

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭТАНОЛА
ПРИ ПРЕДЪЯВЛЕНИИ РАЗНОМОДАЛЬНЫХ СТИМУЛОВ

М.В. Михайлова, А.В. Бельская

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии»
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
margarita10108@mail.ru*

Этанол является компонентом общей анестезии в ситуации дефицита медикаментозных средств. Мощными обезболивающими средствами являются опиаты и опиоиды, осуществляющие свое действие через опиатэргическую систему, представленную в центральной нервной системе μ -, δ - и κ - рецепторами. Общеизвестно сходство спектра фармакологической активности алкоголя и морфиноподобных анальгетиков. Показана способность морфина в небольших дозах усиливать потребление этанола животными на соответствующих моделях, в то время как антагонисты опиатов налоксон и налтрексон уменьшают его потребление, что связывают с блокадой δ -опиатных рецепторов. Известно, что однократный прием алкоголя через 60 мин увеличивает в 4 раза содержание эндорфина в плазме крови по сравнению с исходным уровнем. Пик его концентрации в плазме совпадал (по субъективной оценке испытуемых) с ощущением наибольшего комфорта от приема алкоголя. Определение содержания β -эндорфина в спинномозговой жидкости в период опьянения, во время синдрома отмены, а также через 1 и 3 недели диагностирования опьянения показало, что его содержание при синдроме отмены снижалось в 3-4 раза, что позволило авторам предположить, что ощущения эйфории и дисфории, обусловленные приемом или лишением алкоголя, коррелируют с повышением или понижением содержания β -эндорфина в организме.

Целью работы являлось определение роли опиатэргической системы в реализации антиноцицептивного действия этанола.

Материалы и методы. Исследования выполнены на белых беспородных мышах и крысах-самцах питомника Рапполово с соблюдением правил гуманного обращения с животными в биологических экспериментах, обозначенные Приказом Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 и «Об утверждении правил лабораторной практики» и Положения комиссии по биоэтике ФГБУН ИТ ФМБА России.

Анальгетическая активность оценивалась с предъявлением химического, механического и термического стимулов.

В качестве химического болевого стимула использовали 1% раствор уксусной кислоты, вводимый внутривентриально белым мышам через 30 мин после введения этанола. Вызываемое введением уксусной кислоты раздражение серозных оболочек приводило к

сокращению абдоминальной мускулатуры, что проявляется появлением у животных определенной формы поведения – корчения. Уменьшение количества корчей после введения уксусной кислоты является показателем анальгетической активности исследуемого вещества.

В качестве термического стимула использовали воздействие лучистой энергии, которую с помощью анальгезиметра Tail Flick Модель TF-2 фирмы Columbus Instruments направляли на хвост крысы. Сокращение латентного периода отдергивания хвоста по сравнению с контролем являлось показателем анальгетической активности.

Механический болевой стимул, моделировали с помощью анальгезиметра Ugo Basile (Италия), который позволяет оказывать градуированное увеличивающееся давление на лапу животного по мере продвижения бегунка по линейной шкале прибора до появления ответной реакции в виде отдергивания лапы или писка. Регистрировалось расстояние (в см), которое груз проходил по шкале до появления ответной реакции. Увеличение этого расстояния по сравнению с контролем являлось показателем анальгетической активности.

Результаты. Установлено, что этанол в дозах 0,1 и 0,0 ЛД₅₀ при внутрижелудочном введении вызывал статистически значимый анальгетический эффект на модели висцеральной боли (уксуснокислые корчи), но был неактивен при предъявлении термического и механического болевых стимулов. Препарат сравнения мет-энкефалин – агонист опиатных рецепторов при внутрицентрального введения проявлял анальгетическое действие на всех используемых моделях. Внутрицентрального введение в случае с мет-энкефалином использовано в связи с общеизвестным отсутствием активности у мет-энкефалина при периферических путях введения из-за быстрой ферментативной биодegradации пептида.

Тиролиберин был активен на модели висцеральной и термической боли, а даларгин – только на модели висцеральной боли. Для оценки участия опиатной системы в реализации анальгетического эффекта исследуемых препаратов использован антагонизм с налоксоном, который вводили подкожно в дозе 2 мг/кг одномоментно с исследуемыми препаратами.

Показано, что налоксон полностью отменял анальгетическое действие мет-энкефалина при предъявлении термического и механического болевых стимулов, на 80% уменьшал таковую на модели уксуснокислых корчей и не влиял на анальгезию, вызванную тиролиберинном. Анальгетическая активность даларгина и этанола на модели висцеральной боли уменьшалась на 60 и 20% соответственно. Полученные результаты могут свидетельствовать о различном механизме анальгетического действия исследуемых

препаратов и о частичном участии опиатной системы в анальгетическом действии этанола.

Исследования по изучению взаимодействия этанола и опиатэргической системы дают основание для разработки новых высокоэффективных препаратов для лечения алкоголизма.

МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.В. Немец

*Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
seva_nemets@list.ru*

Изучение поведенческой активности лабораторных животных важно для определения отклонений в функционировании нервной системы животного при тестировании новых лекарственных средств. Такие методы, как тест открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, тест Порсолта, могут выявить уровень тревожности и депрессивности животного, изменение в двигательной и исследовательской активности, которые наблюдаются при воздействии анксиолитиков/анксиогенов, а так же стимулирующих или угнетающих ЦНС веществ [1]. При поражении моторных отделов коры головного мозга крысы хирургическими методами или при введении таких химических веществ, как галоперидол, морфин, наблюдается асимметрия в позе и в движении крысы (часто отмечаются круговые движения), которую можно выявить с помощью тестов – беговая дорожка, тест на взятие пищи и теста «цилиндр».

Депрессивное состояние часто сопровождается потерей мотивации или агедонией, у крыс наиболее ярко это состояние проявляется в снижении потребления сладких растворов (сахарозы или сахарина). Тест на социальное взаимодействие – «свой – чужой» может быть использован в моделях при воздействии препаратов, вызывающих агрессию (агонисты вазопрессиновых, тестостероновых, дофаминовых рецепторов), или улучшающих социальные контакты между особями определенной группы (при введении окситоцина). При изучении ноотропных и других групп лекарственных средств, оказывающих действие на кратковременную, рабочую, долговременную, пространственную, процедурную память, свою эффективность доказали такие тесты, как

распознавание нового объекта, 8-ми лучевой тест, тест Морриса, тест УРАИ (данный тест может быть использован для отбора животных с активным или пассивным типом реакции на стрессорное воздействие). Стоит заметить, что результаты многих тестов зависят от пола, возраста и линии животных, а так же от уровня их стресса.

Современные модификации и комбинации этих методов позволяют выявить такие характеристики как: импульсивность в принятии решений, нервозность, степень подверженности наркотическому воздействию. Важную роль в поведении животных играет нейромедиаторный баланс, который может различаться между особями и быть одной из причин различий в поведении животных. Дисбаланс нейромедиаторов сопровождается такие заболевания как: синдром гиперактивности и дефицита внимания, болезнь Альцгеймера, депрессивные расстройства, алкоголизм, шизофрения – для моделирования которых, используются современные поведенческие и биохимические методики.

Поведенческие методы исследования могут заложить фундамент для разработки модели поведения животного или группы животных в определенных условиях или при воздействии различных физических, химических или психологических факторов окружающей среды. При экстраполяции этих данных на поведение человека необходимо учитывать персональные, видовые, половые и возрастные особенности поведения человека и животных для проведения повторных тестов и обобщения результатов исследований.

Литература

1. Виноградова Е.П., Немец В.В. // Журнал ВНД. – 2013. – Т. 63, №5. – С. 1-8.

ИММУНОЧИПЫ ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОГО ОБНАРУЖЕНИЯ БОТУЛОТОКСИНОВ НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИИ ФОСФАН^{ТМ}

А.В. Никитина, А.Л. Тютерева, Т.А. Быченкова, В.Г. Помелова, Н.С. Осин

Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт биологического приборостроения» Федерального медико-биологического агентства, Москва
an-na.nikitina.@yandex.ru

Ботулинические нейротоксины, продуцируемые бактерией *Clostridium botulinum*, вызывают чрезвычайно тяжелое заболевание – ботулизм. Основной путь заражения – пищевой при употреблении продуктов, хранившихся при анаэробных или близких к ним условиях без предшествующей адекватной термической обработки. Из 7

иммунологически различающихся ботулотоксинов (А-Г) для человека наиболее опасны ботулотоксины А (БТА), В (БТВ), Е (БТЕ) и С (БТС). Их рассматривают как потенциальные биотеррористические агенты, которые могут передаваться аэрозольно или через преднамеренно зараженные продукты питания. Успех лечения во многом определяется своевременным началом этиотропной терапии. Поэтому весьма актуальна разработка высокочувствительных и специфичных методов быстрого обнаружения ботулотоксинов, способных заменить стандартный биологический тест на мышах. Одно из наиболее перспективных направлений – создание тестов для одновременного обнаружения ботулотоксинов на основе технологий мультиплексного иммуноанализа, таких как фосфоресцентный анализ (ФОСФАН^{ТМ}) [1]. Ранее этот метод был успешно применен для решения ряда других задач [2].

Цель работы: разработка мультиплексных тестов (иммуночипов) на основе микропланшетной биочип-технологии ФОСФАН^{ТМ} для одновременного обнаружения ботулотоксинов А, В, Е в «чистых» пробах (буфер), в некоторых продуктах питания и в сыворотке крови человека.

Материал и методы. Иммуноанализ по технологии ФОСФАН выполняли в лунках стандартных 96-луночных полистироловых микропланшетов (Nunc, Дания). На дне каждой лунки напечатаны улавливающие моноклональные антитела к БТА (БТА 232, ООО «Импакт», Москва), поликлональные моноспецифические антитела к БТВ или БТЕ и поливалентный иммуноглобулин к ботулотоксинам А, В, С, Е, F (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва) в виде микрозон диаметром 0,5 мм каждая, по 4 микрозоны каждого наименования (всего 16 микрозон). В каждую лунку вносили по 10 мкл смеси биотинилированных антител к БТА (БТА 111, ООО «Импакт», Москва), БТВ, БТЕ и к ботулотоксинам А, В, С, Е, F (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва), а затем по 200 мкл анализируемых проб анатоксинов типов А, В или Е (НПО «Микроген», Уфа). Анатоксины вносили в виде «чистых» проб (в буфере), в сыворотке крови здорового человека и в составе экстрактов из некоторых продуктов питания. Диапазон анализируемых концентраций анатоксинов составил от 50 до 0,5 нг/мл. Для проявления реакции использовали стрептавидин, конъюгированный с Pt-копропорфирином (Pt КП) или с наночастицами, содержащими инкорпорированный хелат Eu (НЧ-Eu). Люминесценцию обоих метчиков возбуждали на длине волны 365 нм и регистрировали на биочип-анализаторе ИФИ-04 (ФГУП «ГосНИИБП») в режиме временного разрешения на длине волны 653 нм (Pt КП) или 615 нм (НЧ-Eu). Порог детекции определяли как концентрацию анатоксина, при которой интенсивность люминесценции (ИЛ) пробы в 3 или более раза превышала ИЛ отрицательного контроля (буфер).

Результаты. Порог детекции ботулотоксинов А, В, Е в «чистых» пробах составил от 1 до 5 нг/мл при измерении ИЛ в гомологичных микрозонах и в микрозоне с поливалентным иммуноглобулином (система детекции — Pt КП). Порог детекции мог быть снижен как минимум в 10 раз, до 0,5 нг/мл и ниже, при использовании детекторной системы НЧ-Еu. В обоих вариантах анализа отсутствовало неспецифическое связывание ботулотоксинов в гетерологичных микрозонах. При анализе сыворотки крови и некоторых продуктов питания (молоко) порог детекции был незначительно хуже по сравнению с чистыми пробами.

Заключение. Разработанные иммуночипы обеспечивают одновременное определение трех ботулотоксинов (типов А, В и Е) в анализируемых пробах. Порог детекции в обычном варианте ФОСФАН с детектирующей системой Pt КП [1] может быть снижен не менее чем в 10 раз за счет использования наночастиц с инкорпорированным хелатом Еu. Кросс-реактивность между тремя анализируемыми серотипами ботулотоксинов не выявлена. Включение в состав иммуночипов поливалентного иммуноглобулина обеспечивает возможность дополнительного обнаружения БТС и БТФ в случае их присутствия в пробе. Разработанные иммуночипы могут быть использованы для целей специфической индикации ботулотоксинов в клинических образцах, пробах из пищевых продуктов и объектов окружающей среды.

Литература

1. Osin N.S., Pomelova V.G. // *Frontiers in Research. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH.* – Totowa, NJ: Humana Press. – 2008. – V. 1. – P. 233-240.
2. Pomelova V.G. et al. // *PLOS One.* – 2015. – V. 10, N 7. – DOI: 10.1371/journal.pone.0130048.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНЪЮГАТОВ ПОЛИМЕРНЫХ ЧАСТИЦ С АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНОМ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.Д. Никольская, М.В. Фомичева, М.Д. Моллаев, О.Г. Терещенко,
Р.Ю. Попов, Е.С. Северин

Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, Москва

В настоящее время проблемой успешной терапии онкологических заболеваний занимается большое количество ученых, поскольку применяемые препараты в

химиотерапии не дают должного эффекта. Это связано с низкой избирательностью действия и биодоступностью противоопухолевых препаратов, а также высокой общей токсичностью, что вызывает множество побочных эффектов, и, как следствие, снижение эффективности химиотерапии. Одним из способов увеличения эффективности используемых препаратов является создание полимерных частиц на их основе из биodeградируемого сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA), разрешенного для клинического применения FDA.

Антибиотики актиномицинового ряда в течение нескольких десятилетий используют для лечения инфекционных и опухолевых заболеваний. Такое применение основано на способности актиномицинов формировать устойчивый специфический комплекс с ДНК и ингибировать этим РНК-полимеразную реакцию, в результате чего, подавляется синтез белка и клеточное деление. Включение антибиотиков актиномицинового ряда в полимерные частицы позволит увеличить их эффективность, а также уменьшить побочное действие за счет снижения кратности приема, что обусловлено пролонгированным действием полимерных частиц, а также адресной доставкой антибиотика.

Адресная доставка осуществляется за счет использования онкофетального белка – альфа-фетопротейна в качестве векторной молекулы, рецепторы к которому содержатся на многих опухолевых клетках. Применение альфа-фетопротейна в качестве векторной молекулы позволяет полимерным частицам достигать очага поражения и накапливаться в опухолевых клетках за счет рецептор-опосредованного эндоцитоза.

