средней продолжительности жизни. Стоит отметить 1-ю группу (0,56%), состоящую, в основном, из детей 7-10 лет. Разница между женщинами (49,67%) и мужчинами (50,33%) незначительна. При распределении ЗНО по их локализации, выяснилось, что наиболее подверженным к возникновению опухолей является ЖКТ – 33,3% от всего организма, причём из 100% этой системы 36,8% относится к печени. Вкупе с поджелудочной железой (18,3%), большие пищеварительные железы составляют 55,1% и, таким образом, представляют главный очаг ЗНО. Также в ЖКТ выделяется кишечник - 25% (из-за толстой кишки - 84,52% от всего кишечника) и желудок - 11,2%. Стоит отметить опухоли языка (2,03%): большинство из них высокодифференцированы (G1) и лишь 37,5% из них дали метастазы. В дыхательной системе сильнее всего страдают лёгкие (79,58% опухолей лёгких метастазировали), процент ЗНО глотки и гортани мал - 5,32% от всей системы. Затем лидирует половая система - 15,2% (из-за молочной железы - 46,1% от половой системы). Процент опухолей без первично выявленного очага - 6,2%. К ЦНС относится 4,56%. В выделительной системе (4,3%) нет выраженных органов, расположенных к онкогенезу: в почках и мочевом пузыре опухоли возникали почти одинаково часто, однако мочевой пузырь давал метастазы на 3,42% больше, нежели почки вместе взятые. В лимфатической системе (2,1%) преобладает лимфома Неходжкина - 56% от лимфатической системы. Органы чувств формируют 2,03% (из-за рака кожи). Рак крови - лейкоз - составляет 1,3%. ОДС и ЖВС составляют менее 1%.

Выводы: Наиболее подвержены возникновению ЗНО оказались люди пожилого возраста, что подтверждает мутационную теорию канцерогенеза. Поражение ЖКТ занимает лидирующие позиции, вероятно, в результате особенностей пищевого поведения, а количество ЗНО лёгких говорит о

неудовлетворительной экологической обстановке и большой доле курильщиков среди жителей города.

Список литературы

1. Чойнзонов Е.Л., Белевич Ю.В., Чижевская С.Ю. Современные методы лечения больных раком гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2016. №3. С. 91-96.
2. Рябчиков Д.А., Чепелова Н.К., Воротников И.К., Денчик Д.А. Современные методы лечения рака молочной железы у пожилых. Российский биотерапевтический журнал. 2017. №16. С. 24-31.
3. Антипина Е.О., Гресь Я.С., Зиматкина Т.И. К вопросу повышения эффективности первичной и вторичной профилактики рака кожи у населения республики Беларусь. Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов межвузовской научно-практической интернет-конференции. 2018. С.14-20.
4. DiGiacomo V., Maziarz M., Luebbbers A. Probing the mutational landscape of regulators of G-protein signaling in cancer // Science. Biochemistry. 2020. No 13(617). P. 1–17.
5. Михаленко Е.П., Щаюк А.Н., Кильчевский А.В. Сигнальные пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток // Молекулярная и прикладная генетика. 2019. Т. 26. С. 145-157.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Ветрова Е.В., Ветрова Н.В., Лосева Т.Д., Денисенко О.В., Топилина В.С.

*Кафедра общей и клинической биохимии № 1 РостГМУ МЗ России,
центр генетики и репродуктивной генетики «Генетико», Москва,
кафедра химии подготовительного факультета по обучению
иностранных граждан РостГМУ МЗ России, Ростов-на-Дону,
friends_81@mail.ru*

Аннотация: в статье рассматриваются биохимические и генетические маркеры митохондриальных болезней.

Митохондриальные болезни (МБ) – большая гетерогенная группа заболеваний, возникающих в результате дисфункции дыхательной цепи митохондрий. Митохондриальная ДНК (МтДНК) человека представляет собой кольцевую молекулу, в которой расположены 37 генов, 13 из них кодируют субъединицы четырех из пяти комплексов дыхательной цепи. Остальные субъединицы 5 комплексов кодируют 77 генов ядерной ДНК [1].

МБ могут вызываться мутациями, как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК (мтДНК). Для МБ, обусловленных мутациями мтДНК, характерен феномен гетероплазии. Процентный уровень мтДНК варьирует в различных органах и тканях, что обуславливает вариабельность клинической картины МБ [2].

Диагностика МБ основывается на клинических признаках, биохимических, инструментальных и генетических методах исследования. Феномен гетероплазии создает значительные трудности в диагностике МБ, ввиду выраженного клинического полиморфизма, большого количества стертых и атипичных форм заболевания, а также возможных отрицательных результатов анализа мтДНК, выделенной из лимфоцитов. При отсутствии выявляемых мутаций в лимфоцитах рекомендуют биопсию мышцы, т.к. скелетная мышца является более надежным источником мтДНК (отсутствие клеточных делений в мышце способствует «удержанию» митохондрий, содержащих мутантную мтДНК). В образцах мышечных биоптатов проводят исследование активности комплексов дыхательной цепи методом флюориметрии и анализ мтДНК [4]. Однако такие исследования доступны только в специализированных научных лабораториях и не всегда доступны в клинической практике.

Поэтому крайне важными для диагностики МБ становятся биохимические методы. Биоматериалом для этих исследований может быть слюна, кровь, моча или спинномозговая жидкость. Нарушение работы митохондрий сопровождается дефицитом системы окислительного фосфорилирования, что приводит к разнообразным метаболическим сдвигам, возникающим вторично. Определение лактата, пирувата, аминокислот, органических кислот, карнитинов являются традиционными методиками диагностики МБ [3].

Лактат является основным побочным продуктом анаэробного гликолиза, который становится основным способ синтеза АТФ при нарушении нормального функционирования митохондрий. Значительно повышенный уровень лактата в плазме (> 3 ммоль/л) свидетельствует о наличии митохондриальной дисфункции, однако для дифференциальной диагностики первичных (генетических) и вторичных (сопровождающих метаболические и другие хронические заболевания) МБ этот показатель нельзя использовать.

Пируват – промежуточный метаболит, играет важную роль в связи метаболизма аминокислот и углеводов в цикле трикарбоновых кислот, β -окислении жирных кислот и комплексе дыхательной цепи митохондрий. Определение пирувата без определения содержания лактата имеет ограниченную клиническую значимость.

Соотношение лактат/пируват – является наиболее надежным маркером дифференциальной диагностики нарушений дыхательной цепи и нарушений метаболизма пирувата. Соотношение более 20 наблюдается при многих нарушениях дыхательной цепи (МБ). Соотношение лактат/пируват менее 10 – при дефиците комплекса пируват-дегидрогеназы.

