May 31 th 2017

# International Forum on Chemical, Biological, Agricultural, Pharmacy and Health Sciences

**Conference Proceedings** 

Scientific public organization Professional Science | MADRID, SPAIN, 2017 UDC 50 LBC 20

**Editors** 

Natalya Krasnova | Managing director SPO "Professional science" Yulia Kanaeva | Logistics Project Officer SPO "Professional science"

International Forum on Chemical, Biological, Agricultural, Pharmacy and Health Sciences: Conference Proceedings, May 31<sup>th</sup>, 2017, Madrid, Spain: Scientific public organization "Professional science", 2017. 164 p.

Presenters outline their work under the following main themes: Chemical, Biological, Agricultural, Pharmacy and Health Sciences

The conference is well attended by representatives from more than 5 universities from 3 different countries all over the world and with participation of higher education institutional policymakers, governmental bodies involved in innovating HE, deans and directors, educational innovators, university staff and umbrella organizations in higher education.

www.scipro.ru

UDC 50 LBC 20



- © Article writers, 2017
- © Sole proprietorship N.A. Krasnova, 2017
- © Publisher: Smashwords, Inc., USA, 2017

All rights reserved

TABLE OF CONTENTS	
SECTION 1. CHEMICAL ENGINEERING	4
Tagayeva S.E., Tagayeva H.E., Karimov M.B. Synthesis of derivatives dioxolanes with CH-acids	4
SECTION 2. ECOLOGY	13
Chernenkaya L., Ivanisova N., Kurinskay L. To the question of the urgency of the resort tax in Russia	13
SECTION 3. BIOLOGY	17
Bulgakova E.V., Nefed'eva E.E. Causes of seed hardness and ways of its overcoming on the example of the seed of honey locust (Gleditsia triacanthos)	17
Shapovalova E.M., Shidin A.V., Bessonova N.S. Effects of excess vitamin C on gemostatic shifts	23
Simonyan R.K., Piltakyan A.A. Influence of exposure time of laser irradiation on the germination and growth of wheat and oats seeds	s 29
Zaytseva N.V. Trifolium repens in Southern Yakutia: environmental and biochemical aspect	40
SECTION 4. ENVIRONMENTAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY	53
Guseva M., Getmantseva V., Andreeva E., Petrosova I., Goncharuk E. Qualitative and quantitative evaluation of shape geometry with three-dimensional visualization of the surface of clothing of complex topography	53
SECTION 5. PHARMANCEUTICAL SCIENCES AND MEDICAL SCIENCES	59
Absurasulova Dj. New Driving Engines Of Korean Economy: Assessing 20-Years Long Path In Biotechnology	59
Abushash O.M. Dynamics of cancer morbidity in the Kabardino-Balkarian Republic over a 10-year period	68
Abushash O.M. Morbidity of metastatic tumors of the central nervous system in the Kabardino-Balkaria Republic and the possibility predicting	of 75
Bacheva N.N., Iliev K.I., Kobeleva T.A., Sichko A.I. Detection of ibuprofen and tizol in soft dosage form, manufactured on the basis of titanium-containing	f 84
Fedorov V.G. The basic principles of treatment of osteoarthrose from position structural unit "sinovial joint"	98
Shavaeva A.A., Chaudhary P.K., Aramisova R.M. Clinical and epidemiological characteristics of patients with IHD undergoing surgice methods of treatment	al 117
SECTION 6. BIO-MEDICAL	128
Bessonova N.S., Shapovalova E. M. The effect of ketamine and thiopental sodium on the antioxidant protection of erythrocyte membranes	128
Kadantsev V.N., Kondakov M.A. Nonlinear dynamics of alpha -helical protein molecule interacting with environvent	133
Kameneva M.A. Cholera epidemic research in India by Felix D'Herelle	146

#### **SECTION 1. CHEMICAL ENGINEERING**

**UDC 547** 

### Tagayeva S.E., Tagayeva H.E., Karimov M.B. Synthesis of derivatives dioxolanes with CH-acids

Синтез производных диоксоланов с СН-кислотамии

#### Tagayeva Surayo Erkaevna,

Ph. D., Associate Professor, Department of polymers and chemical technology, Tajik National University

#### Tagayeva Haticha Erkaevna

Co-researcher, Department of chemistry, Dangara State University

#### Scientific adviser:

**Karimov M.B.,** Doctor of chemical science, Professor of Department of polymers and chemical te chnology, Tajik National University

#### Тагаева Сурайё Эркаевна

к.х.н.,доцент кафедры высокомолекулярных соединений и химической технологий, Таджикский национальный Университет

#### Тагаева Хатича Эркаевна

Соискатель кафедры химии, Дангаринской государственного Университета

#### Научный руководитель

**Каримов М. Б.,** д.х.н., профессор кафедры высокомолекулярных соединений и химической т ехнологии Таджикский национальный Университет

**Аннотация**: В данной работе изучено присоединение остатков СН-кислот к циклическим производным глицерина и некоторые их физико-химические свойства. Это позволяет добиться наращивания углеродного скелета этого полиола, получать новые классы органических соединений, а также дает возможность изучения реакционной способности данных веществ в таких превращениях.

**Ключевые слова**: СН-кислоты, ацетоуксусный, циануксусный и малоновый эфир, глицерин, 1,3-диоксолан, 2,2-диалкил-4-хлорметил-1,3-диоксоланов, 2-циано-3(2',2'-диалкил-1,3'-диоксолан-4'-ил) пропановые кислоты.

**Abstract**: The article analyzes accessions of the remains of CH-acids to cyclic derivatives of glycerin and some of their physical and chemical properties. It allows to receive extensions of a carbon skeleton of this polyol new classes of organic compounds, and also gives the chance of studying of reactionary ability of these substances in such transformations.

**Keywords**: CH-acids, acetoacetic, Cyanoacetic and Malonic ester, glycerin, 1,3-dioxolane, 2,2-dialkyl-4-chlormethyl-1,3- dioxolanes, 2-cyano-3 (2',2'-dialkyl-1,3'- dioxolane -4'-il) propanoic acids.

Для органического синтеза большое значение имеет использование СН-

кислот для получения новых полифункциональных соединений, а также изучение реакционной способности синтезируемых веществ в различных химических превращениях. Реализация этой задачи во многих случаях осуществляется использованием таких СН-кислот, как ацетоуксусный, циануксусный и малоновый эфиры. Превращения с участием последних представляют особый интерес для дальнейшего развития синтезов на основе глицерина.

Из литературных данных известно сведения по синтезу и изучению различных лактонов с использованием некоторых из СН-кислот. А именно, взаимодействия СН-кислот изучение алифатическими детальное щклическими производными глицерина выполнения настояшего ДО встречалось. Выполнение таких исследований путем исследования не присоединения остатков СН-кислот к производным глицерина позволяет наращивания углеродного скелета этого полиола с получением новых классов органических соединений, а также дает возможность изучения реакционной способности данных веществ в таких превращениях [1].

Данное исследование является дальнейшим развитием синтеза Конрада. С использованием этой реакции удалось осуществить синтез труднодоступных и оригинальных по строению соединений, получение которых другими методами имеют существенные трудности.

В данной работе нами использованы возможности синтеза Конрада применительно к алифатическим и циклическим производным глицерина. Хотя М. Конрад в 1880 году для этих целей впервые использовал малоновый эфир, благодаря дальнейшему развитию этой реакции удалось получить ряд новых эффективных лекарственных препаратов, нашедших успешное применение в медицине (веронал и другие производные барбитуровой кислоты) [2].

В процессе выполнения настоящего исследования было изучено

реакционная способность ацетоуксусный, циануксусный и малоновых эфиров в условиях синтеза Конрада применительно к хлорпроизводным глицерина.

Следует отметить, что проведенные нами превращения в некоторой степени являются видоизменением в реакции Тейлора-Мак-Киллопа, которые провели алкилирование (3-дикарбонильных соединений через стадию получения их талжевых солей и взаимодействие последних с алкилгалогенидами с использованием этилоксида таллия [3].

С целью получения новых производных ацетоуксусного эфира на основе циклических производных глицерина исследована реакция натрийацетоуксуного эфира с 2,2-диалкил -4-хлорметил-1,3-диоксоланами в условиях синтеза Конрада, т.е. с применением для этой цели раствора этилата натрия в этаноле по схеме:

Процесс осуществляли в течение 4-4,5 ч. при температуре 40-45°C с соблюдением эквимольных соотношений реагентов.

Подобранные нами условия позволяет получения целевых продуктов с выходом до 68%. Относительно невысокий выход этих соединений объясняется тем, что при повышении температурного параметра процесса происходит заметное увеличение скорости конкурирующей реакции элиминирования с

образованием легкокипящих, подвижных соединений дающих положительную реакцию на наличие кратной C=C связи.

Аналогичное превращение можно также осуществить путем использования метода межфазного катализа (МФК). Однако, согласно литературным данным [3] при получении различных простых эфиров на основе 2,2-диалкил-4-хлорметил-1,3-диоксоланов с применением разнообразных по природе катализаторов выход конечных продуктов не превышал 86%.

При использовании нами МФК с применением тетрабутиламмонийиодида и NaOH в среде ДМСО и ДМФА применительно к ацетоуксусному эфиру выход продуктов данного синтеза был относительно невысок. При этом наблюдается протекание реакции расщепления сложноэфирной связи этого реагента, что в конечном итоге оказывает заметное влияние на выход основного продукта (42%).

Таблица 1

#### Важнейшие физико-химические константы соединений

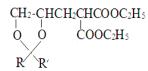
$$\begin{array}{cccc} CH_2\text{-}CHCH_2CH\text{-}COOC_2H_5\\ O&O&C\text{=}O\\ &&CH_3\\ R&R' \end{array}$$

		Т.кип. <sup>0</sup> С/			MR <sub>D</sub>	% найд./	выч.
N	R / R'	мм.рт.ст.	n <sup>20</sup> D	$d^{20}_{4}$	найд.		
					выч.	С	Н
1.	H /H	46/2	1,4237	1,0813	50,94	55,39	7,22
					51,12	55,56	7,41
2.	H /CH <sub>3</sub>	53/2	1,4264	1,0634	55,46	57,21	7,64
					55,73	57,39	7,83
3.	CH <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub>	64/2	I,4292	I,0441	60,27	58,93	7,96
					60,35	59,02	8,20
4.	CH <sub>3</sub> / C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76/2	1,4321	1,0324	64,83	60,36	8,39
					64,97	60,47	8,53
5.	СН3 / н-С4Н9	95/2	1,4380	1,0111	74,25	62,84	8,96
					74,31	62,94	9,09
6.	(-CH <sub>2</sub> -) <sub>5</sub>	97/2	1,4409	1,0422	71,94	62,17	8,30
					72,01	62,38	8,45

В органическом синтезе благодаря высокой реакционной способности большое применение нашел диэтиловый эфир малоновой кислоты. Наличие сильного -J-эффекта этоксикарбонильных групп этого эфира приводит к заметной подвижности двух атомов водорода СН<sub>2</sub>-группы и это соединение относят к СН-кислотам. С использованием химических свойств этого эфира большое развитие получили разнообразные синтезы на его основе. Особенно алкилирование этого соединения позволяющего получения оригинальных по структуре и свойствам органических соединений.

В результате изучения реакции взаимодействия 2,2-диалкил-4-хлорметил-1,3-диоксоланов с натриймалоновым эфиром получены следующие физико-химические константы которые приведенные в табл.2.

Таблица 2



						MR <sub>D</sub>	%C	%Н
N	R / R'	Выход,	Т.кип. <sup>0</sup> С/	n <sup>20</sup> D	$d^{20}_{4}$	найд.	найд.	найд.
		%	мм.рт.ст			выч.	выч.	выч.
1.	H / H	73,2	48/2	1,4133	1,0732	57,19	53,50	7,22
						57,37	53,66	7,32
2.	H / CH <sub>3</sub>	71,4	57/2	1,4161	1,0571	61,73	55,31	7,58
						61,99	55,38	7,69
3.	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	71,8	69/2	I,4183	I,0401	66,42	55,98	7,88
						66,61	56,20	8,03
4.	CH <sub>3</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	69,6	78/2	1,4210	1,0306	71,04	58,16	8,12
						71,22	58,33	8,33
5.	CH <sub>3</sub> /H-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	67,4	99/2	1,4278	1,0124	80,27	60,57	8,74
						80,48	60,76	9,88
6.	(-CH <sub>2</sub> -) <sub>5</sub>	68,9	104/2	1,4362	1,0512	78,13	60,98	8,09
						78,28	61,15	8,28

Следует отметить, что полученные таким образом ряд новых производных малонового эфира обладают широкими синтетическими возможностями. С использованием этих соединений путем гидролиза можно перейти к новому ряду дикарбоновых кислот, декарбоксилирование которых приводит к образованию монокарбоновых кислот. При этом существенное значение имеют реакции циклизации, которые позволяют получения новых

оригинальных бициклических систем сочетающих в молекуле остатки диоксоланового и пиразолидинового циклов. Создание таких структур, как правило, приводит к появлению у соединений определенной биологической активности.

Одной из задач настоящего исследования было изучение поведения хлорметилпроизводных 1,3-диоксоланов в реакциях с циануксусным эфиром, т.к. продукты данного превращения могут являться потенциально биологически активными веществами. Кроме того, полифункциональность этих соединений позволяет использования их в качестве интересных синтонов для получения новых классов органических веществ.

Нами осуществлены синтезы новых органических соединений на основе циклических производных глицерина и остатка циануксусного эфира. Причем условия реакции были подобраны нами только для преимущественного образования в данном процессе монозамещенных продуктов.

Установлено, что реакция протекает при температурю 20-25°C с использованием эквимольного соотношения реагентов в течении 2,5 ч. При этом выход продуктов реакции составляет 79-83%.

Сравнительно высокий выход конечных продуктов этой реакции в отличие от выхода соединений содержащих остатки ацетоуксусного и малонового эфиров можно объяснить тем, что в данном случае, на наш взгляд, на течения процесса оказывает определенное влияние размеры атакующего нуклеофильного реагента (карбанион циануксусного эфира). Кроме того сильный -J-эффект -C=N группы приводит к усилению нуклеофильных свойств этого аниона. Все эти факторы дают возможность протекания замещения в более мягких условиях (25°C) и позволяют получения целевых продуктов с меньшей затраты времени и с более высокими выходами (78,8-82,6%).

Полученные этиловые эфиры 2-циано-3(2',2'-диалкил-1,3'-ди- оксолан-4'-ил)пропановых кислот представляют собой бесцветные жидкости растворимые

в органических растворителях (табл.3.).

Таблица 3

Важнейщие физико-химические константы этиловых эфиров 2-циано- 3(2',2'-диалкил-1,3'-ди- оксолан-4'-ил)пропановых кислот

N	R / R'	Выход,	Т.кип.	n <sup>20</sup> <sub>D</sub>	$d^{20}_{4}$	$MR_D$	%N
		%	<sup>0</sup> C/			найд.	найд.
			мм.рт.ст			выч.	выч.
1.	H /H	82,6	42/2	1,4102	0,9325	45,98	6,87
						46,21	7,04
2.	H /CH <sub>3</sub>	82,3	54/2	1,4137	0,9123	50,63	6,41
						50,82	6,57
3.	CH <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub>	80,8	63/2	I,4163	0,9123	55,32	6,03
						55,44	6,17
4.	$CH_3/C_2H_5$	80,1	74/2	1,4290	0,9072	59,84	5,66
						60,06	5,81
5.	СН <sub>3</sub> /н-	78,6	92/2	1,4254	0,8997	69,11	4,95
	$C_4H_9$					69,30	5,20
6.	(-CH <sub>2</sub> -) <sub>5</sub>	81,4	96/2	1,4336	0,9375	66,89	5,03
						67,10	5,24

В ИК-спектрах полученных соединений наблюдается исчезновение полосы поглощения в области 759 -745<sup>-1</sup> см - характеризующей С-С1-группу относящихся к исходному продукту и появление полос поглощений в областях:

- 1805-1780 (-C=0), 1710-1685 и I420-1390 (-COOC $_2$ H $_5$ ), 1120-1100 (С-0-С-

0-C);

- 2265-2250 см $^{-1}$  и 1760-1745 см $^{-1}$  характеризующей -C=N и -COOC $_2$ H $_5$ -групп 2-циано-3(2',2'-диметил-1,3' -диоксолан-4-ил )пропановой кислоты;
- -1749-1737 см $^{-1}$  (-COOC $_2$ H $_5$ ), 1114-1111 см $^{-1}$  (-0-C-0-) соответственно, что является подтверждением полноты протекания данного процесса и образования необходимого продукта реакции.

Полученные вещества представляют собой бесцветные подвижные жидкости с приятным запахом, не растворимые в воде, но растворимые в эфире, ТГФ, диоксане, ДМСО, ДМФА.

Состав, строение и чистота полученных веществ подтверждены ЭА, методами молекулярной рефракции, ИК-спектроскопии, ТСХ и ГЖХ.

#### References

- 1. Каримов М.Б. Синтез хлоридов 4-триэтиламмоний-2,2-диалкил-1,3-диоксоланов / Каримов М.Б., Тагаева С.Э., Зокиров А.М., Кимсанов Б.Х. Докл. АН Республики Таджикистан. -1997. -T.XL, MI-2. -C.34-36.
- 2. Кимсанов Б.Х. Биологическая активность некоторых 1,3-диоксоланов / Кимсанов Б.Х., Хайдаров К.Х., Каримов М.Б. Тр. II-научн.конф. биохимич.общ-ва Респ. Таджикистан. Проблемы биохимии. -Душанбе, 1998, C.22-23.
- 3. Кимсанов Б.Х. Синтез производных глицерина на основе ацетоуксусного эфира / Кимсанов Б.Х., Каримов М.Б., Тагаева С.Э. Тез.докл.Меж.конф. поев. 50-детию ТГНУ. Душанбе, 1998. с.39.

#### **SECTION 2. ECOLOGY**

UDC 630.742

## Chernenkaya L., Ivanisova N., Kurinskay L. To the question of the urgency of the resort tax in Russia

Chernenkaya Larissa,
Bachelor
Ivanisova Nadia,
Candidate of Biological Sciences, Professor
Kurinskay Lyubov,
Candidate of Biological Sciences, Associate Professor
FSBEE HO"NIMI" Donskoy state agrarian universiti, Novocherkassk, Russia

**Abstract:** In 2017 in March entered into force the new bill about the resort fee - a mandatory charge of tourist, who came to a certain tourist site. Therefore, given the increased cost of hotel rooms and Spa packages, this additional consumption could be decisive for many families when deciding on the vacation spot

**Keywords:** resort, pay, nature, relax

Modern man possesses the dynamic and ability to travel. Not many people who imagines sofa and TV when they think about rest. Many people imagine a trip to the resort, and doesn't matter which one, may be seaside or spa. Just a few years ago, many Russians could choose a place to rest - to go for a vacation abroad or stay in Russia. Turkey, Egypt, Bulgaria attracted by comfortable rest for relatively little money; Europe beckoned by cultural monuments and tours for every budget. But there are many places in Russia where you can go to improve your health, lie on the beach, get down the mountain river, climb mountains. Black Sea coast, nature of Altai, Hydrotherapy in the Caucasian Mineral Waters and this is far from an incomplete list resorts in Russia. [1]

Each of us knows that any trip requires spending. Not everyone can afford to spend money on vacation, not counting them, the rest have to carefully plan the costs. One of the secrets of the popularity of tours to Egypt and Turkey was exactly what the

tourist pays the package all inclusive and doesn't worry about anything else. After the introduction of a ban on flights to these countries happened increased flow of holidaymakers in resorts within the country. This surge caused an increase in the cost of living in hotels and treatment in sanatoria, and also, revealed the unpreparedness of our resorts to such a large number of visitors. For example, the roads of the Krasnodar Territory turned out to be a many-hour red-hot test for those wishing to lie on the beach. And the beaches themselves could not cope with the increased influx of people. It can be said about that if the number of guests exceeds the capacity of the house, the house starts to demand additional financial attachments. So our resort towns are experiencing a clear lack of funding to maintain their resort infrastructure. Not only beaches, but also footpaths, parks, monuments of architecture, natural complexes require care or modernization. Coming to rest, everyone wants for their money to receive quality service not only in the hotel room, as well as a full range of pleasure for which arrived at this place, whether it be a beach, a medical sanatorium or just a city with an interesting history.

The Russian government has repeatedly raised the issue of an additional source of funding - a resort tax. Earlier, in 1991, an attempt was made to introduce a similar fee, but in 2004 it was canceled due to the meagerness of the collected amounts. In 2017, in March, a new bill on the resort tax came into effect - on the compulsory fee charged to a tourist who came to a certain tourist site. At first, as an experiment, a similar tax was imposed on the territory of the Stavropol, Krasnodar, Altai regions and the Republic of Crimea. With the successful development of events it is planned to introduce it in other resort regions. But will this development be favorable? [3]

On the one hand, the collected funds must remain in the region and spend only on the maintenance of resorts and the proper use of funds should be monitored by a specially created fund. And like everything is logical - you can afford a trip then you can and compensate for the costs of "cleaning" after your stay. But if you count

carefully, it turns out that if the amount of tax is 150 rubles per day then a family of three people for ten days of rest will give an additional 4.5 thousand rubles. When you consider that so greatly increased the cost of hotel rooms and sanatorium vouchers this additional expense can become decisive for many families when deciding on a place of rest. Is the attractiveness of our resorts high enough to neglect such an expense item in your personal budget? According to some experts, the occupancy of licensed hotels and sanatoriums can significantly decrease, and private renting of housing, not controlled by the state, will receive additional customers. Yet at the stage of consideration this law caused a double attitude not only from the future payers, but also from many legislators. Everyone agrees that to save resorts you need money, but not all are willing to pay for it out of their own pockets. Any new tax imposed by the government leads to a deterioration in the reputation, besides the tax has its own specifics - remains in the region, and is not transferred to the main center, and accordingly can't be redirected to other needs. Disputes were long, but the president said his decisive word - and here's the pilot version launched. [2]

Many foreign countries, such as Italy, France, United Arab Emirates, take a certain amount coming from, which vary on the number of hotel stars. And meanwhile, none of these countries complains about the decline in the flow of tourists. But there are countries, that avoids payment for the right to rest on its territory such as Turkey and Bulgaria and few people can complain that the level of comfort in these countries is lower.

Time will tell if the new tax will help raise our resorts to a decent level or vice versa - The Russians will lose the desire to relax in their homeland.

#### **References**

- 1. На что потратим курортный сбор 12.09.2016 [Электронный ресурс] URL:
- http://www.stapravda.ru/20160912/formirovanie\_kurortnogo\_sbora\_na\_kurortakh\_k mv\_obsudili\_v\_pyatig\_96475.html (дата обращения 31.03.2017)
- 2. Как отразится курортный сбор на туристической отрасли КМВ 7-14.12.2016 [Электронный ресурс] URL: <a href="http://www.opengaz.ru/stat/kak-palcem-v-nebo">http://www.opengaz.ru/stat/kak-palcem-v-nebo</a> (дата обращения 31.03.2017)
- 3. Закон РСФСР от 12.12.1991 N 2018-1 "О курортном сборе с физических лиц"

#### **SECTION 3. BIOLOGY**

UDC 581.48: 633.37

# Bulgakova E.V., Nefed'eva E.E. Causes of seed hardness and ways of its overcoming on the example of the seed of honey locust (*Gleditsia triacanthos*)

Причины твердосемянности и способы ее преодоления на примере семян гледичии трехколючковой (*Gleditsia triacanthos*)

#### Bulgakova E.V.

Post-graduate student of Department of Industrial Ecology and Safety, Volgograd State Technical University

#### Nefed'eva Elena Edwardovna

Dr.Sci, Professor, Department of Industrial Ecology and Safety, Volgograd State Technical University nefedieva@rambler.ru

#### Булгакова Е.В.

аспирант кафедры «Промышленная экология и безопасность жизнедеятельности, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет»

#### Нефедьева Елена Эдуардовна

доктор биологических наук, профессор кафедры «Промышленная экология и безопасность жизнедеятельности,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» nefedieva@rambler.ru

**Abstract**: One of the reasons of seed hardness is the hard waterproof seed testa. To increase seed germination hard coats of seeds are destroyed using various agricultural practices, such as scarification, stratification, boiling water treatment, etc. It was shown that treatment of seeds of honet locust by acetone promotes the destruction of hard waterproof layer of the seed coat and increase germination.

**Keywords**: honey locust (Gleditsia triacanthos), seed hardness, germination, imbibition.

**Аннотация:** Одна из причин твердосемянности — это жесткая водонепроницаемая семенная кожура. Для увеличения всхожести семян плотные покровы разрушают, используя различные агротехнические приемы, такие как скарификация, стратификация, обработка кипятком и т.д. Обработка семян гледичии трехколючковой ацетоном способствует разрушению жесткого водонепроницаемого слоя семенной кожуры и ускоряет проростание.

**Ключевые слова:** гледичия трехколючковая (*Gleditsia triacanthos*), твердосемянность, прорастание, набухание.

Одна из проблем, создаваемая явлением твердосемянности — сильное затруднение прорастание семян. Это явление очень широко распространено в растительном мире и свойственно многим представителям ряда семейств: мимозовых (*Mimosaceae*), цезальпиниевых (*Caesalpiniaceae*), мотыльковых (*Fabaceae*), мальвовых (*Malvaceae*), липовых (*Tiliaceae*), стеркулиевых (*Sterculiaceae*), канновых (*Cannaceae*) и, в том числе гледичии трехколючковой (*Gleditsia triacanthos*). А. В. Попцов говорит о твердосемянности как об особом типе покоя, но с условием, когда не просто поступление воды в семя, но и ростовые процессы полностью останавливаются [17]. Физический покой связан с особенностями строения семенной кожуры: наличием кутикулы и сильно развитой палисадной эпидермы — слоя вытянутых клеток, который пересекают одна или несколько световых линий.