Были получены полимерные частицы, содержащие цитостатические препараты актиномицинового ряда, обладающие необходимыми физико-химическими параметрами, такими как размер, сорбция и профиль релиза, которые в дальнейшем были использованы для получения конъюгата с векторным белком.

В результате экспериментов *in vitro*, было показано увеличение цитостатического эффекта конъюгата полимерных частиц и альфа-фетопротейна, в сравнении с частицами и субстанцией. Например, на опухолевых клетках лимфолейкоза мыши линии P388 конъюгат был эффективнее в 1,8 раза, а на клетках немелкоклеточной карциномы легкого человека линии A549 – в 2,15 раза соответственно. Важно отметить, что при проведении эксперимента на лимфоцитах периферической крови человека токсичность полученного конъюгата в разы ниже, чем свободного препарата. Также был проведен эксперимент по накоплению конъюгата в опухолевых клетках карциномы шейки матки человека линии HeLa, в котором было отмечено накопление препарата преимущественно в ядрах клеток (рисунок).

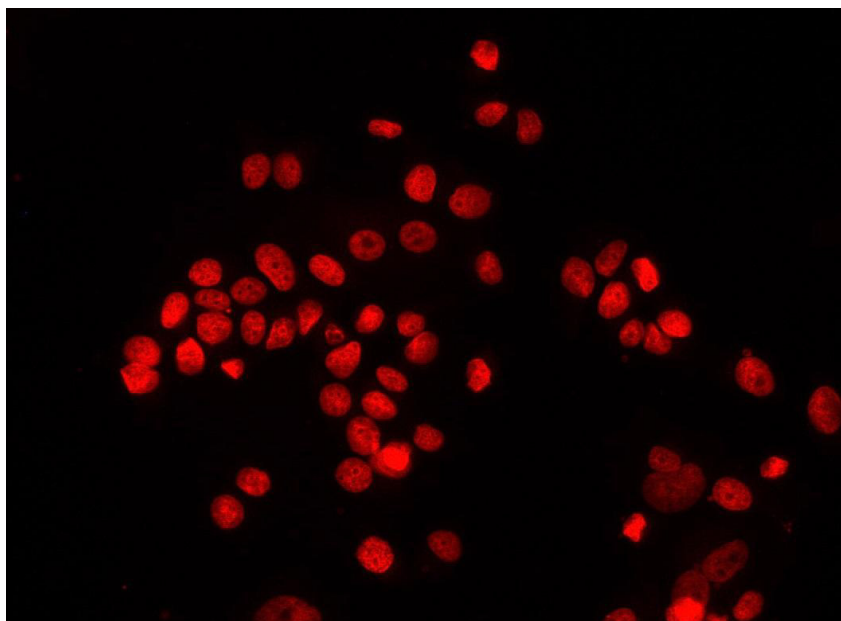


Рисунок – Интернализация конъюгата клетками линии HeLa за 1 час инкубации.

Результаты данного эксперимента доказывают успешность использования полученного конъюгата как модели для адресной доставки различных цитостатических препаратов, включенных в полимерные частицы на основе PLGA и альфа-фетопротеина в качестве векторной молекулы. Конъюгаты, полученные таким образом, обладают большей эффективностью действия на опухолевые клетки, в то же время, не накапливаясь в здоровых клетках, что говорит об избирательности действия, обусловленного рецептор-опосредованным эндоцитозом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ 1,2- ДИХЛОРГЕКСАФТОРЦИКЛОБУТАНА В ВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ

Никулина О.С.

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно - исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
Olgarose4@rambler.ru

1,2-дихлоргексафторциклобутан (РС 316, фреон 316, хладон 316) относится к классу смешанных галогенпроизводных циклических углеводородов. Эмпирическая формула: $C_4F_6Cl_2$. Физико-химические свойства: молекулярная масса 233,0 Да; бесцветная жидкость, температура кипения – 59,4–59,8 °С; температура замерзания минус 24 °С; плотность при 16 °С 1662 кг/м³; агрегатное состояние в воздухе – пары.

Токсикологические исследования проводили в соответствии с методическими указаниями по установлению ОБУВ химических веществ в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест (МУ 4000-85 и МУ 2630-82).

Экспериментальные исследования выполняли на белых нелинейных мышах-самцах и самках с массой тела 20-22 г и белых нелинейных крысах-самцах - 200-220 г.

Проведенными экспериментальными исследованиями установлено, что 1,2-дихлоргексафторциклобутан по параметрам острой токсичности относится к 4 классу малоопасных соединений (таблица).

Таблица – Параметры острой токсичности 1,2-дихлоргексафторциклобутана

Вид животных	Параметры токсичности, мг/м ³		
	CL ₁₆	CL ₅₀	CL ₈₄
Мыши - самцы	1 330 000	1 800 000	2 440 000
Мыши - самки	1 235 000	1 650 000	2 345 000
Крысы - самцы	1 460 000	1 930 000	2 570 000

Клиническая картина острого ингаляционного отравления фреоном 316 характеризовалась нарушением координации движений, снижением двигательной активности, урежением дыхания. Воздействие 1,2-дихлоргексафторциклобутана сопровождалось клоническими судорогами, боковым положением. Гибель животных наступала во время экспозиции. На вскрытии погибших животных обнаружены изменения в легких – увеличение размера, неравномерное окрашивание, наличие выпота в плевральной полости; печень дряблая, неравномерно окрашена.

С целью определения порога однократного ингаляционного воздействия (экспозиция 4 часа) испытывали концентрации 1,2-дихлоргексафторциклобутана: 480000 мг/м³, 160000 мг/м³ и 56000 мг/м³.

При воздействии хладона 316 в концентрации 480 000 мг/м³ у подопытных крыс обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) изменение поведенческих реакций: снижение спонтанной двигательной активности, вертикальной и горизонтальной двигательной активностей, изменение норкового рефлекса, количества умываний и болюсов. Воздействие веществом в концентрации 480 000 мг/м³ также вызывало повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, холинэстеразы, содержания триглицеридов и общего белка.

Наименьшая концентрация 160000 мг/м³ фреона 316, при которой зарегистрированы значимые изменения функционального состояния ЦНС, гематологических и биохимических показателей, принята в качестве пороговой.

В подостром опыте крыс подвергали 30-дневному (по 4 часа в день) ингаляционному воздействию фреоном 316 в концентрации 120000 мг/м³. На протяжении всего эксперимента подопытные животные по внешнему виду, массе тела не отличались от контрольных. Проведенный анализ динамики исследуемых показателей функционального состояния различных органов и систем подопытных животных показал, что 1,2-дихлоргексафторциклобутан обладает слабо выраженными кумулятивными свойствами.

На основании анализа литературных сведений и результатов экспериментальных исследований в качестве ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) 1,2-гексафтордихлорциклобутана в воздухе рабочей зоны рекомендован 3000 мг/м³, в атмосферном воздухе населенных мест – 10 мг/м³.

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ АКТИВАЦИИ 5'-АДЕНОЗИНМОНОФOSFAT-AКТИВИРУЕМОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ ДЛЯ СКРИНИНГА АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Д.С. Новикова, Г.С. Иванов, А.В. Гарабаджиу,
Дж. Мелино, В.Г. Трибулович

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург
dc.novikova@gmail.com*

В последнее время 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМРК) стала рассматриваться как перспективная мишень для лекарственных препаратов, обеспечивающая воздействие на энергетический метаболизм всего организма. Поиск активных соединений, потенциальных активаторов АМРК, является важным этапом на пути создания лекарств для борьбы с заболеваниями, так или иначе связанными с нарушением энергетического баланса: диабет, ожирение, метаболические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, рак.

Поиск новых активных соединений требует использования адекватного инструмента. К настоящему времени была создана конструкция, позволяющая оценивать активность АМФК в живой клетке. Функционирование конструкции основано на FRET-эффекте (fluorescence resonance energy transfer), центральным элементом которой является синтетический «идеальный» субстрат АМРК. Когда происходит активация АМРК, киназа

в первую очередь фосфорилирует синтетический субстрат; фосфорилирование распознается специальным доменом, что вызывает сворачивание конструкции. В свою очередь, сворачивание приводит к сближению пары флуоресцентных белков, что делает возможным флуоресцентный перенос энергии с донорного флуорофора (CFP) на акцепторный (YFP). Таким образом, конструкция является универсальным инструментом, позволяющим оценить степень активации АМФК по изменению отношения свечения донорного и акцепторного флуорофора в живой системе.

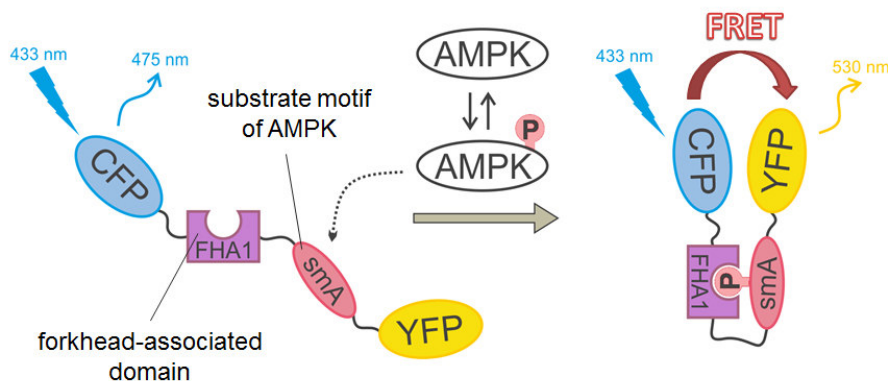


Рисунок 1 – Схематическое изображение функционирования конструкции для оценки активации АМФК.

Конструкция, описанная выше, и, в частности, синтетический субстрат, были разработаны группой профессора L.C. Cantley для изучения изменения активности АМФК в ответ на различные стрессовые условия в зависимости от внутриклеточной локализации. Подобное исследование стало возможным при использовании в качестве объекта отдельной клетки (Single Cell Assay) с применением микрофлюидной техники. К сожалению, данная методика не может быть использована для оценки активности соединений различных химических классов в силу своей специфики, а также для проведения скрининга серий химических соединений.

Целью данной работы явилось создание стабильной клеточной линии, экспрессирующей конструкцию для оценки активации АМФК, описанную выше. Для создания тест-системы использовались клетки H1299. Нами был разработан протокол эксперимента, условия которого адаптированы для проведения скрининга на мультимодальном ридере ClarioStar с использованием 96- и 384-луночных планшетов. В качестве позитивного контроля наиболее эффективным оказалось использование соединения С24 (рис. 2), активатора АМФК, действующего путем блокирования автоингибиторного домена.

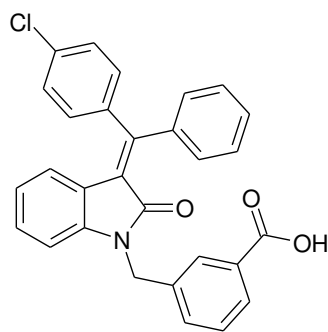


Рисунок 2 – Структура соединения С24.

Полученные данные показывают, что при изначальном базальном уровне активности АМРК, максимальный активирующий эффект наблюдается через 20-30 минут после добавления в систему исследуемых веществ. Созданная тест-система обладает существенно большим динамическим диапазоном в отличие от ранее описанной системы из единичной клетки.

Таким образом, нами был получен производительный инструмент для поиска активаторов АМРК, эффективных в клеточных условиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 14-03-31592 мол_а) и Правительства РФ (грант 11.G34.31.0069 от 21.10.2011).

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ СТРУКТУРА–АКТИВНОСТЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНДУКТОРОВ P53-ОПОСРЕДОВАННОГО АПОПТОЗА

Д.Д. Орлова¹, Н.А. Барлев^{1,2}, А.В. Гарабаджиу¹, В.Г. Трибулович¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии»
Российской академии наук, Санкт-Петербург
orlova.daria.d@gmail.com

Одной из современных перспективных стратегий разработки противораковых лекарств является подавление функции E3-лигазы Mdm2 и предотвращение протеолиза белка p53, приводящих к селективному апоптозу раковых клеток.

В качестве соединений, способных повысить уровень экспрессии белка p53, методом *in silico* скрининга был выявлен ряд производных оксиндола, включающих в качестве структурных элементов основание Шиффа и основание Манниха. Такие

соединения, отобранные на основании результатов молекулярного докинга, были проверены на модифицированной клеточной линии остеосаркомы человека U2OS посредством скрининга в сравнении с активностью хорошо изученного ингибитора взаимодействия Mdm2-p53 – Нутлина. Было установлено, что соединения исследуемого ряда значительно повышают уровень экспрессии p53 в клеточной линии U2OS-pLV, по сравнению с Нутлином. Такое наблюдение позволяет сделать вывод, что соединения исследуемого ряда повышают стабильность p53 в клетках.

Исследуемый ряд модуляторов активности p53 представляет собой низкомолекулярные соединения, состоящие из трёх равнозначных сегментов: основного скаффолда – оксиндола, и двух фрагментов, как правило, представляющих собой замещенный пиперазин и замещенный амид 4-аминобензойной кислоты (рис. 1).

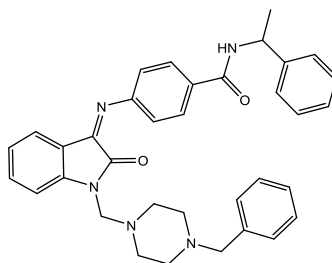


Рисунок 1 – Представитель класса ингибиторов взаимодействия Mdm2-p53.

Возможность комбинирования фрагментов в исследуемом ряду позволяет наработать библиотеку соединений и проверить отношение структура – активность на биологической модели. Однако у соединений исследуемого ряда необходимо повысить стабильность и биодоступность, при этом добившись сохранения или повышения активности.

Нами была разработана схема модификации соединений исследуемого ряда, включающая в себя повышение устойчивости соединений, достигаемое путем замены пиперазинового фрагмента с лабильной связью N-C-N на пиперидиновый, а также повышение гидрофильности соединений для увеличения биодоступности, что может быть достигнуто введением гидроксильной группы (рис. 2). По результатам компьютерных расчетов активность модифицированного соединения повышается в сравнении с исходным соединением.

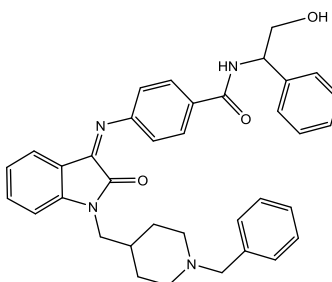


Рисунок 2 – Модифицированное соединение с повышенной стабильностью и биодоступностью.