Количественный анализ аминокислот методом tandemной масс-спектрометрии. Нарушение работы дыхательной цепи приводит к повышению уровня ряда аминокислот, чаще всего это аланин, глицин, пролин и треонин.

Органические кислоты в моче методом газовой хроматографии. Было показано, при МБ отмечается повышение уровня малата и фумарата.

Карнитин служит переносчиком для свободных жирных кислот и ключевым акцептором потенциально токсичных сложных эфиров кофермента А. Количественная оценка общего и свободного уровней карнитина в крови, наряду с анализом профиля ацилкарнитинов, позволяет выявить первичные или вторичные дефекты окисления жирных кислот. Это тестирование обычно рекомендуется из-за связи вторичного нарушения окисления жирных кислот у пациентов с МБ.

В последние годы было установлено, что сывороточный fibroblast growth factor-21 (FGF-21) и сывороточный growth and differentiation factor-15 (GDF-15) – новые диагностические маркеры МБ. Было показано, что эти факторы являются более специфичными для митохондриальных нарушений, вызванных дефектами трансляции и поддержания мтДНК, в отличие от нарушений, вызванных нарушением дыхательных комплексов или факторов сборки [6].

Нужно понимать, что для диагностики МБ специфичность вышеперечисленных маркеров невысока, так как они могут повышаться при хронических болезнях, сопровождающихся вторичными митохондриальными дисфункциями. Поэтому оптимально учитывать изменения вышеперечисленных показателей в комплексе с клиническими признаками и результатами ДНК-анализа.

Список литературы

1. Бочков Н.П., Гинтер Е.К., Пузырев В.П. Наследственные болезни: национальное руководство. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2012. С. 499-510.
2. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М.: «Фохат», 2005. 81 с.
3. Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. №4. С.11-21.
4. Сухоруков В.С., Нарциссов Р.П., Петричук С.В. и др. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях // Арх. Патол. 2000. № 62:2. С. 19-21.
5. Цыганкова П.Г., Иткис Ю.С., Крылова Т.Д., Захарова Е.Ю. Эффективность новых плазменных биомаркеров FGF-21 и GDF-15 в дифференциальной диагностике митохондриальных заболеваний // Медицинская генетика. 2018. №17(5). С.13-18.
6. Северин Е.С. Биохимия. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2004. 784 с.

ОТРАВЛЕНИЯ НЕЙРОТОКСИНАМИ И ИХ БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Мирошникова А.В., Шустанова Т.А.

кафедра общей и клинической биохимии №2

*Ростовский государственный медицинский университет МЗ России,
Ростов-на-Дону*

Ключевые слова: *нейротоксины, биохимическая диагностика, отравления*

Яды и токсические соединения окружают нас в повседневной жизни, и можно утверждать, что ядовита вся среда обитания человека. Речь не только о плохой экологии, выбросах промышленных предприятий, но даже медикаменты, которые должны укреплять здоровье, являются ядовитыми веществами, если превысить терапевтическую дозу. Биохимическая экспертиза при воздействии токсических веществ имеет важное значение в современном мире при расследовании преднамеренных и случайных отравлений, при оценке тяжести последствия различных техногенных катастроф и инцидентов, при установлении причины смерти.

Целью нашей работы является изучение биохимических изменений в организме при отравлениях токсическими веществами различной этиологии, а также применение данных изменений при лабораторной диагностике.

По характеру воздействия на тело человека отравляющие вещества разделяют на общетоксические, канцерогенные, сенсibiliзирующие, аллергенные, раздражающие, мутагенные. В практике судебно-медицинской экспертизы токсические вещества систематизируют основываясь на клинiко-морфологическом принципе: едкие яды, кровяные яды, деструктивные яды, функциональные яды. Кроме того, выделяют классификацию по воздействию на органы или их системы: нейротоксины, гепатотоксины, нефротоксины, гемотоксины, дерматоксины, пульмотоксины [1, 2].

Наибольший научный интерес представляет исследование биохимического действия нейротоксических веществ, поскольку порог чувствительности нервной ткани существенно ниже, чем у других органов и систем, а в основе интоксикации этими ядами лежит поражение именно нервной системы, которая играет важнейшую роль в регуляции функций всего организма. Поражения этими токсикантами характеризуются большим числом смертельных исходов или тяжело пораженных больных. Среди отравляющих и высоко токсичных веществ, относящихся к числу нейротоксикантов, можно выделить две основные группы: психодислептического и нервно-паралитического действия. Психодислептическим можно назвать токсическое действие химических веществ, сопровождающееся нарушением процессов восприятия, эмоций, памяти, обучения, мышления и формированием состояния, характеризующегося неадекватными поведенческими реакциями личности на внешние раздражители. Среди таких соединений выделяют следующие

группы: производные триптамина, производные фенилалкиламинов, пиперидилгликоляты, производные фенилпиперидина и бензимидазола.

Действие всех нервно-паралитических отравляющих веществ основано на нарушении функций нейротрансмиттеров, передающих мышцам команды сокращаться и не позволяющих им расслабляться. Первыми симптомами являются ощущение сжатия в груди и сужение зрачков. Затем человеку становится трудно дышать, и он испытывает тошноту. Вскоре начинаются непроизвольные мочеиспускание и дефекация, желудочно-кишечные боли и рвота. За этим следуют судорожные сокращения мышц, в итоге человек впадает в коматозное состояние и задыхается.

К числу токсикантов нервно-паралитического действия можно отнести: фосфорорганические соединения (ФОС) (производные карбаминовой кислоты (пропуксор, альдикарб), бициклофосфаты (бутилбициклофосфат, изопропилбициклофосфат); производные гидразина (гидразин, диметилгидразин), сложные гетероциклические соединения (те тродотоксин, сакситоксин); инсектициды: хлорофос, дихлофос; лекарственные препараты) [3]. Причиной отравлений ФОС и производными карбаминовой кислоты является ингибирование холинэстеразы. Клиника отравления обусловлена неконтролируемым синтезом ацетилхолина и связанным с этим холиномиметическим эффектом, влекущий за собой бронхоспазм и даже остановку дыхания [4].

Суть действия бициклофосфатов заключается во влиянии на Cl^- -канал, в результате чего конформация ионофорного протеина изменяется и канал блокируется. При этом активация ГАМК-Re γ -аминомасляной кислотой оказывается недостаточной для открытия канала и усиления трансмембранного тока ионов Cl^- . Невозможность проникновения ионов хлора через мембрану снижает деполяризацию мембраны нейронов и, соответственно, ведет к понижению порога чувствительности к возбуждениям. У человека отмечается напряженность различных групп мышц, что может привести к приступу судорог.