Состояние твердосемянности развивается постепенно, по мере высыхания семян на последних фазах созревания или во время хранения после отделения их от материнского растения. Вначале семена отдают влагу всей поверхностью кожуры, но с развитием твердосемянности потеря влаги происходит через рубчик. Последний обладает очень важной особенностью: он остается открытым в сухом воздухе, но при повышенной влажности атмосферы моментально закрывается. Таким образом, твердые семена постепенно теряют воду, как и семена с поврежденной кожурой, но в отличие от последних лишены возможности поглощать из воздуха парообразную влагу. [16]

В естественных условиях твердосемянность постепенно утрачивается во влажных условиях; этот процесс может продолжаться много лет. Но температурные и биотические воздействия также оказывают на такие семена должное действие.

Основным фактором, выводящим твердые семена из состояния физического покоя, являются температурные воздействия, при этом

положительное влияние оказывают как низкие, так и высокие и переменные температуры. Сильное влияние на увеличение способности к набуханию семян травянистых бобовых оказывает зимнее понижение температуры. Эффект усиливается, если имеют место сильные колебания температуры, и особенно при повышенной влажности воздуха.

На практике для увеличения всхожести семян плотные покровы разрушают, используя различные агротехнические приемы, такие как скарификация, стратификация, обработка кипятком [1, 2] и т.д. Так, например, в качестве стимуляторов, ускоряющих прорастание семян, используются фосфорорганические соединения – биопрепараты Гуанибифос-Ф и Этафос-Ф [3], Аммофос-Ф [4], рассол природного минерала бишофита сульфатного типа [5, 6], водный раствор селената натрия [7, 8], натриевые соли алкилароматических сульфокислот [9], парааминобензойная кислота в смеси с другими веществами: гуматом калия и цеолитосодержащей глиной – ирлитом [10] и др. Недостатком этих способов является трудоемкость подготовки стимулятора.

При предпосевной обработке семян селенатом натрия дополнительно используют полиакриламид, который измельчают, просеивают, обработанные семена подвергают активному вентилированию при высокой температуре до образования пленки. Все это повышает затраты на обработку семян.

Известны способы физического воздействия на семена, такие как импульсное давление [11], ВЧ плазменная обработка [12], ударно-волновое нагружение [13].

В нашей работе семена обрабатывались чистым ацетоном (99%), такой стимулятор не требует предварительной подготовки. Семена гледичии трехколючковой (*Gleditsia triacanthos*) обрабатывали ацетоном( $C_3H_6O$ ) в соотношении 1 г семян к 1 мл ацетона в течение 30 минут. В лабораторных условиях проведен подсчет энергии прорастания семян гледичии, исходя из трех

повторностей по 15-16 семян. За результат анализа принято среднее арифметическое результатов определения всхожести трех проб.



Рисунок 1. Проросшие семена гледичии

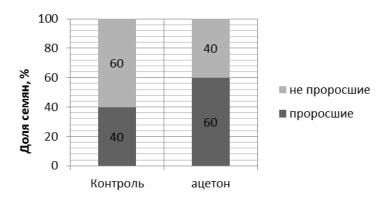


Рисунок 2. Энергия прорастания семян гледичии

Из полученных данных видно, что при применении ацетона для предпосевной обработки семян увеличивается всхожесть семян гледичии на 20%.

Кроме того, данный способ предпосевной обработки семян является не трудоемким, так как не требует предварительной подготовки стимулятора.

#### References

1. Воронкова Н.М., Холина А.Б. Влияние температурного фактора и скарификации на прорастание семян и рост сеянцев sophora flavescens sol and // Растительные ресурсы -2003. -T.39 - №1 -C. 43-48.

- 2. Оразбаев С., Салакшинова Б., Мендибаева Г., Алипбеков К. Влияние скарификации на твердосемянность многолетних бобовых трав // Международный научно-исследовательский журнал 2013.- №12-2 (19) С. 14-16.
- 3. Е.Э. Нефедьева, К.В. Отрошенко, Е.В. Байбакова, Т.П. Барамыкова, С.В. Фридланд, *Вестник Казанского технологического университета*, **20**, 5, 143-146 (2017).
- 4. М.А. Голованова, Е.Э. Нефедьева, Е.В. Байбакова, С.В. Фридланд, Т.П. Павлова, О.С. Рощина <u>Вестник Казанского технологического</u> университета, 19, 11, 194-198 (2016).
- 5. Пат. RU №2328854, C2, кл. A01N 47/44, A01P 21/00 Стимулятор роста и развития зерновых культур и способ стимуляции роста и развития кукурузы и пшеницы / Филоник И.А., Апрасюхин А.И.— 2005.
- 6. Пат. RU №2174746, C1, кл. A01C 1/00, A01N 59/00 Способ предпосевной обработки семян сои / Кружилин И.П., Толоконников В.В., Салдаев А.М. 2000.
- 7. Пат. RU №2183394, C1, кл. A01C 1/00, A01C 1/08 Способ стимуляции всхожести семян / Вихрева В.А., Блинохватов А.Ф., Стаценко А.П., Хрянин В.Н., 2000.
- 8. Пат. RU №2416186, C1, кл. A01C 1/00, A01C 21/00 Способ стимуляции роста и развития растений клевера / Бекузарова С.А., Фарниев А.Т.,, Басиева Э.Б. и др., 2009.
- 9. Пат. RU №2058699, C1, кл. A01C 1/00, A01N 35/00 Способ предпосевной обработки семян / Галифанов Г.Г., Агаджанов Г.М., и др.,-1992.

- 10. Пат. RU 2461185, C1, кл. A01H 4/100, A01C 1/100 Способ предпосевной обработки семян селекционных образцов/ Бекузарова С.А., Боме Н.А., Вайсфельд Л.И. и др., 2011.
- 11. Павлова В.А., Лысак В.И., Нефедьева Е.Э., Булгакова Е.В., Шайхиев И.Г. Влияние параметров ударно-волнового нагружения на состояние биополимеров и поглощение воды семенами гречихи // Вестник технологического университета 2015. Т.18 №10 С.79-84.
- 12. Абдуллин И.Ш., Шарифуллин Ф.С., Галиуллин Р.Р., Грузкова С.Ю. Обеззараживание и стимулирование всхожести сельскохозяйственых культур методом воздействия вч плазмы пониженного давления // Вестник казанского технологического университета 2014 Т.17 № 21 С.164-167.
- 13. Полевой В.В., Физиология растений. Учебник для биологических специальностей ВУЗов. М.: Высшая школа, 1989. 464 с., илл.
- 14. Семена деревьев и кустарников. Методы определения всхожести:  $\Gamma$ OCT 13656.6-97. 21.11.1997.
- 15. Бартон Л. Хранение семян и их долговечность. М.: Колос, 1964. 240 с.
- 16. Николаева М.Г., Разумова М.В., Гладкова В.Н. Справочник по проращиванию покоящихся семян. Л.: Наука. 1980. 346 с.
- 17. Попцов А.В. Биология твердосемянности. М.: Колос, 1976. 156 с.

**UDC 577** 

## Shapovalova E.M., Shidin A.V., Bessonova N.S. Effects of excess vitamin C on gemostatic shifts

Влияние избытка витамина С на гемостатические сдвиги

#### Shapovalova E. M.

PhD of Biology, Associate professor Department of analytical and organic chemistry Tyumen State Medical University

#### Shidin A.V.

MD, Associate professor

mobilization training Department of health and disaster medicine Tyumen State Medical University

#### Bessonova N.S.

PhD of Biology,

Senior Lecturer Department of analytical and organic chemistry, Tyumen State Medical University

#### Шаповалова Е.М.

Доктор биологических наук,

доцент кафедры аналитической и органической химии Тюменский государственный медицинский университет

#### Шилин А.В.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Тюменский государственный медицинский университет

#### Бессонова Н.С.

Кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры аналитической и органической химии Тюменский государственный медицинский университет

**Abstract:** The experiment on animals, not synthesizing vitamin C, shows that excess ascorbic acid leads to increased levels of markers of vascular clotting. Along with this, to a small extent increases tolerance to trombins out of touch with the activation of fibrinolysis. Apply vitamin C in elevated doses or therapeutic doses, but for a long time, diseases, occurring with a tendency to thrombophilithion or bleeding, preferably under the supervision of the plasma levels of markers of vascular clotting.

**Keywords:** vitamin C, intravascular clotting, bleeding

**Аннотация:** В эксперименте на животных, не синтезирующих витамин С, показано, что избыток аскорбиновой кислоты приводит к повышению уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Наряду с этим, в небольшой степени увеличивается толерантность к тромбину вне связи с активацией фибринолиза. Применять витамин С в повышенных дозах или в лечебных дозах, но длительное время, при заболеваниях, протекающих с наклонностью к тромбофилии или кровоточивости, желательно под контролем в плазме уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови.

Ключевые слова: витамин С, внутрисосудистое свертывание крови, кровоточивость

В исследованиях, изучающих влияния витаминов на уровень отдельных компонентов системы гемостаза, были получены противоречивые результаты, Анализ результатов исключает возможность выяснить, эффективность и механизм коррекции гемостатических нарушений аскорбиновой кислотой [1]. Практическое значение в настоящее время имеет изучение корреляции между витаминной обеспеченностью организма и гемостазом, а также между уровнем маркеров НВСК и интенсивностью липидпероксидации [7]. Мы изучали эффекты избытка витамина С на интенсивность взаимодействия тромбинфибриноген по уровню в плазме крови продуктов деградации фибрина, Dдимеров, растворимого комплекса фибрин-мономера, тромбоцитарных факторов  $P_3$ ,  $P_4$ . Определяли показатели, которые в совокупности отражают интенсивность непрерывного внутрисосудистого свертывания крови (НВСК) и толерантность к тромбину (ТкТР) [5]. В исследованиях мы учитывали характер питания и исходную обеспеченность организма витамином С, от которых существенно зависит состояние системы гемостаза и других жизнеобеспечения [2, 3].

Определяя цель исследования, МЫ использовали рационы, сбалансированные по макро- и микронутриентам, а также применяли в оценке состояния гемостаза интегральных показателей, которые в совокупности позволяют судить не только о характере и направлении изменений уровня отдельных про- или антикоагулянтов, но и о способности системы гемостаза сохранять свойственную крови текучесть, или принимать характер твердого тела нарушениях, угрожающих наклонностью при К кровоточивости ИЛИ тромбофилии [4].

Мы ставили перед собой задачу изучить влияние витамина C, часто используемого при лечении заболеваний, обусловленных или сопровождающихся, нарушениями в гемостазе, протекающими обычно со

сдвигами гиперкоагуляционного характера.

Эксперименты проводили на животных (32 нелинейных белых крысах), получавших сбалансированный рацион питания, а также приемы и методы, позволяющие оценить коагулоактивность тромбоцитов по изменениям уровня фф. Р<sub>3</sub> и Р<sub>4</sub> в плазме, НВСК по изменению уровня ПДФ, РКМФ и D-димеров и толерантность к тромбину. Определяли содержание в плазме уровень маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген, который отражает интенсивность непрерывного внутрисосудистого свертывания крови [6]. В эксперименте контрольную группу животных содержали на пищевом рационе, исключающем содержание витамина С, учитывая, что крысы способны к синтезу данного витамина. Животные второй, третьей и четвертой подопытных групп получали по 22.0, 44,0 или 88.0 мг/кг массы, т.е. 4-, 8- или 16-кратный избыток, с тем, чтобы выяснить, как это влияет на гемостаз у животных, не нуждающихся в постоянном поступлении витамина С извне.

При введении аскорбиновой кислоты в дозе, превышающей суточную потребность в 4 раза, снижается уровень РКМФ, что свидетельствует о замедлении НВСК, при этом растет толерантность к тромбину, но активность фибринолиза не изменяется. При потреблении 8-кратной дозы витамина С в небольшой степени повышается концентрация продуктов деградации фибрина (ПДФ), растворимых комплексов мономерного фибрина (РКМФ), Д-димеров (D-Д) в течение восьми недель. Введение с рационом 16-кратного количества витамина С сопровождается ростом уровня РКМФ, D-димеров, ПДФ и повышением уровня толерантности к тромбину. Это свидетельствует о том, что витамин  $\mathbf{C}$ при достаточно высоких дозах (восьмикратные, шестнадцатикратные) сопровождаются интенсификацией НВСК, сравнительно невысокие дозы, превышающие суточную потребность животных от двух до четырех раз, вызывают замедление НВСК. На активность фибринолиза у крыс избыток витамина С не влияет (таблица 1). Аналогичный эффект был отмечен у животных, не способных синтезировать витамин С, у которых незначительное влияние избытка аскорбиновой кислоты, введенной из вне, на фибринолиз экспериментально доказан.

Таблица 1 Уровень маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген, фибринолиза и ТкТР у крыс, получавших избыток аскорбиновой кислоты в течение 2, 4, 6 и 8 недель

Показатели	Дозы аскорбиновой кислоты (мг/кг),					
	вводимые животным (n = 8)					
	0.0 (контроль)	22.0	44.0	88.0		
	87.3±1.7	87.9±1.9	81.1±1.2*	80.0±1.1*		
	90.2±1.6	79.4±1.8*	89.8±1.8	93.2±1.0*		
Φ. $P_3$ ,%	89.6±1.8	77.9±1.7*	97.1±1.4*	97.9±1.6*		
	87.9±1.8	77.1±1.4*	99.6±1.3*	98.8±1.1*		
	3.3±0.02	$3.3\pm0.02$	3.0±0.01*	2.8±0.02*		
	3.1±0.02	3.0±0.02*	3.3±0.04	3.4±0.03*		
Ф. Р <sub>4</sub> , с	3.2±0.04	$2.9\pm0.01*$	3.9±0.02*	4.0±0.02*		
	3.3±0.05	$2.7\pm0.03*$	3.9±0.03*	4.1±0.04*		
	15.1±1.0	14.9±1.2	13.4±1.0*	13.0±1.0*		
	15.3±1.1	13.7±0.4*	13.9±0.4	14.8±0.4		
ПДФ, мг%	14.9±1.2	13.3±0.8*	16.0±0.3	15.7±0.2*		
	14.7±1.5	13.5±0.5*	16.7±0.4*	16.1±0.3*		
	23.8±1.3	$24.2 \pm 1.0$	21.1±1.0*	22.6±1.1		
	24.0±0.8	22.2±0.7*	22.9±0.9	22.8±0.7		
РКМФ,	23.7±1.1	21.7±0.7*	25.6±0.7*	25.9±0.8*		
мкг/мл	24.2±0.9	21.2±0.6*	26.5±0.6*	26.4±0.7*		
	0.20±0.01	$0.17\pm0.01$	0.17±0.01*	0.16±0.02*		
	$0.17\pm0.04$	$0.14\pm0.03*$	0.21±0.03	$0.20\pm0.03$		
D-Д, мкг/мл	$0.18\pm0.09$	$0.14\pm0.01*$	0.24±0.02*	0.25±0.04*		
	$0.18\pm0.07$	0.13±0.02*	0.24±0.03*	0.24±0.05*		
	8.5±0.04	8.1±0.03	8.2±0.04	8.0±0.05		
Ф.XIIa-	8.7±0.04	$8.4\pm0.03$	8.5±0.05	8.3±0.07		
зависимый	8.4±0.02	$7.9\pm0.05$	8.3±0.06	8.6±0.08		

Показатели	Дозы аскорбиновой кислоты (мг/кг), вводимые животным (n = 8)							
	0.0 (контроль)	0.0 (контроль) 22.0 44.0 88.0						
фибрино-	8.6±0.05	8.0±0.04	8.1±0.03	8.3±0.05				
лиз, мин								
		99.1±3.4	97.0±3.5	96.1±3.3				
ТкТР, %		102±3.2	113±3.4*	113±3.1				
	100±3.0	120±2.1*	127±2.4*	133±3.1*				
		124±3.0*	132±3.1*	137±3.0*				

Примечание: знак \* - достоверное отличие от контроля (p<0.05)

Таким образом, гемостатические сдвиги при введении высоких доз и при длительном введении сравнительно небольших доз аскорбиновой кислоты синтезирующим витамин C, тонкивкоди периодически животным, изменяющийся характер. Эксперименты на животных, синтезирующих витамин С, показали, что при их содержании на пищевом рационе, содержащем избыточное количество аскорбиновой кислоты, понижается уровень в плазме маркеров внутрисосудистого свертывания крови, факторов, характеризующих коагулоактивность тромбоцитов, повышается толерантность к тромбину, характеризующий способность интегральный показатель, организма реагировать на гипертромбинемию. Использование избытка витамина С, кратно превышающего суточную потребность с учетом исходной обеспеченности витамином, позволит использовать экспериментально организма ЭТИМ полученные данные на практике.

#### References

Витамин С (аскорбиновая кислота) и гемостаз (обзор) / Р. Г. Алборов,
 Л. А. Васильев, В. В. Кондаков и др. // Медицинская наука и образование Урала.
 – 2009. – Т. 10. - № 2. – С. 143-146.

- 2. Шаповалова, Е. М. Витамин С и антиоксидантная защита / Е. М. Шаповалова, А. В. Шидин, Н. С. Бессонова // Международный научно-исследовательский журнал. 2017. № 4-1 (58). С. 35-38.
- 3. Алборов, Р. Г. Влияние разных доз витамина С на толерантность к тромбину у не синтезирующих его животных / Р. Г. Алборов, А. Ш. Бышевский, С. Л. Галян и др. // Фундаментальные исследования. 2010. № 1. С. 16-19.
- 4. Витамины, липидпероксидация и гемостаз / **А.** Ш. Бышевский, Е. А. Винокурова, С. Л. Галян и др. // Фундаментальные исследования. 2008. № 3. С. 80-81.
- 5. Шаповалова, Е. М. Липидпероксидация и гемостаз у аскорбатзависимых животных при их содержании на рационе без аскорбата, с его дефицитом и избытком / Е. М. Шаповалова // Известия Самарского научного центра Российской Академии Наук. 2009. Т. 11. № 1 (4). С. 758-764.
- 6. Byshevsky, A. S. The connection between lipid peroxidation and thrombin-fibrinogen interaction / A. S. Byshevsky, A. Y. Rudzevich, E. M. Shapovalova and others // European Journal of Natural History. − 2017. № 2. − P. 43-46.
- 7. Алборов, Р. Г. Маркеры непрерывного внутрисосудистого свертывания крови и толерантность к тромбину при гипертромбинемии / / Р. Г. Алборов, Л. А. Васильев, В. В. Кондаков и др. // Медицинская наука и образование Урала. 2009. Т. 10. № 2. С. 55-56.

UDC 58.03

## Simonyan R.K., Piltakyan A.A. Influence of exposure time of laser irradiation on the germination and growth of wheat and oats seeds

Влияние времени экспозиции лазерного облучения на всхожесть и рост семян пшеницы и овса

#### Simonyan Ruzanna

Ph.D. (Candidate of Biological Sciences), Associate Professor at the department of biology and its teaching, Armenian State Pedagogical University after Khachatur Abovyan

#### Piltakyan Armenuhi

Specialist at the department of biology and its teaching methods

#### Симонян Рузанна

Кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и методики ее преподавания, Армянский государственный педагогический университет имени Хачатура Абовяна

#### Пилтакян Арменуи

Специалист кафедры биологии и методики ее преподавания, Армянский государственный педагогический университет имени Хачатура Абовяна

**Abstract:** The article discusses influence of different exposures low intensity laser irradiation (seed preplanting processing) on seeds germination and growth of local selection winter soft wheat (Triticum aestivum L.) Nairi 68 and sowing oats (Avena sativa). It is revealed that low intensity laser irradiation with exposure from 2 to 8 min had no visible impact on growth energy and germination of wheat seeds, while 40 min irradiation stimulated the processes of their growth and development. There was a negative effect of laser irradiation on oats seeds growth and development, wich increased with increasing of exposure time from 10 to 40 min. It is concluded that laser irradiation influence effects are species-specific and depend on the exposure time. Low intensity laser irradiation with exposure 40 min can be recommended to farmers who cultivate Nairi 68 wheat.

**Keywords:** laser irradiation; exposure time; growth energy and seeds germination; biometric indicators.

Аннотация: В статье обсуждается влияние низкоинтенсивного лазерного облучения различной экспозиции (предпосевная обработка семян) на всхожесть и прорастание семян озимой мягкой пшеницы (Triticum aestivum L.) местной селекции Наири 68 и овса посевного (Avena sativa). Выявлено, что низкоинтенсивное лазерное облучение с экспозицией от 2 до 8 мин не имело заметного воздействия на энергию прорастания и всхожесть семян пшеницы, в то время как 40 минутное облучение стимулировало процессы их роста и развития. Наблюдался негативный эффект лазерного облучения на рост и развитие семян овса, который усиливался по мере увеличения времени экспозиции от 10 до 40 мин. Делается вывод, что эффекты воздействия лазерного облучения видоспецифичны и зависят от времени экспозиции. Низкоинтенсивное лазерное излучение с экспозицией 40 минут может быть рекомендовано фермерам, возделывающим пшеницу сорта Наири 68.

**Ключевые слова:** лазерное облучение; время экспозиции; энергия прорастания и всхожесть семян; биометрические показатели.

В числе ресурсов природы важнейшее место занимает почва, дающая жизнь культурным растениям. В целях повышения плодородия почвы и увеличения продуктивности растениеводства многие десятилетия во всем мире применяется химизация земледелия. Следствием чрезмерного применения нитратов, фосфатов, пестицидов, синтетических регуляторов роста является отравление урожая, пищи, воды, возникает угроза здоровью людей. В такой становится поиск экологически безвредных, ситуации актуальным перспективных методов интенсификации сельского хозяйства. Одним из таких методов является лазерное излучение, важнейшим преимуществом которого является экологическая безопасность, т.к. при лазерной фотоактивации сельскохозяйственных культур в окружающую среду не вносятся чужеродные элементы.

Несмотря на то, что изобретение лазера относится к 60-ым годам столетия, исследования действия лазерного излучения растительные организмы продолжаются по сей день. Одной из причин неослабевающего интереса ученых является отсутствие единой теории, объясняющей эффекты действия света лазера на биологические объекты. Феномен лазерной биостимуляции во многом является видоспецифичным, получаемый эффект может изменяться в зависимости от облучаемого органа (семена, клубни и др.), продолжительности облучения, длины волны (мкм) и выходной мощности лазера (Вт/см<sup>2</sup>). Помимо отмеченного, результатом облучения растительной ткани лазером может быть в одном случае отсутствие ответа на воздействие, в другом - стимуляция различных процессов, а в некоторых случаях – их ингибирование. Таким образом, в исследовании лазерного излучения на живые организмы остаются вопросы, на которые предстоит ответить.

В данном исследовании изучалось влияние низкоинтенсивного лазерного облучения различной экспозиции (предпосевная обработка семян) на всхожесть и прорастания семян двух представителей семейства мятликовых (Poaceae) – озимой мягкой пшеницы (Triticum aestivum L.) и овса (Avena L.). На территории республики Армения 55-65%-ов от всех посевных площадей, занятых зерновыми культурами, составляет пшеница, удельный вес ячменя в среднем составляет 35-45% и только 4-6%-ов занято кукурузой, полбой и овсом вместе взятыми [9].

Материал и методика. Объектами исследования явились сорт озимой мягкой пшеницы (Triticum aestivum L.) местной селекции Наири 68 и овес посевной (Avena sativa). Оба сорта широко возделываются и используются населением. Сорт Наири 68 был сдан на государственное сортоиспытание в 1995г. Авторами являются Григорян А.А. и Гулян А.А. [2,3]. Сорт имеет крепкий неполегающий стебель длиною 100см, белый остистый колос длиною 8-10см, зерно крупное красное. Данный сорт морозо- и засухоустойчив. Наблюдается слабая заражаемость твердой головней и устойчивость к желтой, бурой и стеблевой ржавчине. Обильное орошение и удобрение дают хорошие результаты. Вес 1000 зерен составляет 55-62г, а количество зерен в колосе может доходить до 70. Потенциальная урожайность -70ц/га. Самый высокий урожай – 80ц/га был получен в 1998г. с посевов фермеров-частников Араратского марза. В настоящее время продолжаются сортоиспытания Наири 68 в предгорном и горном поясах [10].

В Армении известны 6 видов дикого овса, в том числе A.fatua, A.ludoviciana, A.barbata. В культуре в качестве зернового и кормового растения выращивается овес посевной (Avena sativa). Это неприхотливое к почвам и климату растение со сравнительно коротким (75-120 дней) вегетационным периодом, всходы переносят небольшие заморозки.

Сухие семена изучаемых видов (по 100 семян от каждого) облучались красным лучом лазерной установки ЛГ-79-1, который является источником монохроматического, когерентного электромагнитного излучения. Работы по облучению семян были проведены 4 мая 2016 года в лаборатории оптики кафедры общей физики армянского государственного педагогического университета им. Х.Абовяна. Лазерная установка ЛГ-79-1 имеет следующие волны (λ) составляет физические характеристики: длина 0.63мкм следовательно, принадлежит красной области (620-760 нм) видимого участка спектра, выходная мощность лазерного излучения – 27 мВт, расстояние до облучаемого объекта составляло 25см.

Исследование проводилось в двух вариантах с постепенным увеличением времени облучения. Так, в первом варианте семена изучаемых видов облучались в течение 2, 4, 6 и 8 минут, во втором -10, 20, 30 и 40 минут. В качестве контроля для каждого варианта опыта служили по 100 необлученных семян. Семена были посеяны на следующий день после облучения в чашки Петри, выстланные смоченной ватой. В последующем по мере необходимости вату периодически увлажняли. Все семена контрольных и опытных групп росли и развивались в одинаковых условиях (освещение, температура, воздуха) влажность лаборатории, подвергались одновременному увлажнению. Согласно требованиям межгосударственного стандарта, энергию прорастания семян зерновых определили на третий день, а их всхожесть – на седьмой [4]. Биометрические данные опытных и контрольных растений (с использованием измерительных инструментов) определили через 10 дней после посева семян. Повторность определений трехкратная, данные статистически обработаны по Н.В. Кудрявцевой [8].