Поскольку распад основания Манниха является первой стадией деградации соединений, исследуемых на биологической модели, было принято решение проверить *in vivo* активность фрагментов, образующихся после такого распада. Таким образом, был синтезирован ряд соединений, представляющих собой основание Шиффа, где в качестве карбонильного фрагмента выступает оксиндол, а в качестве амина – замещенная пара-аминобензойная кислота (рис. 3).

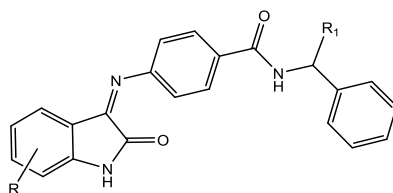


Рисунок 3 – Структура упрощенных соединений для проверки на биологической модели.

Повышенное внимание к р53 определяется, прежде всего, ключевой ролью этого белка в защите от рака, наиболее волнующей общество болезни, а полученные молекулы приблизят нас к созданию эффективного противоопухолевого препарата.

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЕЙ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Т.И. Орлова, А.И. Уколов

*Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
AntonUkolov@gmail.com*

Механизм токсического действия фосфорорганических соединений (ФОС) обусловлен главным образом фосфорилированием серинового остатка в активном центре ацетилхолинэстеразы (АХЭ, КФ 3.1.1.7) и, соответственно, ингибировании этого фермента. АХЭ катализирует гидролиз нейротрансмиттера ацетилхолина с образованием холина и ацетата. Однако, помимо АХЭ, в человеческом организме присутствует более 1000 сериновых гидролаз и, по разным оценкам, около 50 из них являются мишенями для ФОС. ФОС могут влиять на метаболизм углеводов и липидов, обуславливая инсулинорезистентность и нейродегенерацию.

Известные данные о влиянии ФОС на метаболизм липидов неоднозначны и трудно поддаются интерпретации. Исследование неспецифических физиолого-биохимических показателей, в том числе маркеров метаболизма липидов, позволит повысить надежность диагностики, получить дополнительные сведения о тяжести последствий и патогенезе отравления. Целью настоящего исследования стало изучение взаимосвязи профиля жирных кислот (ЖК) крови крыс в течение 7 суток после острого отравления фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ) на примере зарина, зомана и RVX, с применением и без применения антидотной терапии. Для количественного определения профилей жирных кислот плазмы крови нами был создан аналитический метод, позволяющий проводить определение свободных (СЖК) и этерифицированных (ЭЖК) жирных кислот в различных биологических объектах с использованием газовой хроматомасс-спектрометрии [1, 2]. В результате нами было впервые описано воздействие ФОВ на профили жирных кислот плазмы крови [3].

На рисунке приведена иллюстрация изменений профилей свободных жирных кислот плазмы крови после введения $2 \times 0,4$ DL₅₀ вещества типа VX в следующих координатах: по оси X – индекс ненасыщенности ЖК, по оси Y – суммарная концентрация свободных жирных кислот.

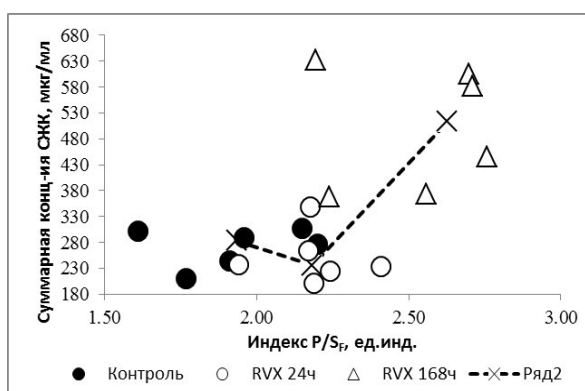


Рисунок – Изменение профилей СЖК после введения $2 \times 0,4$ DL₅₀ RVX. Линией соединены точки соответствующие медианам групп.

Показано, что влияние RVX на профиль ЖК отличается от влияния зарина и зомана в эквитоксичных дозах. Кроме того, действие RVX на липидный обмен отличается от действия значительно менее токсичных фосфорорганических пестицидов: выявлены признаки гиперлипидемии. Значительное повышение уровней СЖК в крови в поздние сроки после отравления может служить одной из причин развития гипергликемии, инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Помимо общего изменения концентраций СЖК, измерение профилей позволяет характеризовать качественное изменение липидного состава крови: при отравлении зоманом и заринном в первую

очередь из крови утилизируются насыщенные ЖК, а при отравлении RVX происходит обогащение фракции СЖК полиненасыщенными ЖК.

Измерение профилей свободных и этерифицированных форм ЖК является важным инструментом определения нарушений липидного обмена, а полученные данные позволяют более полно охарактеризовать состояние тканей и органов в период острой интоксикации ФОВ и в отдаленные сроки после отравления.

Литература

1. Уколов А.И. и др. // Журнал аналитической химии. – 2015. –Т. 70, № 9. – С. 968-975.
2. Орлова Т.И. и др. // Аналитика и контроль. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 183-188.
3. Уколов А.И. и др. // Токсикологический вестник. – 2015. – № 3. – С. 2-11.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОЙ МАЗИ, СОДЕРЖАЩЕЙ АЦИКЛОВИР И ЭКСТРАКТ ТРАВЫ ЗВЕРОБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО

М.И. Поддубная

*Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
m_tsygankova84@mail.ru*

Герпесвирусная инфекция (ГИ) – одна из наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека. Свыше 90 % населения инфицировано этим вирусом. Попадая в организм человека, вирус простого герпеса (Herpes simplex, ВПГ) остается в нем, периодически вызывая рецидивы различной степени тяжести, поражая кожу, слизистые, центральную нервную систему и глаза.

Синтетические антимикробные и противовирусные вещества обычно представляют собой индивидуальные химические соединения и обладают высокой биологической активностью, они воздействуют на определенные фазы развития патогенной вирусной или бактериальной микрофлоры, не активируя при этом собственных защитных сил организма. К монопрепаратам нередко развивается резистентность вирусного или бактериального возбудителя.

Ацикловир (АЦ) считается «золотым стандартом» терапии ГИ.

Многие виды лекарственных растений содержат биологически активные вещества, обладающие в комплексе иммуномодулирующей, антимикробной, антивирусной, антиоксидантной, гепатопротекторной и другими видами биологической активности.

Из лекарственных растений экстракт травы зверобоя продырявленного (ЗП), благодаря содержанию антраценпроизводных (гиперицина и псевдогиперицина), обладает выраженной антивирусной активностью: в нетоксичных дозах гиперин значительно ингибирует репликацию ряда патогенных вирусов (ВИЧ, грипп А, цитомегаловирус, Herpes simplex 1 & 2, вирус Epstein-Barr, и др.). Известно, что комплекс биологически активных веществ ЗП (в большей степени флавоноиды) проявляет иммуностимулирующее действие, повышая иммунный статус в очаге инфицирования.

Механизм действия антраценпроизводных зверобоя отличается от механизма действия АЦ. Сочетание двух таких веществ в одной лекарственной форме может обеспечить синергизм в отношении подавления вирусной инфекции, что позволит достичь терапевтического эффекта при более низких концентрациях токсичного производного нуклеозида (АЦ).

Актуальной представляется задача разработки биофармацевтически обоснованного противовирусного средства для наружного применения, обладающего высокой биологической доступностью и эффективно поглощающего выделяющееся содержимое везикул.

Конечной целью работы является создание комбинированного лекарственного средства, включающего АЦ и экстракт ЗП, содержащий сумму экстрактивных веществ, в частности, антраценпроизводные и флавоноиды.

Для создания мази, обладающей определенными осмотическими свойствами, были изготовлены 6 модельных составов основ, содержащих гидрофильный (ПЭО-400) и липофильный (масло касторовое) компоненты. В состав мазей на таких основах можно вводить как водо-, так и жирорастворимые вещества, а также многокомпонентные субстанции природного происхождения (экстракт ЗП). Изучена зависимость однородности образцов от соотношения эмульгаторов 1-го и 2-го рода – твина-80 и моноглицеридов дистиллированных (МГД), а также от соотношения ПЭО-400 и масла касторового.

Установлено, что с увеличением доли твина-80 в смеси эмульгаторов однородность основы снижается. Введение в основу диметилсульфоксида увеличивает однородность основы и устойчивость её к расслоению.

Для обеспечения агрегативной устойчивости подобраны комбинации компонентов маzewой основы: твина-80, МГД, ланолина безводного, воска пчелиного. Оптимальная

основа выбрана по совокупности органолептических свойств, однородности, влагопоглощающей способности и способности диспергировать действующие вещества.

Изучение реологических свойств показало, что исследуемые основы являются неньютоновскими жидкостями, обладающими тиксотропными свойствами. Исследования также показали, что способ введения ацикловира в мазь влияет на форму и размеры кристаллов в готовой форме. Исходный размер кристаллов АЦ составлял 70 – 100 мкм. При диспергировании ацикловира в димексиде или смеси его с ПЭО-400 образуется тонкая однородная дисперсия с размером кристаллов менее 20 мкм. Преобразование формы и размера кристаллов происходит в течение 20-часовой экспозиции.

При разработке оптимальной технологии мази определена последовательность введения в её состав субстанции АЦ. Введение АЦ из предварительно приготовленной суспензии в димексиде или в смеси димексида с ПЭО-400 позволяет значительно повысить однородность мази. Показана возможность введения в мазь экстракта ЗП, обогащенного антраценпроизводными и флавоноидами, приготовленного в виде композиции с ингредиентами мазевой основы. При определенном порядке смешения и диспергирования получена однородная мазь, включающая АЦ и экстракт ЗП.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ СМЕСЕЙ ПРЕДЕЛЬНЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ C₁-C₅ И C₆-C₁₀

С.А. Солнцева, О.С. Никулина, Е.И. Шкаева

*Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно
исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
Solnceva.74@inbox.ru*

В настоящее время значительная часть патологии у населения связана с ухудшением экологической обстановки в среде его обитания. Существенная часть химических веществ, в том числе предельные углеводороды, поступает в организм из атмосферного воздуха.

Объектами для проведения экспериментальных исследований явились газообразная смесь предельных углеводородов C₁-C₅ и жидкая смесь углеводородов C₆-C₁₀.

Для оценки токсичности и опасности смесей углеводородов проведено комплексное исследование их воздействия на организм экспериментальных животных. Согласно существующей методологии, оценивали резорбтивное и рефлекторное действие смесей. Моделирование ингаляционного воздействия углеводородов проводили в

герметичных камерах при помощи специальных установок и компьютерных программ, позволяющих создавать определенные концентрации компонентов смесей и поддерживать их на протяжении всего эксперимента, в условиях однократного (4 ч) и хронического непрерывного 90-суточного воздействия.

Экспериментальное исследование выполнено на белых нелинейных мышах-самцах с начальной массой тела 20-22 г и белых нелинейных крысах-самцах – 200-220 г.

В результате проведенных экспериментальных исследований установлено, что обе смеси предельных углеводородов по параметрам острой токсичности относятся к 4 классу опасности, однако параметры токсичности между ними различаются в 4 – 5 раз (CL_{50} смеси C_1-C_5 для крыс составляет 785700 мг/м^3 , для мышей – 690000 мг/м^3 ; смеси C_6-C_{10} – 185700 мг/м^3 и 126000 мг/м^3 соответственно). В клинической картине интоксикации в обоих случаях преобладают признаки наркотического действия.

Смесь углеводородов C_1-C_5 не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку глаз и кожу лабораторных животных, в то время как смесь C_6-C_{10} обладает умеренно выраженным раздражающим и слабым кожно-резорбтивным действием.

Согласно полученным экспериментальным данным, пороговые концентрации при однократном ингаляционном воздействии изучаемых смесей различаются почти в 5 раз ($Limac$ смеси C_1-C_5 установлен на уровне 25300 мг/м^3 , для смеси предельных углеводородов C_6-C_{10} – 5250 мг/м^3).

В хроническом эксперименте пороговая концентрация смеси углеводородов C_1-C_5 установлена на уровне $255,7 \text{ мг/м}^3$, недействующая – $50,2 \text{ мг/м}^3$, а для смеси углеводородов C_6-C_{10} – $31,4 \text{ мг/м}^3$ и $5,2 \text{ мг/м}^3$ соответственно, то есть значения порогов хронического действия смесей различаются в 8 раз, а недействующего уровня – в 10 раз.

Смесь предельных углеводородов C_1-C_5 в хроническом эксперименте вызывает у подопытных животных нарушение функционального состояния ЦНС (снижение двигательной активности и болевой чувствительности), дыхательной и сердечно-сосудистой систем (снижение частоты дыхания и сердечных сокращений), изменения отдельных биохимических показателей крови (снижение активности ЛДГ и щелочной фосфатазы). В крови подопытных крыс обнаружены метаболиты пропана и бутана.

Хроническая интоксикация смесью предельных углеводородов C_6-C_{10} проявляется, наряду с нарушением функционального состояния ЦНС, изменением углеводного и жирового обменов, оказывает гепатотоксическое, эмбриотоксическое действие, которое характеризуется нарушением постимплантационного развития зародышей. В крови подопытных животных выявлены метаболиты компонентов смеси: гексана, гептана и

октана – 2,5-гександион и диметилпирролнорлейцин, действием которых обусловлено основное проявление токсичности смеси.

При изучении рефлекторного действия смесей определены пороговые концентрации: для смеси предельных углеводородов C₁-C₅ на уровне 3100 мг/м³, для смеси предельных углеводородов C₆-C₁₀ – 280 мг/м³, по этому показателю смеси различаются в 11 раз.

Таким образом, проведенные исследования показали, что, несмотря на то, что по параметрам острой токсичности смеси предельных углеводородов C₁-C₅ и C₆-C₁₀ являются малоопасными, смесь C₆-C₁₀ оказывает более выраженное негативное влияние на организм, особенно при длительном воздействии. По итогам проведенного комплексного исследования были обоснованы следующие гигиенические нормативы смесей предельных углеводородов в атмосферном воздухе населенных мест: для смеси C₁-C₅ среднегодовая ПДК – 50,0 мг/м³; среднесуточная ПДК – 200,0 мг/м³; максимальная разовая ПДК – 600,0 мг/м³; для смеси C₆-C₁₀ среднегодовая ПДК – 5 мг/м³; среднесуточная ПДК – 20 мг/м³; максимальная разовая ПДК – 50 мг/м³.

ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОКСИДОМ УГЛЕРОДА

П.Г. Толкач, В.А. Башарин, А.Н. Гребенюк

*Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург*

Главенствующую роль в ряду токсичных продуктов горения играет оксид углерода (СО). Помимо ситуаций на пожаре интоксикация СО может произойти в результате неправильной эксплуатации систем домашнего отопления, суицидальных попыток, вдыхания поровых газов при стрельбе из замкнутых помещений и др.

Интоксикация СО приводит к развитию как ранних, так и отдалённых нарушений функций центральной нервной системы (ЦНС). Отдалённые нарушения могут быть связаны с опосредованными нейротоксическими механизмами действия монооксида углерода. В их число входят нарушение системы вторичных мессенджеров, оксидативный

стресс, развитие эксайтотоксичности и др. [1]. Отдалённые нарушения функций ЦНС могут проявляться в виде нарушения памяти и обучаемости.

Моделирование нарушения памяти и обучаемости при интоксикации оксидом углерода у лабораторных животных является важным элементом в изучении механизмов нейротоксического действия СО и скрининга фармакологических препаратов для коррекции этих нарушений.

Одним из методов оценки нарушения памяти у лабораторных животных как в раннем, так и отдалённом периоде интоксикации является выработка и воспроизведение условного рефлекса поиска пищи (УРПП) в установке «Восьмилучевой радиальный лабиринт». При помощи данной методики у животных можно оценить пространственную референтную и рабочую память, которые соответствуют долговременной и кратковременной памяти [2]. Для адекватного моделирования нарушения памяти после интоксикации СО воспроизведение выработанного УРПП необходимо производить в сроки, кратные 7-ми суткам, например на 1, 7, 14 и 21 сут после интоксикации. Так, согласно данным литературы, воспроизведение выработанного навыка в сроки, кратные 7-ми суткам, происходит с положительным знаком, т.е. осуществляется точное воспроизведение приобретенного навыка [3].

Такую функцию ЦНС как обучаемость можно оценивать при помощи методики выработки условного рефлекса активного избегания (УРАИ) плаванием. Поведение избегания плаванием состоит из двух компонентов: хорошо подготовленной видоспецифической тенденцией избегания путём карабканья на стенки бассейна с водой, которое постепенно (в процессе обучения) сменяется целенаправленным поведением (заход на стержень). Важной особенностью оценки обучаемости у лабораторных животных после тяжёлой интоксикации СО является то, что нарушения обучаемости начинают развиваться в отдалённом периоде интоксикации [4]. Так, оценку обучаемости целесообразно проводить путём выработки УРАИ плаванием начиная с 7 сут интоксикации.

В ходе проведенных нами экспериментальных исследований на модели острой ингаляционной затравки крыс СО было установлено, что наиболее точное воспроизведение приобретенного УРПП действительно происходит на 1, 7, 14 и 21 сут после интоксикации, а наиболее эффективная оценка нарушений обучаемости осуществляется путем выработки УРАИ плаванием, начиная с 7 сут после воздействия на крыс оксида углерода.

Таким образом, приведённые данные литературы и результаты собственных исследований описывают особенности моделирования нарушения функций ЦНС как в

раннем, так и в отдалённом периоде интоксикации у лабораторных животных (в частности, крыс) после острой тяжёлой интоксикации оксидом углерода.

Литература

1. Lindell K., Weaver L.K. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, N. 12. – P. 1217-1225.
2. Morellini F. Spatial memory tasks in rodents: what do they model? // Cell Tissue Res. – 2013. – Vol. 34. – P. 273-286.
3. Deutsch J.A. The physiological basis of memory // Annu. Rev. Psychol. – 1969. – Vol. 20. – P. 85-104.
4. Mariluz H.V., Castoldi A.F., Coccini T. In vivo exposure to carbon monoxide causes delayed impairment of activation of soluble guanylatecyclase by nitric oxide in rat brain cortex and cerebellum // J. Neurochem. – 2004. – Vol. 89, N 5. – P. 1157-1165.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ АКУСТИЧЕСКОГО СТАРТЛ-РЕФЛЕКСА
ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ
ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

А.В. Холина, Е.А. Бычихин, К.А. Аникиенко

*Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии»
(ФГУП ГосНИИОХТ), Москва
dir@gosniokht.ru*

В многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo* на грызунах и нечеловекообразных приматах выяснено, что бутирилхолинэстераза (БХА), выполняя функцию биочистильщика, стехиометрически связывает попавшее в кровоток токсическое вещество, элиминируя его из кровяного русла. Большим преимуществом БХА плазмы крови человека является высокая стабильность экзогенной БХА в кровотоке и хорошая переносимость животными. Показано, что дозы экзогенного фермента, превышающие норму содержания в крови БХА, не токсичны для подопытных животных.

Нами в опытах на мышах линии С57В1/6J исследовано влияние препарата бутирилхолинэстеразы, выделенного из плазмы крови человека при его внутривенном или внутрибрюшинном способах введения, на акустический стартл-рефлекс. Акустический стартл-рефлекс – это безусловный рефлекс испуга. Методическим преимуществом

феномена АСР является его идентичность у человека и животных, что позволяет изучать нейрофизиологические и нейрохимические механизмы формирования стартл-ответа, а также использовать этот метод как для скрининга биологически активных соединений, так и при проведении оценки степени влияния различных препаратов на поведение животных.

В экспериментах использовали высокоочищенный препарат БХА плазмы крови человека, технология получения которого разработана в нашем институте.

Установлено, что вне зависимости от пути введения препарат БХА не вызывает у мышей изменений показателей акустического стартл-рефлекса, достоверно отличающихся от эффектов, возникающих в ответ на введение физиологического раствора (плацебо).

Учитывая, что действие препарата БХА, выделенного из плазмы крови человека, оценивалось в дозе, превышающей природное содержание фермента у мышей в 100 раз, полученные результаты свидетельствуют в пользу наличия у препарата высокой поведенческой безопасности в условиях профилактического применения.

СУЛЬФАТИРОВАННЫЕ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ В МОЧЕ КРЫС КАК БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ

В.И. Шмурак, В.В. Гарнюк, В.Е. Соболев

*Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
Vladimir.shmurak@gmail.com*

Информация в современной научной литературе, посвященная изучению экскреции сульфатированных гликозаминогликанов (с-ГАГ) с мочой при воспалительных процессах, имеет противоречивый характер. С одной стороны, имеются работы, в которых, указывается на повышение экскреции этих соединений с мочой при интерстициальном цистите [1] у человека и животных. Повышенная экскреция с-ГАГ отмечена также при ишемии мочевого пузыря, сопровождающейся гиперактивностью сфинктера. В других публикациях авторами не выявлено существенного изменения экскреции с-ГАГ при интерстициальном цистите, сопровождающимся абдоминальным болевым синдромом [2]. Некоторыми исследователями отмечается также невозможность точной дифференциации повреждения или регенерации эпителия мочевого пузыря по уровню экскреции с мочой с-ГАГ [3].

Положительный опыт применения экзогенных источников с-ГАГ в качестве элемента заместительной терапии воспалительных процессов в мочевом пузыре известен с начала 80-х годов двадцатого века [4]. В настоящее время в медицине также существуют рекомендации по применению препаратов для внутреннего использования, содержащих хондроитина сульфат в качестве протекторов повреждения эпителиоцитов мочевого пузыря и экзогенного источника с-ГАГ при интерстициальном цистите. Отмечено, что препараты с-ГАГ, в частности гиалуронат цинка при внутривезикулярном введении животным с экспериментальным интерстициальным циститом повышают функциональную активность эпителиоцитов и их способность к физиологической регенерации. Таким образом, в настоящее время исследователями признается перспективность внутреннего применения препаратов, содержащих с-ГАГ для заместительной терапии воспалительного процесса в мочевом пузыре.

Целью настоящего исследования явилось изучение экскреции гликозаминогликанов с мочой у крыс при экспериментальном геморрагическом цистите, индуцированном циклофосфамидом, а также при заместительной терапии препаратами гликозаминогликанов.

После внутривезикулярной инъекции циклофосфамида (ЦФ) в дозе 100 мг/кг массы тела и последующей терапии внутривезикулярным введением комплексного препарата гликозаминогликанов, содержащего глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат в дозах 10 и 100 мг/кг веса тела установлено статистически значимое увеличение экскреции с-ГАГ с мочой в период 24 или 72 часов после индуцирования цистита. После индуцирования острой формы цистита без терапии препаратами гликозаминогликанов наблюдается уменьшение экскреции с-ГАГ в сроки от выведения ЦФ до 72 часов после инъекции (от 1,34 до 1,22 мг/дл.). В модели субхронического воспалительного процесса в мочевом пузыре при повторном введении малых доз ЦФ (50 мг/кг) также установлено снижение уровня экскреции с-ГАГ в сроки от 0 до 72 часов ($1,32 \pm 0,13$ мг/дл), а также увеличение экскреции через 96 часов в концентрации ($2,29 \pm 0,13$ мг/дл.) после индуцирования цистита.

Литература:

1. Аксау Т., Konukoglu D. Glycosaminoglycans excretion in interstitial cystitis // Int. Urol. Nephrol. – 1999 – Vol. 31, № 4. – P. 431-435.
2. Maccari F., Buzzega D., Galeotti F. et al. 2011 Fine structural characterization of chondroitin sulfate in urine of bladder pain syndrome subjects // Int. Urogynecol. J. – 2011. – Vol. 22. – P. 1581-1586.

Soler R., Bruschini H., Martins J.R. et al. Urinary glycosaminoglycans as biomarker for urothelial injury: is it possible to discriminate damage from recovery? // Urology – 2008. – Vol. 72, № 4. – P. 937-942.

Parsons C.L. Prevention of urinary tract infection by the exogenous glycosaminoglycan sodium pentosanpolysulfate // J. Urol. – 1982. – Vol.127. – P. 167-169.

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

МЕТОДИКА ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ТЕПЛООВОГО СОСТОЯНИЯ СПОРТСМЕНА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКИХ ТЕМПЕРАТУР

М. А. Брагин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», Москва
mishaman90@mail.ru

Целью работы являлась отработка методики интегральной оценки теплового состояния спортсмена в условиях высоких температур.

Были изучены два варианта условий выполнения физической нагрузки: комфорт (температура воздуха = 22 °С, влажность воздуха 65%), высокая температура (ВТ) (температура воздуха = 33 °С, влажность воздуха 80%). Для моделирования физической нагрузки использовалась беговая дорожка со ступенчатым протоколом работы (перед началом – ходьба в течение 30 секунд со скоростью 0,5 км/ч; затем следуют 7 ступеней по 2 минуты каждая, 1 ступень – 2,7 км/ч и угол наклона 1%, 2 – 4,0 км/ч и 2 %, 3 – 5,4 км/ч и 3 %, 4 – 6,7 км/ч и 3 %, 5 – 8,0 км/ч и 4 %, 6 – 8,9 км/ч и 4 %, 7 – 9,7 км/ч и 5 %, 7 ступень повторяется до «отказа»; далее заминка 7 минут при 2,7 км/ч и 0 %).

Регистрировались следующие показатели теплового состояния: температура кожи (лоб, грудь, рука, спина, нога °С), ректальная температура (°С), теплоощущения (ТО, баллы), частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), вес в одежде и без одежды (кг).

Расчетные показатели: средневзвешенная температура кожи (СВТК, °С), средняя температура тела (СТТ, °С), эффективные влагопотери (мл и %), интегральный показатель теплового состояния (ИПТС) (баллы), который включает в себя СВТК, СТТ, ЧСС, влагопотери и ТО.

В исследовании принимали участие двое испытуемых – спортсмены в возрасте 25 и 27 лет. Было проведено восемь экспериментов (6 в условиях комфорта, 2 в условиях ВТ).

Результаты исследования позволили установить, что в условиях комфорта ТО составили 0 баллов («комфортная температура») в первые 6 минут работы и 2,5 балла («жарко» – «очень жарко») на последних трёх минутах работы. В условиях ВТ 1 балл («тепло») в первые 3 минуты работы и 4 балла («непереносимо жарко») на последних трёх минутах работы, также испытуемые отмечали прямое влияние высокой температуры и влажности на выполнение работы («стало тяжелее дышать», «чувствую жар в конечностях», «отвлекаюсь на жару, сложно сконцентрироваться»).

Время выполнения физической нагрузки в комфорте составила в среднем 15 минут 25 секунд, с максимальным пульсом 198 уд/мин на момент завершения нагрузки. В условиях ВТ время сократилось до 13 минут 30 секунд, при этом максимальный пульс остался прежним, 198 уд/мин, восстановление проходило медленнее в среднем на 10 уд/мин.

Ректальная температура в комфорте до начала работы составляла в среднем 38,0 °С, что выше нормальной суточной температуры у данных испытуемых на 0,6-0,7 °С («предстартовое напряжение»), далее, в процессе работы, температура поднималась до 38,5 °С и ещё до 38,9 °С после завершения работы во время заминки (у 1 испытуемого в течение 7 минут, у второго – 13 минут), затем шло постепенное уменьшение температуры. У второго испытуемого в первом тестировании (условия комфорта) исходная ректальная температура составляла 38,7 °С, во время работы поднималась до 39,7 °С и ещё до 39,9 °С во время заминки в течение 13 минут. Ректальная температура перед входом условия ВТ составляла в среднем 38,0 °С, после захода и пребывания в течение 10 минут – 38,2 °С, в процессе работы температура поднималась до 38,8 °С и ещё до 39,1 °С после завершения работы во время заминки (у 1 испытуемого в течение 7 минут, у второго более 15 минут). СВТК в комфорте изменялась в среднем на 1 °С (31,1 – 32,2 °С), однако прирост температуры области груди и спины составлял 1,5 - 2,5 °С. В условиях ВТ СВТК увеличивалась на 4,0 – 6,0 °С и составила 35,5 – 37,1 °С.

Расчетные данные ИПТС увеличивались следующим образом, показатель теплового состояния (ПТС) от СТТ на 1,4 балла, от СВТК – на 2,2 балла, от ЧСС – на 0,9 балла, от влагопотерь – на 0,7 балла. ПТС общий – на 1,5 балла. В итоге, ИПТС в условиях комфорта равнялся 2,5 баллам, что соответствует 2 степени теплового дискомфорта, в условиях ВС – 3,6 баллам, что соответствует 4 степени теплового дискомфорта.