Механизм действия производных гидразина состоит в снижении пиридоксальфосфата (кофактор ферментов, участвующих в метаболизме ГАМК) и МАО (разрушает катехоламины) в тканях мозга. В результате чего наблюдается снижение содержания ГАМК и увеличение количества адреналина и норадреналина. Всё это приводит к подавлению тормозных процессов в ЦНС, сопровождающемуся чувством страха, бессонницей, удушьем, потерей сознания, клоническими и тоническими судорогами и даже развитием комы на фоне нарушений сердечной деятельности.

Механизм действия сложных гетероциклических соединений обусловлен тем, что размер их гуанидиновой группы близок к диаметру гидратированного иона натрия, и входя в устье натриевого канала они блокируют его, препятствуя прохождению потенциала действия через аксон, что нарушает проведение импульса в возбудимых тканях, и, как следствие, наблюдаются слабость, затруднённая речь, паралич дыхательных мышц и конечностей.

Лабораторная токсикологическая диагностика отравлений имеет два основных направления: специфические и неспецифические биохимические исследования. Неспецифическая используется для определения степени тяжести токсического поражения функции различных органов и систем, но не помогает определить вид вызвавшего его токсического вещества. Тогда как специфическая направлена на непосредственное обнаружение ядов в биологических средах или определение характерных биохимических изменений в жидкостях организма, вызванных определёнными веществами. В частности, на химическую диагностику при отравлении ФОС и карбаматами необходимо взять не только материал для выявления самого яда, но и кровь для определения активности фермента холинэстеразы [4, 5].

Таким образом, установлено, многие нейротоксины настолько опасны, что способны за короткий промежуток времени привести к ужасным последствиям и даже летальному исходу. Поэтому своевременная биохимическая лабораторная диагностика при отравлениях нейротоксинами позволяет быстро определить вещество, вызвавшие патологические изменения в организме, так и подобрать правильный антидот и вылечить человека.

Список литературы

1. Gupta P.K. Fundamentals of Toxicology. Academic Press. 2016. P. 19-21.
2. Основы токсикологии: учебное пособие / Кукин П., Пономарев Н., Таранцева К. — Инфра-М. 2016. С 18-25.
3. Гребенюк А.Н. Токсикология и медицинская защита. Учебник. Фолиант Изд. ООО. 2018. С. 226-230.
4. Лужников Е.А. Медицинская токсикология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2014. С. 130-134, 612-626.
5. Судебно-медицинская экспертиза при отравлениях: учеб. пособие / Сост.: А.А. Халиков, Ю.А. Большаков, Р.Б. Чернова, А.Р. Назмиева. — Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. — С. 52-53.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ НЕЙРОТОКСИНАМИ И ЛЕЧЕНИЕ АНТИДОТАМИ

Мусаэлян Р.Р., Шустанова Т.А.

*кафедра общей и клинической биохимии №2
Ростовский государственный медицинский университет МЗ России,
Ростов-на-Дону*

Ключевые слова: антидоты, нейротоксины, биохимическая диагностика

Биохимическая экспертиза при воздействии токсических веществ имеет

важное значение в современном мире при расследовании преднамеренных и случайных отравлений, при оценке тяжести последствия различных техногенных катастроф и инцидентов, при установлении причины смерти.

Целью нашей работы является изучение биохимических изменений в организме при отравлениях токсическими веществами различной этиологии, а также лабораторная диагностика и лечение при интоксикациях ядами.

По характеру воздействия на тело человека отравляющие вещества разделяют на общетоксические, канцерогенные, сенсибилизирующие, аллергенные, раздражающие, мутагенные. В практике судебно-медицинской экспертизы токсические вещества систематизируют основываясь на клинимоρφологическом принципе: едкие яды, кровяные яды, деструктивные яды, функциональные яды. Кроме того, выделяют классификацию по воздействию на органы или их системы: нейротоксины, гепатотоксины, нефротоксины, гемотоксины, дерматоксины, пульмотоксины [1, 2].

Наибольший научный интерес представляет исследование биохимического действия нейротоксических веществ, поскольку порог чувствительности нервной ткани существенно ниже, чем у других органов и систем, а в основе интоксикации этими ядами лежит поражение именно нервной системы, которая играет важнейшую роль в регуляции функций всего организма. Поражения этими токсикантами характеризуются большим числом смертельных исходов или тяжело пораженных больных. Среди отравляющих и высоко токсичных веществ, относящихся к числу нейротоксикантов, можно выделить две основные группы: психодислептического и нервно-паралитического действия. Психодислептическим можно назвать токсическое действие химических веществ, сопровождающееся нарушением процессов восприятия, эмоций, памяти, обучения, мышления и формированием состояния, характеризующегося неадекватными поведенческими реакциями личности на внешние раздражители. Среди таких соединений выделяют следующие группы: производные триптамина, производные фенилалкиламинов, пиперидилгликоляты, производные фенилпиперидина и бензимидазола.

Действие всех нервно-паралитических отравляющих веществ основано на нарушении функций нейротрансмиттеров, передающих мышцам команды сокращаться и не позволяющих им расслабляться. Первыми симптомами являются ощущение сжатия в груди и сужение зрачков. Затем человеку становится трудно дышать, и он испытывает тошноту. Вскоре начинаются непроизвольные мочеиспускание и дефекация, желудочно-кишечные боли и рвота. За этим следуют судорожные сокращения мышц, в итоге человек впадает в коматозное состояние и задыхается.

К числу токсикантов нервно-паралитического действия можно отнести: фосфорорганические соединения (ФОС) (производные карбаминовой кислоты (пропуксор, альдикарб), бициклофосфа

ты (бутилбициклофосфат, изопропилбициклофосфат); производные гидразина (гидразин, диметилгидразин), сложные гетероциклические соединения (тебродотоксин, сакситоксин); инсектициды: хлорофос, дихлофос; лекарственные препараты) [3].

Причиной отравлений ФОС и производными карбаминовой кислоты является ингибирование холинэстеразы. Клиника отравления обусловлена неконтролируемым синтезом ацетилхолина и связанным с этим холиномиметическим эффектом, влекущий за собой бронхоспазм и даже остановку дыхания [4].

Суть действия бициклофосфатов заключается во влиянии на Cl^- -канал, в результате чего конформация ионофорного протеина изменяется и канал блокируется. При этом активация ГАМК-Re γ -аминомасляной кислотой оказывается недостаточной для открытия канала и усиления трансмембранного тока ионов Cl^- . Невозможность проникновения ионов хлора через мембрану снижает деполяризацию мембраны нейронов и, соответственно, ведет к понижению порога чувствительности к возбуждениям. У человека отмечается напряженность различных групп мышц, что может привести к приступу судорог.