**Результаты и обсуждение.** Для лазерной обработки семян изначально произвольно была выбрана двухминутная экспозиция с последующим

постепенным увеличением (по 2 минуты) времени обработки до 8 минут, а в дальнейшем - от 10 минут до 40 (с увеличением по 10 минут). Результаты исследований показали, что 2, 4, 6, 8 минутная обработка семян пшеницы лучом лазера не имела существенного влияния на их энергию прорастания и всхожесть, так как между контролем и опытными группами семян значительных различий выявлено не было (табл 1). В то же время наблюдаемые различия не имели закономерного характера.

Повышение показателей энергии прорастания и всхожести семян наблюдалось в случае 10-ти минутного облучения семян пшеницы, причем с постепенным увеличением экспозиции облучения до 40 мин отмеченное повышение носило закономерно возрастающий характер.

Таблица 1 Влияние лазерного облучения различной экспозиции на энергию прорастания и всхожесть семян пшеницы (Triticum aestivum L.)

Время	Количество	Энергия	Всхожесть, %
экспозиции, мин	семян, шт.	прорастания, %	
Контроль	100	72	77
(необлученные)			
2	100	74	77
4	100	70	75
6	100	69	73
8	100	71	78
10	100	77	80
20	100	79	81
30	100	87	92
40	100	89	95

Так, при 10 минутном облучении семян энергия прорастания по отношению к контролю увеличилась на 6.9, а всхожесть — на 3.9 %, в случае 20 минутного облучения — на 9.7 и 5.2% соответственно, при 30-ти минутном облучении — на 20.8 и 19.5%, а в случае 40 минутного облучения изучаемые

показатели выросли на 23.6 и 23.4% соответственно. Очевидно, что начиная с определенной величины времени экспозиции облучение лучом лазера явилось стимулирующим фактором для равития семян пшеницы. Несмотря на то, что по сей день нет единой теории, объясняющей стимулирующее воздействие лазерного облучения на различные биологические объекты, тем не менее известно, что изменения имеют место на клеточном и молекулярном уровне. Так, еще в конце XX века Ш.Ауэрбах (1978) предложил теорию мишени, согласно которой гены и имеющиеся между ними связи служат мишенями для попадания отдельных порций энергии, которую несет излучение. Согласно другим авторам [1, 5, 6, 7] облучение вызывает изменения в строении мембранных липидов и липидосодержащей системе клеток, в процессах гидролитической активности протонных насосов, стимулируются реакции цепной оксидации липидов, меняется ультраструктура органоидов.

Через 10 дней после посева семян с целью выявления интенсивности процессов роста и организации биомассы проростков были проведены биометрические измерения (табл 2).

Таблица 2 Влияние лазерного облучения различной экспозиции на биометрические показатели проростков пшеницы (Triticum aestivum L.)

Время	Количество	Длина	Количество	Ширина
экспозиции,	семян, шт.	проростков 1	листьев 1	листа, мм
МИН		растения, см	растения, шт.	(M±m)
		(M±m)		
Контроль	100	$6.7\pm0.30$	1	$1.80\pm0.06$
(необлученные)				
10	100	8.1±0.37	1	$1.90\pm0.06$
20	100	$9.8\pm0.46$	1	$2.10\pm0.07$
30	100	10.2±0.48	2	2.30±0.08
40	100	11.9±0.56	2	2.45±0.09

Данные таблицы свидетельствуют о том, что лазерное облучение имело положительное влияние на исследуемые показатели, причем наибольший эффект выявлен для экспозиции 40 мин. Так, через 10 дней проростки контрольных растений, а также растений, семена которых облучались в течение 10 и 20мин, имели всего лишь один лист, в то время как при 30-и и 40 минутном облучении – в 2 раза больше. Наибольшая длина проростков также была отмечена для экспозиций облучения 30 и 40мин. Если при экспозиции 10 и 20мин длина проростков пшеницы превалировала над контролем соответственно в 1.21 и 1.46 раз, то при 30-и и 40 минутной экспозиции эти значения составляли соответственно 1.52 и 1.78 раза. На ширину листа постепенное увеличение времени облучения от 10 до 40мин также имело закономерное положительное воздействие, что отразилось в постепенном увеличении отмеченного показателя по сравнению с контролем в 1.06;1.17; 1.28 и 1.36 раза. Таким образом, экспозиция облучения семян пшеницы длительностью 40мин оказалась наиболее благоприятной для энергии прорастания и всхожести семян, а также для интенсивности ростовых процессов проростков.

Целью дальнейших наших исследований было выяснить, каким будет влияние уже опробованных экспозиций облучения на те же показатели другого представителя того же семейства мятликовых - овса посевного. Данные влияния лазерного облучения различной экспозиции на энергию прорастания и всхожесть семян овса приведены в таблице 3. Вопреки нашим ожиданиям в случае овса постепенное увеличение времени облучения семян имело нарастающе-угнетающее воздействие на энергию прорастания и всхожесть семян. Так, наибольшие величины энергии прорастания и всхожести имели контрольные семена. А вот в ряду облучения семян с экспозицией 10, 20, 30 и

40мин энергия прорастания по сравнению с контролем снижалась соотвтственно на 10.7; 16.7; 22.6 и 23.8%-а.

Таблица 3 Влияние лазерного облучения различной экспозиции на энергию прорастания и всхожесть семян овса (Avena sativa)

Время экспозиции,	Время экспозиции, Количество семян,		Всхожесть, %
МИН	шт.	прорастания, %	
Контроль	100	84	95
(необлученные)			
10	100	75	90
20	100	70	85
30	100	65	78
40	100	64	75

Аналогичные изменения имели место для всхожести семян: в ряду облучения с экспозицией 10, 20, 30, 40мин всхожесть по сравнению с контролем снижалась соотвтственно на 5.3; 10.5; 17.9 и 21.1%-а. Таким образом, наименьшие результаты энергии прорастания и всхожести семян были отмечены при экспозиции облучения 40мин, что указывает на ее угнетающее влияние на начальные этапы онтогенеза и процессы роста овса посевного.

Столь значительные отличия в развитии семян пшеницы и овса, наблюдаемые при воздействии одинаковых экспозиций низкоинтенсивного лазерного облучения, вероятно, связаны с видовыми особенностями в пределах семейства, особенностями строения семян, соотношением зародыша и эндосперма, набором органических и неорганических веществ зерна. Например, зерно овса помимо семенной и плодовой оболочек, свойственных зерну пшеницы, покрыто еще и цветочными пленками. У пшеницы эндосперм в общем весе зерна намного больше, чем масса оболочки, а у овса эта разница не так сильно выражена. По отношению к весу зерна зародыш составляет у пшеницы 1,5—3%, у овса 3—4% . У овса самые мелкие по величине крахмальные зерна.

Различается также химический состав и соотношение различных веществ зерна разных злаков [11].

Негативное влияние лазерного облучения семян сохранилось также в процессе роста и развития проростков овса (табл.4). Из данных таблицы видно, что время экспозиции находится в прямой пропорции к угнетающему воздействию лазерного облучения. Так, у контрольной группы семян через 10 дней после посева сформировалось 2 листа, такое же количество листьев было у проростков, выросших из облученных в течение 10 и 20мин семян. А вот семена, облученные в течение 30 и 40мин образовали проростки с одним листом.

Наибольшей длиной проростков также выделялись контрольные растения, длина которых превалировала над этим показателем опытных групп с экспозицией облучения 10, 20, 30, 40мин соотвтственно в 1.23;1.47; 1.51 и 1.84 раза. Угнетающее воздействие лазерного облучения на рост и развитие семян овса сохранилось также в отношении показателя ширины листа.

Таблица 4
Влияние лазерного облучения различной экспозиции на биометрические показатели проростков овса (Avena sativa)

Время	Количество	Длина	Количество	Ширина листа,	
экспозиции,	семян, шт.	проростков 1	листьев 1	MM	
МИН		растения, см	растения, шт.	(M±m)	
		(M±m)			
Контроль	100	11.2±0.53	2	2.90±0.11	
(необлученные)					
10	100	9.1±0.42	2	2.56±0.09	
20	100	7.6±0.35	2	2.18±0.07	
30	100	7.4±0.32	1	1.87±0.06	
40	100	6.1±0.27	1	1.70±0.05	

Так, при 10 минутном облучении сухих семян отмеченный показатель был ниже контроля всего в 1.13 раза, в то время как при 40 минутной экспозиции ширина листа была меньше контрольного листа в 1.70 раза. Таким образом, в

целом низкоинтенсивное лазерное облучение имело негативное воздействие на всхожесть, рост и развитие семян овса посевного. Причем, отмеченное угнетающее воздействие росло параллельно экспозиции облучения.

Проведенные исследования показали, что низкоинтенсивное лазерное облучение с экспозицией от 2 до 8 мин не имело заметного воздействия на энергию прорастания и всхожесть семян озимой мягкой пшеницы Наири 68, в то облучение 40минутное имело максимально благоприятное же стимулирующее влияние на процессы роста и развития семян пшеницы. В целом лазерное облучение имело угнетающее воздействие на рост и развитие семян овса посевного, причем наблюдаемый негативный эффект усиливался параллельно увеличению времени экспозиции от 10 до 40 мин. Таким образом, жизнедеятельности растительного организма, изменения вызванные воздействием лазерного облучения, даже в пределах одного семейства видоспецифичны и могут иметь разную направленность, во многом эти изменеия зависят также от экспозиции облучения. Низкоинтенсивное лазерное излучение с экспозицией 40минут может быть рекомендовано фермерам, возделывающим пшеницу сорта Наири 68.

#### References

- 1. Владимиров Ю.А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека. М., 1994, Editor, ин-т биомедицинской химии РАМН, с.51-66.
- 2. Григорян А.А., Гулян А.А., Оганесян В.В., Закарян М.А. Новые сорта и перспективные линии озимой мягкой пшеницы // Материалы Междунар. кавказской конф. по зерновым и зернобобовым культурам. Тбилиси, 2004. С.21.

- 3. Григорян А.А. Популяционные и селекционные сорта озимой пшеницы Армянской селекции //Сб. науч. тр. Научного центра земледелия и защиты растений МСХ РА (юбилейный). Ереван, 2006. С. 94-101.
- 4. Гродзинский А.М., Гродзинский Д.М. Краткий справочник по физиологии растений. Наукова думка, Киев, 1973, с.558.
- 5. Дударева Л.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на процессы роста и развития в растительной ткани. Автореф. канд. дисс., Иркутск, 2004, 27с.
- 6. Клебанов Г.И. К вопросу о механизме действия низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения. БЭБМ, 2001, 131(3), с. 286-289.
- 7. Клебанов Г.И., Чичиков Т.В., Владимиров Ю.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на пероксидацию мембранных липидов и концентрацию ионов кальция в цитозоле фагоцитов. Биологические мембраны, 2001, 18(1), с.42-50.
- 8. Кудрявцева Н.В. Статистическая обработка результатов опытов. В кн. «Большой практикум по физиологии растений», М., Высшая школа, 1975, с.184-201.
  - 9. www. apsa.am
  - 10. gegharkunik.agro.am
- 11. <u>www.sergey-osetrov.narod.ru</u> Строение зерна. Химический состав зерна.

UDC 582.736 + 574.24/58.056(517.56-13) + 543.544.943.3

### Zaytseva N.V. Trifolium repens in Southern Yakutia: environmental and biochemical aspect

Клевер ползучий в Южной Якутии: эколого-биохимический аспект

Zaytseva Natalia Vladimirovna

Ph.D. (agricultural sciences), the head of the Department of natural flora in Botanical garden of the North-Eastern Federal University Зайцева Наталья Владимировна,

кандидат сельскохозяйственных наук, начальник отдела природной флоры Ботанического сада Северо-Восточного федерального университета

Abstract. We are present information about the chemical composition of *T. repens* from Neryungri town (South Yakutia). The plants of this species are in condition of biological progress, occupied a new areas, taking a dominant status on vacant lots in the harsh soil and climatic conditions of Southern Yakutia. A rich chemical composition of plant extracts is evidence of the high degree of adaptation to the conditions of Southern Yakutia from the point of view of ecological-biochemical approach. We identified at least 19 chemical constituents in plants of *T. repens* from Neryungri by thin-layer chromatography. Among them: coumarins, phenol carbonic acids, flavonoids, saponins, monophenols, iridoids. All this indicates a high biosynthetic activity of this plant and the presence of powerful biochemical system for the protection from intensive sunlight with a high content UV radiation. *T. repens* is one of the most promising crops for recultivation of technogenic objects and the creation of anthropogenic landscapes in Southern Yakutia.

**Keywords:** *Trifolium repens*, southern Yakutia, thin layer chromatography, ecological and biochemical approach, recultivation.

Аннотация. Приведены сведения о химическом составе клевера ползучего *Т. repens*, произрастающего в г. Нерюнгри (Южная Якутия). В суровых почвенно-климатических условиях Южной Якутии растения этого вида находятся в состоянии биологического прогресса, осваивают новые пространства, переходя в доминирующее состояние на пустырях. С точки зрения эколого-биохимического подхода, свидетельством высокой степени адаптированности к условиям Южной Якутии является насыщенный химический состав экстрактов растений. Методом тонкослойной хроматографии нами выявлено не менее 19 химических компонентов в составе растений *Т. repens* из г. Нерюнгри. Среди них: кумарины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, сапонины, монофенолы, иридоиды. Все это свидетельствует о высокой биосинтетической активности этого растения и наличия в нем мощной биохимической системы защиты от интенсивного солнечного света с высоким содержанием жестковолнового излучения. *Т. repens* — одна из наиболее перспективных культур для рекультивации техногенных объектов и создания антропогенных ландшафтов в Южной Якутии.

**Ключевые слова:** *Trifolium repens*, Южная Якутия, тонкослойная хроматография, эколого-биохимический подход, рекультивация.

Объектом нашего исследования являются растения клевера ползучего или *Trifolium repens* L. (syn.: *Amoria repens* (L.) C. Presl), произрастающие в г. Нерюнгри (Южная Якутия).

Интерес к данному растению вызван практическими нуждами, решить которые возможно посредством этого вида растений, а именно рекультивация техногенных объектов в условиях многолетней мерзлоты, холодного гумидного климата, высокогорья [1-3]. Восстановить при помощи *Т. repens* можно также строительные площадки; территории, загрязненные топливом, бытовыми отходами, участки под высоковольтными линиями электропередач, вдоль трубопроводов, примагистральные железнодорожные и автомобильные насыпи.

В настоящее время, Южная Якутия (ЮЯ) является территорией опережающего развития (ТОР), что предполагает ее интенсивное промышленное освоение, строительство большого количества технических сооружений, их эксплуатацию, формирование развитой транспортной сети [4]. «Второе дыхание» получат предприятия добывающей отрасли, в обязанности которых входят мероприятия экологической безопасности и восстановления нарушенных земель.

Создание промышленных объектов и строительство сопутствующих им населенных пунктов привели к возникновению антропогенных ландшафтов, отличающихся от природных экотопов отсутствием плодородного почвенного слоя и нарушением отношений, характеризующих естественные сообщества. Заселение таких территорий растениями происходит, практически заново, за счет семян, привнесенных извне.

Основой антропогенных сообществ в ЮЯ могут стать растения клевера ползучего в связи с особенностями его морфологии, прохождения жизненных циклов, стратегии освоения территории в техногенных экотопах.

О биологическом прогрессе и состоянии адаптированности мы можем

судить по биосинтетической активности растений, произрастающих в тех или иных условиях (эколого-биохимический подход) [5, 6].

Цель данного исследования — оценить химический состав клевера вида T. repens, произрастающего в г. Нерюнгри, в связи перспективами его практического применения в качестве средства рекультивации техногенных объектов и создания искусственных ландшафтов в данном регионе.

В качестве метода исследования нами выбрана токослойная хроматография.

#### Методы исследования и характеристика района исследования

Климат и почвы Южной Якутии. ЮЯ – географическая зона, которая занимает Алданское нагорье и северные отроги Станового хребта в пределах Республики Саха (Якутия) [4, 7, 8]. Ее климат характеризуется как резко континентальный, холодный и влажный. Среднегодовая температура воздуха ... -7 °С, размах температур по сезонам: от -45 °С зимой до +35 °С летом. Вегетационный период здесь длится от 80 до 100 дней (с середины мая по середину сентября), причем в течение всего этого времени возможно вторжение арктических воздушных масс, влекущих за собой понижение температуры воздуха, в т. ч. заморозки и осадки в виде града и снега.

Снежный покров держится 223 дня в году (7,5 месяцев). Низкие зимние температуры и длительный морозный период являются важнейшими лимитирующими факторами для выращивания здесь тех или иных видов культурных многолетних растений.

Также к особенностям климата ЮЯ можно отнести умеренно теплое (средние температуры июля: +15...+16 °C), пасмурное и дождливое лето. Количество дождливых дней за летний период составляет не менее 50. Как правило, дожди носят моросящий характер, а это формирует высокую влажность воздуха и почвы.

Горный характер ландшафта, наличие мерзлоты и высокая степень влажности климата (КУ>1,5) обусловливают специфику почвообразовательных процессов. Для региона характерно широкое распространение почв подзолистого типа, подбуров и болотных торфяников [8].

Город Нерюнгри – административный центр одного из трех районов, отнесенных к Южной Якутии. Его географические координаты: 56°66′ с.ш., 124°71′ в.д.; высота над уровнем моря – 847 м [9].

Объект исследования. Клевер ползучий (Trifolium repens L.) - многолетнее травянистое растение [3, 10, 11]. Корневая система стержневая, с сильно развитыми боковыми корнями. Главный стебель 1-4 см высотой, цветочной кисти не имеет. Боковые стебли и побеги ползучие, сильноветвистые, укореняющиеся в узлах, в результате чего образуется большой стелющийся куст. Стебли голые. Листья тройчатые, на длинных восходящих черешках. Соцветия - шаровидные головки, 0,8-1,2 см в диаметре, с 30-80 цветками и более. Окраска венчиков белая, кремовая или розовая. Плод - боб с 3-4 желтыми семенами. Масса 1000 семян 0,60-0,77 г. Полного развития достигает на 2-й год жизни. Самонесовместимое, перекрестноопыляемое растение. К почвам нетребовательно, светолюбиво, засухо-, зимо- и морозоустойчиво. В культуре известен с конца XVIII века.

*Т. repens* характеризуется высокими кормовыми качествами. На пастбищах и сенокосах высевается в травосмесях со злаковыми травами. Урожайность зеленой массы составляет 60-120 ц/га, урожайность сена - 18-35 ц/га в зависимости от района возделывания и почвенно-климатических условий, урожайность семян - 3,0-5,0 ц/га.

Лекарственное, медоносное, пищевое растение.

**Методы сбора и фиксации растительного материала.** Растительный материал для исследований (верхушки побегов) собирали на земельном участке

возле Технического института (филиала) Северо-Восточного федерального университета в г. Нерюнгри во время цветения, в солнечную погоду. Перебирали, измельчали, раскладывали тонким слоем на жаровочных листах. Выдерживали в течение 30 мин. при 80 °С в сушильном шкафу, после чего досушивали при комнатной температуре в проветриваемом помещении.

**Подготовка проб** к анализу, приготовление экстрактов. Перед проведением исследований растительный материал растирали в ступке и просеивали через сито с диаметром отверстий 1 мм. Аналитические пробы выделяли методом квартования согласно ГОСТ 24027.0-80 [12]. Перед началом исследования пробы досушивали до абсолютно сухого состояния при 60 °C.

Из подготовленной пробы на аналитических весах отвешивали навеску в 5 г с точностью до 0,01 г, которую помещали в стеклянный бюкс. К пробе добавляли 50 мл 70% спирта и оставляли на сутки (24 часа) для экстракции. Периодически экстракты взбалтывали. Через 24 часа содержимое бюксов сливали через фильтры в чистые емкости. Из отфильтрованных экстрактов отбирали пробы в 10 мл, которые затем упаривали при медленном нагревании на электрической плитке до объема в 1 мл. Такие концентрированные экстракты использовали для дальнейших исследований.

**Технология проведения анализа химического состава экстрактов** растений методом тонкослойной хроматографии.

В качестве носителя использовали активированные пластины для тонкослойной хроматографии «Sorbfil» (ПТСХ-АФ-А-УФ).

Пятна («в полоску») исследуемых экстрактов наносили на линию старта посредством капилляров. В качестве растворителя использовали смесь: н-бутанол, уксусная кислота и дистиллированная вода (БУВ) в соотношении 4:1:5. Хроматографирование проводили в восходящем токе растворителя при комнатной температуре. После того как пластинку извлекали из

хроматографической камеры, ее подсушивали в течение 20 мин в сушильном шкафу при  $t^{\circ} = 105$  °C. Затем хроматограмму обрабатывали одним из следующих детекторов: а) 1%-ный раствор ванилина в концентрированной серной кислоте (ванилин-серный реактив, VSR); б) 5%-ный раствор хлорида алюминия (AlCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O) в этаноле; в) 5% раствор гидроксида калия (KOH) в этаноле; г) 1 %-ный водный раствор сульфата железа (II) (FeSO<sub>4</sub>); д) реактив Дрангендорфа.

Готовые хроматограммы просматривали в видимом и ультрафиолетовом свете при длинах волн 254 и 356 нм.

Идентификацию веществ проводили в соответствии со сведениями, представленными в изданиях: [13-16].

#### Результаты и обсуждение

### I. Оценка состояния растений Т. repens (популяции в г. Нерюнгри, Нерюнгринском районе).

Присутствие *Т. repens* на территории г. Нерюнгри и в его окрестностях можно объяснить применением газонных травосмесей (семян) для озеленения. В настоящее время вид в условиях ЮЯ находится в состоянии прогесса, активно распространяется, захватывает новые территории. Встречается как на газонах, так и на пустырях, галечниках, на опушках сосновых лесов. В засушливых условиях (например, летом 2015 г.) выходит в доминирующее состояние, особенно в нарушенных или неоптимально организованных лугоподобных сообществах. В этом случае дает значительную вегетативную массу в виде обширных пятен и обильное цветение. Состояние массового цветения — со второй половины июня (табл. 1). Цветение растянутое, цветет до наступления заморозков. Экспансия происходит как путем распространения семян, так и за счет роста и укоренения побегов. Сорничает на клумбах.

Клевер ползучий из 4-х видов клевера, представленных в г. Нерюнгри и в Нерюнгринском районе (*T. repens*, *T. lupinaster*, *T. hybridium*, *T. pratense*) наиболее адаптирован к условиям ЮЯ.

Таблица 1 Сроки цветения *Т. repens* в г. Нерюнгри (2013-2016 гг.)

	Наступление фазы цветения										
Вид		2013 г		2015 г.				2016 г.			
	нач.	ма	сс. кон	ец нач	[.	масс.	конец	нач	. мас	cc.	конец
T. repens	11.0	6   13	.06 25.	08   13.0	)6	21.06	17.08	17.0	6 03.	07	27.08
	Продолжительность периода, дни										
	<	кначало	вегетаци		«начало цветения –						
		начало	цветени		окончание цветения»						
	2013 г.	2015 г.	2016 г.	Средн	ee	2013 г	201	5 г. 2	2016 г.	C <sub>1</sub>	реднее
T. repens	16	18	21	18,3		70	6.	5	71	(	68,7
				±1,45	5					Ⅎ	=1,85

# II. Особенности химического состава растений Т. repens, произрастающих в г. Нерюнгри.

По литературным сведениям, химический состав клевера ползучего довольно разнообразен и богат терпеноидами, флавоноидами, фенольными веществами, органическими кислотами [17-20]. В траве и цветках белого клевера содержатся эфирные и жирные масла, изотрифолин, трифолин, витамины С, В, Е, К, алкалоиды, аденин, гипосантин, углеводы, стероиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты.