Полученные данные свидетельствуют о существенном сокращении продолжительности выполнения работы и снижении функциональным резервов на фоне выраженного перегревания организма спортсменов.

Методика интегральной оценки теплового состояния носит универсальный характер и на следующем этапе работы предполагается её использовать для исследования отягочающего действия экипировки спортсменов и определения средств и методов коррекции теплового состояния спортсменов в условиях жаркого климата.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СПОРТСМЕНОВ,
ЗАНИМАЮЩИХСЯ БАЗОВЫМИ ТРЕНИРОВКАМИ НА ВЫНОСЛИВОСТЬ И
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕМ СПОРТИВНОГО МАСТЕРСТВА

Н.А. Егоров, А.С. Ляхина, А.Д. Киселев

*Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский
институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург
e_nicolay78@mail.ru*

Уровень результатов в спорте во многом определяется тренировкой спортивной работоспособности. Совершенствование процесса подготовки спортсменов неизбежно связано с поиском оптимальных путей ее повышения. Она является фундаментом для развития двигательных качеств, становления технико-тактического мастерства и других сторон подготовки. В современной литературе приводятся факты ухудшения состояния здоровья спортсмена при не адекватно высокой для организма физической нагрузке.

Для выявления влияния тренировочного процесса на аэробную составляющую физической работоспособности проводилось исследование основных показателей переносимости аэробной нагрузки у 20 спортсменов, занимающихся на учебно-тренировочных сборах (УТС) базовыми тренировками на выносливость и предсоревновательными тренировками по совершенствованию спортивного мастерства (по 10 человек соответственно). Учебно-тренировочные сборы в обеих группах продолжались 21 день. Уровень тренировочной нагрузки в группе спортсменов, занимающихся базовыми тренировками на выносливость, был значительно выше, чем у спортсменов, занимающихся совершенствованием спортивного мастерства. В разработку включены спортсмены циклических и скоростно-силовых видов спорта, мужчины в возрасте 19-31 лет с одинаковым уровнем спортивного мастерства в группах (мастер спорта, кандидат в мастера спорта и 1 разряд). Исследование проводилось с использованием беговой дорожки «Intertrack» (Schiller AG, Швейцария) и эргоспирометрической системы «CS-200 Cardiovit AT-104» (Schiller AG, Швейцария).

В обеих группах при повторных тестированиях отмечена тенденция к росту целевых показателей переносимости теста: времени выполнения нагрузки (в 1-ой группе 7,3%, во 2-ой – 7,4%), максимальной достигнутой мощности (соответственно 5,8% и 3,6%) и выполненной работы (соответственно 10,7% и 10,7%). Рост целевых показателей имеет статистическую значимость по сравнению с началом УТС и обусловлен эффектом учебно-тренировочных сборов за счет повышения физической работоспособности. Значимых изменений этих показателей в 1-ой группе по сравнению с группой 2 не установлено.

У спортсменов, занимающихся совершенствованием спортивного мастерства, при адекватной физической нагрузке к середине и к концу УТС отмечалось статистически значимое повышение максимального потребления кислорода (МПК) за время выполнения теста до отказа (3,8% и 3,6% соответственно), что свидетельствовало о повышении функции транспорта и утилизации кислорода. В то время как у спортсменов, тренирующих выносливость, МПК кислорода снижается к середине УТС на 6,7% и к концу УТС на 4,1%; эти различия статистически значимы и к середине УТС – критерий t ($P=0,0035$), критерий Манн-Уитни ($P<0,0001$), и к окончанию УТС – критерий t ($P=0,0015$), критерий Манн-Уитни ($P=0,0047$).

Время достижения порога анаэробного обмена (ПАНО) по средним показателям в обеих группах имеет тенденцию к снижению, что свидетельствует об утомлении при данном режиме тренировочного процесса. О неадекватности тренировочных нагрузок при ПАНО также свидетельствуют снижение потребления кислорода, уменьшение объема вентиляции и уменьшение частоты сердечных сокращений, регистрируемое в группе с базовой тренировкой со статистической значимостью к середине и к концу УТС.

Увеличение максимального кислородного пульса происходит при увеличении объемного кровотока за счёт максимального раскрытия капилляров и увеличения их числа. Чем выше показатель максимального кислородного пульса, тем больше нагрузочные резервы системы кровообращения спортсмена. Максимальный кислородный пульс растет в группе спортсменов занимающихся совершенствованием спортивного мастерства, в среднем на 3,6% и снижается у спортсменов, занимающихся базовыми тренировками на выносливость (-7,0%), и эти различия между группами статистически значимы – критерий t ($P<0,0001$), критерий Манн-Уитни ($P<0,0001$).

Выводы

1. Учебно-тренировочные сборы в виде базовых тренировок на выносливость и совершенствования спортивного мастерства улучшают переносимость нагрузки аэробной мощности (бег на тредбане до отказа) по целевым показателям.

2. Высокая, не адекватная для организма спортсмена, нагрузка снижает уровень потребления кислорода (на 13,0%) и объем вентиляции (на 2%) при достижении ПАНО, а также уменьшает МПК (на 5,4%), максимальный кислородный пульс (на 7,0%).

3. Предсоревновательная тренировка по совершенствованию спортивного мастерства повышает уровень потребления кислорода (на 3,1%) и объем вентиляции (на 5,7%) при ПАНО, увеличивает МПК (на 3,6%), максимальный кислородный пульс (на 3,2%).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДИКИ КОРРЕКЦИИ
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СПОРТСМЕНОВ СБОРНОЙ РОССИИ

А.Д. Королев

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
Государственный научный центр Российской Федерации
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва
netmailbox@list.ru*

В работе представлены результаты апробации метода биологической обратной связи (БОС) для повышения стрессоустойчивости на спортсменах молодежной сборной команды России по академической гребле.

В исследовании принимали участие 12 членов молодежной сборной (10 девушек и 2 юноши) в возрасте 18-23 лет. Из них 11 кандидатов в мастера спорта и 1 мастер спорта. В экспериментальную группу вошли 5 спортсменов, в контрольную – 7 спортсменов. В экспериментальной группе проводились тренировки с БОС для повышения стрессоустойчивости на приборе «Реакор». Количество тренировочных процедур для каждого спортсмена было индивидуальным, от 6 до 11, время одного тренинга 22 минуты.

Оценка эффективности методики осуществлялась с помощью аппаратно-программный комплекса «Диамед-МБС», на котором измерялся психоэмоциональный статус спортсменов до тренировок и после. Также учитывалась субъективная оценка спортсменов после прохождения тренировочных процедур.

Перед проведением серии тренировок с БОС, спортсмены проходили стресс-тестирование на приборе «Реакор». По результатам диагностики все спортсмены имели выраженные реакции на предъявляемые в наушниках неспецифические стресс-стимулы (крики, свисты и т.д.). Реакции отражались в увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижении амплитуды систолической волны (АСВ) и значительном колебании кожно-гальванической реакции (КГР). Все эти изменения свидетельствовали об общей активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Для спортсменов был выбран наиболее чувствительный к действию стрессоров показатель – АСВ, который в тренировочных процедурах с БОС выступал в качестве контролируемого.

Сценарий процедуры включал в себя 4 этапа. На первом фоновом этапе набирались статистические значения контролируемого параметра для дальнейшей тренировки на трех тренировочных этапах. Сценарий процедуры был интенсифицирован, то есть для получения положительной обратной связи и успешного выполнения задачи тренинга спортсменам нужно было в состоянии покоя добиться значения контролируемого

параметра АСВ в 2 среднеквадратических отклонения от значения, полученного на фоновом этапе тренинга.

На этапах посредством монитора и наушников предъявлялись аудиовизуальные стимулы. Значения контролируемого параметра выводились на экран монитора перед спортсменами в доступном для восприятия виде – движение графика, приближение/отдаление картинки. В наушниках спортсмены слушали возникновение/затухание музыки и шума. Динамика изменений аудиовизуальных образов отражала степень расслабления/напряжения спортсмена.

Для провокации стрессового напряжения в наушниках спортсменов звучали стресс-стимулы. Задачей спортсменов было удерживать состояние покоя, не обращая внимание на провоцирующие стресс-стимулы, успешно пройти все 3 этапа тренинга без «падения» графиков, отдаления картинки, возникновения шума и затухания музыки.

В ходе проведения тренингов на управление своими физиологическими показателями отмечалось ослабление влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы, что проявлялось в устойчивом росте АСВ у всех 5 спортсменов. Расслабление сосудов, отраженное в росте параметра АСВ свидетельствует о снижении концентрации гормонов «стресса» в крови, вызывающие сокращение гладкой мускулатуры сосудов. ЧСС снижалась волнообразно, что возможно связано с интенсивностью тренировок спортсменов перед проведением сеанса БОС. Но отчетливая тенденция к снижению ЧСС отмечалась у 4 из 5 спортсменов, прошедших тренинги. КГР снижалась только у одного спортсмена, у остальных 4-х сопротивление кожи имеет значительные колебания на тренировочных этапах, что возможно было связано с высоким мотивом достижения у спортсменов и чувством ответственности. Так, для спортсменов малейшее искажение аудиовизуального стимула в худшую сторону вызывало эмоциональное напряжение.

Оценка эффективности проведенных тренингов с БОС на АПК «Диамед-МБС» выявил положительную динамику у 4-х из 5-ти спортсменов. Психоэмоциональное состояние (ПС) в экспериментальной группе улучшилось в среднем по группе с 3,99 балла до 4,81 балла после прохождения тренингов. Снижение ПС у одного спортсмена обуславливалось тем, что из-за интенсивности тренировочного процесса спортсмен не мог регулярно проходить тренинги с БОС и прошел всего 6 тренингов. В контрольной группе ПС незначительно снизился с 3,87 балла до 3,65. Субъективно спортсменами отмечался положительный эффект от применения методики: им стало легче засыпать, ускорилось восстановление после тренировок и появилось чувство уверенности.

Таким образом, повышение стрессоустойчивости, на физиологическом уровне сопровождалось снижением симпатического влияния ВНС; на психологическом – спортсмены научились самоконтролю в стрессовых ситуациях, спокойнее и легче переносить их, стали стрессоустойчивее, что подтверждают динамика показателей ЧСС, АСВ и КГР, а также объективные значения психоэмоционального состояния.

ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА

А.И. Крынцилов

*Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации
ФМБА России, Союз биатлонистов России, Москва.
letgetdangerous@gmail.com*

Целью данной работы явилась динамическая оценка параметров variability сердечного ритма у спортсменов циклических видов спорта. Работа выполнялась в два этапа с привлечением 113 спортсменов циклических видов спорта (биатлон, лыжные гонки, лыжероллеры). Среди них мастеров спорта международного класса 7, мастеров спорта 25, кандидатов в мастера спорта – 41, лиц, имеющих 1-ый взрослого спортивный разряд – 40. Средний возраст составил $22,6 \pm 1,2$ года.

На первом этапе было проведено 2-3 кратное обследование 77 спортсменов. Целью данного обследования был набор статистических данных для определения нормативных значений показателей variability сердечного ритма среди спортсменов.

На втором этапе, используя разработанные ранее нормативы, было проведено динамическое наблюдение за параметрами variability сердечного ритма 36 членов сборной команды России по биатлону, при этом у 10 членов сборной команды период непрерывного динамического наблюдения составил 8 месяцев.

Проведенное наблюдение позволило определить степень функциональной готовности по параметрам сердечно-сосудистой деятельности у спортсменов в тренировочном макроцикле 2014-2015 гг., что помогло врачу и тренеру команды индивидуально подобрать профиль и интенсивность тренировочной нагрузки для каждого спортсмена. При анализе результатов 8-месячного наблюдения за показателем частоты сердечных сокращений (ЧСС) обращает на себя внимание тот факт, что по мере выхода спортсмена на пик формы ЧСС снижались до 38-39 ударов в минуту. Показатель стресс-

индекса при этом у отдельных спортсменов за время наблюдения нередко повышался до 340-600 усл. ед., что свидетельствовало о начальных проявлениях заболеваний и нарушении режима труда и отдыха.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения методики оценки variability сердечного ритма в работе врача и тренера спортивной команды циклических видов спорта в целях контроля индивидуального профиля и интенсивности тренировочной нагрузки спортсменов.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ РАВНОВЕСИЯ И КООРДИНАЦИИ ДВИЖЕНИЙ У СПОРТСМЕНОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ЕДИНОБОРСТВАМИ

В.Н. Николаева

*Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
lera_dr@mail.ru*

Главным показателем эффективности спортивной деятельности является спортивный результат. Данный результат зависит от множества слагаемых, в том числе и от качества исполнения характерных для определенного вида спорта сложно-координационных действий. За качество исполнения таких действий помимо участия различных систем организма спортсмена, также отвечает и вестибулярный аппарат. Важным фактором планирования тренировочного процесса и оценки результатов соревнований является контроль функционального состояния спортсмена. Поэтому, использование современного метода диагностики стабилотрии для функционального контроля спортсменов, а также в качестве тренажера для тренировки с биологической обратной связью очень актуально. К БОС-тренажерам относятся упрощенные стабิโลграфические игры, построенные по принципу биологически обратной связи (БОС). В процессе игры испытуемый учится произвольно управлять положением центра давления собственного тела, тренируя функцию равновесия. Бос-тренажеры развивают функцию равновесия и координацию движений (Стабילוанализатор компьютерный с биологической обратной связью: руководство пользователя «Стабилан-01-2». – Таганрог: ЗАО ОКБ РИТМ, – 302 с.).

Цель работы. Провести анализ показателей функции равновесия и координации движений у спортсменов, занимающихся единоборствами, для выявления влияния биологически обратной связи.

Материалы и методы. Оценка показателей функции равновесия и координации движений у спортсменов проводилась на стабилоанализаторе компьютерном с биологически обратной связью «Стабилан-01-2» г. Таганрог. БОС-тренировки состояли из двух методик – «Мячики» и «Охота». Тренировочные сеансы проводились каждый день в течение 14 дней. В качестве диагностики показателей функции равновесия и координации движений были выбраны две методики – «Допусковый контроль (проба Ромберга и проба Мишень)» и тест «Треугольник». Диагностика анализируемых показателей проводилась при фоновом тестировании, а также на 1, 7, и 14 день проведения БОС-тренировок. В исследовании приняло участие 20 спортсменов в возрасте от 18-25 лет, занимающихся различными видами единоборств (ушу, дзюдо, самбо, бокс и т.п.) и с различным уровнем спортивной подготовки (мастер спорта, кандидат в мастера спорта, 1 разряд и без разряда). Было сформировано две группы по 10 человек: основная группа (ОГ), которая занималась БОС-тренировками и контрольная группа (КГ), в которой обследуемые не была задействована в БОС-тренировках.