Механизм действия производных гидразина состоит в снижении пиридоксальфосфата (кофактор ферментов, участвующих в метаболизме ГАМК) и МАО (разрушает катехоламины) в тканях мозга. В результате чего наблюдается снижение содержания ГАМК и увеличение количества адреналина и норадреналина. Всё это приводит к подавлению тормозных процессов в ЦНС, сопровождающемуся чувством страха, бессонницей, удушьем, потерей сознания, клоническими и тоническими судорогами и даже развитием комы на фоне нарушений сердечной деятельности.

Механизм действия сложных гетероциклических соединений обусловлен тем, что размер их гуанидиновой группы близок к диаметру гидратированного иона натрия, и входя в устье натриевого канала они блокируют его, препятствуя прохождению потенциала действия через аксон, что нарушает проведение импульса в возбудимых тканях, и, как следствие, наблюдаются слабость, затруднённая речь, паралич дыхательных мышц и конечностей.

Лабораторная токсикологическая диагностика отравлений имеет два основных направления: специфические и неспецифические биохимические исследования. Неспецифическая используется для определения степени тяжести токсического поражения функции различных органов и систем, но не помогает определить вид вызвавшего его токсического вещества. Тогда как специфическая направлена на непосредственное обнаружение ядов в биологических средах или определение характерных биохимических изменений в жидкостях организма, вызванных определёнными веществами. В частности, на химическую диагностику при отравлении ФОС и карбатами необходимо взять не только материал для выявления самого яда, но и кровь для определения активности фермента холинэстеразы [4, 5].

В ходе научных исследований и экспериментов были установлены летальные количества данных веществ, а также подобраны антидоты и их дозировки. Так, в ФГУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» был проведён эксперимент на крысах с целью разработки антидота при отравлениях ФОС, который показал, что наиболее оптимальным и эффективным по своим терапевтическим характеристикам является антидот, который содержит холинолитик, реактиватор холинэстеразы дипироксим и седативный препарат бромистый натрий. Препаратом экстренной помощи является атропин. Однако дозы и схемы применения веществ в качестве антидотов порой существенно отличаются от рекомендуемых к применению при других видах патологии. Так, предельная суточная доза атропина составляет 1 мг. При тяжелых интоксикациях ФОС препарат иногда приходится вводить длительно, внутривенно в суммарной дозе более 100 мг в сутки.

Лечением тяжелой гидразиновой интоксикации занималась Ассоциация Аэрокосмической Медицины в штате Верджиния. Было установлено, что для таких случаев рационально будет одномоментное введение до 1.5 г пиридоксина, причем такая доза может назначаться повторно. Биохимическая роль его здесь закономерна с учетом ферментного механизма действия данных ядов. Также используется гаммалон - препарат гамма-амино-масляной кислоты. Его назначают внутрь в таблетках по 0.25 г и для введения в вену в виде 5%-ного раствора. Более того, оказалось, что соединения меди, в частности уксусномедная соль, препятствуют развитию нарушений обмена веществ при гидразиновых интоксикациях, резко понижают накопление этих ядов и продуктов их превращений в организме. Всё это, несомненно, свидетельствует о том, что препараты меди проявляют свойства антидотов, поэтому часто предписывается дополнительно вводить ацетат меди совместно с пиридоксином в рацион лечебно-профилактического питания лиц, контактирующих на производстве с гидразином, а также обязательно включать его в комплекс антидотных средств при соответствующих интоксикациях [6].

Хотя наука и не стоит на месте, и с каждым днём проводится всё больше экспериментов, связанных с разработкой лекарственных средств, всё равно против некоторых нейротоксинов антидотов пока не найдено. Так до сих пор не существует противоядия от тетродотоксина и сакситоксина. Единственным способом спасения жизни пострадавшего при отравлении ядом рыбы фугу, является искусственное поддержание дыхательных функций и функций кровообращения до момента прекращения действия яда на организм.

Таким образом, установлено, многие нейротоксины настолько опасны, что способны за короткий промежуток времени привести к ужасным последствиям и даже летальному исходу. Поэтому своевременная биохимическая лабораторная диагностика при отравлениях нейротоксинами позволяет быстро определить вещество, вызвавшие патологические изменения в организме, так и подобрать правильный антидот и вылечить человека.

Список литературы

1. Разработка нового антидота для лечения отравлений фосфорорганическими пестицидами/ Асланов Р.М., Хайрутдинов И.Г., Аймалетдинов А.М., Софронов П.В.//Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2010. С.10-58.
2. Gupta P.K. Fundamentals of Toxicology. Academic Press. 2016. P. 19-21.
3. Основы токсикологии: учебное пособие / Кукин П., Пономарев Н., Таранцева К. Инфра-М. 2016. С. 18-25.
4. Гребенюк А.Н. Токсикология и медицинская защита. Учебник. Фолиант Изд. ООО. 2018. С. 226-230.
5. Лужников Е.А. Медицинская токсикология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2014. С. 130-134, 612-626.
6. Судебно-медицинская экспертиза при отравлениях: учеб. пособие / Сост.: А.А. Халиков, Ю.А. Большаков, Р.Б. Чернова, А.Р. Назмиева. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. С. 52-53.

ПРИМЕНЕНИЕ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ В ИССЛЕДОВАНИИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ

Колько Я.С., Шестакова Т.Е.

*Кафедра общей и клинической биохимии № 2 РостГМУ МЗ России,
Ростов-на-Дону*

Аннотация: в статье рассматривается применение ИК- спектроскопии для определения активности оксидоредуктаз. В частности, рассматривается метод Отто Варбурга.

Одним из методов спектроскопии, который используется для исследования органических молекул, является инфракрасная спектроскопия. В исследовании органической части химии наибольшее применение нашла только его ограниченная часть между 4000 и 400 см⁻¹. Определенный интерес представляют ближняя ИК-область (14 290-4000 см⁻¹) и дальняя (длинноволновая) - 700- 200 см⁻¹ [1].

При определении активности ферментов, как органических соединений, необходимо учитывать отличительные особенности ферментов как аналитов:

- их очень низкое содержание в клетках и биологических жидкостях;
- небольшое время их существования в биоматериалах (быстрая обновляемость, быстрое уменьшение их каталитической активности при нарушениях синтеза и элиминации);

- высокая каталитическая активность нативных ферментов в оптимальных условиях;
- нестабильность *in vitro*;
- большой диапазон содержания (активности) при патологических состояниях;
- различная диагностическая специфичность различных ферментов внеклеточной жидкости [2].