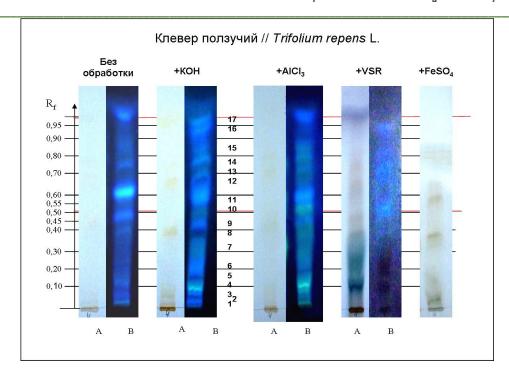


Рисунок 1. Фотоизображения хроматограмм экстрактов T. repens, собранного в  $\Gamma$ . Нерюнгри:  $\Lambda$ ) в дневном свете;  $\Lambda$ 0 в  $\Lambda$ 25 нм

Таблица 2 Описание хроматографических треков: *Trifolium repens* L. (г. Нерюнгри)

№	Без обработки + УФ325		+КОН+ УФ325		+А1С13+ УФ325		+VS	SR+ дневной свет	Возможное
пятна	Rf	Описание пятна	Rf	Описание пятна	Rf	Описание пятна	Rf	Описание пятна	вещество
1	0,02	бело-голубая флр. *	0,02	голубая флр., узкое	0,02	зеленая	0-	gano nonongg	гликозиды флавоноидов и
2	0,04	голубая флр.	0,04	синяя флр., узкое	0,04	синяя флр., узкое	0,11	серо-розовая «дорожка»	оксикоричных
3	0,08	синяя флр.	0,08	голубая флр., узкое	0,08	зеленоватая флр.	0,11	«дорожка <i>»</i>	кислот
4	0,12	голубая неяркая флр.	0,11	ясная сине-зеленая флр., узкое, с неровными краями	0,12	ясная сине- зеленая флр., узкое, с неровными краями	0,11	яркое сине- зеленое, узкое, неровное	кумарин, иридоид
5				синяя флр., узкое	0,19	синяя флр., узкое	0,14	темно-зеленое узкое	фенол-карбоновая кислота, сапонин
6			0,21	голубая флр., довольно протяженное	0,21	зелено-голубая флр.	0,21- 0,31	темно-зеленое протяженное	флавоноид, сапонин
7	0,13- 0,44		0,31	бледная желто- зеленая флр.	0,31	желто-зеленая флр.	0,38	темно-зеленое, узкое, бледное	флавоноид, сапонин
8		0,41	черно-синяя флр.	0,41	желто-зеленая флр.			кумарин	
9				голубая флр.	0,45	голубая флр.	0,46		фенол-карбоновая кислота
10	0,46	голубая флр.	0,50	бледная желто- зеленая флр.	0,50	яркая зеленоватая флр.		коричневатое	фловоноид
11	0,58	голубая флр., очень яркая	0,58	голубая флр., относительно яркая	0,58	яркая голубая флр.,	0,60- 0,65 коричневатое		фенол-карбоновая (хлорогеновая) кислота
12	0,65	темно-синяя флр.	0,65	черно-синяя флр.	0,65	черно-синяя флр.	0,03	7,03	кумарин (умбеллиферон)

Professional science applies the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license to the materials published - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

13	0,69	бледная голубая флр.	0,69	бледная голубая флр.	0,69	бледная голубая флр.			фенол-карбоновая кислота
14	0,75	слабая синяя флр.	0,75	черно-синяя флр.	0,75	черно-синяя флр.	0,73	коричневатое	флавоноид (кверцитин)
15	0,81	бледная голубая флр.	0,81	бледная голубая флр.	0,81	бледная голубая флр.	0,81	коричневатое	флавоноид
16			0,87	бледная голубая флр.	0,87	синяя флр., узкое			фенол-карбоновая кислота
17			0,90	синяя флр., узкое	0,90	синяя флр.	0.05		флавоноид (кемпферол)
18 1,00	синяя флр.	0,95	бледная сине- зеленая флр.	1,00	синяя флр., довольно яркое	0,95- 1,00	серо-сиреневое	фенол-карбоновые кислоты, монофенолы	

<sup>\*</sup> флр. - флюоресценция

Полученные нами хроматограммы экстракта *Т. repens* в УФ свете представляет собой дорожку, слабо флюоресцирующую голубым цветом. Всего выявлено 11 бледно-голубых пятен (рис. 1, табл. 2), из них самыми яркими являются пятна с  $R_f = 0.58$  и 1.00.

После обработки хроматограмм раствором хлорида алюминия 6 пятен изменили цвет флюоресценции на желто-зеленый (признак флавоноидов).

Обработка хроматограмм реактивом Драгендорфа не подтвердила присутствие в растительном сырье алкалоидов.

Применение ванилин-серного реактива способствовало окрашиванию трека в разноцветные пятна. Так, пятно № 4 ( $R_f = 0,11$ ) — ярко-синее, узкое, неровное, вероятно, является иридоидом, дающим в кислой среде синее окрашивание. Пятна сине-зеленого цвета (№ 5, 6, 7) являются по своей природе стрероидными гликозидами (Rf = 0,14; 0,21-0,31; 0,38). Присутствие мыльных веществ подтверждается реакцией пенообразования: высота устойчивой пены достигала 11 мм у свежеприготовленного экстракта и 17 мм — у 3-хдневных экстрактов.

Четыре пятна желто-коричневого цвета в средней и верхней части трека – флавоноиды (табл. 2). Также отмечается пятно серо-сиреневого цвета на фронте растворителя (монофенолы).

Таким образом, в составе сырья клевера ползучего, собранного в г. Нерюнгри нами выявлено содержание следующих веществ: кумарины (3 вида); фенол-карбоновые кислоты (6 видов), 6 видов флавоноидов, сапонины (3 вида), монофенолы, иридоиды. Всего не менее 19 биологически активных веществ, что свидетельствует о высокой биосинтетической активности этого растения и наличия в нем мощной биохимической системы защиты от одного из самых значимых экологических факторов региона — интенсивного солнечного света с высоким содержанием жестковолнового излучения.

#### References

- 1. Голованов А.И. Рекультивация нарушенных земель: учебник. Лань, 2015. 336 с.
- 2. Османьян Р.Г. Биологическая рекультивация земель на Крайнем Севере [залужение многолетними травами] // Экологическая безопасность в АПК. Реферативный журнал. 2008. № 4. С. 888.
- 3. Панина О.С. Клевер белый уникальная сельскохозяйственная культура // Актуальные вопросы современной науки и практики: сб. матер. конф. 2016. С. 88-97.
- 4. Быкадорова Т.К. Физико-географический обзор Южной Якутии // Нерюнгринский район: истрия, культура, фолькльор. Якутск: Биичик, 2007. С. 14-22.
- 5. Высочина Г.И. Биохимические подходы к познанию биоразнообразия растительного мира // Сибирский экологический журнал. 1999. Т. 3. С. 207-211.
- 6. Чадин И. Хемосистематика основа изучения биохимического разнообразия растений. http://ib.komisc.ru/add/old/t/ru/ir/vt/01-46/07.html (дата обращения: 04.04.2017)
- 7. Погода и климат. URL: http://www.pogoda.ru.net/ (дата обращения: 04.04.2017).
- 8. Атлас сельского хозяйства Якутской АССР. М.: ГУГК СССР, 1989. 116 с.
- 9. Нерюнгринский район / Карты Яндекс URL: https://yandex.ru/maps/?source= morda&ll= 125.176302%2C57.542379&z=12 (дата обращения: 04.04.2017)
- 10. Горбкова Е.В. Клевер с древнейших времен и до наших дней // Научная мысль. 2016. № 2. С. 19-21.

- 11. Попов А.И., Черкасова Е.А., Баранова В.В., Шпанько Д.Н., Шайдулина Т.Б. Сравнительное изучение некоторых видов клевера, произрастающих в угледобывающих регионах Западной Сибири // Техника и технология пищевых производств. 2009. № 4. С. 61-65.
- 12. ГОСТ 24027.0-80 «Сырье лекарственное растительное. Правила приемки и методы отбора проб»
- 13. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды. Новосибирск: Академич. издание «ГЕО», 2007. 232 с.
- 14. Георгиевский В.П., Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск: Наука СО, 1990. 337 с.
- 15. Шипарев С.М. и др. Практикум по биохимии растений. СПб.: СПбГУ, 1996. 200 с.
- 16. Wanger H., Bladt S. Plant Drug Analysis: A Thin Chromatography Atlas. 2nd edition. Springer, 2001. 385 p.
- 17. Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер А.И. Биологически активные вещества растительного происхождения. В 3-х т. М.: Наука, 2001.
- 18. Дренин А.А. Флавоноиды и изофлавоноиды трех видов растений рода Trifolium L. и Vicia L.: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Сургут, 2008. 24 с.
- 19. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 3. Семейства Fabaceae Аріасеае / Под ред. А. Л. Буданцева. СПб. ; М., 2010. 601 с.
- 20. Телятьев В.В. Целебные клады. Иркурск: Восточно-Сибирское книжное изд-во, 1991. С. 162-163.

### SECTION 4. ENVIRONMENTAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY

UDC 687.1

Guseva M., Getmantseva V., Andreeva E., Petrosova I., Goncharuk E. Qualitative and quantitative evaluation of shape geometry with three-dimensional visualization of the surface of clothing of complex topography

#### Guseva Marina

PhD in Engineering, Associate Professor

Russian State University named after A.N.Kosygin (Technologies. Design. Art.)

e-mail: guseva\_marina67@mail.ru

#### Getmantseva Varvara

PhD in Engineering, Associate Professor

Russian State University named after A.N.Kosygin (Technologies. Design. Art.)

e-mail: getmantseva@inbox.ru

#### Andreeva Elena

Dr. in Engineering, Professor

Russian State University named after A.N.Kosygin (Technologies. Design. Art.)

e-mail: elenwise@mail.ru

#### Petrosova Irina

Dr. in Engineering, Associate Professor

Russian State University named after A.N.Kosygin (Technologies. Design. Art.)

e-mail: 76802@mail.ru

#### Goncharuk Elizaveta

Student

Russian State University named after A.N.Kosygin (Technologies. Design. Art.)

e-mail: Lussianka@mail.ru

**Abstract:** The article presents the results of a study based on three-dimensional scanning of the spatial shape of clothing with a surface of complex topography.

**Keywords:** three-dimensional clothing, types of fur, height of the hairline, angle of hair.

The modern process of designing clothes is a step-by-step alternation of 2D and 3D technologies [1], and, as the result of it, the formation of a virtual graphic image of the product with the subsequent development of the corrected three-dimensional external shape of the product [2]. The graphic designation of the surface of clothing in the environment of modern CAD systems is the implementation of the mathematical model of a reticulated resilient shell - a virtual analogue of tissue [3, p. 72]. In this case,

the qualitative and quantitative characteristics of the shape of each area of 3D clothing are identified by the degree of fit of the product to the virtual dummy [4], which delineates the spatial configuration of the model in the heels of the construction (Fig. 1).

In the world experience, the research of the magnitudes of the projection increments [5] in models of clothing of different assortment, representing air gaps between the inner surface of clothing and the figure of a man [6] using three-dimensional scanning technology [7] is conducted for the three-dimensional visualization of basic forms of products. The reliable quantitative characteristics of the geometry of the three-dimensional shape of the projected products (magnitudes of the projections) are obtained by direct measurement of the corresponding sections using CAD tools.

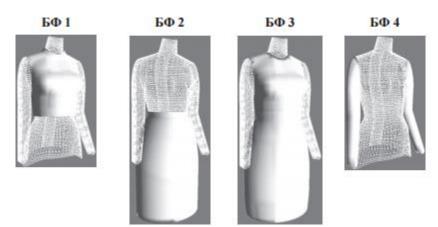


Figure 1. Variants of a reticulated resilient shells of basic forms of female waist and shoulder clothing [2]

The silhouette of the model, the proportions and the geometric shape of the elements making up the product, the physical mechanical properties of the materials package of the product affect the structural and composite clothing solution (qualitative characteristic of the model) from textile materials [8]. Works of Russian, American, Canadian, German, British, Chinese researchers have made a significant contribution

to the development of the methodology of three-dimensional visualization of the graphic images of the projected clothing. The scientifically grounded recommendations basically concern designing of products from textile materials. A mathematical apparatus technique for describing the behavior of tissue on a three-dimensional dummy is proposed [9], taking into account the draping property.

The process of visualizing the spatial shape of a fur article has not been studied enough. In the manufacture of a fur products, the hair part of the skin, depending on the model, is known to be located both on the outer surface of the product and on the inside. The use of three-dimensional scanning technology to determine the magnitudes and locations of projection increases is appropriate for clothes with the location of the hair cover inside the product (sheepskin coats, fur-lined items).

Three-dimensional studies of the spatial form of clothing were carried out using the Artec 3D EVA scanner [10]. Reliable qualitative and quantitative information that characterizes the three-dimensional shape of the projected product with the help of this 3D scanner is established to be expedient to obtain for models from fur velor (Fig. 2a). Importing a virtual image into the graphical CAD environment made it possible to obtain quantitative characteristics of the shape (projection increments) and to make corrections to the basic design of the product (Fig. 2b) and modeling - exact positioning of the segmentation lines on the three-dimensional form [11] of the designed fur garment model (Fig. 2c)

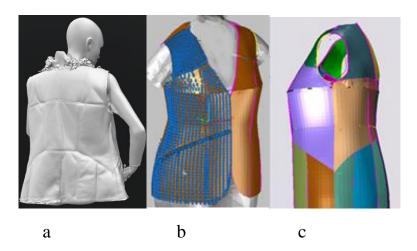


Figure 2. Qualitative and quantitative characteristics of the three-dimensional form of the female waistcoat model from fur velor

The three-dimensional form of clothing made from fur skins with the location of the hair cover on the outside of the product is characterized by a complex topography of the surface. Studies of the quantitative characteristics of the fur coat based on graphic information from the Artec 3D EVA scanner are impractical, as the resulting image has a smoothed outline (Fig. 3a), while the main characteristics (height of the hairline, the angle of the hair, etc.) and the appearance of the fur (Fig. 3b) are not visualized.

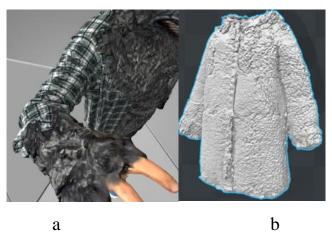


Figure 3. Visualization of the complex topography of the fur product surface:
a - advertising image [11], b - the image of the studied product (mill and sheepskin sleeves, collar - fox fur)

Now therefore, the effectiveness of the study of the quantitative and qualitative characteristics of the three-dimensional form of clothing depends not only on the complexity of the topography of the surface of the products being studied, but also on the output information and the technical capabilities of the equipment used.

#### References

- 1. Rogozhin A.Yu., Guseva M.A. The concept of an ideal system of computer-aided design of clothing // Design and technology. -2016. No. 5 (94) pp. 67-75.
- 2. Getmantseva VV, Andreeva EG, Kiseleva MV, Petrosova I.A. Methods of artistic and constructive design of clothes in a virtual environment // In the book: Scientific research and development in the field of designing garments. Monograph. M .: "Sputnik +". 2016. P. 34-57.
- 3. Kuzmichev V.Ye., Akhmedulova N.I., Yudina L.P. Artistic and constructive analysis and design of the "figure-clothing" system. Tutorial. Ivanovo: IvGTA, 2010. 300 p.
- 4. Getmantseva VV, Galtsova LO, Boyarov MS, Guseva MA Technique of designing a virtual dummy // Sewing industry. 2011, No. 6. P. 32-34.
- 5. Andreeva EG, Volkova EK, Cheremisina TA Use of projection increases in the design of men's clothing // Sewing Industry. 2008, №1. P.55-56.
- 6. Razdomakhin NN, Surzhenko E.Ya. Parameters shaping the human figure in the technology of three-dimensional design of clothing // Sewing Industry. 2007, №4. P. 57-58.
- 7. Petrosova IA, Andreeva EG Development of technology of three-dimensional scanning for the design of digital mannequins of human figures and 3D models of clothing. Monograph: RIO MGUDT, 2015 181 p.

- 8. Getmantseva VV, Goncharova AS, Nikitina NG, Andreeva EG Influence of physical and mechanical properties of tissues on the spatial shape of a shoulder covering product // Izvestiya Vuzov. Technology of the textile industry. 2011, No. 9 (330). C.88-94.
- 9. Frolovsky V. D., Landovsky V.V. Development and research of computer methods of three-dimensional designing of clothes // Omsk scientific herald, 2006. № 3 (36). P. 132-137.
- 10. Artec 3D. Official site. URL: https://www.artec3d.com/en/3d-models#eva (circulation date 06/05/2017).
- 11. Guseva MA, Andreeva EG, Petrosova I.A. Transformation of the dummy surface for designing the inner form of a fur garment. // In the book: Scientific research and development in the field of designing of garments. Monograph. M .: "Sputnik +". 2016. p. 58-78.

# SECTION 5. PHARMANCEUTICAL SCIENCES AND MEDICAL SCIENCES

UDC 330, 339

## Absurasulova Dj. New Driving Engines Of Korean Economy: Assessing 20-Years Long Path In Biotechnology

Abdurasulova Djakhona, PhD, Post-doctorate research fellow, National University of Uzbekistan

**Abstract:** Article emphasizes Korean approach towards developing and promoting new growth engines driven by R&D and intelligence intensive technologies, namely biotechnology. Longterm strategies employed as a tool to create new industries out of innovative technologies were examined. Structural shifts in pharmaceuticals industry and healthcare sector outcome to the brand new drugs and treatment opportunities were revealed with a focus on impressive penetration into the international medicines and medical tourism markets. Development prospects both for biotechnology and healthcare services with the regard to further innovations were identified and highlighted.

**Keywords:** growth engines, knowledge and intelligence economy, biotechnologies, R&D, patents, publications, pharmaceuticals, telemedicine, medical tourism, export.

Biotechnology push in the Republic of Korea (hereinafter referred to as the "ROK") dates back to 1982 when the nation's first ever Law on Biotechnology Development was enacted, triggered by Korea Biotechnology Research Association establishment a year before. Foundation of Korea Biological Sciences and Biotechnology Research Institute followed soon in 1985 resulting together with the aforesaid actions in creation of brand new products manifesting the ROK's capacities, and thus, necessitating establishment of Korea Bio Industry Association (1991).

Biotechnology was included as one of the focus areas in the HAN project in 1992. But upon its wrap-up targeted development strategy dubbed as "**Biotech 2000**" emphasizing on R&D and manufacturing infrastructure deployment (1994–1997), R&D in advanced biotechnology and enhancing R&D capacities thereof (1998–2002);

promoting commercialization and increasing the ROK's share in biotechnology internationally (2003–2007).

R&D spending surged from 59 mln USD in 1994 to 883 mln USD in 2007, gaining 25 % annually in average, and totaling 4,7 bln USD for the program term focusing mostly on basic research (43 %) comparing to applied one (32 %) as well as biomedicine and healthcare (63,7 %) together with convergent technologies (6 %) areawise [1, p. 944].

Infrastructure development was priority spending with the corresponding funding hiking 13-fold from 13 mln USD in 1998 to 176 mln USD in 2006. Alongside with a number of government research institutes established in the provinces, Korean bio-hub emerged to coordinate activities thereof. Moreover, government came up with comprehensive "all in one" approach to promote biotechnology by creating medical technovalley in Wonju (2002) and biotechnopolis in Osong (2003) to house R&D and production facilities, authorities, business supporting entities. Research institutes were also established overseas to conduct joint R&D with China, Costa Rica, Israel and UK.

Internationally, the ROK climbed from 29<sup>th</sup> to 13<sup>th</sup> spot in terms of publications (420 vs. 5 793) and from 21<sup>st</sup> to 14<sup>th</sup> – by technological level of the patents [1, p. 944].

US patents number grew 4,4-fold [2, p. 5], and since then the ROK remains in top-3 in terms of biotechnology patents granted in US. Number of clinical trials held in the ROK also increased 4,4 times totaling 118 cases [3, p. 8].

Domestic biotechnology market faced impressive growth from 187 mln USD in 1994 to 2,9 bln USD in 2006 gaining 28,3 % annually while pharmaceuticals companies accounted for overwhelming majority of market players (145) [4, p. 48].

Number of biotechnology graduates increased 19 % totaling 30 652 persons, while number of employees in the sector grew 17,7 % annually reaching 12 318 [5, p. 142].

The next stage of biotechnology development in the ROK commenced in 2007 building up on "Biovision Korea 2016" to improve the management efficiency of projects funding, further expand R&D infrastructure, foster basic research and personnel training, promoting Korean bioindustry internationally, developing venture businesses thereof, ensuring intellectual property rights protection, compliance to the international manufacturing standards and enhancing public consensus over bioengineering. The program aimed to elevate the ROK to 7<sup>th</sup> spot worldwide in terms of biotechnology development, international publications and number of patents as well as to enlarge domestic biomarket to 6,5 bln USD and increase Master and PhD degree holders employed in this sector to 17 300 persons [1, pp. 937-949].

Moreover, in 2009 government allocated 87 mln USD for the special fund to foster SMEs and startups from biotech and medical equipment industry. In 2011 on par with private businesses government launched Korea Medicines Development Fund (870 mln USD) to develop 10 new drugs by 2019 [6].

In 2008 and 2012 government additionally created 2 complexes for bioindustry development, namely Daegu medivalley and Jeju health town.

Biotechnology totaled 18,2 % of R&D expenses nationwide and 39,2 % of the number of research projects. Number of patents granted for biotechnology accounted for 3 420 in the ROK and for 421 – overseas with 3 240 of them being commercialized. Number of publications on biotechnology jumped to 13 153 [7, p. 49, 160, 164, 168].

Korean pharmaceuticals market grew from 12 bln USD in 2006 to 19,69 bln USD in 2015 and to 17,3 bln USD in the first half of 2016 [8, p. 46].

Export grew from 2,8 bln USD in 2006 to 4 bln USD in 2011 and 8,5 bln USD in 2016 with drugs accounting for 2,9 bln USD, cosmetics – for 2,6 bln USD and medical equipment providing the remainder [9, p. 55, 64, 78]. The success of the former two is attributable to biotechnology as biopharmaceuticals export boomed 37,4 % annually in 2011-2016 reaching 892,4 mln USD amid import falling 15,8 % per annum

to 738,2 mln USD. Trade surplus totaled 154,2 mln USD, jumping 4,2 times compared to 36,5 mln USD registered in 2009 [9, p. 55].

Biosimilars and generics are the driving engines for Korea's bioindustry. 55,7 % (439,3 mln USD) of biomedicines export come from only one generic drug ("Remsima") [10].

In 2011 Samsung Group founded Samsung BioEpis, an affiliate focused on biosimilars development, and in 2012 another affiliate – Samsung BioLogics – was launched to produce biosimilars. The former independently developed one and carries out R&D on biosimilars to 6 world best seller drugs, whilst the later inked delivery contracts with Brystol Myers & Squibb and Roche, also starting-up 2 plants in Incheon FEZ, climbing 3<sup>rd</sup> spot worldwide in terms of total capacity (180 thousand 1 a year). Putting the third plant in operation in 2018 will turn Samsung into No. 1 producer of biosimilars (with total capacity of 362 thousand 1 a year) [11]. The company also won the best Asia CMO award from the Asia Pacific Bioprocessing Excellence. In 2016 both Samsung biotech arms channeled 2 bln USD for further R&D [12].

Another IT giant actively involved in pharmaceuticals business in LG. Its specialized arm – LG Life Sciences – secured a deal to supply multifunctional vaccines to UNICEF in 2017-2019 equal to 24 % of supply quota for the cited period [13 dated 20.20.2016].

By 2016 bioindustry in the ROK already worth 6,14 bln USD, and domestic biotechnology market – 5,3 bln USD with biomedicines and biofood accounting for 70 % of its volume [7, p. 6,7]. Companies number dropped to 975, while employees number grew to 37 909 persons including 2 182 PhD and 7 751 Master degree holders [12, p.60, 21, 25, 27].

Noticeably, for the previously unprofitable cosmetics business the ROK managed not just to reduce trade deficit from 599 mln USD in 2011 to 269 mln USD in 2013, but since 2014 posting revenue totaling 225 mln USD further hiking to 1,21

bln USD in 2015 with export soaring from 860,7 mln USD to 2,93 bln USD over the same period [8, p. 62]. The growth was driven by the big companies, namely Amore Pacific and LG Household & Healthcare similar to biotechnology sector.

Another prove for Biovision 2016 efficiency is drugs industry performance. Vaccines and botox production jumped 15,3 % and 3% respectively, resulting in their import reduction for 39 % and 32 % annually in 2011–2015, and total medicines import falling 5,1 % to 4,94 bln USD [12, pp.67-68, 74]. Moreover, Korean vaccines maker Green Cross penetrated international market in 2009, in 2015 becoming No. 1 vaccines supplier in the world due to the flu vaccine deal with PanAmerican Healthcare Organization.

The ROK also phenomenally succeeded with its own biomedicines, managing to make phenomenal breakthrough into the international pharmaceuticals market in 2015 selling licenses for 26 in-house developed drugs to Sanofi, Elli Lilly, Boehringer Ingelheim and Janssen.

Number of clinical trials jumped from 282 in 2007 to 675 in 2015 with domestic companies outperforming overseas competitors: from 134 to 505 tests compared to 148 and 170 respectively within the mentioned period, though for the majority of foreign pharmaceutical companies the ROK is considered as the main place for clinical trials. AstroZeneca holds 25 % of all its Asian trials in the ROK, while for Japanese Astellas the ROK is the top overseas spot for clinical trials [3, p. 8, 18, 20].

Innovative drugs and treatment methods served as a tool to promote export of healthcare services both by establishing clinics abroad, number thereof growing to 141 in 2016 from 58 in 2010 [13 dated 02.03.2016.], and attracting medical tourists to the ROK. In 2007 only 25 000 people arrived to the ROK seeking for treatment [13 dated 27.07.2009] while in 2009 as the relevant law was enacted the number soared to 60 200, in 2011 totaling 159 464 and by 2016 reaching 296 889 [14, p. 22] with their spending increasing, according to our calculations, from 47,5 mln USD in 2009 to 582

mln USD by 2016 respectively [15, p. 23] and making the ROK the leader of medical tourism industry in South East Asia. Moreover, growth of medical tourism industry in 2009-2015 translated into 45 181 new jobs [15, p. 22].

Based on the results achieved, in 2016 the ROK approved mid-term program to transform itself into the global healthcare and biotechnology hub by 2020, skyrocketing cosmetics export revenue to 2,2 bln USD and elevating 2 Korean companies in top-10 cosmetics makers in the world, launching 17 original drugs and 10 generics with medical tourists inflow expanding to 750 000 persons a year, and tripling Korea's share in global pharmaceuticals market from 1,4 % to 5 % by 2025 [14, p. 22].

Thus, biotechnology budget in 2017 added 31, 4 % to the funding amount in 2016 totaling 273,7 mln USD [13 dated 02.02.2017].

R&D will be focused on precision medicine based on gene therapy and stem cells as well as compiling genome database embracing 100 000 persons.

Alongside with investments in national medical clusters, free provision equipment and devices for R&D to businesses and researchers was proposed as a tool to support R&D. Tax benefits are also envisaged for clinical trials.