Результаты исследования. При анализе оценки эффективности БОС-тренировок на стабилоанализаторе компьютерном с биологически обратной связью «Стабилан-01-2» по результатам оценки показателей функции равновесия и координации движений у спортсменов основной и контрольной групп, были выявлены следующие статистически значимые различия показателей. С помощью методики «Допусковый контроль (проба Ромберга)» в ОГ было установлено статистически значимое снижение следующих показателей: разброс по фронтали в положении глаза открыты, всего; разброс по фронтали в положении глаза закрыты, на 1 день и всего; разброс по сагиттали в положении глаза закрыты на 1, 14 день и всего; площадь эллипса в положении глаза открыты, всего; площадь эллипса в положении глаза закрыты на 1, 14 день и всего; средняя скорость перемещения центра давления в положении глаза открыты на 14 день и всего; средняя скорость перемещения центра давления в положении глаза закрыты, всего. Данные отличия свидетельствуют об улучшении функции равновесия. Также этот факт подтверждает статистически значимое увеличение в ОГ таких показателей как, коэффициент функции равновесия в положении глаза открыты, всего и коэффициент функции равновесия в положении глаза закрыты на 7 день и всего. Использование методики «Допусковый контроль (проба Мишень)» в ОГ позволило установить статистически значимое снижение площади эллипса всего и увеличение коэффициента

функции равновесия на 14 день и всего. Данные отличия демонстрируют улучшение показателей координации движений в статической позе. Тестом «Треугольник» было установлено, что в ОГ наблюдалось снижение разброса скорости прохождения треугольников на этапе обучения, всего. Данное отличие указывает на улучшение показателя координации движений в динамической позе.

Выводы

1. БОС-тренировки в течение 14 дней улучшают показатели функции равновесия и координации движений у спортсменов основной группы по сравнению с контрольной группой.

2. Применение биологически обратной связи для улучшения показателей функции равновесия и координации движений в рамках комплексного обследования позволяет своевременно оценивать функциональную подготовленность спортсменов и проводить коррекцию тренировочного процесса.

МЕТОД ОЦЕНКИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ У СПОРТСМЕНОВ

Д.В. Новосельский, А.Д. Киселёв

*Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии
человека» Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург
artem.kiselev.1988@bk.ru*

На современном этапе, когда возрастает значимость массового спорта и спорта высших достижений, остро стоит проблема создания быстродействующих систем оценки и оперативного контроля за изменением функционального состояния и функциональных резервов организма спортсменов. Эти данные необходимы как при первичном отборе лиц для занятий спортом, так и при контроле – процессе спортивного совершенствования, в том числе и за счет оптимизации режимов тренировки. Особенно важна такая оценка в спорте высоких достижений, где спортсмен работает на пределе физических и эмоциональных возможностей, и где высокой текущей работоспособности может сопутствовать снижение (иногда значительное) функциональных резервов, что постепенно может привести к срыву адаптации, возникновению функциональных нарушений, вплоть до развития патологических состояний.

Существующие в настоящее время аппаратно-программные комплексы (АПК) для оценки функционального состояния и функциональных резервов используют в той или иной степени методы, разработанные профессором Р.М. Баевским, основанные на математическом анализе сердечного ритма, где в качестве аппаратной части используются электрокардиографы. В качестве основных критериев Р.М. Баевским предложены показатели системы кровообращения, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и позволяющие в определённой мере судить и о состоянии регуляторных систем [1].

На протяжении более двух десятков лет эти методы без особых изменений широко и успешно применяются в клинической практике, центрах здоровья и при решении ряда задач в спортивной медицине.

Учитывая, что в последнее время в спорте высших достижений резко увеличивается объём и интенсивность тренировочных нагрузок, то соответственно для оценки и контроля функциональных резервов сердечно-сосудистой и дыхательной (ДС) систем возрастает и потребность в использовании простых, доступных и информативных диагностических методов. Поставленным задачам отвечает автоматизированный модуль «Ритм-СПОРТ».

В настоящее время для оценки функционального состояния ССС и ДС при углубленном медицинском обследовании (УМО) спортсменов используется данный модуль, в котором за счёт дополнительного привлечения гемодинамических показателей обеспечивается возможность получения более полных и достоверных данных для принятия решения врачом/тренером относительно коррекции уровня нагрузок и режима тренировок.

Одними из важных первичных показателей, снимаемых в ходе измерения на автоматизированном модуле «Ритм-СПОРТ», являются: коэффициент Хильдебранта, показатель, представляющий собой отношение частоты сердечных сокращений к частоте дыхания (ЧСС/ЧД), который в динамике не должен меняться в пределах нормы (2,9-4,9) [2]; вариационный размах – показатель, характеризующий общую аритмию сердца и более полно отражающий функциональные резервы ССС. Он повышается при росте спортивного мастерства [3].

Проведение обследования спортсменов, занимающихся учебными тренировками, на автоматизированном модуле «Ритм-СПОРТ» показало эффективность его использования для оценки функционального состояния и взаимовлияния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, регуляторных процессов, характеризующих резервный потенциал, степень выносливости и работоспособность спортсменов.

Литература

1. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / А.П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 265 с.
2. Куликова А.В., Куделина О.В. Влияние дозированной ходьбы на сердечно-сосудистые и вегетативные реакции студентов // Теория и практика физической культуры. – №5. – 2004. – С. 42-43.
3. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. – Иваново, 2002. – 290 с.

РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ЧЛЕНОВ СБОРНЫХ КОМАНД РОССИИ

П.А. Фомкин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва
sportvrach@outlook.com

Целью данной работы явилась разработка и обоснование шкалы оценки физической работоспособности членов сборных команд России. Обоснование разработанных шкал проходило с привлечением сборной команды Российской Федерации по академической гребле: 56 мужчин и 38 женщин. Среди них мастеров спорта международного класса – 20; мастеров спорта – 38, кандидатов в мастера спорта – 36. Средний возраст у мужчин составил $22,38 \pm 2,6$ года, у женщин – $21,74 \pm 3,01$ года.

Все спортсмены прошли расширенное медицинское обследование в рамках УМО на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, включавшее методы определения физической работоспособности (длительная нагрузка – беговая дорожка, кратковременная нагрузка – велоэргометр по протоколу Вингейт), так и методы, определяющие возможности системы её обеспечения (вариабельность сердечного ритма, компрессионная осциллометрия, анализы крови, биоимпедансометрия, биоэлектрограмма).

Из каждого метода были отобраны наиболее информативные показатели. Всего было отобрано 18 показателей. В целях корректного составления шкал и распределения балльной оценки, был определен закон распределения каждого из показателей,

определены показатели, следовавшие законам нормального, показательного и равномерного распределений, а также распределений Лапласа и Симпсона.

На основе полученных видов распределений каждого из параметров обследования, были составлены 6-разрядные шкалы балльной оценки с секторальным подходом. По каждому параметру спортсмен оценивался в диапазоне от 1 до 6 баллов, где:

- 5-6 баллов – уровень «очень хорошо» и «отлично», характеризующий эффективный тренировочный процесс;

- 3-4 балла – уровень «удовлетворительно» и «хорошо», не требующий вмешательства врача, однако рекомендованы изменения тренировочного процесса для улучшения результативности спортсмена;

- 1-2 балла – уровень «очень плохо» и «плохо», требующий повышенного внимания спортивного врача и тренера команды.

В результате определения интегральной балльной оценки по показателям физической работоспособности (длительная нагрузка: максимальная продолжительность теста, время выхода на уровень порога анаэробного обмена, максимальное потребление кислорода, потребление кислорода на уровне порога анаэробного обмена; кратковременная нагрузка: пиковая мощность, средняя мощность, выполненная работа) минимальный балл у мужчин был 3,75, что соответствует оценке «хорошо», а максимальный балл составил 5,67, что соответствует оценке «отлично». У женщин минимальный интегральный балл составил 4,0, что соответствует оценке «хорошо», а максимальный балл составил 5,75, что соответствует оценке «отлично».

При этом, даже у тех спортсменов, кто набрал наивысшую балльную оценку по параметрам физической работоспособности наблюдались отклонения в параметрах системы обеспечения. В частности, спортсмен, получивший оценку «отлично» по параметрам физической работоспособности, вышел на уровень «очень плохо» и «плохо» по параметрам стресс-индекса вариабельности сердечного ритма и анализов крови на содержание белых кровяных телец.

По параметрам психологического скрининга более 50% всех спортсменов продемонстрировали уровень «удовлетворительно» и хуже.

По итогам шкалирования были выявлены и наглядно показаны слабые места всех спортсменов команды и составлена их рейтинговая оценка.

Все спортсмены прошли тест физической работоспособности на уровне «хорошо» и выше, что говорит о хорошей физической форме спортсменов и правильно выбранном тренировочном режиме.

Таким образом, в результате использования статистического математического аппарата были сформированы диапазоны значений шкалы по каждому из отобранных показателей расширенного медицинского обследования спортсменов, что позволило наиболее полно и широко оценить возможности каждого из них. Определен интегральный балл физической работоспособности, имеющий доступный и понятный вид количественной оценки, изменяющейся от лучшего результата до наиболее низкого. Составлена матрица балльных результатов обследования, наглядно демонстрирующая слабые места спортсменов. Составлена рейтинговая оценка физической работоспособности спортсменов внутри команды, позволяющая сравнить результативность каждого из них.

ХИМИЯ

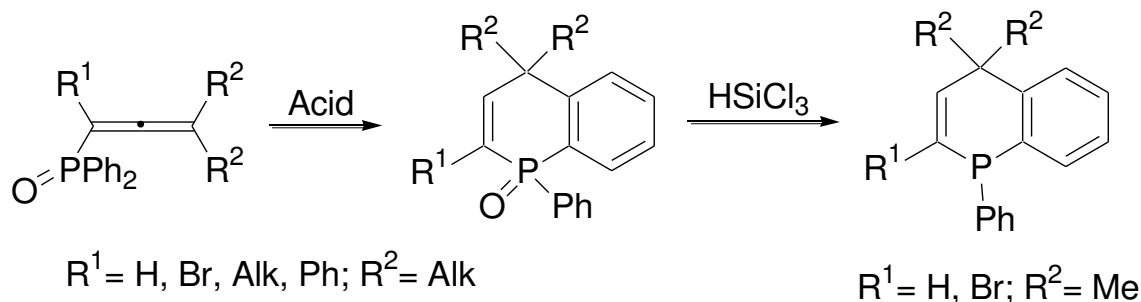
1-ФЕНИЛ-1,4-ДИГИДРОФОСФИНОЛИНЫ – НОВЫЙ ТИП ТРЕТИЧНЫХ ФОСФИНОВ

А.С. Богаченков, А.В. Догадина, А.В. Васильев

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург
alexterve@gmail.com*

Третичные фосфины – важные органические производные фосфора. Они представляют интерес, с одной стороны, как лиганды в металлоорганической химии, и с другой стороны, как соединения с потенциальной (а некоторые – явной) биологической активностью, причём, как в свободном виде, так и в виде фосфониевых солей и комплексов [1].

В работе представлен метод получения ранее не известных третичных фосфинов, 1-фенил-1,4-дигидрофосфинолинов, основанный на восстановлении трихлорсиланом соответствующих 1-фенил-1,4-дигидрофосфинолин-1-оксидов. Последние были получены по реакции внутримолекулярной циклизации дифенилфосфорилалленов в присутствии суперкилот Брэнстеда ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, FSO_3H) и кислот Льюиса (AlCl_3 , AlBr_3) [2].



Литература

1. Ramachandran E. et al. // Inorg. Chem. – 2013. – V. 52. – P. 1504-1514.
2. Bogachenkov A.S. et al. // Org. Biomol. Chem. – 2015. – V. 5. – P. 1333-1338.

ПРИРОДНЫЙ ФЕОСФЕРИД А – СТРОЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

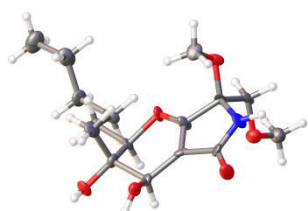
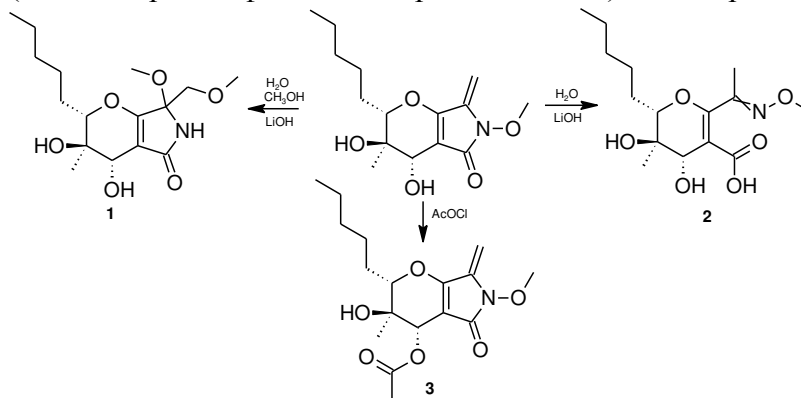
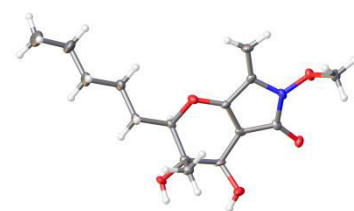
К.П. Большакова¹, В.В. Абзианидзе², Л.С. Чистый², Д.М. Кочура²

¹Санкт-Петербургский Государственный Университет Растительных Полимеров, Санкт-Петербург, ²Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
bolshakova.kseniya@yandex.ru

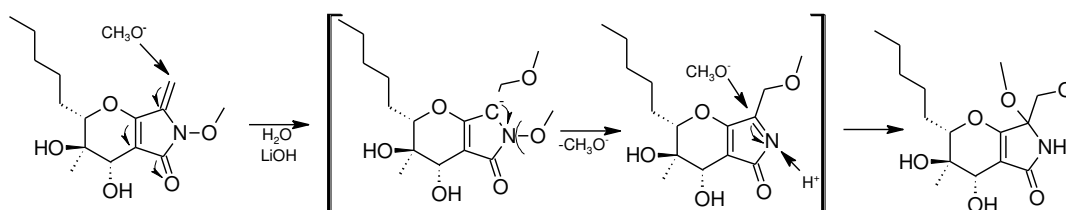
Феосферид А впервые был выделен в 2006 году из грибов эндофитов. Оказалось, что данное вещество ингибирует рост клеток множественной миеломы. В то же время строение данного метаболита грибов не было полностью доказано ни одной научной группой химиков из США, Японии, Греции ни методом ЯМР спектроскопии, ни ретросинтезом.