При инфракрасной спектроскопии положение максимума поглощения при определенной длине волны определяется наличием в исследуемом материале определенных групп – аналитических форм. Этот метод отличается высокой чувствительностью, быстротой определения, малым расходом фермента и реактивов и позволяет следить за течением реакции во времени. Для этого реакционную смесь помещают в кювету, вставленную в термостатируемый кюветодержатель. Через малый промежуток времени после добавления фермента (или субстрата) и быстрого перемешивания измеряют поглощение при длине волны, характерной для используемого субстрата или конечного продукта, образующегося в данной реакции [3].

Спектрофотометрические методы широко применяются для определения активности оксидоредуктаз, в частности, дегидрогеназ, которые действуют с участием NAD^+ или NADP . Переход NAD^+ в NADH (NADP^+ в NADPH) сопровождается изменением поглощения длины волны 340 нм; окисленная форма кофактора не поглощает эту длину волны, а восстановленная поглощает «см. рисунок 1». Определение активности ферментов, основанное на разнице спектров поглощения окисленной и восстановленной форм никотинамидадениндинуклеотидных коферментов, получило название оптического теста Отто Варбурга [3].

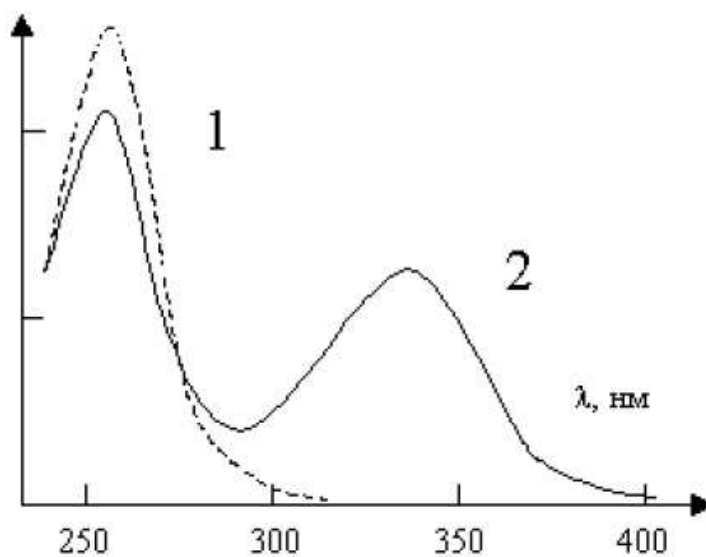


Рис. 1. Спектры поглощения NAD^+ (1) и NADH (2). Восстановление NAD^+ до NADH прослеживается при 340 нм – максимуме поглощения NADH , при котором NAD^+ не поглощает.

Данный тест может быть использован так же при определении активности других ферментов, не только дегидрогеназ, без участия NAD⁺ или NADP⁺. В этих случаях используются в инкубационной смеси вспомогательные субстраты, ферменты и коферменты, содержащие либо окисленные NAD⁺ (NADP⁺), либо восстановленные их формы (NADH, NADPH). Данная методика названа непрямой оптический тест Варбурга.

Инфракрасная спектроскопия обладает множеством плюсов, некоторыми из которых являются: универсальностью, большой опыт применения, высокая чувствительность, невысокая стоимость приборов и относительная простота интерпретации спектров.

Список литературы

1. Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2014. 560 с.
2. Смирнова И.П., Сяткин С.П., Скорик А.С. Диалог с изучающим: белки и ферменты. Учебно-методическое пособие / Москва, 2016. 36 с.
3. Волосова Е.В., Безгина Ю.А., Пашкова Е.В., Шипуля А.Н. Исследование спектрофотометрическим методом активности ферментов, химически включенных в структуру биополимеров // Научные труды SWorld. 2016. Т. 10. № 1 (42). С. 76-80.

РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Кочуков Николь Джоржина Ребекка, Лосева Т.Д., Грекова Г.А.,
Рыбина И.Н.

*Кафедра химии подготовительного факультета по обучению
иностранных граждан РостГМУ МЗ России, Ростов-на-Дону*

Аннотация: в статье рассматривается роль микроэлементов, необходимых для работы антиоксидантных ферментов.

В настоящее время существенная роль в патогенезе заболеваний принадлежит теории окислительного стресса. В ходе метаболизма образуются гидроперекиси липидов, которые распадаются с образованием разных альдегидов, вызывающих деструктивные изменения структур биополимеров – белков, углеводов, липидов и нуклеиновых кислот [1]. Полагают, что активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) является патогенетической основой атеросклероза, гипертонической болезни, инфаркта миокарда, заболеваний крови и легких, онкогенеза, болезни

Дюшенна (дистрофии мышц), болезни Паркинсона, воспалительных заболеваний, генетических мутаций.

Активные формы кислорода, участвующие в механизме ПОЛ, могут обезвреживаться в организме человека действием ферментативной и неферментативной антиоксидантной систем защиты [2].

Эффективная нейтрализация активных форм кислорода устраняет цепь биохимических процессов, провоцирующих формирование разных нозологических форм заболеваний. Важная роль в выполнении этой функции принадлежит ферментативной антиоксидантной защите, представленной энзимами супероксиддисмутазой (СОД) и каталазой.

СОД (КФ 1.15.1.1) катализирует превращение супероксидного анион-радикала в перекись водорода и кислород. Перекись водорода, являющаяся потенциальным источником гидроксильного радикала (активная форма кислорода, инициирующая ПОЛ) обезвреживается ферментом каталазой (КФ 1.11.1.6), которая превращает H_2O_2 в воду и кислород.

Оба фермента являются сложными ферментами, содержащими в качестве небелковой части микроэлементы. Микроэлементы – органогены, концентрация которых от 0,00001% до 0,01% (Fe, Zn, F, Sr, Mo, Cu, Br, Si, Cs, I, Mn, Al, Pb, Cd, B, K). Эти элементы содержатся в организме в концентрациях от сотен мг до нескольких г. Механизмы участия металлов в обменных процессах заключается в том, что они являются основной частью каталитически активного центра ферментов, создают или стабилизируют определенную конформацию белковой молекулы, необходимую для обеспечения каталитического действия фермента, а также могут воздействовать на субстрат, изменяя его электронную структуру таким образом, что последний легче вступает в ферментативную реакцию. Металл выполняет также функцию «мостика», связывающего фермент и субстрат при образовании ими промежуточного соединения и стабилизирует это соединение.

СОД является димером с общей молекулярной массой 32 кДа, каждая субъединица содержит по одному атому меди и цинка. Согласно данным В.М.Покровского, суточная потребность взрослого человека в меди составляет 2 мг [3]. Содержится медь в широком ассортименте продуктов, от мяса до овощей. Особенно хорошими источниками меди являются печень, устрицы, креветки, орехи, семена, зеленые листовые овощи.