Attention is paid to venture companies also. One thousand promising start-ups will get special funding for R&D and commercialization of new drugs to ease procedures and reduce listing period at KOSDAQ and certification by authorities.

Moreover, biotechnology also pave the way for employing other intelligent technology in healthcare. The share of nanotechnology research concerning pharmaceutical grew from 4,5 % in 2007 to 5,2 % in 2015 [7, p. 12] while the share of nanobio-convergent research totaled 10 % of all R&D funding for nanotechnology [7, p. 92, 93]. For instance, nanotechnology is used not just to make drugs and devices but also in additive medicine with the market thereof doubling from 54 mln USD in

2014 to 116 mln USD in 2016 and enabling the ROK to 2 % of sales globally [16, p. 2].

ICT merely faces modification or convergence with biotechnology, but, produces more significant impact on healthcare sector performance either by Big Data processing information and telemedicine rendering remote healthcare services [17].

To the contracts with the former facilitating precision medicine, introduction of the later encounters serious opposition. Series of pilot telemedicine projects were tested in the ROK since 2004, namely Telemonitoring and Smartcare programs proving cost savings from telemedicine totaling 13 bln USD a year [18, p. 24-25].

Notwithstanding the potential e-healthcare, strong lobby of doctors practicing the regions concerned with outflow of patients due to eased access to the services of the hospitals in metropolitan cities is hindering all the efforts to review and amend the relevant national law undertaken by the government since 2013. Today, only 0,1 % of the ROK's medical institutions use telemedicine. Noticeably, most of them are not primary healthcare entities such as clinics but the hospitals though their share totaling 1,2% of hospitals nationwide [19, p. 241] looks negligible to the ROK potential in IT. Amid such restraints market players seek growth opportunities overseas: Korean company BIT Computer already exported tele-healthcare solution packages to 11 countries and made a deal with 6 more nations [13 dated 01.08.2016].

According to the latest data, in the ROK every 1 mln USD worth of export induces 8.23 new jobs [13 dated 24.04.2017].

Therefore, considering the scale of momentum gained from nurturing biotechnology both for healthcare sector together with pharmaceuticals industry and the other advanced technologies the status of biotechnology as of the new drivers for growth is more than just obvious. Biotechnology's capacity to replace in long run the exhausted heavy industry running out of competitiveness proven by the above data is also critical for the intelligence-driven transition of Korean economy as the

biotechnology in terms of development and application to the practice among the other R&D-intensive technologies.

Thus, Korean experience with nurturing biotechnology is especially noteworthy for the nations both pursuing modernization and structural reforms to discover new growth sources and those keen on science and technology advancements to get an upper hand in promising industries and services as well as penetrating into the new blue ocean markets amid occupied niches in labor and capital-intensive productions.

#### References

- 1. Hyeon B. et al. National Biotechnology Fostering in Korea//Asia Pacific Biotech News. Singapore, 2006. No. 10. pp. 939-949.
- 2. Seo J. Current Status of Biotech Industry in Korea: Strengths and Challenges//EU–Korea Biotech Seminar. Brussels, 2005. 41 p.
- 3. The Right Place for Clinical Trials in Asia: Start with Korea.— Seoul: Ministry of Health and Welfare, 2016. 44 p.
- 4. Wong J. et al. South Korean Biotechnology a Rising Industrial and Scientific Powerhouse//Natural Biotechnology. New York, 2008. No. 22. pp. 42-48.
- 5. Rhee S. Challenges and Opportunities for Biotechnology Development: the Korean Experience//KRIBB Bulletin. Seoul, 2010. No. 24. pp. 141-144.
  - 6. Official web-page of SK Biopharmaceuticals <a href="http://www.skbp.com">http://www.skbp.com</a>
- 7. Nanotechnology Statistical Yearbook. Seoul: National Nanotechnology Policy Research Center, 2016.– 180 p.
- 8. Food and Drug Business Trends.— Jeongju: Ministry of Food and Drug Safety, 2016.—84 p.—in Korean. Translated by the author.
- 9. Official web-page of the Ministry of Food and Drug Safety of the ROK <a href="http://www.mfds.go.kr">http://www.mfds.go.kr</a>

- 10. Official web-page of Samsung BioLogics <a href="http://www.samsungbiologics.com">http://www.samsungbiologics.com</a>
  - 11. Official web-page of Samsung BioEpis <a href="http://www.samsungbioepis.com">http://www.samsungbioepis.com</a>
- 12. Report on Survey of Domestic Bioindustry. Seongnam: Korea Biotechnology Industry Organization, 2016. 208 p.
  - 13. Korea Herald
  - 14. Korea IT Times
- 15. Marketing of Medical Tourism in Korea: Present and Future of Korea's Medical Tourism. Sejong: Ministry of Culture, Sports and Tourism, 2016. 182 p. *in Korean. Translated by the author.*
- 16. Park J. 3D Printing for Medical Purposes//KISTI Market Report. Daejeon, 2016. №23. 4 p.
- 17. Абдурасулова Дж. «Big Data» как наукоемкий источник роста//Экономист. Москва, 2015. № 9. с. 84-93.
- 18. Jee K. Exploring u-Healthcare Business in Korea: Telehealthcare and Smartcare. 2011. Korea–Australia–New Zealand Broadband Summit. April 28<sup>th</sup>–29<sup>th</sup>, 2011. Hobart, Australia. 24–25 p.
- 19. Oh J. et al. Current Status and Progress of Telemedicine in Korea and Other Countries//Health Inform Res. Bethesda, No. 21(4), 2015. 239-243 p.

**UDC 61** 

### Abushash O.M. Dynamics of cancer morbidity in the Kabardino-Balkarian Republic over a 10-year period

Динамика онкологической заболеваемости в Кабардино-Балкарской Республике за 10-летний период

#### **Abushash Oddai Mohammed**

FGBOU VO "Kabardino-Balkarian State University. H.M. Berbekov, Nalchik Scientific adviser: Semunova J.B, Doctor of Education, Professor

Оддай Абушаш Мухаммад-

аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», г. Нальчик

Научный руководитель: Семёновна Ж.Б, д.м.н., профессор

**Abstract:** The article considers the regional characteristics of cancer incidence, structure and gender differences.

**Keywords:** Cancer incidence, dynamics, mortality, metastasis.

**Аннотация:** в статье рассматриваются региональные особенности онкологической заболеваемости, структура и гендерные различия.

Ключевые слова: онкологическая заболеваемость, динамика, смертность, метастазы.

В 2015 году были опубликованы данные, полученные Британским Институтом исследования рака. Согласно им, ежегодно от онкологических заболеваний умирают 4,6 миллионов мужчин и 3,5 миллионов женщин во всем мире. Кроме того, ученые установили, что мировой уровень смертности у мужчин составляет 126 человек на 100 тысяч мужского населения. У женщин этот показатель на 50% меньше и составляют 82 на 100 тысяч женского населения. По данным Института исследования рака Великобритании, ежегодно более 14 миллионов людей в мире узнают о том, что они больны злокачественными новообразованиями [2].

По данным ВОЗ, представленным в отчете за 2015 год, темпы роста заболеваемости раком расцениваются как «тревожные». Наибольший процент онкологических заболеваний фиксируется в регионах с сильно развитой

промышленностью, что обуславливается плохой экологией. Прогнозируется увеличение на 70% случаев заболевания раком во всем мире в ближайшие 20 лет: 21,4 миллиона новых заболевших раком к 2032 году [3].

В последнем десятилетии XXI века в России происходят неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья населения. Сегодня в условиях интенсивного развития медицинской науки, совершенствования оказания специализированной медицинской помощи, внедрения широкого спектра высокотехнологичной медицинской помощи продолжает нарастать заболеваемость среди всех категорий населения по такому классу, как новообразования.

В России зарегистрировано более 3 млн. больных раком, при этом впервые ежегодно выявляется более 500 тысяч новых случаев. Прирост показателя заболеваемости за последнее десятилетие превышает 14%. В 10% случаев первичная инвалидность взрослого населения в России ежегодно обусловлена злокачественными новообразованиями. По уровню заболеваемости смертности от злокачественных новообразований Россия сопоставима со Европы, многими странами такими как Франция, Ирландия или Великобритания. [4].

Общая структура по органам представлена следующим образом: 11,4% – приходится на рак груди; 10,6% – опухоли бронхов, трахеи или легких; 7,1% – желудочные новообразования; 5,6% – опухоли простаты; 5,1% – поражения прямой кишки; 4,7% – лимфатические ткани, система кроветворения; 4,2% – маточные опухоли; 3,8% – новообразования в почках; 2,9% – опухоли поджелудочной; 2,9% – цервикальный рак; 2,8% – образования в мочевом пузыре; 2,6% – онкология яичников.[5]

Среди пациентов-мужчин преобладают опухоли бронхо-легочной системы (18,6%), новообразования простаты (12,2%), поражения кожных покровов (11,3%), опухоли желудка (8,9%). У женщин распространенность

онкологических заболеваний по локализации выглядит несколько иначе: 20,8% –молочные железы; 16,3%-кожные новообразования; 7,6% – онкологические процессы в матке; 7,2% — поражения в ободочной кишке; 5,6% — опухоль маточной шейки; 4,7% — яичниковые образования. Следует заметить, что у женского населения преобладающее число онкологических патологий приходится на органы репродукции (38,8%). Кроме того, у женщин значительно реже обнаруживается онкология органов пищеварения и дыхательной системы. [6].

В России наблюдаются более высокие показатели смертности при значительно меньших показателях заболеваемости, чем в ряде развитых стран [7]. Наибольшая смертность наблюдается при опухолях таких локализаций: желудка (736 тысяч смертей в год), легких (1,73 миллиона), печени (695 тысяч), прямой кишки (608 тысяч), груди (458 тысяч), шейки матки (275 тысяч). У мужчин и женщин частота возникновения различных форм может варьироваться в широких пределах.

Несмотря на рост диагностических возможностей, оснащенности лечебных учреждений высокоэффективным диагностическим оборудованием, развитие новых диагностических методик, доля активно выявленных больных и доля больных, выявленных на ранних стадиях опухолевого процесса остаются достаточно низкими. В 2015 г. 20,4% злокачественных новообразований диагностированы при наличии отделенных метастазов.

Имеются региональные особенности заболеваемости и смертности при опухолевых заболеваниях. Так, в 2015 г. в Кабардино-Балкарской республике показатель летальности на первом году после установления диагноза составляет 42%, что выше, чем показатели в республиках Северо-Кавказского федерального округа. Также отмечается низкий процент морфологической верификации диагноза-80,2%. Как показатель низкого качества специализированной помощи

онкологическим больным следует рассматривать низкий процент морфологической верификации диагноза при злокачественных новообразования молочной железы, который составляет 86,8% (среднероссийский показатель-97,5%).

В республике сформирована трехуровневая система оказания онкологической помощи. На первом уровне — онкологические кабинеты в первичном звене здравоохранения, на втором — специализированные отделения онкологического диспансера и третий уровень — это научно-исследовательские институты, куда больных направляют при необходимости.

Нами изучена динамика и структура онкологической заболеваемости за 10-летний период (рисунок 1).

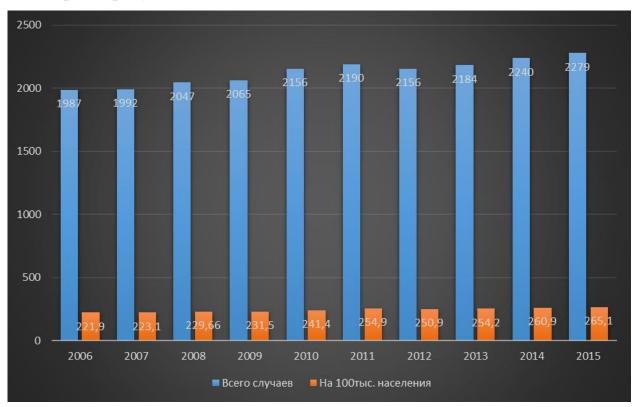


Рисунок 1. Динамика онкологической заболеваемости населения в Кабардино-Балкарской республики

Как видно из диаграммы, отмечается рост заболеваемости как в случаях, так и на 100 тыс. населения. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями имеют тенденцию к росту, хотя и ниже общероссийских (265,1 по республике и 403,4 по РФ).

Нам представилось важным рассмотреть структуру и гендерные различия онкологической заболеваемости в республике. Данные о структуре представлены на рисунке 2.

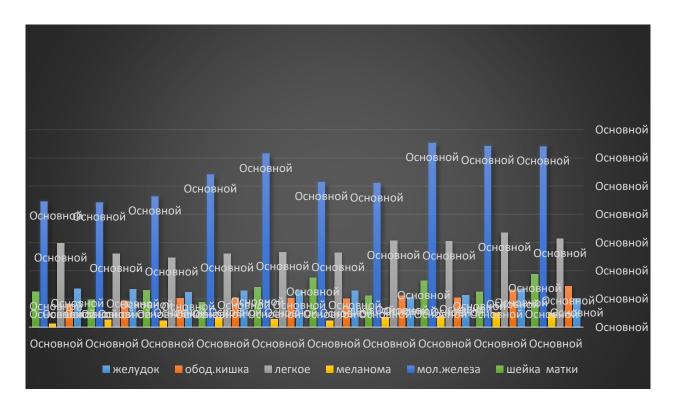


Рисунок 2. Гендерные различия в заболеваемости первичными опухолями в динамике

Данные диаграммы свидетельствуют о гендерных различиях в онкологической заболеваемости: у мужчин наиболее частыми локализациями опухолевого процесса являются рак легкого, кожи, желудка, а у женщин - рак молочной железы, опухоли кожи и рак матки. В отличие от общероссийских,

показатели заболеваемости среди женского населения в республике по всем группам оказались выше.

Таким образом, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику визуализирующих методов диагностики повышение доступности И высокотехнологичной медицинской помощи ДЛЯ населения, актуальными остаются ранняя диагностика опухолевых заболеваний и эффективное лечение. В перспективе необходимо увеличение объемов и видов медицинской высокотехнологичной помощи, тиражирование технологий ее оказания и последующий перевод высокотехнологичной медицинской помощи на уровень специализированной для обеспечения качества медицинской доступности помощи, снижения И длительности нетрудоспособности, инвалидизации в условиях трехуровневой системы оказания медицинской помощи этой категории больных.

### References

- 1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.2016.
- 2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. (2008) Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2 (1): 52–57.
- 3. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. The Lancet Oncology 2012;13: 607-615.
- 4. (Щиголев Ю.С., 1996; Давыдов М.И. с со-авт., 2002; Сардтинова В.Р., 2008)

- 5. В.А. Нидюлин Б.В. Эрдниева Об эпидемиологии рака лёгких (рус.) // Медицинский вестник Башкортостана : обзорная статья. Башкирский государственный медицинский университет, 2009. Т. 4, № 1. С. 66-71.
- 6. Буеверов А.О. (2013) Хронические заболевания печени. Краткое руководство для практикующих врачей. МИА, Москва. 142 с.
- 7. Иванова А., В.Семенова, Е.Дубровина (2004). Маргинализация российской смертности // Демоскоп Weekly.№181-182. URL: http://demoscope.ru/weekly/2004/0181/tema01.php

**UDC 61** 

# Abushash O.M. Morbidity of metastatic tumors of the central nervous system in the Kabardino-Balkaria Republic and the possibility of predicting

Заболеваемость метастатическими опухолями центральной нервной системы в Кабардино-Балкарской Республике и возможности прогнозирования

# **Abushash Oddai Mohammed**

FGBOU VO "Kabardino-Balkarian State University. H.M. Berbekov, Nalchik Scientific adviser: Semunova J.B, Doctor of Education, Professor Оддай Абушаш Мухаммад-

аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии. ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», г. Нальчик

Научный руководитель: Семёновна Ж.Б, д.м.н., профессор

**Abstract:** The article considers the possibility of predicting metastatic brain tumors.

Keywords: Metastatic brain tumors, prediction

**Аннотация:** в статье рассматриваются возможности прогнозирования метастатических опухолей головного мозга.

Ключевые слова: метастатические опухоли головного мозга, прогнозирование

Актуальность проблемы. В последние годы все больше внимания при метастатических опухолях головного мозга уделяется поиску надежных обобщенных прогностических факторов. Важность изучения этой проблемы обусловлена широкой распространенностью метастазов злокачественных опухолей в головной мозг (МГМ) и значительным ухудшением прогноза вследствие низкой выживаемости больных. Статистические данные по распространенности метастатических опухолей головного мозга в Российской Федерации отличаются широким диапазоном в зависимости от регионов, составляя от 20 до 50% от общего числа всех опухолей головного мозга. Причем, частота метастазов в 5-10 раз превышает частоту первичных опухолей мозга {1,4,5}.

Истинная распространенность метастазирования значительно выше, чем клиническая выявляемость и зависит от локализации первичного очага. Метастазы в головной мозг являются гетерогенной группой вторичных внутримозговых опухолей. Несмотря на гетерогенность, имеются определенные локализации, чаще остальных метастазирующие в ЦНС-опухоли легкого, молочной железы, толстой кишки и почки, а также меланома. Выделяют опухоли, имеющие предрасположенность к метастазированию в ЦНС и наиболее часто являющиеся источниками МГМ. По данным литературы, метастазы в мозг выявляются при раке легкого – у 26%, раке молочной железы – у 16%, меланоме кожи – у 40%, раке почки – у 13% больных. При мелкоклеточном раке легкого метастазы в головной мозг выявляются у 60% больных. {5,7,8}

Метастазы в головной мозг ухудшают течение онкологического процесса, приводя к быстрому нарушению жизненных функций и летальному исходу, поэтому своевременная диагностика метастатических опухолей мозга, определение показаний к операции, вопросы тактики хирургического вмешательства, ведения послеоперационного периода остаются наиболее актуальными в нейроонкологии.

Несмотря внедрение практическую на широкое В медицину нейровизуализирующих методов диагностики, проблема ранней диагностики метастатического поражения головного мозга все еще не решена. К сожалению, почти в 50% случаев при первичном обращении уже имеются множественные или неоперабельные церебральные метастазы {1,5,7,9}. B этой связи своевременная диагностика метастатических опухолей мозга, определение показаний к операции, тактики хирургического вмешательства, ведения послеоперационного периода наиболее остаются актуальными нейроонкологии.

Смертность от рака существенно различается по отдельным странам и регионам. Она наиболее высока при «энцефалофильных опухолях» - раке легкого, меланоме, раке молочной железы — а также в молодом возрасте (до 35 лет) и при наличии метастазов в легкие. Причем, частота метастазов в 5-10 раз превышает частоту первичных опухолей мозга. {1,3,6,7}

В этой связи, важное значение приобретает изучение региональных особенностей онкологической заболеваемости и возможности прогнозирования метастатических опухолей в головной мозг с целью ранней диагностики и лечения.

**Целью исследования** было **изучение** структуры и динамики онкологической заболеваемости за последние 10 лет в Кабардино-Балкарской республике, а также определение прогнозируемого числа больных с метастазами в ЦНС.

Проведен анализ показателей онкологической заболеваемости и метастатических опухолей в головной мозг за период 2006-2015 гг. по данным обращаемости с впервые выявленными онкологическими заболеваниями в лечебные учреждения республики.

Всего за 10 лет зарегистрировано 29510 больных с впервые установленным диагнозом опухолевого заболевания, в том числе, с метастазами в головной мозг (МГМ) -176 человек.

Была составлена специальная анкета, по которой проводилась обработка данных по каждому больному. Прогнозируемое число больных с метастатическими опухолями ЦНС определяли, ориентируясь на литературное данные.

Результаты анализа структуры больных с первичным очагом в головном мозге представлены в таблице 1.

Таблица 1 Половозрастная структура больных с первичным очагом в головном мозге

Возрастная группа	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20-29	3	3,8	1	2,7	2	4,9
30-39	5	6,4	3	8,1	2	4,9
40-49	16	20,5	7	18,9	9	22,0
50-59	25	32,1	15	40,5	10	24,4
60-69	16	20,5	6	16,2	9	22,0
70-79	13	16,7	5	13,5	8	19,5
80-89	1	1,3	0	0	1	2,4
Всего	78	100,0	37	100	41	100,0

Статистический анализ половозрастной структуры больных с первичным очагом в головном мозге показал наибольший процент заболевших обоего пола в возрасте 50-59 лет. Среди мужчин -в возрасте 50-59 лет, а среди женщин- в возрасте 60-69 лет. Процентное соотношение мужчин и женщин с первичным очагом в головном мозге в возрасте 50-59 лет 2:1. Т.е. мужчины заболевают первичной опухолью головного мозга чаще и в более молодом возрасте, нежели женщины.

Для сравнения проведен анализ половозрастной структуры больных с метастатическими опухолями головного мозга.

Таблица 2 Половозрастная структура больных с метастазами в головной мозг

Возрастная группа	Оба	пола	Мужч	ины	Жен	нщины
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20-29	4	4,1	0	0	4	8,5
30-39	6	6,1	3	5,9	3	6,4
40-49	9	9,2	5	9,8	4	8,5
50-59	29	29,6	19	37,3	10	21,3
60-69	24	24,5	14	27,5	10	21,3
70-79	20	20,4	7	13,7	13	27,7
80-89	6	6,1	3	5,9	3	6,4
Всего	98	100	51	100	47	100

При сравнении половозрастной структуры больных с метастатическими опухолями в головной мозг выявлено, что метастазы в головной мозг чаще наблюдаются у больных в возрасте 50-59 лет, как и при первичных опухолях головного мозга. Однако отмечаются гендерные различия: у мужчин набольшее число больных с метастатическими опухолями отмечаются в возрасте 50-59 лет, а у женщин-70-79 лет.

В результате исследования было выявлено, что распространенность как первичных, так и метастатических опухолей головного мозга выше в двух возрастных группах: 50-59 лет среди мужчин и 70-79 —среди женщин. Таким образом, гендерные различия сохраняются и при метастатических опухолях головного мозга.

В следующей представлены данные о прогнозируемом количестве больных с МГМ в Кабардино-Балкарской республике (КБР).

Таблица 3 Динамика онкологической заболеваемости и прогнозируемое число больных с метастазами в головной мозг

		1	Ī	Drygnyg over om:
	Общее число	Прогнозируемое число*	Число выявленных больных с	Выявляемость
Годы	онкологических	больных с метастазами в	метастазами в ЦНС	метастатических
	больных	ЦНС		опухолей ЦНС в КБР ‰
2005	1937	290	33	0.001
2006	1940	291	28	0.009
2007	1992	298	33	0.011
2007	1772	276	33	0.011
2008	1890	283	40	0.014
2009	1946	291	41	0.001
2010	2063	309	41	0.014
2011	2190	328	46	0.014
2012	2156	323	52	0.016
2013	2184	327	41	0.013
2014	2240	336	52	0.015
2015	2279	341	55	0.016
		1	1	

<sup>\* 15 %</sup> от числа онкологических больных

Из таблицы видно, что онкологическая патология, включая метастатические опухоли ЦНС, в КБР имеет тенденцию к росту.

Выявляемость МГМ также растет, однако количество выявленных больных с МГМ намного меньше, чем прогнозируемое: 55 выявленных случаев МГМ против 341 прогнозируемого случая в 2015 г., т.е. более чем в 7 раз меньше. Это обусловлено низкой обращаемостью и выявляемостью данной категории больных. Число больных, получивших нейрохирургическое лечение, было не больше 4% от прогнозируемого числа.

В следующих содержатся сведения о числе больных с раками различных локализаций и возможностях прогнозирования метастазирования их в головной мозг.

Таблица 4 Динамика заболеваемости раком легкого и прогнозируемого числа больных с МГМ

Годы	Общее число больных раком легкого	Прогнозируемое число* больных с метастазами в ЦНС	Число выявленных больных с метастазами в ЦНС	Число больных с удаленными метастазами в ЦНС
2013	278	58	8	2
2014	303	63	10	3
2015	218	45	10	6

<sup>\*(21%</sup> от общего числа больных раком легкого)

Из данных таблицы следует, что наибольшее число больных раком легкого отмечалось в 2014 г., как и прогнозируемое количество МГМ. Однако количество выявленных больных с МГМ в 6 раз меньше, чем прогнозируемое число, а количество больных с удаленными МГМ- еще меньше.

Таблица 5 Динамика заболеваемости раком почки и прогнозируемого числа больных с МГМ

Годы	Общее число больных раком почки	Прогнозируемое число* больных с метастазами в ЦНС	Число выявленных больных с метастазами в ЦНС	Число леченых больных с метастазами в ЦНС
2013	85	2	1	0
2014	66	1	1	0
2015	59	1	1	0

<sup>\* 3%</sup> от числа онкологических больных

Из таблицы видно, что при первичных опухолях почек количество прогнозируемых и выявленных больных с МГМ в 2014-15 гг. совпадает. Однако

не зарегистрировано ни одного случая хирургического лечения больных с МГМ, что свидетельствует о поздней диагностике и низких возможностях реабилитации больных раком почки.

Выводы

- 1. Онкологическая заболеваемость в Кабардино-Балкарской республике за последние 10 лет имеет тенденцию к росту.
- 2. Соотношение первичных и метастатических опухолей одинаково среди одной возрастной категории мужчин 50-59 лет и женщин 70-79 лет)
- 3. Анализ заболеваемости метастатическими опухолями головного мозга при различных локализациях выявил превалирование метастазов в головной мозг при раке легких у мужчин и раке молочной железы у женщин.
- 4. Результаты исследования показали низкий процент выявляемость МГМ, который не достигает и 3 % от прогнозируемого числа больных с МГМ. Нейрохирургическому лечению подвергается при раке почки -0 %.
- 5. Прогнозирование метастатических опухолей в ЦНС и их ранняя диагностика позволит повысить эффективность проводимой терапии и улучшить прогноз.