Впервые с помощью метода рентгеноструктурного анализа изучена структура природного феосферид А [1].

С целью расширения спектра биологической активности феосферид А впервые синтезированы его разнообразные производные. Благодаря наличию нескольких реакционных центров, феосферид А может вступать в реакции ацилирования (гидроксильной группы), нуклеофильного присоединения (по электрон-дефицитной кратной связи) и гидролиза (с разрывом амидной связи).



Однозначно структуру полученного соединения позволил определить рентгеноструктурный анализ. Предположительный механизм реакции приведен на следующей схеме.



Строение всех синтезированных соединений доказано с использованием современных спектральных методов.

Литература

1. Abzianidze V.V., E.V. Poluektova E.V., K.P. Bolshakova K.P. Bolshakova Crystal structure of natural phaeosphaeride A // Acta Crystallogr E Crystallogr Commun. – 2015. – Vol. 71 (Pt 8). – P. 0625–0626.

ИЗМЕРЕНИЕ МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ СМЕСИ ПРЕДЕЛЬНЫХ
УГЛЕВОДОРОДОВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ
ХРОМАТОГРАФИИ

А.Е. Минкович, А.С. Стрелецкий, Е.Ю. Карманов

*Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
lichmage@mail.ru*

Целью работы являлась разработка методик измерения массовой концентрации предельных углеводородов в атмосферном воздухе методом газовой хроматографии.

Основной задачей при анализе многокомпонентных смесей является подбор температурных режимов для оптимального разделения компонентов смесей даже при высоких концентрациях.

Методы для измерения массовой концентрации углеводородов разрабатывались для смесей углеводородов¹: C₁-C₅, C₆-C₁₀. Подобраны оптимальные параметры проведения анализа, термодесорбции, отбора проб.

Метод определения смеси углеводородов C₁-C₅ (I) разработан на газовом хроматографе TRACE GC Ultra с пламенно-ионизационным детектором фирмы Thermo Scientific. Газохроматографическое разделение осуществляли на кварцевой капиллярной колонке TG-BOND Q длиной 60 м с внутренним диаметром 0,53 мм с неподвижной жидкой фазой дивинилбензол. В качестве газа носителя использовали гелий, в качестве добавочного газа – азот. Режим детектирования: температура детектора – 200 °С, температура инжектора – 200 °С. Нагрев термостата колонки осуществляли в режиме программирования температур от 50 °С (4 мин) до 160 °С (7 мин) со скоростью 16 °С/мин, далее до 180 °С (2 мин) со скоростью 30 °С/мин.

¹ А именно метан, этан, пропан, изобутан, бутан, изопентан, пентан, гексан, гептан, октан, нонан, декан.

Идентифицировали компоненты по абсолютному времени удерживания. Абсолютное время удерживания для каждого компонента определяли посредством ввода тестовой смеси СОП 275-ВНИИМ.

Отбор проб воздуха производили без концентрирования в медицинские шприцы, предварительно «промытые» путем десятикратного воздухообмена.

Метод определения смеси углеводородов C_6-C_{10} (II) разработан на газовом хроматографе 7890А с пламенно-ионизационным детектором фирмы «Agilent Technologies» и термодесорбером АСЕМ-9300 фирмы «DYNATHERM». Газохроматографическое разделение осуществляли на кварцевой капиллярной колонке TR-1MS с неподвижной фазой из диметилполисилоксана длиной 60 м с внутренним диаметром 0,32 мм. В качестве газа носителя использовали азот. Режим детектирования: температура детектора – 300°C, температура инжектора – 200°C. Нагрев термостата колонки осуществляли в режиме программирования температур от 90°C (2 мин) до 220°C (2 мин) со скоростью 15°C/мин.

Отбор проб производили с концентрированием на сорбционные трубки Mesh Tenax-TA 20:35, прокачивая воздух при помощи автоматического пробоотборника.

Идентифицировали компоненты по абсолютному времени удерживания. Абсолютное время удерживания для каждого компонента определяли посредством ввода каждого компонента смеси.

Вычисление количественного содержания проводили методом абсолютной градуировки. По каждому компоненту строили градуировочную характеристику. Для метода (I) готовили градуировочные смеси в герметично закрытых виалах путём последовательного разбавления СОП 275-ВНИИМ. Для метода (II) готовили градуировочные смеси путём разбавления основной смеси в метаноле.

Методы были опробованы в хронических экспериментах на животных.

На основе полученных данных разработаны и аттестованы методические указания: «Методика измерений массовой концентрации смеси предельных углеводородов (C_1-C_5) в атмосферном воздухе населенных мест газохроматографическим методом с пламенно-ионизационным детектированием»; свидетельство № 222.0012/01.00258/2015 с диапазоном измеряемых концентраций от 40 мг/м³ до 6500 мг/м³ и «Методика измерений массовой концентрации смеси предельных нормальных углеводородов (C_6-C_{10}) в атмосферном воздухе населенных мест газохроматографическим методом с пламенно-ионизационным детектированием»; свидетельство № 222.0252/01.00258/2014 с диапазоном измеряемых концентраций от 4 мг/м³ до 120 мг/м³.

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ
МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ НИЗКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

А.И. Уколов, Е.Д. Мигаловская

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
AntonUkolov@gmail.com

Современные методы метаболомики можно разделить на две группы: целевые и нецелевые. Первые предполагают количественный анализ ограниченного перечня заведомо известных соединений; в этом смысле они соответствуют принципам лабораторно-клинического химического или биохимического анализа. Нецелевая метаболомика, или метабололическое профилирование – это исчерпывающий анализ всех измеряемых метаболитов, в том числе неизвестных, а потому такой анализ по определению не может быть количественным в отношении всех метаболитов.

Основные инструментальные методы метаболомики – ЯМР, ВЭЖХ-МС и ГХМС. Каждый метод обладает можно охарактеризовать преимуществами и недостатками. Метод ГХ-МС, по сравнению с прочими, обладает высокой чувствительностью и воспроизводимостью и незаменим при определении слабополярных метаболитов, несмотря на то, что требует проведения дериватизации образцов перед анализом, что значительно снижает пропускную способность. Тем не менее возможности идентификации метаболитов методом ГХ-МС значительно превосходят любые другие методы благодаря возможности получения воспроизводимых масс-спектров электронного удара, создания баз данных масс-спектров и хроматографических параметров удерживания.

Наиболее упоминаемым в литературе видом ГХ-МС в метаболомике является ГХ-МС с масс-селективным детектированием высокого разрешения (преимущественно ТОФ или Q-ТОФ) для которых разработаны специальные виды программного обеспечения (ПО, например, XCMS). Ориентация такого ПО на обработку масс-хроматограмм высокого разрешения затрудняет их использование для обработки масс-хроматограмм низкого разрешения. Поэтому для эффективного использования результатов, полученных с использованием рутинного метода квадрупольной ГХ-МС, мы предлагаем новый подход, заключающийся в использовании оптимизированных баз хроматомасс-спектрометрических характеристик эндогенных соединений и свободно распространяемой системы автоматической идентификации и деконволюции AMDIS (NIST).

В работе использовали газовый хроматомасс-спектрометр Shimadzu QP2010plus и общепринятую процедуру подготовки проб с последовательным метоксимированием и

силилированием. В качестве внутреннего стандарта использовали пальмитиновую кислоту d31. Для вычисления газохроматографических индексов удерживания была использована стандартная смесь *n*-алканов.

Для создания перечня метаболитов в плазме крови крыс, включенных в базу данных (БД), была произведена предварительная фильтрация и оптимизация.

Результаты оптимизации представлены на рисунке 1:

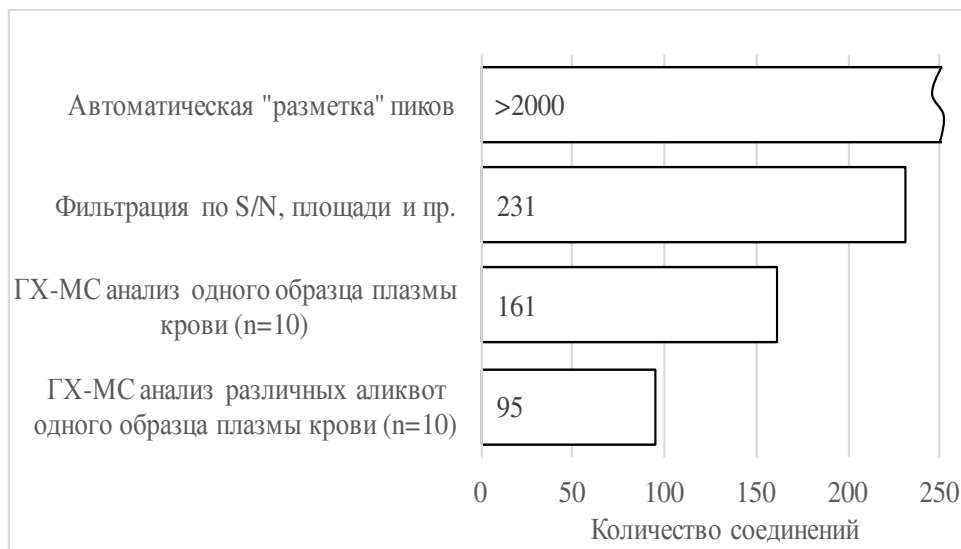


Рисунок 1 – Результаты фильтрации и оптимизации перечня метаболитов в плазме крови крыс включенных в базу данных.

Оптимизация включала в себя следующие стадии:

1. Предварительную «разметку» хроматографических пиков.
2. Первый этап оптимизации: исключение пиков по отношению сигнал/шум, площади и пр.
3. Применение созданной БД к 10 масс-хроматограммам, полученным при анализе одной той же аликвоты образца (погрешность ГХ-МС анализа).
4. Применение созданной БД к 10 масс-хроматограммам, полученным при анализе различных аликвот одного образца (погрешность подготовки проб).

В результате в итоговую версию базы данных вошли следующие классы соединений: органические кислоты (моно- и дикарбоновые, окси-, оксо- и пр.), аминокислоты, моносахариды, дисахариды, фосфаты, многоатомные спирты и другие классы соединений.

Оптимизированная база данных в дальнейшем была использована для выявления метаболических маркеров воздействия токсичных соединений на организм. Использование разработанной базы данных позволяет значительно упростить метаболическое профилирование с использованием квадрупольной ГХ-МС, которая, в

свою очередь, уменьшает стоимость исследования. Свободно распространяемое ПО AMDIS позволяет интерпретировать масс-хроматограммы, зарегистрированные на приборах различных производителей.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
2-АДАМАНТИЛ-4-ГИДРОКСИ-5-ФЕНИЛ-6Н-1,3-ОКСАЗИН-6-ОНА

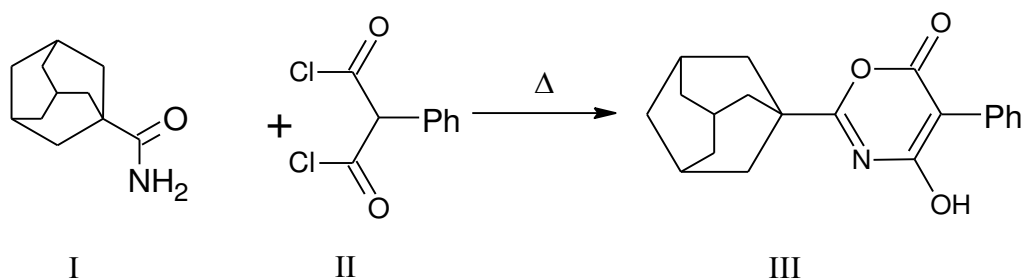
Н.М. Чернов, И.П. Яковлев, Ю.А. Емельянова

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
Министерства Здравоохранения РФ, Санкт-Петербург
nikita.chernov@pharminnotech.com*

Производные адамантана – широкий класс синтетических органических соединений, которые активно используются в создании новых противовирусных препаратов, что обуславливает научный и практический интерес к подобным соединениям. Производные 1,3-оксазин-6-онов служат предшественниками большого ряда соединений, обладающих противомикробным, гипотензивным, противоопухолевым действием.

Изучение производных 1,3-оксазин-6-онов с адамантильным заместителем представляет интерес для разработки новых лекарственных субстанций.

В настоящее время наиболее эффективным методом получения 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов является взаимодействие амидов карбоновых кислот с малонилдихлоридами. В данной работе целевой оксазин (III) был получен реакцией адамантанкарбамида (I) с фенилмалонилдихлоридом (II):

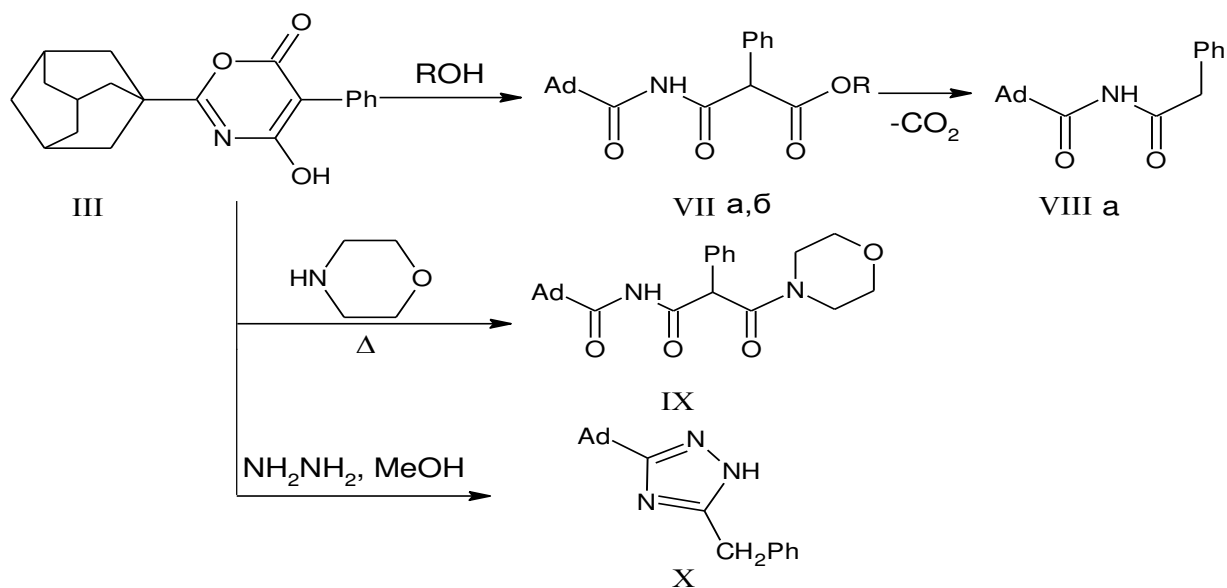


Для изучения химических свойств оксазина (III) были проведены его реакции с моно- (вода, этанол, морфолин) и бинуклеофильными реагентами (гидразин). При взаимодействии оксазина (III) с моноклеофильными агентами происходило

расщепление цикла по 6-ому положению, что привело к образованию производных малонамовых кислот (VII-IX) почти с количественными выходами.