Суточная потребность человека в цинке составляет 10-15 мг. Наибольшее содержание цинка — в устрицах, тыквенных и подсолнечных семечках, кунжуте, мясе, сыре, овсяной крупе, бобовых, шоколаде.

Фермент каталаза является сложным белком, относящимся к классу гемопротеинов, имеющим четвертичную структуру и состоящим из четырех полипептидных цепей с общей молекулярной массой равной 240 кДа. Небелковая часть каждой субъединицы – гем - содержит четыре пиррольных кольца, связанных метиновыми мостиками (СН=). В центре каждого гема находится микроэлемент железо в степени окисления +2. Суточная потребность человека в железе составляет 15 мг. Наиболее богаты им такие

продукты как печень и мясо, в меньшей степени яйца, бобовые, семена тыквы и кунжута, цельнозерновые крупы, а также некоторые виды зелени — тимьян, петрушка. Поэтому питание, сбалансированное по составу микроэлементов, необходимо для синтеза биологически важных антиоксидантных ферментных систем, являющихся мощными протекторами в развитии свободнорадикальной патологии.

Список литературы

1. Чанчаева Е.А. Современные представления об антиоксидантной системе организма человека / Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман, А.Д. Герасев // Экология человека. – 2013. - №7. – С.50-53.
2. Микашинович З.И. Генетико-биохимические маркеры артериальной гипертензии у подростков / З.И. Микашинович, Г.Ю. Нагорная, Т.Д. Лосева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - т.60, №7. - С.25-28.
3. Покровский В.М. Физиология человека : учеб. / В.М. Покровский, Г.Ф. Коротко – 2-е изд. – М.: Медицина, 2003. – 656 с.

НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

Ходиев Е.К., Грекова Г.А., Лосева Т.Д., Рыбина И.Н.

Кафедра химии подготовительного факультета по обучению иностранных граждан РостГМУ МЗ России, Ростов-на-Дону

Аннотация: в статье рассматриваются возможности использования наноматериалов и нанотехнологий, в частности, нанороботов в медицине.

Нанохимия — раздел химии, исследующий свойства, строение и особенности химических превращений наночастиц. Современная тенденция к миниатюризации показала, что вещество может иметь совершенно новые свойства, если взять очень маленькую частицу этого вещества. Частицы размерами от 1 до 100 нанометров обычно называют «наночастицами».

Нанотехнологии нашли свое применение в медицине. Фуллерены, нанотрубки, наносферы и другие наночастицы способны повышать качество имплантантов — биосовместимость, механическую прочность, срок службы и др. Они могут стать в некоторых случаях очень важными, например, для искусственных клапанов сердца. Новые иммунологические тесты с помощью наноматериалов могут существенно улучшить диагностику. Полимерные наноразмерные капсулы могут быть использованы для доставки лекарственных веществ непосредственно в больные ткани и органы. Таким новым носителям для селективной доставки лекарственных средств в организм человека являются нанокапсулы со средним диаметром от 10 до

5000 нм, включающие матрицу из воска или текстильного волокна и активного вещества. К активным веществам относятся косметические или фармацевтические вещества.

Наноматериалы оказались перспективными и для зубоврачебной практики. Запатентован способ получения наночастиц оксидов металлов с амфотерными свойствами (титана, олова, тантала, ниобия, индия), содержащих дополнительно фосфор-, сера- или кремний-функциональные группы и способных к сополимеризации с акрилатными мономерами. На основе таких функционализированных наночастиц, в сочетании с акрилатными или метакрилатными мономерами, получают нанокомпозиты, которые полимеризуются уже при комнатной температуре с образованием очень прочных твердых материалов, практически не имеющих усадки. Эти композиты находят применение в качестве зубных цемента в стоматологии.

Особенно интересны новые сверхминиатюрные устройства — нанокапсулы. Нанокапсула, иначе коллойдосома (англ. nanocapsule) — наночастица, состоящая из полимерной, липидной или другой оболочки, окружающей ее внутреннюю полость или содержимое. Обычно нанокапсула представляет собой сферическую полую частицу, оболочка которой образована полимерами или фосфолипидами (в этом случае она называется липосомой или наносомой), а внутри находится низкомолекулярное вещество. Оболочка нанокапсул может быть изготовлена также из других материалов, например, гидроксиапатита или силиката кальция, а также определенным образом организованных молекул ДНК. Нанокапсулы должны быть химически стабильны, биоактивны, биосовместимы с организмом, защищать капсулированное вещество от нежелательного воздействия, например, растворения в жидкостях. Размеры нанокапсул обычно не выходят за пределы 100 нм, а микрокапсул — 600 мкм. Нанокапсулы обладают высокой проникающей способностью и могут проходить даже в такие «закрытые» зоны организма, как головной мозг.

Технология включения лекарственных веществ в нанокапсулы позволит использовать многие лекарственные соединения, доставка которых в органы и ткани была бы сильно затруднена из-за их нестабильности или нерастворимости в воде. В липосомах (наносомах) возможно капсулирование водных растворов лекарственных веществ, а полимерные нанокапсулы будут пригодны для жирорастворимых соединений. Эта технология позволит снизить токсичность и добиться желаемой фармакокинетики для лекарственных препаратов.

В настоящее время разрабатываются подходы к транспорту в нанокапсулах наноструктур металлической и полупроводниковой природы, а также суперпарамагнитных наночастиц для селективного разрушения клеток при электромагнитном разогреве, что важно для лечения ряда опухолей.

Новое слово в решении проблемы борьбы с раком скажут нанодиски. Вместо хирургического удаления раковых опухолей медики предлагают имплантировать в тело человека специальные нанодиски с антигенами и магнитные нанодиски — новые инструменты для разрушения опухоли.

Используя нанодиски /толщиной около 60 нанометров/, изготовленные из сплава железа и никеля, исследователи создавали в них так называемый "магнитный вихрь" - магнитное поле, силовые линии которого представляют собой концентрические круги. Затем они включали внешнее переменное магнитное поле, вызывавшее колебание дисков, что приводило к разрушению мембран и гибели раковых клеток.