# References

- 1. Айрапетов, К.Г. Новые подходы в диагностике, профилактике и лечении метастатического поражения головного мозга у онкологических больных: Автореф. дис. д-ра мед. наук / К. Г. Айрапетов. Ростов н/Д., 2006. 120 с.
- 2. Андреева, А. Ф. Новые подходы в диагностике злокачественных опухолей и их метастазов / А. Ф. Андреева, Е. К. Балицкая, И. В. Касьяненко // Метастазирование злокачественных опухолей. Новые подходы: Материалы 2

Всесоюз. симп. Киев, 1991. - С. 61.

- 3. 10. Арутюнов, А.И. Современное состояние учения о клинике и диагностики опухолей головного мозга / А.И. Арутюнов. М., 1970. -1 С.
- 4. 13. Ахмедов, Б.П. Метастатические опухоли / Б.П. Ахмедов. М., 1984. 187 с.
- 5. 14. Бабчин, И.С. Метастатический рак мозга / И.С. Бабчин, И.П. Бабчнна, В.Р. Калкун. Л., 1974.- 192 с.
- 6. 15. Бабчнна, И.П. Диффузный карциноматоз мозговых оболочек (клинико- морфологическое исследование): Дис. канд. мед. наук / И.П. Бабчнна Л., 1961. 390 с.
- 7. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость, смертность) / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. М., 2002.- 281 с.
- 8. 57. Идрисова, М.И. Поражение головного мозга при раке легкого: Дис. . канд. мед. наук / М.И. Идррсова. М., 1980. 212 с.
- 9. 64. Кариев, М. Х. О лечении метастазов рака в головной мозг главные вопросы онкологии и рентгенорадиологии / Ш.М. Кариев. Ташкент, 1974. -2 С.

UDC 615.072

# Bacheva N.N., Iliev K.I., Kobeleva T.A., Sichko A.I. Detection of ibuprofen and tizol in soft dosage form, manufactured on the basis of titanium-containing

Обнаружение ибупрофена и тизоля в мягкой лекарственной форме, изготовленной на титансодержащей основе

#### Bacheva N.N.

Postgraduate student of the Department of analytical and organic chemistry
Tyumen State Medical University

#### Iliev K.I.

Assistant of the Department of analytical and organic chemistry Tyumen State Medical University

# Kobeleva T.A.

Doctor of pharmacy, professor, head of Department of analytical and organic chemistry, Tyumen State Medical University

#### Sichko A.I.

Doctor of pharmacy, professor, professor Department of analytical and organic chemistry, Tyumen State Medical University

#### Бачева Н.Н.

Аспирант кафедры аналитической и органической химии Тюменский государственный медицинский университет

#### Илиев К.И.

Ассистент кафедры аналитической и органической химии Тюменский государственный медицинский университет

### Кобелева Т.А.

Доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой аналитической и органической химии Тюменский государственный медицинский университет

# Сичко А.И.

Доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры аналитической и органической химии Тюменский государственный медицинский университет

**Abstract:** Methods for qualitative analysis of new medicinal form «Ibuprozol» containing ibuprofen and gel «Tizol» have been developed. It has been proposed to detect ingredients of ointment using oxidation-reduction reactions, precipitation, complexation, and also a highly sensitive, fairly simple spectrophotometric method. The results of research can be applied in work of control and analytical services of pharmaceutical companies for analysis of ointment at stage of its manufacture and in establishing goodness of dosage form during storage.

**Keywords**: ibuprofen, tizol, spectrophotometry, qualitative analysis of soft medicinal forms.

Аннотация: Разработаны способы качественного анализа новой лекарственной формы «Ибупрозоль», содержащей ибупрофен и гель «Тизоль». Предложено обнаружение ингредиентов мази проводить с использованием реакций окисления-восстановления, осаждения, комплексообразования, а также высокочувствительного, достаточно простого в выполнении спектрофотометрического метода. Результаты исследования могут быть применены в работе контрольно-аналитических служб фармацевтических предприятий для анализа мази на этапе ее изготовления и при установлении доброкачественности лекарственной формы в процессе хранения.

**Ключевые слова:** ибупрофен, тизоль, спектрофотометрия, качественный анализ мягкой лекарственной формы.

Актуальной проблемой в области медицины является создание новых способов фармакологически активных препаратов И разработка фармацевтического анализа [4, 11]. Нами предложена новая лекарственная форма «Ибупрозоль», содержащая 3,0 % ибупрофена в геле «Тизоль». Используемая мазевая основа хорошо сочетается со многими медикаментами, транспортировку к патологическому облегчает очагу И избирательность их действия, обладает протекторными, противомикробными свойствами, обеспечивает стерильность и длительный срок хранения мази [1, 3, 6, 14]. Ибупрозоль может быть востребована в неврологии, хирургии, гинекологии, стоматологии, физиотерапии педиатрии И как противовоспалительное, анальгетическое и умеренно жаропонижающее антисептическое средство. Ее рационально применять при ревматоидном артрите, деформирующем остеоартрозе, а также различных формах суставных и внесуставных ревматоидных заболеваниях. Внедрение в медицинскую практику новых лекарственных форм должно сопровождаться созданием способов анализа, позволяющих устанавливать качество их изготовления [2, 7, 10, 15]. Для разработки способов идентификации ингредиентов мази «Ибупрозоль», применили широко используемые в фармацевтической практике химический анализ [8, 13] и спектрофотометрию [5, 9, 12].

При проведении предварительных опытов нами установлено, что ибупрофен практически не растворим в воде, трудно растворим в хлороводородной и серной кислотах, легко растворим в растворах щелочей, этаноле и других органических растворителях (хлороформе, четыреххлористом углероде, эфире). Поэтому при проведении анализа необходимо готовить растворы лекарственного препарата с массовой долей 0,03 – 0,10 %, используя в качестве растворителя этиловый спирт или щелочи.

Нами проведены исследования на восстановительную способность лекарственного препарата, а также возможность обнаружения его по реакциям осаждения с солями металлов, нитрования и галогенирования.

Исследование на восстановительную способность ибупрофена. В качественном анализе для обнаружения восстановителей пользуются общей пробой, основанной на способности их обесцвечивать в кислой среде раствор перманганата калия и йода. Иногда реакцию с раствором йода проводят в присутствии крахмала. Восстановители обнаруживают по реакциям фосфорномолибденовой кислотой в аммиачной среде, дихроматом калия в кислой среде, гексацианоферратом (III) калия в щелочных растворах. Кроме этих используют реакцию восстановления фосфорномолибденовой кислоты в растворе концентрированного аммиака, по которой образуется молибденовая синь. Данной реакцией открывают альдегиды, фенолы, углеводы, гидразиды кислот и некоторые ароматические основания. Чувствительной реакцией на восстановители является взаимодействие с раствором гидроксида или хлорида серебра в растворе гидроксида аммония. Этот реактив называют реагентом Толленса, содержащий  $[Ag(NH_3)_2]^+$  и ионы гидроксила. Реагент взаимодействует с восстановителями на холоду или при нагревании на водяной бане 15 – 30 сек при температуре  $60 - 80^{\circ}$  С с выделением металлического серебра.

Нами проведены исследования по взаимодействию 0,05~% этанольного раствора ибупрофена с раствором перманганата калия в кислой и щелочной средах: 5-10~ капель раствора лекарственного препарата помещают в сухую пробирку, прибавляют 10~ капель разбавленной серной кислоты (или 10~ капель разбавленного раствора гидроксида натрия) и 1-2~ капли раствора  $KMnO_4~$  с молярной концентрацией эквивалента 0,1~ моль/л. В результате реакций наблюдают обесцвечивание раствора перманганата натрия или появление зеленой окраски за счет образования ионов  $Mn^{2+}$  или  $MnO_4^{2--}$ . Обесцвечивание раствора реактива наблюдают после помещения пробирки в кипящую водяную баню на 30-40~ с. Чувствительность реакции составляет 0,25~ мг/мл.

Реакция с дихроматом калия и серной кислотой. Как показали экспериментальные данные, цветной продукт окисления лекарственного препарата с  $K_2Cr_2O_7$  наблюдается с концентрированной серной кислотой. Реакцию выполняли капельным методом: в сухую микропробирку помещают несколько кристаллов дихромата калия и 3-5 капель концентрированной серной кислоты. После растворения кристаллов окислителя, добавляют 5-6 капель 0,05% этанольного раствора ибупрофена и наблюдают появление зеленой окраски смеси. Интенсивность окраски усиливается при помещении пробирки в кипящую водяную баню. При анализе ибупрофена в мази поступают следующим способом: навеску мази, равную около 0,3 г, растворяют в 10.0 мл разведенной серной кислоты. Далее, 10 капель полученного раствора переносят в сухую пробирку, содержащую около 0,01 г кристаллического дихромата калия, добавляют 3 капли концентрированной серной кислоты и наблюдают образование окраски смеси. Тизоль анализу не мешает.

Реакция с реактивом Марки. При комнатной температуре или слабом нагревании концентрированная серная кислота в присутствии формальдегида (реактив Марки) образует с ароматическими углеводородами цветные продукты

реакций неизвестного химического состава. Появление красной, фиолетовой, зеленой, оранжевой окраски указывает на наличие реакционноспособных ароматических соединений. Кислота является одновременно окислителем, водоотнимающим агентом и вызывает сначала конденсацию соединений с формальдегидом, а затем окисляет образующиеся арилметиленовые соединения в окрашенные хиноидные соединения. Нами установлено, что при помещении в пробирку 5-10 капель концентрированной серной кислоты и прибавлении нескольких кристаллов ибупрофена, кислота окрашивается в оранжевый цвет при нагревании на водяной бане в течение 40-60 с. за счет образования сольвата. При дальнейшем прибавлении 3-5 капель раствора формальдегида окраска меняется на красно-коричневую. Аналогичная оранжевая окраска получена при прибавлении к 3-5 капель 0,05 % водного раствора лекарственного препарата 15-20 капель реактива Марки и нагревании смеси 40-60 с. При анализе ибупрофена в лекарственной форме: 0,1-0,2 г мази помещают в пробирку, прибавляют 15-20 капель реактива и нагревают смесь на водяной бане 40-60 с. до образования желто-оранжевого окрашивания.

Для изучения реакций осаждения готовили 0,05 % и 0,10 % водные растворы лекарственного препарата. В качестве осадочных реактивов использовали соли серебра, меди, свинца, кобальта, кальция и железа (табл. 1). Растворы солей готовили по методикам, которые приведены в государственной фармакопее Российской Федерации. Анализ проводили по следующей методике: к 1,0 мл раствора лекарственного препарата прибавляли 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия до создания среды рН = 6–7 и добавляли 3–5 капель реактива. В результате реакций выпадают осадки различного цвета, растворимые в минеральных кислотах. Результаты химических взаимодействий и их чувствительность приведены в таблице 1. Данные реакции можно использовать для обнаружения ибупрофена в мази «Ибупрозоль».

Таблица 1 Результаты реакций ибупрофена с солями металлов

Реактив	рН	Аналитический эффект	С, мг/мл
CoSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	7	Розоватый осадок	0,1
CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	6 - 7	Голубой осадок	0,5
FeCI <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	6	Бурый осадок	0,05
$Pb(NO_3)_2$	7	Белый осадок	0,1
CaCI <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	6 - 7	Белый осадок	0,5
$AgNO_3$	6 - 7	Белый осадок	0,5

Идентификация геля «Тизоль» в мягкой лекарственной форме. В состав металлкомплексного соединения тизоль входит комплекс  $TiO_4(C_3H_8O_2)_4(C_3H_7O_3)_{10}\cdot 40~H_2O$ , поэтому гель в лекарственной прописи можно качественно открывать по реакциям на наличие иона титана (IV) и глицерина.

Обнаружение в геле титана (IV):

1. 0,5 г мази растворяют в 5,0 мл 8,3 % раствора хлороводородной кислоты, далее к 2,0 мл полученного раствора прибавляют 3,0 мл 1,0 % спиртового раствора салициловой кислоты. В результате реакции образуется раствор комплексного соединения салицилата титана (IV) желтого цвета различного состава в зависимости от рН среды. Комплексы образуются при значениях рН 2, 3 и 4 в молярных соотношениях титана (IV) и салицилата 1:1, 1:2 и 1:3:

2.

$$\begin{bmatrix} & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ &$$

При растворении мази в разбавленной хлороводородной кислоте и прибавлении раствора салициловой кислоты среда реакционной смеси будет сильно кислой. Поэтому салицилатный комплекс титана (IV) будет иметь повидимому структуру І. Лекарственный препарат анализу не мешает.

- 3. 0,5 г мази помещают в тигель, сжигают и прокаливают в течение одного часа при температуре муфельной печи 650° С. Остаток после сжигания окрашивается в ярко-желтый цвет. При охлаждении окраска исчезает.
- 4. К 0,5 г мази прибавляют 5,0 мл 2,0 моль/л раствора серной кислоты и 5,0 мл пероксида водорода. Образуется продукт оранжевого цвета, максимально поглощающий свет при длине волны 410 нм. Аналитический эффект реакции обусловлен образованием комплексных соединений [TiOH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]SO<sub>4</sub> и [Ti(OH)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]SO<sub>4</sub>.

Обнаружения глицерина: 0,5 г мази растворяют в 5,0 мл 95,0 % этилового спирта и 5,0 мл 10,0 % раствора натрия гидроксида. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора меди (II) сульфата. В результате реакции раствор окрашивается в сине-фиолетовый цвет, обусловленный образованием натриевой соли глицерата меди (II). Реакция выполняется в присутствии ибупрофена.

Изучение спектров поглощения ибупрофена в ультрафиолетовой области. Характер спектров поглощения соединения зависит от рН среды растворов. Особое влияние оказывает этот фактор на  $\pi \rightarrow \pi^*$  электронные переходы, так как происходит протонизация ионизированных групп. Поэтому изучение спектральных характеристик ибупрофена проводили при различных значениях рН среды с целью получения катионной и анионной форм.

Поглощение света в сильнокислой среде (pH = 1) соответствует спектру катионой, в щелочной среде (pH = 13) - анионной формы лекарственного препарата (рис. 1). Для создания рН среды использовали 0,1 моль/л растворы хлороводородной кислоты и гидроксида натрия. Ультрафиолетовые спектры поглощения изучали с помощью отечественного спектрофотометра СФ-2000 в пределах длин волн 190 - 250 нм. Оптическую плотность растворов лекарственного препарата измеряли в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм через 5 нм, а вблизи максимумов и минимумов светопоглощения - через 1 нм.

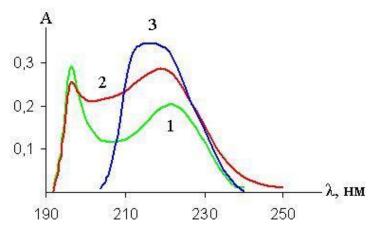


Рисунок 1. УФ-спектры поглощения ибупрофена 1- этанольный раствор ( $C=5,0\cdot 10^{-5}$  моль/л); 2- катионная форма ( $C=7,0\cdot 10^{-5}$  моль/л); 3- анионная форма ( $C=7,0\cdot 10^{-5}$  моль/л).

ибупрофена Спектр поглощения 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (рис. 1, кривая 2) имеет два максимума поглощения при длинах волн 196 нм ( $\varepsilon = 7750$ ), 219-221 нм ( $\varepsilon = 4071,43$ ) и минимум поглощения при  $\lambda = 202$  нм ( $\epsilon = 3014,29$ ). УФ-спектр поглощения лекарственного препарата при pH = 13 (рис. 1, кривая 3) имеет один максимум светопоглощения при длине волны 215-217 нм ( $\varepsilon = 4928,57$ ) Полоса анионной формы лекарственного препарата смещена батохромно на 24 нм по сравнению с максимумом светопоглощения катионной формы и наблюдается гипсохромный ибупрофена эффект. Спектр В поглощения этаноле имеет высокоинтенсивных полос поглощения с максимумами при  $\lambda = 196$  нм ( $\epsilon = 5780$ ),  $\lambda = 220$  - 222 нм ( $\epsilon = 4080$ ) и минимумом поглощения при длине волны 206 нм ( $\epsilon$ = 2300 (рис. 1, кривая 1).

Полученные УФ-спектры поглощения ибупрофена использовали для расчета оптических характеристик (молярные коэффициенты светопоглощения при максимумах и минимумах, отношения их и удельные показатели

поглощения) с целью идентификации и разработки способов количественного спектрофотометрического анализа лекарственного препарата в мази. Оптические характеристики ибупрофена в 0,1 моль/л растворе гидроксида натрия и хлороводородной кислоты приведены в таблицах 2 и 3. Они заметно отличаются друг от друга и могут быть использованы для дополнительной идентификации лекарственного препарата.

Таблица 2 Оптические характеристики катионной формы ибупрофена

Константы	Цифровые	Константы	Цифровые	
Константы	значения	Константы	значения	
£ <sub>max(196)</sub>	3600,00	$\lg \epsilon_{\max(196)} \lg \epsilon_{\min(202)}$	1,02	
$\varepsilon_{\max(220)}$	4071,43	$lg\epsilon_{max(220)}/lg\epsilon_{min(202)}$	1,04	
ε <sub>min(202)</sub>	3014,29	$E^{1\%}_{1cm(196)}$	174,51	
$\varepsilon_{\max(196)} \varepsilon_{\min(202)}$	1,19	$E^{1\%}_{1cm(220)}$	197,36	
$\varepsilon_{\max(220)}/\varepsilon_{\min(202)}$	1,35	$E^{1\%}_{1cm(202)}$	146,12	
lgε <sub>max(196)</sub>	3,56	$E^{1\%}_{1cm(196)}/^{1\%}_{1cm(202)}$	1,19	
$lg\epsilon_{max(220)}$	3,61	E1% /1%	1 25	
$\lg \epsilon_{\min(202)}$	3,48	$E^{1\%}_{1cm(220)}/^{1\%}_{1cm(202)}$	1,35	

Таблица 3 Оптические характеристики анионной формы ибупрофена

Константы	Цифровые значения
ε <sub>max(216)</sub>	11250
$lge_{max(216)}$	5875
$E^{1\%}_{1cm(216)}$	1,91
$\lg E^{1\%}_{1cm(216)}$	4,05

Экспериментальные данные показали, что оптические характеристики катионной и анионной форм лекарственного препарата заметно отличаются друг от друга. Это позволяют использовать их для идентификации ибупрофенна в субстанции и мягкой лекарственной форме, что уже применяется в

фармацевтическом анализе препаратов спектрофотометрическим методом согласно отечественной и зарубежным фармакопеям.

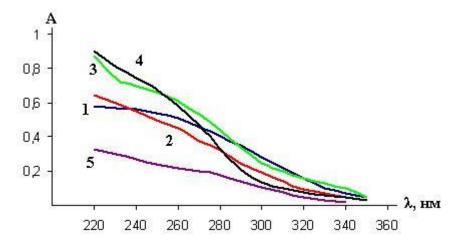


Рисунок 2. Спектры поглощения геля «Тизоль» 1- pH = 2, C = 0,05 %; 2 - pH = 4, C = 0,05 %; 3 - pH = 10, C = 0,025 %; 4 - pH = 13, C = 0,025 %: 5 - этанольный раствор, C = 0,05 %.

В состав лекарственной формы входит гель «Тизоль», который легко растворим в растворах оснований, растворим в кислотах и частично - в этаноле. Поэтому нами изучены УФ-спектры поглощения кислого, щелочного раствора его и спиртовой вытяжки (рис. 2). Полученные данные показали, что оптическая плотность растворов тизоля уменьшается в области от 220 нм до 340 нм. Исходя из этого, при разработке способа количественного анализа ибупрофена в мази спектрофотометрическим методом его необходимо отделять от основы или растворять мазь в подходящем растворителе, а плотность спиртового раствора лекарственного препарата следует измерять по отношению к этанольной вытяжке геля «Тизоль».

#### References

1. Бачева, Н.Н. Изучение физико-химических свойств новых мягких лекарственных форм, изготовленных на основе геля Тизоль / Н.Н. Бачева, К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. - Т. 18. - №. 2. - С.721-725.

- 2. Бачева, Н.Н. Установление доброкачественности мази «Анедиклозоль» с использованием оптического метода анализа / Н.Н. Бачева, К.И. Илиев // Академический журнал Западной Сибири. 2015. Т. 11. № 5 (60). С. 96 98.
- 3. Илиев, К.И. Актуальность исследования и применения в медицинской практике трансдермальной лекарственной формы «Дидиклозоль» / К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Материалы IV научно-практической конференции с международным участием «Медицина: достижения нового века» 27-28 февраля 2015 г., о. Гоа (Индия). Академический журнал Западной Сибири. 2015. № 1 (56). Т. 11. С. 74 75.
- 4. Илиев, К.И. Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозоль» / К.И. Илиев, Н.Н. Бачева, Л.П. Ларионов // Медицинская наука и образование Урала. 2016. № 2. С. 127-131.
- 5. Илиев, К.И. Исследование возможности применения спектрофотометрии для стандартизации лидокаина гидрохлорида в мази «Лидозоль» / К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сбрник научных трудов по итогам Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины». Омск. 2016. С. 186 190.
- 6. Илиев, К.И. Исследование новой мягкой лекарственной формы новокаина гидрохлорида на основе геля «Тизоль» / К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Международная научная конференция «Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе», Россия, г. Киров, 26-27 ноября 2013. Киров. 2013. С. 80 83.
- 7. Илиев, К.И. Количественный анализ анестетиков в лекарственной форме «Новоанезоль» / К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции

- (10 сентября 2015 г.) «Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития», Уфа. 2015. Вып. II. С. 171 173.
- 8. Илиев, К.И. Обнаружение артикаина гидрохлорида в мягкой лекарственной форме «Артизоль» / К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине» (10 октября 2015г.). Волгоград. 2015. Выпуск II. С. 244 247.
- 9. Илиев, К.И. Применение абсорбционной фотометрии в анализе лекарственной формы «Артидиклозоль» / К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сб. науч. Статей по итогам Междун. науч.-практич. конф. «Модернизационный вектор развития науки в XXI веке: традиции, новации, преемственность». Санкт-Петербург. 2016. С.186 192.
- 10. Илиев, К.И. Разработка способов обнаружения ингредиентов лекарственной формы «Лидозоль» / К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сборник научных трудов II Международной научно-практической конференции «О некоторых вопросах и проблемах современной медицины». Челябинск. 2015. С. 146 148.
- 11. Илиев, К.И. Фармацевтические и фармакологические аспекты исследования новой мягкой лекарственной формы «Лидодиклозоль» / К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, Л.П. Ларионов // V Международная научная конференция «Стратегии устойчивого развития мировой науки. Евразийское Научное Объединение. 2015. Т. 1. № 5 (5). С. 59 62.
- 12. Илиев, К.И. Фармацевтический анализ мази «Тримезоль» с использованием спектрофотометрии / К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Сборник научных статей по итогам международной научно-практической конференции «Инновационный вектор развития в условиях риска и неопределенности: новые задачи и пути их решения в экономике, проектном

менеджменте, образовании, юриспруденции, языкознании, искусствоведении, культурологии, экологии, зоологии, химии, биологии, медицине, психологии, политологии, филологии, философии, социологии, градостроительстве, информатике, технике, математике, физике, истории, растениеводстве», г. Санкт-Петербург, 30-31 марта 2015. - Санкт-Петербург. - 2015. - С. 45-47.

- 13. Илиев, К.И. Химический анализ новой лекарственной формы «Анедиклозоль» / К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Фармацевтические науки Фундаментальные исследования. 2015. № 2. С. 323 329.
- 14. Мельник, К.Л. Исследование новой лекарственной формы «Бензтизоль» // К.Л. Мельник, А.И. Сичко, Т.А. Кобелева // Казанская наука. 2011. № 1. С. 395-397.
- 15. Терентьева, Н.Е. Количественное определение натрия парааминосалицилата в лекарственной форме с тизолем / Н.Е. Терентьева, К.И. Илиев, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 6. URL: https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=15511 (дата обращения: 30.05.2017).

UDC 611.72: 616-092.19: 616.7

# Fedorov V.G. The basic principles of treatment of osteoarthrose from position structural unit "sinovial joint"

Основные принципы лечения остеоартроза с позиции структурная единица «синовиальный сустав»

Fedorov Vladimir G.

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Rector Prof. NS Strelkov)
Федоров Владимир Григорьевич

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (Ректор проф. Н.С. Стрелков)

**Abstract**: The article shows the need of using of term "structural unit synovial joint". From this point is justified pathogenetic therapy of degenerative diseases of the articular cartilage.

Keywords: synovial joint, osteoarthritis, pathogenetic treatment DOA

**Аннотация:** В статье говорится о необходимости выделения «структурной единицы синовиальный сустав» и с этой позиции обосновывается патогенетическая терапия дегенеративных заболеваний суставного хряща.

Ключевые слова: синовиальный сустав, остеоартроз, патогенетическое лечение ДОА

СУСТАВ СИНОВИАЛЬНЫЙ (synovial joint) - непрерывное соединение костей, в котором осуществляются свободные движения. Суставные концы покрыты тонким слоем гиалинового хряща, а сами кости соединены между собой связкой (капсулой (capsule)). Внутренний слой суставной капсулы образован тонкой синовиальной мембраной, которая вырабатывает синовиальную жидкость [2].

В данном определении нет указаний на участие мышц в формировании сустава, нет упоминаний о значении для сустава сосудов и нервов, и, в первую очередь, вегетативной нервной системы. Неясно их взаимоотношение и связь в формировании патологической цепочки возникновения ДОА и других дегенеративных заболеваний синовиального сустава.

Таким образом, назрела необходимость в формировании понятия «структурная единица синовиальный сустав». Выделение такой единицы основано на объективных факторах и напрямую связано с учением физиолога П.К. Анохина о функциональных системах [24].