Стоит отметить, что в случае гидролиза происходит декарбоксилирование продукта (VIIa) в связи с его неустойчивостью и образование соответствующего пропанамида (VIIIa).

Реакция с гидразином приводит к рециклизации оксазинового цикла, продуктом данной реакции является триазол (X).



где R: H(a), Et(б)

Полученные производные адамантана были переданы для изучения их противовирусной активности в отношении вируса гриппа. Испытания проводились в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Из данных таблицы видно, что вещества (VIIб, VIIIa, III) обладают противовирусной активностью.

Таблица – Влияние вновь синтезированных производных адамантана на противовирусную активность

Соединение	Противовирусная активность в отношении вируса гриппа А/Перт/16/09 А(Н3N2) (7 lgИД50/50 мкл)		
	Концентрация, мкг/мл		Снижение инфекционной способности в lgИД50/50 мкл
	мин. токс.	рабочая	
III	25	12,5	1,0
VII б	100	50	1,25
VIII a	50	25	1,0

IX	100	50	0,5
X	12,5	6	0

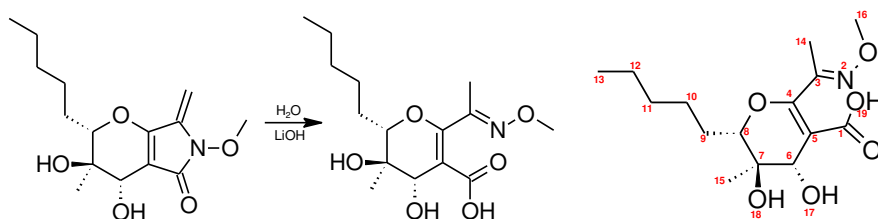
Таким образом, нами были получены новые производные адамантана, которые в предварительных экспериментах показали заметную противовирусную активность в отношении вируса гриппа.

СПЕКТРАЛЬНОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО СТРОЕНИЯ ПРОДУКТОВ ГИДРОЛИЗА ПРИРОДНОГО ФЕОСФЕРИДА А

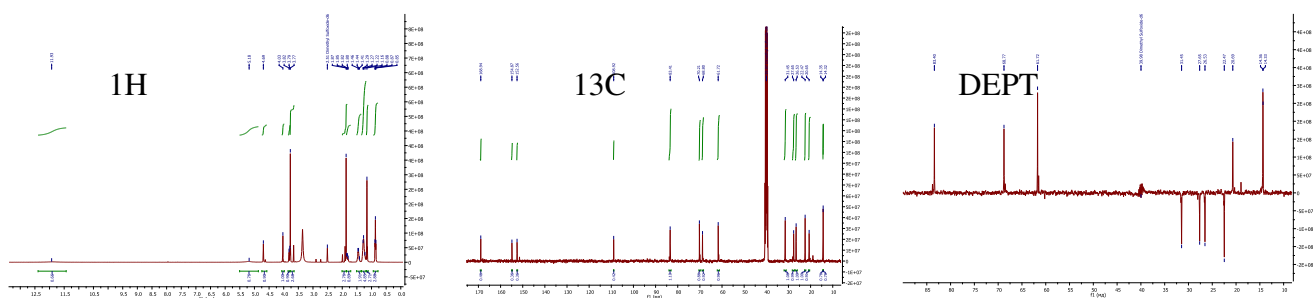
Л.С. Чистый, В.В. Абзианидзе, Д.М. Кочура

*Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
mehrn.q2@gmail.com*

В настоящее время идет интенсивное развитие химии природных соединений. Уникальная молекулярная структура [1] и биологическая активность природного *феосфериды А*, обладающего противораковой активностью, обусловили наш интерес к химическому исследованию этого лекарственного вещества. Так, нами был проведен гидролиз *феосфериды А* в щелочной среде.



Одномерные спектры ЯМР не позволили однозначно определить структуру полученных соединений.

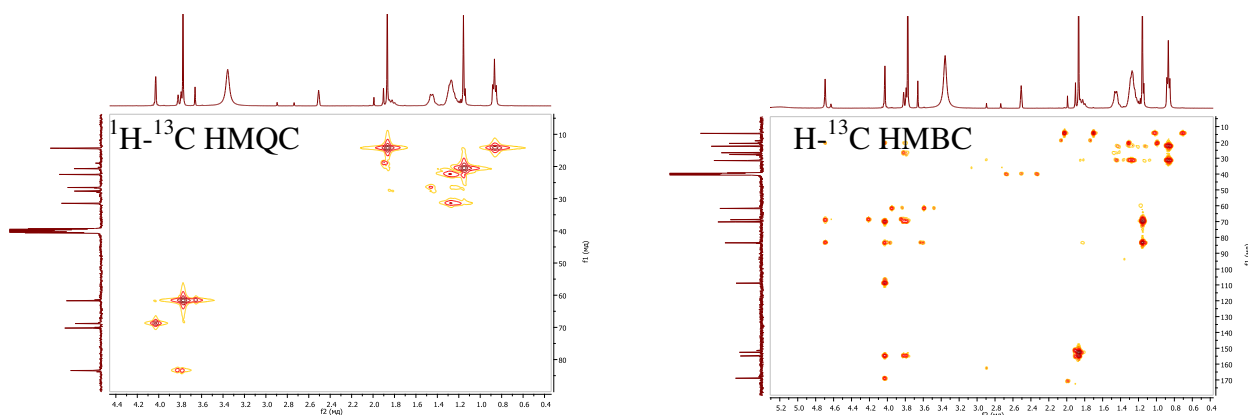


В углеродном и протонном спектрах некоторые сигналы удвоены, что свидетельствует о наличии двух (цис-транс, в соотношении 1-6 соответственно) изомеров. В дальнейшем приводятся данные для основного транс-изомера.

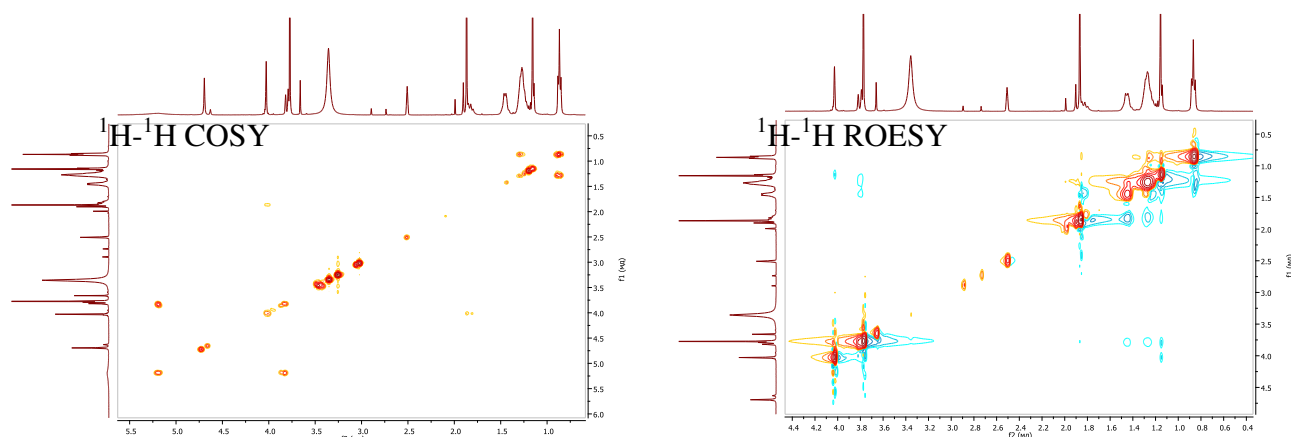
Сравнение ^1H ЯМР спектров продукта гидролиза и исходного *феосфериды А* выявило следующие отличия: исчезновение КССВ сигнала Н-6 (δ 4,03), появление сигнала метильной группы в сильном поле (δ 1,87), исчезновение сигнала олефиновых протонов, значительное уширение сигнала гидроксильной группы ОН-17 (δ 5,18), появление уширенного сигнала карбоксильной группы в слабом поле (δ 11,93).

Сопоставление ЯМР спектров ^{13}C и DEPT показало наличие пяти четвертичных атомов углерода, четырёх метиленовых атомов углерода и шести атомов углерода с нечетным числом связанных протонов (метильных и метиновых).

По спектру ^1H - ^{13}C HMQC удалось подтвердить, что сигнал на спектре ^1H (δ 1,87) соответствует метильной группе.



На спектре ^1H - ^{13}C HMBC наблюдаются корреляционные сигналы от метильной группы (δ 1,87) с углеродными атомами С-3 (δ 152,56) и С-4 (δ 154,87), аналогичные сигналам от метиленовой группы, связанной двойной связью с С-3 в исходном соединении, откуда можно заключить, что сигнал (δ 1,87) соответствует метильной группе 14.



Наличие корреляционного сигнала с протоном Н-6 на спектре $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY позволяет подтвердить, что уширенный сигнал (δ 5,18) соответствует гидроксилу ОН-17. Отсутствие на спектре иных сигналов, а так же наличие сигнала карбоксильной группы (δ 11,93), позволили сделать вывод, что гидролиз *феосфериды А* произошёл с разрывом связи С-1 - N-2, что привело к образованию карбоксильного фрагмента и имин-енаминной перегруппировке.

В спектре ROESY наблюдается рефлекс между метильной группой (δ 1,87) и метокси группой (δ 3,77), что говорит о том, что они находятся в цис-положении друг к другу.

Выводы, полученные в результате ЯМР анализа гидролизованного производного *феосфериды А*, подтверждаются данными масс-спектрометрии (масса иона $[\text{M}+\text{H}]^+$ составляет 316,06 m/z), что соответствует предполагаемой структуре.

Литература

1. Abzianidze V.V., E.V. Poluektova E.V., K.P. Bolshakova K.P. Bolshakova Crystal structure of natural phaeosphaeride A //Acta Crystallogr E Crystallogr Commun. –2015.– Vol. 71(Pt 8) – P.0625–0626.

ЗАМЕЩЕННЫЕ ОРТО-ДИНИТРОБЕНЗОЛЫ В ОСНОВЕ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОНОВ

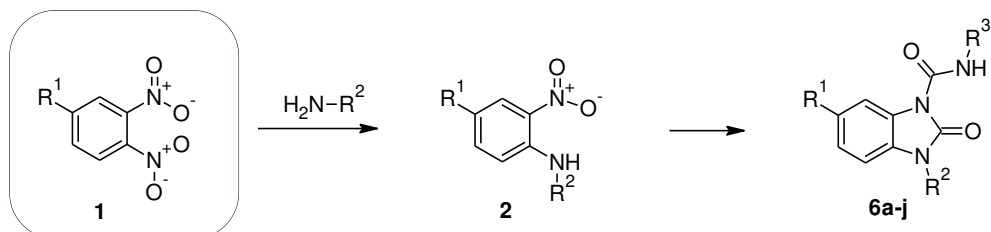
А.С. Щипалкин, Д.В. Криворотов, В.А. Кузнецов

*Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии
человека» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
droncho@gmail.com*

Интерес к производным бензимидазолон – 2,3-дигидро-2-оксо-1H-бензимидазол-1-карбоксоамидам обусловлен тем, что среди них обнаружены соединения, которые являются селективными лигандами серотониновых рецепторов, в том числе уникального подтипа 5-HT_{4a}, находящихся в области мозга, называемых «комплексом Пре-Бодзингера», которые обеспечивает генерацию дыхательного ритма человека [1].

Описанные методы синтеза производных 2,3-дигидро-2-оксо-1H-бензимидазол-1-карбоксоамида не унифицированы, что затрудняет работу по синтезу, направленную на скрининг биологической активности представителей этого семейства соединений. Нами

разработан общий эффективный подход к синтезу производных 2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензимидазол-1-карбоксоамида, основанный на реакции нуклеофильного замещения в орто-динитробензолах. Данный метод позволил варьировать заместители в бензольном, имидазольном и уретановом фрагментах молекулы и получить широкий ряд потенциально биологически активных веществ, в том числе известных соединений [1], таких как ВМУ-8 (**6a**).



6a: R¹=H; R²=*iso*-propyl; R³=tropine;

6b: R¹=H; R²=*iso*-propyl; R³=memantine ;

6c: R¹=H; R²=*iso*-propyl; R³=2-adamantan ;

6d: R¹=H; R²=*iso*-propyl; R³=pipirazine ;

6e: R¹=H; R²=*iso*-propyl; R³=N,N-diethyletheleniamine;

6f: R¹=CF₃; R²=*iso*-propyl; R³=N,N-diethyletheleniamine;

6g: R¹=CF₃; R²=*iso*-propyl; R³=tropine;

6h: R¹=H; R²=*cyclo*-propyl; R³=tropine;

6j: R¹=H; R²=*cyclo*-propyl; R³=nicipotineamide .

Строение полученных соединений подтверждено результатами физико-химических методов анализа

Литература

1. Manzke T. et al. // *Science*. – 2003. – V. 301. – P. 226-229.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Тезисы докладов
Всероссийской научной конференции молодых ученых
1–2 октября 2015 года

Под общей редакцией
доктора медицинских наук, профессора *В.Р. Рембовского*

Налоговая льгота – Общероссийский классификатор продукции
ОК 005-93, т. 2; 95 3004 – научная и производственная литература

Подписано в печать 07.12.2015. Формат 60×84/16. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 7,75. Тираж 180. Заказ 13742b.

Отпечатано с готового оригинал-макета, предоставленного
Издательством Политехнического университета,
в Типографии Политехнического университета.
195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29.
Тел.: (812) 552-77-17; 550-40-14.