Но наибольшие перспективы для развития медицины откроет применение нанороботов. Разработанные должным образом нанороботы будут способны лечить множество заболеваний. Так как их размер предполагает, что они смогут переносить только очень малую часть медикаментов или инструментов, многие учёные и инженеры верят, что благодаря точности нанороботы будут более эффективны по сравнению с традиционными методами. К примеру, врач должен ввести в организм пациента мощный антибиотик через шприц, чтобы помочь его иммунной системе. После путешествия по кровеносной системе пациента концентрация антибиотика сильно снижается, поэтому только малая часть доходит до инфицированного места. В то же время один или группа медицинских нанороботов будут способны перемещаться точно к месту с инфекцией и доставлять малую часть медикаментов. К тому же побочные эффекты от лекарств будут минимальны и пациент будет чувствовать себя лучше. Таким образом, нанороботы в медицине смогут коренным образом поменять ситуацию. Прежде всего, нанороботы помогут в борьбе с атеросклерозом. Стенки артерий сужаются, и по этой причине затрудняется поток крови к тканям и органам человека. Учёные, врачи и инженеры полагают, что медицинское применение нанороботов будет практически неограниченно. Вот некоторые из них: ликвидация сгустков крови (тромбов), борьба с раком, ускорение свёртывания крови, лечение подагры, удаление камней в почках, чистка ран, борьба с паразитами и многое другое.

Таким образом, применение нанотехнологий в медицине представляется весьма перспективным для борьбы со многими болезнями, поможет продлить жизнь людей.

Список литературы

1. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология: Принципы и применение. — М.: Мир, 2002. — 589 с.
2. Исламов Р.А., Ибрагимова Н.А. Перспективы нанотехнологии для медицинской науки // Вестник КазНМУ. 2010. №4. С. 97-102.
3. Сергеев Г. Б. Нанохимия. — Учебное пособие. — М.: КДУ, 2009. 336 с. — ISBN 978-5-98227-621-6

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ ВЬЕТНАМА

Нгуен Тхань Лам, Рыбина И.Н., Грекова Г.А., Лосева Т.Д.

Аннотация: в статье рассматриваются лекарственные растения Вьетнама, которые успешно используются в многовековой медицинской практике этой страны.

С древних времен лекарственные растения играли главную роль в поддержании здоровья во Вьетнаме. Эта страна находится в плодородной тропической зоне и имеет богатую и разнообразную лесную экосистему. Во Вьетнаме насчитывается около 4000 видов лекарственных растений и грибов, из них почти 90% растут в естественных условиях и только 10 % выращивают или синтезируют в лабораторных условиях.

Вьетнам занимает третье место в мире по количеству лекарственных растений после Китая (6000 видов) и Индии (5000 видов).

Самые популярные лекарственные растения во Вьетнаме: вьетнамский красный женьшень, моринга, эврикома, гравеола, артишок, лотос, имбирь, алоэ, кринум широколистный, грибы Линчжи (Линчи, Личи, Рейши) и кордицепс.

Рассмотрим некоторые из них.

В состав корней вьетнамской разновидности **женьшеня красного** (*Panax ginseng C.A Mey*) входит широкий спектр полезных веществ, которые и обуславливают его лечебные свойства.

Корень женьшеня красного одержит:

тритерпеновые гликозиды, называемые также панаксозидами или гинзенозидами. Эти вещества придают препаратам женьшеня стимулирующее действие, а также нормализуют гормональный фон организма. По содержанию сапонинов вьетнамский женьшень превосходит китайскую разновидность.

Также в составе женьшеня обнаружены эфирные масла (от 0,05 до 0,25%), действие которых дополняют гликозиды, витамины В₁, В₂, цианкобаламин, аскорбиновая, пантотеновая и фолиевая кислоты.

Среди питательных веществ в состав корня женьшеня входят пектины, крахмал, сахароза, дубильные вещества, слизи, алкалоиды, жирные кислоты и масла.

Из макроэлементов и микроэлементов в женьшене красном обнаружены фосфор и железо, марганец и сера, кремний и алюминий, молибден и кобальт, магний, цинк, титан, стронций и хром и даже германий. Эти вещества входят в самые важные энергетические и ферментные цепи организма, а в составе женьшеня находятся в доступных для усвоения хелатных формах.

Научные исследования подтвердили его положительное влияние при ряде заболеваний нервной системы в случае депрессивных расстройств и неврастении. “Корень жизни” благоприятно действует на сердце и сосуды,

поддерживает оптимальный уровень артериального давления. Препараты женьшеня используются при реабилитации после тяжелых заболеваний с целью восстановления организма после операций, стрессов, неврозов, длительного физического и психического переутомления, лечения бессонницы.

Эврикома длиннолистая (от лат. *Eurycoma longifolia*) или на местном наречии **тонгат али** – лекарственное растение, используемое среди азиатских народов в течение долгого времени. Кусты эврикомы часто растут в диких джунглях в центре и на юге-востоке Вьетнама, и могут достигать семи-восьми метров в высоту.

Для лечебных целей используют: листья, кору, корень и стебель эврикомы. Но корень дерева является самым ценным. Согласно восточной медицине, тонгат али способна благотворно влиять на людей с различными болезнями крови. Так же эврикома лечит дизентерию, потерю аппетита, диспепсию, ревматизм, гельминтоз. Отвар из тонгат али применяется для профилактики столбняка. Обычно растение используется в качестве отвара или настойки из корня или коры, а листья часто используются в лечебных ваннах.

Моринга масличная (от лат. *Moringa oleifera*) – засухоустойчивое, быстрорастущее дерево, родом из Гималаев, которое уже более трёхсот лет культивируется в Азии и в Африке. Буддисты называют морингу “Домом Будды” или “древом жизни”, ученые-ботаники, основываясь на тщательном анализе моринги, называют растение “чудо-деревом” из-за высокого содержания питательных веществ и обладания морингой редкими лекарственными свойствами.

Практически любая часть дерева моринги может употребляться в пищу, другими словами, само дерево является безотходным.

Из семян моринги производят целебное масло с сильным антибактериальным эффектом, корень и кору дерева добавляют в салаты и другую пищу. Из ствола дерева моринги делают мебель, которая тоже обладает терапевтическими свойствами.

Но самое распространённое использование моринги – это употребление в пищу листьев этого дерева.

Научно доказано, что в листьях моринги:

- в 7 раз больше витамина С, чем в апельсине;
- в 4 раза больше витамина А, чем в моркови;
- в 4 раза больше кальция, чем в молоке;
- в три раза больше калия, чем в банане;
- в два раза больше железа, чем в шпинате.

Употребление листьев моринги понижает кровяное давление, уменьшает количество холестерина в крови, стимулирует деятельность сердца и системы кровообращения, улучшает кровообращение. Моринга обладает противоопухолевым и противовоспалительным эффектом, понижает уровень сахара в крови, укрепляет зубы, ногти и волосы.

Во Вьетнаме активно использовали листья моринги для выведения радионуклидов из организма и повышения иммунитета после войны с американцами, которые загрязнили печально известным “Agent Orange”, огромные территории Вьетнама.

Моринга также содержит триптофан, отсутствие которого в организме вызывает спад настроения, повышенную тревожность, поэтому рекомендована к употреблению.