По нашему мнению, термин «структурная единица синовиальный сустав» - это анатомический комплекс, состоящий из покрытых гиалиновым хрящом суставных концов костей, соединенных между собой связками, а также капсулы, покрытой изнутри синовиальной оболочкой, которая продуцирует синовиальную жидкость, участвующую в метаболизме хряща. Регуляция дебита синовиальной жидкости осуществляется движением в суставе за счет окружающих сустав мышц в результате сосудисто - нервного регулирования.

В 20 веке сформулировано следующее определение артроза: дегенеративно-дистрофическое поражение суставов различной этиологии, в основе которого лежит поражение хряща с последующим вовлечением в процесс субхондральной ткани с вторичными костными изменениями эпифизов в виде краевых разрастаний, кистовидных разрежений, приводящее к деформации сустава. Ведущим клиническим симптомом ДОА является появляющаяся при первых признаках дегенерации хряща. Постоянная боль нарушает качество жизни, ограничивает повседневную и профессиональную деятельность.

Учение о дегенеративных, как их называли до 40-х годов, или дистрофических, как их называют в настоящее время, поражениях суставов разрабатывается с начала XX века. В отечественной медицине наиболее полно систематизировали все достижения в этой области и внесли существенный вклад в разработку учения о рентгенодиагностике дистрофических поражений суставов Д. Г. Рохлин (1936, 1939—1941) и Н. С. Косинская (1961) [10].

Для начала деформирующего артроза характерна дистрофия суставных хрящей. В результате «суставные хрящи утрачивают свои эластические буферные свойства, уплотняются, замещаются грубоволокнистым хрящом,

истончаются, в них появляются трещины, поверхность их вместо гладкой и блестящей становится неровной и тусклой» [7]. Местами хрящевой покров исчезает, вследствие чего сочленяющиеся кости при движениях трутся друг о друга [6; 7; 10].

С биохимической и гистологической точек зрения, уменьшение эластичности и прочности суставного хряща связаны с нарушением его метаболизма и последующей деградацией экстрацеллюлярного матрикса хряща. Нарушение метаболизма обусловлено дисбалансом между катаболическими и анаболическими процессами, в результате которого активизируются патологические адаптивные реакции с повреждением субхондральной кости и вовлечением в патологический процесс всех элементов структурной единицы «синовиальный сустав». Это гиалиновый хрящ, капсула и синовиальная оболочка, синовиальная жидкость, связки и мышцы, артерии и вены, нервные рецепторы, окружающие сустав [8].

Установлено, что в основе нарушения метаболизма хряща лежат количественные и качественные изменения протеогликанов (белковополисахаридных комплексов) основного вещества хряща, обеспечивающих стабильность структуры коллагеновой сети.

Протеогликаны — это высокомолекулярные соединения, состоящие из белка с высокой степенью гликозилирования, углеводные остатки которых представляют собой длинные неразветвленные полисахаридные цепи — гликозаминогликаны (ГАГ). Гликозаминогликаны подразделяются на семь основных типов, но применительно к изучаемой теме они делятся на две группы: сульфатированные (хондроитин-4-сульфат, кератансульфат) и несульфатированные (гиалуровная кислота и хондроитин). Совместно с коллагеном ГАГ обеспечивают устойчивость хряща к внешним воздействиям [35; 37; 42; 44; 45].

При ДОА синтез ГАГ хондроцитами снижается, одновременно при этом активизируется выработка цитокинов (интерлейкин 1β, фактор некроза опухоли -α) и ферментов воспаления (металлопротеиназа, циклооксигеназы - 2).

Содержание протеогликанов в артрозном хряще уменьшается, главным образом, за счет хондроитина сульфата. Одновременно с этим наступает уменьшение молекулы протеогликанов [3; 28; 39]. Вместо крупномолекулярных агрегатов протеогликанов они находятся в артрозном хряще в виде мелких мономеров, которые могут легко уходить из матрикса хряща. Одновременно с этим в ранней стадии ДОА увеличивается содержание воды в хряще, который набухает и разволокняется [27; 29; 31; 33].

Травматологи-ортопеды до настоящего времени используют клиникорентгенологическую классификацию деформирующего артроза Косинской Н. С. (1963 г.), выделившей 3 стадии ДОА. Терапевты же с конца 20 века пользуются рентгенологической классификацией D. Kellgren [11; 36; 43].

При 1-й стадии ДОА организм на уровне органной саморегуляции в структурной единице «синовиальный сустав» с целью предотвращения разрушения суставных хрящей пытается уменьшить давление на квадратный сантиметр поверхности за счет увеличения площади сочленяющихся костей. Происходит образование дополнительных краевых костных разрастаний, увеличивающих площадь суставных поверхностей. Амортизационные свойства хряща уменьшаются, а давление на субхондральную кость увеличивается, происходит костно-склеротическая перестройка наиболее нагруженных участков костей. Таким образом, появляются признаки 1-й стадии ДОА, характеризующие функциональную несостоятельность суставных хрящей.

Краевые костные разрастания вначале образуются в области суставной впадины, а в дальнейшем деформируется и суставная головка.

При 2-й стадии ДОА выраженность костных изменений зависит от степени дегенерации хряща.

Увеличение суставных поверхностей за счет краевых костных разрастаний ведет к их деформации и появлению болевого синдрома вследствие травмирующего действия краевых разрастаний на мягкотканные образования сустава и в первую очередь, на синовиальную оболочку. Это вызывает синовита (выпота) и рефлекторное сокращение возникновение стремящихся ограничить подвижность в суставе с целью уменьшения боли. Нарастающее ограничение подвижности в суставе приводит к ухудшению венозного кровотока, т.к. движение крови по венам осуществляется за счет работы окружающих вены мышц. Вены по своей сути являются «канализацией» конечности. При ухудшении кровотока происходит ограничение питания хряща, усиление местного ацидоза, вызывающего дополнительный спазм сосудов и мышц, а также нарушение функции рецепторов вегетативной нервной системы. Спазм мышц приводит к усилению давления на хрящи, усугубляя дегенерацию хряща, вплоть до его полного исчезновения, а вегетативная дисфункция нарушает системную саморегуляцию.

При ДОА 3-й стадии, несмотря на соприкосновение оголенных от хряща участков костей, костного анкилоза никогда не бывает, всегда сохраняются хотя бы минимальные качательные движения - формируется защитная реакция организма в виде фиброзного анкилоза.

Таким образом, патогенез деформирующего артроза всегда одинаков: повреждение суставных хрящей ведет к снижению их функциональных возможностей и приводит к компенсаторной перестройке формы и функции в структурной единице «синовиальный сустав».

На основании обобщения имеющихся в настоящее время данных напрашивается вывод: ДОА - полиэтиологичное заболевание, обусловленное

различными экзогенными и эндогенными факторами, провоцирующими функциональную несостоятельность сустава, в результате которой повышенная или даже обычная нагрузка оказывается для данного сустава чрезмерной. Это вызывает преждевременную дистрофию суставных хрящей и приводит к деформирующему артрозу. Такими причинами могут быть: любая травма, сопровождающаяся повреждением суставного хряща, воспалительные процессы, дисплазия суставных поверхностей, гемартрозы, аутоиммунные процессы, и т. д. [7].

**Воспаление** - это типовой патологический процесс, развивающийся в васкуляризованных органах и тканях в ответ на любое местное повреждение и проявляющийся в виде поэтапных изменений микроциркуляторного русла, крови и стромы органа или ткани, направленных на локализацию, разведение, изоляцию и устранение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани.

#### Фазы воспаления:

- 1. Альтерация повреждение хряща (прямая травма, поврежденным мениском, за счет аутоиммунного процесса).
- 2. Экссудация (расстройство микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией) закономерный процесс, в частности, развитие синовита как защитной реакции, попытки организма расширить суставную щель, снять давление на хрящи.
- 3. Пролиферация попытка восстановить хрящ, формирование рубцов, спаек.

Все фазы развиваются параллельно, и при отсутствии патогенетически обоснованной терапии замыкается порочный круг, происходит прогрессирование болезни [18].

Есть ли активные меры по предупреждению развития ДОА у конкретного пациента в первой фазе воспаления - альтерации? Рассмотрим механизм формирования боли.

Ведущим клиническим симптомом ДОА (дегенерации хряща) является боль. Ноцицепторы - это нейроны, которые реагируют на повреждающие химические, термические или механические раздражения. Термин применим для периферических и центральных нейронов. Если рецептор расположен на периферии, то этот термин чаще ассоциируется с тонкими миелинизированными (Δ-дельта) и немиелинизированными (С) волокнами первичных афферентных нейронов.

Первичная (быстрая, острая/колющая) боль передается  $\Delta$  — волокнами, вторичная (медленная, тупая/жгучая) боль возникает при активации С-волокон, которые передают импульсы намного медленнее, чем и объясняется разница во времени. Ноцицептивная информация в головной мозг поступает по спиноталамическому и спиноретикулярному трактам.

Прерывание ирритативных процессов из очага в ЦНС возможно за счет блокирования их ненаркотическими анальгетиками, которые оказывают центральное и периферическое воздействие.

Центральное влияние: проникают через гематоэнцефалический барьер и нарушают проведение болевых импульсов на уровне таламуса (восходящие пути); ингибируют синтез простагландина-E2 и простагландина-F2-альфа.

Периферическое влияние: блокируют взаимодействие алгогенной (алгогены — биологически активные вещества, стимулирующие и поддерживающие болевую импульсацию из области раздражения) субстанции (брадикинина) с периферическими ноцицепторами. Снижая отек, они уменьшают механическое раздражение рецепторов и на периферическом уровне

ингибируют синтез простагландинов Е2 и F2-альфа, повышая болевой порог [1; 5; 13;19; 25; 26].

Таким образом, анальгетики ингибируют синтез простагландинов в ЦНС и на периферии.

Простагландины (ПГ) - группа липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путём из некоторых незаменимых жирных кислот и являющихся медиаторами с выраженным физиологическим эффектом. Свойства простагландинов:

- важнейший физиологический эффект способность вызывать сокращение гладких мышц;
- $\Pi\Gamma$  группы A и E понижают, а группы F повышают артериальное давление;
  - интенсифицируют коронарный и почечный кровотоки;
  - подавляют секреторную функцию желудка;
- влияют на железы внутренней секреции, водно-солевой обмен (изменяют соотношение ионов Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>);
- влияют на систему свёртывания крови (снижают способность тромбоцитов к агрегации) и др.

Простагландины находятся практически во всех тканях и органах, синтезируются из незаменимых жирных кислот. В настоящее время считается, что простагландины воспаления образуются из арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути (при участии фермента ЦОГ-2 синтезирует тромбоксаны, простациклин и простагландины D, E и F).

При детальном исследовании циклооксигеназы (ЦОГ) было установлено, что данный фермент имеется в двух изомерах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

ЦОГ–1 постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя и в различном количестве), относится к категории «конститутивных» («структурных») ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ.

ЦОГ-1 отвечает за выработку простагландинов, участвующих в защите слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, регуляции функций тромбоцитов и почечного кровотока

Если ЦОГ-1 ингибируется неселективными НПВП, то это порождает многие побочные эффекты: бронхоспазм, ульцерогенез, боль в ушах, задержку воды в организме.

ЦОГ-2 является индуцибельной, т.е. включается при определённых ситуациях, например при воспалении.

ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления, и она участвует в синтезе простагландинов при воспалении (провоспалительные  $\Pi\Gamma$ ).

ЦОГ-2 экспрессируется макрофагами, синовиоцитами, фибробластами, гладкой сосудистой мускулатурой, хондроцитами и эндотелиальными клетками после индуцирования их цитокинами или факторами роста.

Ингибиция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ингибиция ЦОГ-1 ведет к развитию побочных реакций. Поэтому эффективность и токсичность «стандартных» НПВП связывают с их низкой селективностью, т.е. способностью в одинаковой степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ [14; 15; 16; 17; 23; 34].

Таким образом, включая НПВП в лечение ДОА, мы подавляем активность ЦОГ-2, следовательно, снижаем уровень простагландинов воспаления и приостанавливаем дегенерацию хряща и прогрессирование ДОА, проводя тем самым патогенетически обоснованное мероприятие.

Некоторые НПВП снимают боль и воспаление суставного хряща, однако при этом грубо нарушаются обменные процессы внутри сустава, и в конечном итоге происходит разрушение суставного хряща.

Проведенные специальные исследования, посвященные влиянию НПВП на процессы биосинтеза в хрящевой ткани, показали, что все препараты можно разделить на три группы [9; 32]:

I - подавляющие воспаление и усиливающие дегенерацию хрящевой ткани;

II - подавляющие воспаление и нейтральные к хрящевой ткани;

III - подавляющие воспаление и способствующие нормализации обменных процессов в хрящевой ткани.

При ДОА деградация суставного хряща ухудшает функцию сустава и, как следствие, качество жизни. Протеолитическая деградация внеклеточного матрикса играет важную роль в эрозии хряща. Из всех протеиназ, расщепляющих хрящ, матриксные металлопротеиназы (ММП), которые у пациентов с ОА аномально высокие [30; 38; 40; 41], представляют особый интерес.

В последние годы в арсенал практических врачей влилась большая группа хондропротекторов. Это химические вещества, способствующие защите и восстановлению суставного хряща, препараты медленного действия, имеющие структурно — модифицирующий эффект (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, препараты гиалуроновой кислоты).

Последние публикации говорят о малоэффективности хондроитина сульфата. Считается, что только глюкозамин обладает структурно - модифицирующим действием на суставной хрящ. Однако доказано что, хондроитин стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и препятствует ее разрушению, т.е. обладает хондропротективным действием [4; 20].

В итоге, хондроитина сульфат:

- 1. Активирует анаболические процессы (снижает количество протеогликанов, коллагена).
- 2. Подавляет катаболические процессы (ММП 3,9,13; катепсина В; лейкоцитарной эластазы, синтеза ПГ фибробластами).
- 3. Увеличивает концентрацию гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости.
- 4. Улучшает микроциркуляцию в субхондральной кости и синовиальной ткани.
- 5. Подавляет апоптоз хондроцитов (ингибиция индуцируемой нуклеотидной транслокации NFkB).
- 6. Обладает противовоспалительной активностью (уменьшает протеолитическую активность хемотаксиса, фагоцитоза, антиген-индуцированной продукции IgG1 и IgE (только XC), MMP, NO [4].

Еще один вопрос, который практическим врачам, занимающимся проблемами лечения ДОА, необходимо разрешить в плане консервативного лечения. Это введение гормонов внутрисуставное или параатрикулярное.

В 1950 г. Эдуарду Кендаллу совместно с Филиппом Хенчем и Тадеушем Рейхштейном была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за «открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов». С того времени и начинается история применения глюкокортикостероидов.

Основные действия этих препаратов:

- 1. Противовоспалительный эффект (уменьшают количество тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; ингибируют синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты).
- 2. Иммунодепрессивный эффект (тормозят высвобождение цитокинов и снижают образования антител).

3. Противоаллергический эффект (снижают синтез и секрецию медиаторов аллергии, уменьшают возможность образования рубцовой ткани) [22].

В статье Котельникова Г. П. и др., 2006 г. [12], посвященной способу формирования экспериментального ДОА, приведен пример моделирования ДОА на 82 суставах кроликов, которые были разбиты на три группы.

В первой группе через парапателлярный разрез (22 сустава) хрящ был обработан тампоном 5% азотнокислого серебра (способ Беллендера Э.Н. и Наконечного Г.Д.). Полость сустава ушивалась наглухо.

Во второй группе (27 суставов) модель артроза строили по разработке РНИИТО им. Р.Р. Вредена путем введения под надколенник 0,5 мл 10% взвеси талька.

В третьей группе (33 сустава) применен способ моделирования ДОА посредством введения дексаметазона. «По нашему мнению, гормональный лекарственный препарат (дексаметазон) ведет к разрушению коллагеновой сети хряща. Введенный затем тальк служит абразивом и разрушает поверхности хряща» [12; 22]. Пунктировали коленный сустав, вводили 2 мг дексаметазона, а через сутки вводили 0,3 мг талька в 1 мл физиологического раствора.

Во всех группах через 2 мес. выявлен ДОА. В первой группе развился артроз 3-4 стадии, во второй группе - артроз 3 ст., в третьей группе - 1-2 стадии.

Следовательно, каждый врач, занимающийся лечением дегенеративных заболеваний синовиального сустава, должен решать сам: вводить ГКС или не вводить!

Таким образом, обязательными основными признаками дегенерацией суставного хряща являются:

- 1) изменения протеогликанов (глюкозаминогликанов, хондроитина сульфата, гиалуроновой кислоты), являющихся основным веществом хряща, набухание и разволокнение хряща;
- появление простагландинов, цитокинов (интерлейкин 1β, фактор некроза опухоли-α) и ферментов воспаления (металлопротеиназа, ЦОГ-2);
- 3) сужение суставной щели;
- 4) субхондральный остеосклероз;
- 5) краевые костные разрастания;
- 6) ирритация патологической импульсации с ноцицепторов в ЦНС как по анимальной нервной системе, так и по вегетативной;
- 7) болевой мышечный спазм, приводящий к контрактуре сустава;
- 8) склерозирование соединительно-тканных образований, окружающих сустав, усиливающее контрактуру;
- 9) нарушение венозного микроциркулирования, которое усиливает ирритацию патологической импульсации с ноцицепторов в ЦНС.

Исходя из тезиса, что при дегенерации хряща (артрозе) происходит нарушение в структурной единице «синовиальный сустав», патогенетически обоснованное лечение возможно только с учетом всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс.

Точка бифуркации (невозврата), т.е. та стадия, при которой уже нельзя восстановить суставной хрящ, в патологическом процессе возникает в тот момент, когда нарушается (еще объективно не проявляясь) вегетативная иннервация структурной единицы «синовиальный сустав». Значительное прогрессирование клинических проявлений ДОА происходит при нарушении оси конечности, т.е. с появлением деформации, тогда уже эффективное лечение возможно только оперативным путем.

Таким образом, как при оперативном, так и при консервативном способе патогенетически обоснованным является следующий комплекс лечения ДОА и других дегенеративных заболеваний хрящевой ткани сустава: использование разгрузки сустава (костыли, при травме скелетное вытяжение, иммобилизация сустава), лечебной гимнастики, массажа, мануальной терапии, применение НПВП, ГКС, хондропротекторов, препаратов, улучшающих микроциркуляцию и влияющих на периферическую нервную систему.

Необходимо добавить, что длительные профессиональные перегрузки также приводят к дегенерации хряща, особенно, если сустав анатомически не соответствует выбранной профессии: например, небольшая дисплазия тазобедренного сустава у бухгалтера не сформирует патологическую цепочку; это же заболевание у сталевара или профессионального футболиста приведет к развитию коксартроза. Следовательно, на указанные звенья патогенеза можно влиять и своевременной профессиональной ориентацией.

#### References

- 1. Алексеев В.В. Основные принципы лечения болевых синдромов // Русский медицинский журнал. 2003. Том. 11. № 5. С. 250 253.
- 2. Анатомия человека / под ред. М.Г.Привеса // М., 1974. С.64-68; ЭСМТ, 1984. т.3. С. 117,161.
- 3. Астапенко М.Г. Итоги длительного изучения механизма дегенерации суставного хряща при первичном деформирующем остеоартрозе / М.Г. Астапенко, Т.Н. Копьева, Н.М. Фильчагин и др. // Терапевтический архив. 1982. №6. С.115-118.
- 4. Бадокин В.В. Препараты хондроитина сульфата в терапии остеоартроза // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17, № 21.

- 5. Бушенева С.Н., Кадыков А.С., Пирадов М.А. Миофасциальный синдром: от теории к практике // Русский медицинский журнал. 2005 г. Т. 13. № 22.
- 6. Дроздов В.Н. Ревматология. Остеоартроз (остеоартрит). Consilium Medicum, 2004. №12. URL: http://conmed.ru/magazines/consilium\_medicum/consilium\_medicum-12-2004/revmatologiya\_osteoartroz\_osteoartrit/ (дата обращения 15.06.2014 г.).
- 7. Жарков П.Л., Удельнова И.А., Пуртова Г.С. Рентгенологическая диагностика артроза /Вестник Российского научного центра рентенорадиологии. 2010. Выпуск № 10. Т. 3 / URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/zharcov\_v10.htm (дата обращения 1.06.2014 г.).
- 8. Зедгенидзе Г.А., Жарков П.Л. Деформирующий артроз. Клиническая рентгенорадиология. М.: Медицина, 1984. Т.З. С. 273-278.
- 9. Зупанец И. Α. Критерии выбора нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ненаркотических анальгетиков // фармацевтическая Харьков URL: Украинская академия, Γ. http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N1920/zupanets.php (дата обращения 9.02.2014).
- 10. Косинская Н. С. Дегенеративно-дистрофические поражения костносуставного аппарата. Л.: Медгиз, 1961. 202 с.
- 11. Косинская Н.С., Рохлин Д. Г. Рабочая классификация и общая характеристика поражений костно-суставного аппарата. Л.: Медгиз, 1961. 102 с.
- 12. Котельников Г. П., Ларцев Ю. В., Махова А. Н. Сравнительная оценка структурных изменений тканей сустава при различных моделях экспериментального артроза // Казанский мед. ж. 2006. №1. С. 1. С.31-35.

- 13. Кукушкин М.Л. Патогенетическое обоснование принципов лечения соматогенных болевых синдромов Русский медицинский журнал, 2004 г, № 10 http://www.rmj.ru/articles\_321.htm (дата обращения 15.05.2014 г.).
- 14. Насонов Е.Л. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (Мовалиса) // Научно-практическая ревматология. 2003. № 4 (68).
- 15. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболевания: стандарты лечения // Русск. мед. ж. 2001. № 7-9. С. 265-270.
- 16. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы-2 решенные и не решенные проблемы // Клин. фармакол. Терапия. 2000. № 1. С. 57-64.
- 17. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.В. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: перспективы лечения заболеваний человека // Терапевт. архив. 1998. № 5. С.8-13.
- 18. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. С. 346-390.
- 19. Пронченкова Г.Ф., Иванов А.В. Некоторые аспекты боли. // Учебное пособие для студентов медицинских и биологических специальностей. Саратов: СГМУ, 2005. 39 с.
- 20. Ратбиль О.Е. Остеохондроз: современное состояние вопроса // Consilium medicum, 2011. Т. 5. №3. URL: file:///C:/Users/Admin/Downloads/material-14-bayer-reprint.pdf (дата обращения 11.06.2014 г.).
- 21. Рохлин Д. Г. Рентгенодиагностика заболеваний суставов. // Л., 1939-1941. Ч.1. 236 с., Ч.2. 214 с., Ч.3. 283 с.

- 22. Справочник Vidal. Лекарственные препараты, подробное описание лекарств. 2013.
- 23. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. (Классификация из Drugs Therapy Perspectives, 2000, с дополнениями.) URL: http://sergosar.narod.ru/farmakologia/npvp.html (дата обращения 11.06.2014 г.).
- 24. Судаков К.В. Функциональные системы // Москва: Издательство РАМН, 2011. 320 с.
- 25. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // Русский мед. ж.2005 г. Т. 13.  $N_{2}$  8
- 26. Чичасова Н.В. Основные вопросы применения нестероидных противовоспалительных препаратов, волнующие практических врачей //Русский мед. ж. 2006. Т. 14. № 2.
- 27. Шишкин В.И., Кудрявцева Г.В., Солдатов Г.Д. Биохимические аспекты хондромодулирующей терапии остеоартроза. СПб.: ВВМ, 2006.
- 28. Altman R.D. Degenerative joint disease// Clin.rheum.dis.1983. vol.9. № 3. p.681-693.
- 29. Barksby H.E. Interleukin–1 in combination with oncostatin MUp regulates multiple genes in chondrocytes: implications for cartilage destruction and repair //Arthritis and Rheumotism. 2006. Vol. 54. № 2. P. 540–550.
- 30. Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G ef al. Can Non–steroidal Anti–inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In– vitro Study of inhibition of Collagenase Activity. J Pharm Pharmacol. 1998; 50: 1417–1423.
- 31. Benito M.J. Sinovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis // Ann Rheum Dis. 2005. Vol. 64. № 9. P. 1263–1267.

- 32. Brandt K.D. Effect of nonsteroidal anti–inflammatory drugs on chondrocyte metabolism in vitro and in vivo. Am J Med. 1987; 83: 29–34.
- 33. Fraser A., Fearon U. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans // Arthritis and Rheumotism. 2003. Vol. 48. № 11. P. 3085–3095.
  - 34. Hawkey C.J. COX-2 inhibitors. Lancet. 1999; 353:307-314.
- 35. Holmes M.W., Bayliss M.T., Muir H. «Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size». Biochem. J.1988. 250: 435-441.
- 36. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis. 1957.16:494–502.
- 37. Manicourt D.H., Pita J.C. «Progressive depletion of hyaluronic acid in early experimental osteoarthritis in dogs.» Arthr. Rheum. 1988. 31: 538-544.
- 38. Martel–Pelletier J, McCollum R, Fujimoto N et al. Excess of metalloproteases over tissue inhibitor of metalloprotease may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Lab Invest. 1994. 70: 807–815.
- 39. Muir H. Cartilage structure and metabolism and basic changes in degenerative joint disease// Ann. rheumat. Dis. 1977. vol.36. P. 199-209.
- 40. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. Biol Chem. 1997, 378: 151 160.
- 41. Pelletier JP, Martel–Pelietier J. Effects of Nimesulide and Naproxen on the Degradation and Metalloprotease Synthesis of Human Osteoarthritic Cartiiaqe. Drugs. 1993. 46(Suppl 1): 34–39.
- 42. Rizkalla G., Reiner A., Bogoch T., Poole A.R. «Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence of molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease». J. Clin. Res 1992. 90: 2268-2277.