Аннона колючая (гравиола или сметанное яблоко) (от лат. *Annóna muricáta*) – одно из ценнейших тропических плодовых деревьев в мире. Сметанное яблоко имеет сладкий вкус и приятный аромат, поэтому плоды этого дерева часто используют для изготовления мороженого, сладостей и многих видов продуктов питания и напитков.

Но плоды и листья анноны содержат также много ценных компонентов, которые оказывают терапевтическое действие.

Химический состав плодов гравиолы чрезвычайно богат: в нем содержится много аминокислот и минеральных веществ, таких как: марганец, калий, цинк, селен, кальций, железо, фосфор, натрий.

Сметанное яблоко – рекордсмен по содержанию витаминов. В его составе можно найти: витамин А (ретинол), витамин С (аскорбиновая кислота). В этом фрукте есть практически все витамины группы В.

Гравиола обладает общеукрепляющими, спазмолитическими и седативными свойствами. Она одинаково хорошо борется с недугами нервной и сердечно-сосудистой систем и с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Фрукт обладает ярко выраженным антивирусным и антибиотическим свойством, поэтому сок и выжимки из листьев применяют при различных лихорадках и инфекциях. Кроме того, употребление этого кладезя полезных веществ помогает справиться с проблемами пищеварения, нормализует кровяное давление и уровень сахара в крови.

Аннона обладает противогрибковыми и противоопухолевыми свойствами, изучается вопрос о применении растения в лечении онкологических заболеваний.

Целительный потенциал вьетнамских лекарственных растений, который успешно используется в многовековой медицинской практике этой страны, обусловлен богатым составом соединений и элементов, обладающих уникальными биологическими и фармакологическими характеристиками.

Список литературы

1. <https://alphaviet.ru/что/лекарственные-препараты-и-лекарства/>
2. <https://foodismedicine.ru/evrikoma-dlinnolistnnaya/>
3. https://vietapteka.ru/poleznoe_o_vietname/vetnamskaja-narodnaja-medicina
4. <https://fishki.net/2328371-vyetnamskaja-narodnaja-medicina.html>
5. <http://doctortai.ru/site/lekarstva>
6. http://doctortai.ru/site/vyetnam_v_russyi

ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ Cu(II) С БИС-ГЕТАРИЛГИДРАЗОНАМИ 2,6-ДИАЦЕТИЛПИРИДИНА

Туполова Ю.П., Попов Л.Д., Четверикова В.А., Лидер Е.В.,
Иванникова Е.В.

*Кафедра физической и коллоидной химии химического факультета
ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, кафедра неорганической химии НГУ, г.
Новосибирск, кафедра общей и клинической биохимии №2 РостГМУ МЗ
России,
Ростов-на-Дону*

Аннотация: в статье исследуется цитологическая активности бис-гетарилгидразонов 2,6-диацетилпиридина и комплексов Cu(II) на линии клеток Нер-2 и НерG2. Изучается влияние пиримидинового и хинолинового фрагментов, а также природы ацидолигандов на противоопухолевые свойства соединений.

Ключевыми областями биоорганической химии являются разработка новых терапевтических и диагностических методов и средств для предотвращения и лечения различных болезней, контроль токсичности используемых металлокомплексов, исследование роли комплексов металлов в физиологических процессах живых организмов, а также понимание механизмов лечения трудноизлечимых заболеваний на молекулярном уровне и т.д.[1].

Одним из наиболее распространённых заболеваний в настоящее время является онкология. Было показано, что комплексные соединения оказывают влияние на раковые клетки и помогают в борьбе с этой страшной болезнью. В настоящее время одними из наиболее широко используемых препаратов для лечения рака являются комплексы платины (II) (цисплатин, карбоплатин, недаплатин), которые имеют множество побочных эффектов.

Цель работы: изучить влияние строения комплексов Cu(II) на основе бис-гетарилгидразонов на цитостатическую активность соединений.

В настоящее время активно ведётся работа над снижением токсичности противоопухолевых комплексов. Исследование в этой области показали, что цитологической активностью обладают гидразоны и комплексы меди(II) на их основе. Причем доказано, что комплексообразование часто приводит к увеличению противоопухолевых свойств [2]. Показано, что цитостатическая активность комплексов определяется его строением, на которое, прежде всего, оказывает влияние природа металла, лигандной системы и кислотного остатка соли металла.

Поэтому перед нами стала задача синтезировать соединения, содержащие такие биологически активные фрагменты как хинолиновый,

С этой целью нами был проведен синтез новых *бис*-гетарилгидразонов – продуктов конденсации 2,6-диацетилпиридина и 2-гидразинокхинолина, а также 2-гидразино-4,6-диметилпиримидина и комплексов Cu(II) типов 1-2 на их основе.

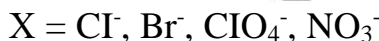


Таблица 1. Данные цитостатических исследований комплексов Cu(II) 1-2

*IC₅₀ – концентрация, при которой погибает половина раковых клеток

2. D.S. Raja, N.S.P. Bhuvanesh, K. Natarajan // European Journal of Medic-
inal Chemistry. 2012. V.47. P.73

Содержание

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ADA В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КОШЕК

Пономарева В.Ф., Миронова Е.Р., Вакуленко М.Ю.3

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ GPCR – G СИГНАЛИЗАЦИИ В ОНКОГЕНЕЗЕ

Великая Е.В., Великая В.А., Шустанова Т.А.....5

БИОХИМИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Ветрова Е.В., Ветрова Н.В., Лосева Т.Д., Денисенко О.В., Топилина В.С.....8

ОТРАВЛЕНИЯ НЕЙРОТОКСИНАМИ И ИХ БИОХИМИЧЕСКАЯ

ДИАГНОСТИКА

Мирошникова А.В., Шустанова Т.А.....10

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ НЕЙРОТОКСИНАМИ И ЛЕЧЕНИЕ АНТИДОТАМИ

Мусаэлян Р.Р., Шустанова Т.А.....13

ПРИМЕНЕНИЕ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ В ИССЛЕДОВАНИИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ

Колько Я.С., Шестакова Т.Е.....17

РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Кочуков Николь Джоржина Ребекка, Лосева Т.Д., Грекова Г.А., Рыбина И.Н.....19

НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

Ходиев Е.К., Грекова Г.А., Лосева Т.Д., Рыбина И.Н.....21

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ ВЬЕТНАМА

Нгуен Тхань Лам, Рыбина И.Н., Грекова Г.А., Лосева Т.Д.....23

ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ Cu(II) С БИС- ГЕТАРИЛГИДРАЗОНАМИ 2,6-ДИАЦЕТИЛПИРИДИНА

Туполова Ю.П., Попов Л.Д., Четверикова В.А., Лидер Е.В., Иванникова Е.В.
.....26