- 43. Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra SM. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis . 2008.67:10346.
- 44. Sweet M.B., Thonar E.J., Immelman A.R., Solomon L. «Biochemical changes in progressive osteoarthrosis.» Ann. Rheum. Dis. 1977.36: 387-398.
- 45. Thonar E.J., Sweet M.B., Immelman A.R., Lyons G. «Hyaluronate in articular cartilage: age-related changes». Calcif. Tissue Res.. 1978. 26: 19-21.

**UDC 61** 

# Shavaeva A.A., Chaudhary P.K., Aramisova R.M. Clinical and epidemiological characteristics of patients with IHD undergoing surgical methods of treatment

Клинико-эпидемиологическая характеристика больных ИБС, повергнутых хирургическим методам лечения

#### Shavaeva Alima

Resident 2 years Department of hospital therapy Kabardino-Balkarian State university

#### **Chaudhary P.K**

Graduate student
Department of hospital therapy
Kabardino-Balkarian State university

#### Aramisova R.M

Professor of Department of hospital therapy Kabardino-Balkarian State university

#### Шаваева Алима

Ординатор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Кабардино-Балкарского Государственного Университета

#### Чаудхари П.К

Аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Кабардино-Балкарского Государственного Университета

#### Арамисова Р.М

Профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Кабардино-Балкарского Государственного университета

**Abstract:** Angioplasty and stenting of the coronary arteries are the most sparing methods of surgical treatment of narrowed vessels, there are about 400 different stent models.

**Keywords:** stent, aortocoronary bypass surgery, cardiac ischemica.

**Аннотация:** Ангиопластика и стентирование коронарных артерий - самые щадящие методы хирургического лечения суженных сосудов, существует около 400 различных моделей стентов.

Ключевые слова: стент, аортокоронарное шунтирование, ИБС.

**Актуальность проблемы**. Несмотря на современные достижения медицины, последнее десятилетие характеризуется неуклонным ростом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ожидается, что ишемическая болезнь

сердца (ИБС) к 2020 году станет основной причиной смертности и инвалидности во всемирном масштабе и станет ежегодной причиной смерти более 11 млн. человек. Смертность от ССЗ в РФ сейчас на уровне 25-летней давности, превышает один миллион человек в год. В 2015 г. 50% всех смертей были обусловлены ССЗ.

Несмотря на значительные успехи медикаментозной терапии, применяемой для лечения пациентов, страдающих ИБС, данный вид лечения не всегда способен в полной мере решить поставленные задачи, которые заключаются в улучшении качества и в увеличении продолжительности жизни пациентов. В данных случаях на помощь медикаментозной терапии приходят интервенционные и хирургические методы лечения данного заболевания.

В РФ в 2,5 раза больше производится аорто-коронарное шунтирование (АКШ), чем в Европе, по чрескожной баллонной коронароангиопластике (ЧБКА) в РФ такие же показатели, как в других странах. Быстрый рост числа эндоваскулярных вмешательств у пациентов с атеросклерозом венечных артерий обусловлен следующими факторами: появление современных технологий, гарантирующих долгосрочный эффект оперативного лечения, пункционный доступ во время операции, сравнительно небольшая стоимость лечения и уменьшение времени нетрудоспособности. Все это способствует бурному развитию современных методов интервенционной кардиологии.

Ангиопластика и стентирование коронарных артерий - самые щадящие методы хирургического лечения суженных сосудов. Увеличение количества первичных чрескожных вмешательств (ЧКВ) сопровождается достоверным снижением госпитальной смертности.

Стентирование артерий— высокотехнологичная операция, представляет собой малоинвазивное, эндоваскулярное вмешательство, суть которого состоит в установке эндопротеза (стента) прямо в просвет сосуда.

Коронарное стентирование является одним из важных достижений в интервенционной кардиологии последних десятилетий. Сама концепция установки в просвете стенозированных при атеросклерозе артерий некоего подобия каркаса была предложена Charles Dotter около 40 лет назад. Однако первая имплантация коронарного стента была выполнена лишь в 1986 году Puel et al. и затем Sigward et al., которые установили самораскрывающиеся стенты при чрескожной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластике (ЧТКА). Первое стентирование венечной артерии в России проведено в 1993 году.

В настоящее время существует около 400 различных моделей стентов, и количество их постоянно увеличивается. Устройства различаются по сплаву, из которого они изготовлены, длиной, дизайном отверстий, покрытием поверхности, контактирующей с кровью, системой доставки в коронарные сосуды; стенты бывают самораскрывающиеся, раскрываемые баллоном и т.д. В настоящее время разработан и внедрен в практику стент, который полностью растворяется в течение двух лет.

Стенты покрываются различными полимерами с включением лекарственных средств, что предупреждает образование рестеноза. Спектр лекарственных препаратов самый широкий, но наиболее часто используются противоопухолевые химиопрепараты. Механизм их действия направлен на задержку деления клеток и предупреждение развития пролиферации. В качестве лекарственного покрытия чаще используются рапамицин, таксол, дексаметазон.

**Целью исследования** явилось изучение клинико-эпидемиологической характеристики больных ИБС после интервенционных методов лечения.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

- -изучить половозрастную структуру больных ИБС
- изучить показатели полиморбидной патологии
- -провести анализ экспертизы трудоспособности

-изучить степень приверженности больных к регулярному обследованию и лечению

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе кардиологического центра. Всего в 2016 г. было пролечено в кардиологическом отделении 707 больных. Проводился анализ историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении с января по март 2016 г., по специально составленной анкете, где учитывались: пол, возраст, место проживания, длительность коронарного анамнеза, регулярность наблюдения, наличие группы инвалидности, случаи рестенозов.

#### Результаты исследования

Половозрастной анализ изучаемой группы показал превалирование среди больных, подвергшихся хирургическим методам лечения, лиц мужского пола 96 мужчин и 14 женщин. Из них: 14 шунтированы (12,7%), остальные стентированы.

Анализ структуры больных ИБС в различных возрастных группах показал: 35-45 лет-10,9%, 46-55 лет-42,7%, 56-65 лет-9,9%, 66-70 лет-9,9%.

Таким образом, распространенность ИБС была наибольшей в возрасте 46-55 лет.

Длительность коронарного анамнеза составила от 1 года до 17 лет: до 1 года- 66,3%, 2-5 лет-13,6%, 6-10 лет-9%, 10-15 лет-6,3%, более 15 лет-4,5%.

Также изучался такой показатель как возраст, в котором было проведено вмешательство: в возрасте 35-45 лет - 12,7%, 46-55 лет - 34,5%, 56-60 лет - 23,6%, старше 60 лет - 29%.

Интересно было провести анализ времени, прошедшего с момента вмешательства: 1 год-85,4%, 2-5 лет-9%, 6-10 лет-4,5%, более 10 лет-0,9%.

Также нами проведен анализ количества установленных стентов:

1 стент был установлен у 71,8% больных, 2 стента-20,9%, 3 и более стентов - 8.1%.

Анализ места проживания больных по районам республики показал следующее: Баксанский район-21,8%, Зольский район-9%, Лескенский район-2,7%, Майский район-5,4%, Прохладненский район -5,4%, Терский район -5,4%, Урванский район -9%, Чегемский район -10%, Элбрусский район -0,9%, г. Нальчик-28,1%.

Наибольшее число больных проживали в г. Нальчик. В структуре больных, проживающих в муниципальных районах республики, преобладали жители Баксанского и Чегемского районов. Самые низкие показатели отмечались по Эльбрусскому району. В общем, в структуре больных жители сел составили 45,5%, городов-54,5%.

Важным показателем эффективности лечебных мероприятий является степень инвалидизации больных. В исследуемой группе инвалидность имели 16,3% больных. Из них: 1 группу инвалидности-11,2%, 2-ю группу-44,4%, 3-ю группу-44,4% больных.

Практикующие врачи часто сталкиваются с проблемами развития коморбидности у больных ИБС. По данным нашего исследования, ИБС сочеталась с артериальной гипертонией у 72 больных (65,4%), сахарным диабетом (СД)-16,3%, заболеваниями почек-20,0%, бронхо-легочными заболеваниями-31,8%, гастроэнтерологическими заболеваниями-40,9%.

Учитывая более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц с СД, абсолютная польза интервенционного вмешательства для этой группы больных значительно выше. Внедрение в рутинную клиническую практику ЧКВ позволило улучшить ближайшие и отдаленные исходы в популяции пациентов с СД, однако риск возникновения кардиоваскулярных осложнений у этих больных существенно выше по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена.

СД остается не только одним из наиболее важных факторов риска повторного стенозирования после имплантации стента, но и продолжает лидировать по частоте возникновения неблагоприятных событий в разные сроки после ЧКВ, самым тяжелым из которых является развитие коронарного тромбоза.

ЧКВ со стентированием коронарных артерий является эффективным методом лечения ишемической болезни сердца. Но до настоящего времени остается проблема возобновления клиники стенокардии, вызванной рестенотическим процессом в стенте. До сих пор все попытки воздействия на развитие рестеноза в зоне стентирования путем парентерального введения различных препаратов не увенчались успехом. Частота возникновения рестеноза колеблется от 12 до 40% в зависимости от ангиографической и клинической ситуации. В нашем исследовании в 4,5% случаев был выявлен рестеноз в зоне стента.

После интервенционных методов лечения ИБС необходимо продолжение медикаментозной терапии, причем стоимость лечения не снижается. В этой связи мы изучили показатель приверженности больных к регулярному обследованию и лечению. Результаты исследования были неутешительными. Регулярно лечились и были привержены к соблюдению рекомендаций только 30 больных (27,2%). Большинство больных думали, что высокотехнологические проблему вмешательства радикально решают ИБС. Эндоваскулярное вмешательство требует еще большей приверженности к лечению модификации образа жизни. На наш взгляд причиной такой ситуации является отсутствие Школ для больных ИБС.

#### Выводы

1. В структуре больных ИБС, подвергнутых хирургическим методам лечения (АКШ, ЧКВ), выявлены гендерные различия с превалированием лиц

мужского пола, что свидетельствует о роли факторов риска ССЗ, чаще распространенных среди мужской популяции.

- 2. Эндоваскулярное вмешательство чаще проводилось среди пациентов в возрастной группе 46-55 лет, в которой отмечалась наибольшая распространенность ИБС.
- 3. У большинства больных (71,8%) был установлен один стент, что может свидетельствовать о своевременности обращения до развития многокоронарного поражения.
- 4. Анализ коморбидности у больных ИБС показал частое наличие сопутствующей патологии: АГ отмечалась в 65,4%, заболевания желудочно-кишечного тракта 40,9%, бронхолегочные заболевания 31,8%, заболевания почек- 20,0%, сахарный диабет- 16,3% случаев.
- 5. В исследуемой группе инвалидность имели 16,3% больных, из них 55,2% тяжелые группы инвалидности, что может быть связано с низкой приверженностью больных к лечению как до, так и после хирургических методов лечения.
- 6. Выявлена низкая приверженность больных к медикаментозной терапии и модификации образа жизни (27,2%). Помимо развития высокотехнологической помощи этой категории пациентов, сохраняется актуальность внедрения программ вторичной и третичной профилактики осложнений ИБС. Важное значение имеет проведение Школ больных ИБС для повышения приверженности к лечению.

#### References

1. Алекян Б.Г., Подзолков В.П., Бузиашвили Ю.И. и соавт. Эндоваскулярная хирургия забо-леваний сердца и сосудов в XXI веке. Вестник РАМН, 2003, 12, с. 6-15.

2. Асадов Д.А. Международный опыт и результаты собственных исследований по применению стентов с противопролиферативными свойствами и стентов без покрытия. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.44 / ГУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН. М., 2009.

Бабуношвили А.М., Иванов В.А., Бирюков С.А. Эндопротезирование (стентирование) венечных артерий сердца. – М., 2001.

- 3. Беленков Ю.Н., Савченко А.П., Данилов Н.М. и соавт. Первый опыт применения сиролимус-покрытых стентов Cypher в лечении ишемической болезни сердца. Кардиология. 2004, 3, с. 9-14.
- 4. Билич А.Г. Клиническая эффективность и безопасность стентов с лекарственным покрытием при коронарной ангиопластике у пациентов с ишемической болезнью сердца с различными рентгенморфологическими типами поражения: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19. ГУ РНЦХ РАМН. М., 2009.
- 5. Бокерия Л.А. Результаты эндоваскулярного лечения с использованием стентов с антипроли-феративным покрытием у больных ишемической болезнью сердца с ожирением. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2008, 2, с. 14-18.
- 6. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Голухова Е.З. и соавт. Применение стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием в лечении больных ишемической болезнью сердца. Креа-тивная кардиология. 2007, 1, с. 193-198.
- 7. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Стаферов А.В. Стенты с антипролиферативным лекарственным покрытием. М.: Геотар-Медицина, 2008. с. 232-260 (Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов, в 3-х томах. под ред. Л.И. Бокерия; т. 3).
- 8. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Алекян Б.Г. и соавт. Эффективность и ближайшие послеопе-рационные результаты стентирования

коронарных артерий у больных ИБС и сахарным диабетом. Бюл. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2006, т.7, 5, 58-65.

- 9. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Коломбо А., Бузиашвили Ю.И. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца.— М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2002.
- 10. Козлов К.Л. Интервенционная пластика венечных артерий. СПб.: Элби, 2000.
- 11. Савченко А.П., Акчурин Р.С., Ширяев А.А. и соавт. Результаты коронарного стентирования и хирургического лечения у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла. Кардиология. 2002, 5, с. 42-47.
- 12. Савченко А.П., Матчин Ю.Г., Смирнов М.А., Лякишев А.А. Количественная и качественная оценка рентгеноморфологии рестеноза коронарной артерии после баллонной ангиопластики и стентирования. Вестн. Рентгенологии и радиологии. 1999, 4, с. 4-13.
- 13. Самко А.Н., Буза В.В., Карпов Ю.А. Место коронарного стентирования в лечении ишемичес-кой болезни сердца. Русский медицинский журнал. 2002, т. 10, 19, с. 4-6.
- 14. Белялов Ф.И. Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов // Вестник современной клинической медицины . 2010. №2. С.44-47.
- 15. Верткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность // Клиническая медицина. 2012, № 10, с. 4–11.
- 16. Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения // Современные проблемы науки и образования. -2015. -№ 6.

- 17. Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н., Рябошапко А.И. Профилактика и лечение коморбидности в амбулаторно-поликлинических условиях // Информационно-методическое письмо. Саратов, издательство СГМУ.-2015.-24с.
- 18. Красникова Н.В., Шеметова Г.Н. Коморбидная патология у женщин в климактерическом периоде // Проблемы женского здоровья.-2013.- Т.8,№ 2-С.- 31-35.
- 19. Статистическая служба Европейского союза (Евростат), доклад «О старении населения в Европе», Всемирная организация здравоохранения, 01.10.2015.
- 20. Шеметова Г.Н., Рябошапко А.И., Губанова Г.В., Красникова Н.В., Беляева Ю.Н. Профилактическая работа терапевта: формирование компетенцией // Фундаментальные исследования-2014.-№ 7-С.166-169.
- 21. Нургазизова, А.К. Влияние эндоваскулярного метода лечения на реабилитационный прогноз у больных ишемической болезнью сердца / А.К. Нургазизова, В.В. Сергеева // Сборник материалов Международных научнопрактических конференции «Интеграция мировых научных процессов как основа общественного прогресса». 2012. Казань. С. 113-117.
- 22. Нургазизова, А.К. Характеристика больных со стентированием коронарных артерий с клинической и медико-социальной точки зрения / А.К. Нургазизова, В.В. Сергеева // Материалы XI Международной научнопрактической конференции «Тенденции и инновации современной науки». 2012. Краснодар. С.55.
- 23. Сергеева, В.В. Особенности клинической картины у лиц пожилого и старческого возраста / В.В. Сергеева, Л.Р. Юдинцева, А.К. Нургазизова //

24. Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. — 2013. — № 10. — С. 276-280.

### **SECTION 6. BIO-MEDICAL**

UDC: 616.153.915

# Bessonova N.S., Shapovalova E. M. The effect of ketamine and thiopental sodium on the antioxidant protection of erythrocyte membranes

Воздействие кетамина и тиопентала натрия на антиоксидантную защиту мембран эритроцитов

#### Bessonova N.S.

PhD of Biology,

Senior Lecturer Department of analytical and organic chemistry, Tyumen State Medical University

#### Shapovalova E. M.

PhD of Biology, Associate professor Department of analytical and organic chemistry Tyumen State Medical University

#### Бессонова Н.С.

Кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры аналитической и органической химии Тюменский государственный медицинский университет

#### Шаповалова Е.М.

Доктор биологических наук, доцент кафедры аналитической и органической химии Тюменский государственный медицинский университет

**Abstract.** Erythrocytes are red blood cells that take part in the transport of air oxygen to tissues and support the processes of biological oxidation in the body.

The main function of erythrocytes is the transportation of oxygen. In addition, red blood cells exchange lipids with blood plasma, transfer amino acid residues absorbed on their surfaces, biologically active substances

**Keywords**: ketamine, thiopental sodium, antioxidant protection.

**Аннотация.** Эритроциты – это красные кровяные клетки, которые принимают участие в транспортировке кислорода воздуха в ткани и поддерживают процессы биологического окисления в организме.

Основная функция эритроцитов – транспортировка кислорода. Кроме того, эритроциты обмениваются с плазмой крови липидами, переносят поглощенные на их поверхности аминокислотные остатки, биологически активные вещества.

Ключевые слова: кетамин, тиопентал натрия, антиоксидантная защита.

Эритроциты – это красные кровяные клетки, которые принимают участие в транспортировке кислорода воздуха в ткани и поддерживают процессы биологического окисления в организме.

Основная функция эритроцитов – транспортировка кислорода. Кроме того, эритроциты обмениваются с плазмой крови липидами, переносят поглощенные на их поверхности аминокислотные остатки, биологически активные вещества. Эритроциты участвуют в регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме и ионного равновесия плазмы, водно-солевого обмена. Они также участвуют в процессах иммунитета, поглощая различные токсины, которые после этого разрушаются. Существенную роль играют эритроциты в регуляции активности свертывающей системы (образование тромбопластина).

Супероксиддисмутаза (СОД) относится К группе антиоксидантных ферментов. Вместе с каталазой и другими антиоксидантными ферментами она защищает организм человека образующихся OT постоянно высокотоксичных кислородных радикалов. Супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода. Таким образом, она играет важнейшую роль в антиоксидантной защите практически всех клеток, так или иначе находящихся в контакте с кислородом.

Каталаза является синергистом СОД в клетке, фермент может катализировать каталазную и пероксидазную реакции [1,5]. Каталаза имеет четко выраженную тканевую специфичность, и у человека в основном локализована в печени и эритроцитах, из-за низкого сродства к пероксидам эффективно работает только при высоких его концентрациях, в эритроцитах преобладает пероксидазная функция каталазы.

#### Выделение липидов эритроцитов крови.

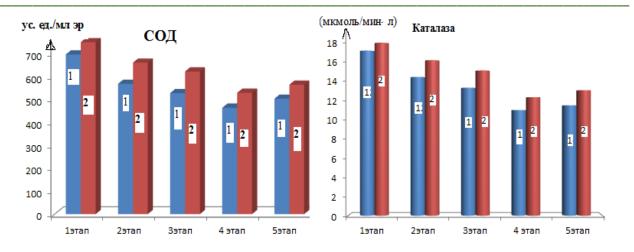
Забор крови проводили из локтевой вены, 10 мл крови стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в объеме 1:10. Для разделения плазмы и

эритроцитов кровь центрифугировали 10 мин при 1700 g. Эритроциты дважды промывали физиологическим раствором хлорида натрия 0,9%, последнее центрифугирование проводили 15 минут при 1700 g, для более плотной упаковки эритроцитов [4].

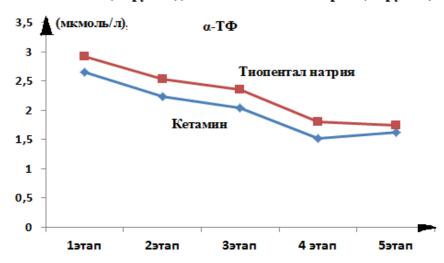
В наших исследованиях при изучении активности СОД и каталазы на этапах хирургической операции было установлено уменьшение активности антиоксидантных ферментов под влиянием компонентов анестезии с кетамином и тиопенталом натрия (рис.1), более значительно во время операции и на 3-и сутки после операции.

На изменение в системе липидпероксидации - антиоксидантной защиты указывает значительное снижение содержания α-ТФ (альфа — токоферола) и увеличение коэффициентов отношений ДК/СОД (диеновых коньюгатов /супероксиддисмутазы), ДК/α-ТФ [2,5]. Однако в целом, интервал изменений всех показателей ферментативной активности в условиях анестезии с тиопенталом натрия отражает более благоприятное влияние на состояние системы ЛПО-АОЗ эритроцитов [3].

Таким образом, результаты исследования антиоксидантной защиты мембран эритроцитов при воздействии компонентов анестезии с кетамином или тиопенталом натрия, выявили снижение уровня АОЗ (антиоксидантной защиты). Указанное обстоятельство связано с усилением процесса перекисного окисления липидов и липолиза в мембранах эритроцитов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости коррекции процесса перекисного окисления липидов антиоксидантами у больных в дооперационном периоде и во время оперативного лечения.



#### Анестезия с кетамином (1 группа), с тиопенталом натрия (2 группа)



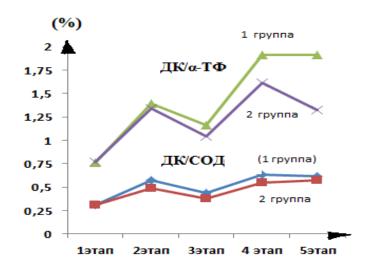


Рисунок 1: Показатели ферментативной активности антиоксидантной защиты эритроцитов в условиях анестезии с кетамином и тиопенталом натрия

#### References

- 1. Бессонова Н.С., Кадочникова Г.Д., Шаповалова Е.М. Исследование процесса липидпероксидации эритроцитарных мембран в условиях анестезии с кетамином или тиопенталом натрия //Научный альманах. 2016. № 3-4(18). С. 290-294.
- 2. Бессонова Н.С., Кадочникова Г.Д. Влияние компонентов анестезии на развитие окислительного стресса при холецистэктомии // Вестник Российской военно-медецинской академии. Санкт-Петербург. 2009. №1. С.902.
- 3. Бессонова Н.С., Кадочникова Г.Д., Шаповалова Е.М. Влияние альфа токоферола на состав липидов крови эритроцитов в условиях анестезии с тиопенталом натрия при холецистэктомии //Сборник научных статей по итогам международной научно практической конференции. Санкт-Петербург. 2016. С.11-13.
- 4. Кадочникова Г.Д., Бессонова Н.С., Петров А.В., Кобелев М.В. Исследование влияния анестезии с тиопенталом натрия на метаболизм липидов (глава в монографии)// Окислительный метаболизм липидов крови при критических состояниях. Тюмень: ООО "Печатник", 2010. С. 18-28.
- 5. Кадочникова Г.Д., Бессонова Н.С., и др. Окислительный метаболизм липидов эритроцитов в зависимости от выбора анестезии при хирургическом лечении желчнокаменной болезни // Межрегиональный сборник материалов научно практической конференции. Тюмень. 2008. С.138-140.

UDC 532.59

### Kadantsev V.N., Kondakov M.A. Nonlinear dynamics of alphahelical protein molecule interacting with environvent

Нелинейная динамика альфа-спиральной белковой цепи, взаимодействующей с окружением

#### Kadantsev V.N.

Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor Moscow Technological University (MIREA), Institute of Cybernetics appl.synergy@yandex.ru

#### Kondakov M.A.

Master, Assistant

Moscow Technological University (MIREA), Institute of Cybernetics kondakov@mirea.ru

#### В.Н. Каданцев

Доктор физико-математических наук, профессор Московский технологический университет (МИРЭА), Институт Кибернетики

#### М.А.Кондаков

Магистр, ассистент Московский технологический университет (МИРЭА), Институт Кибернетики

**Abstract.** This paper is aimed at analysing of the cooperative processes in  $\alpha$ - helical protein macromolecule interacting with environment. We have presented a macromolecule as two subsystem: the chain of peptid groups combined by hydrogen bonds and underground wich consists of radicals of amino acid residues. Proceeding from the Heisenberg equations for dynamical variables of the examined system and some additional assumptions the Langevin equation has been received. This equation represents the nonlinear Schrodinger equation with fluctuating force and dissipation. The result was obtained by the continual limit. It was shown that the discussed molecular structure can be in different dynamical regimes: Frochlich regime wich characterized the existence of strong exitation phonon modes and Davydov regime characterized the existance of autolocalization states.

**Keywords:** α-helical protein, autolocalization states, hydrogen bonds, phonon, dynamical regimes, soliton.

Аннотация. Теоретически в квазиклассическом приближении исследуется динамика альфа-спиральной белковой структуры при наличии внешнего окружения. α-спиральные молекулы белка являются динамически-организованными системами, свойства и биологические функции которых определяются как особенностями их строения, так и особенностями динамического поведения. Показано, что в результате взаимодействия с окружением (внутриклеточной средой) в альфа-спиральных молекулах могут возбуждаться как акустические колебания (Фрелиховский режим), так и возбуждения типа уединенных волн – солитонов (Давыдовский режим).

**Ключевые слова:** α-спиральные белки, солитоны, фононы, коллективные возбуждения, флуктуации

#### 1. Введение

Непрерывное, эффективное снабжение энергией различных подсистем живых организмов и её преобразование – необходимые условия функционирования живых систем. Энергия требуется для функционирования мембран и органелл, ионного разделения, формирования разностей электрических потенциалов и т.д. Благодаря подводимой к биосистемам энергии в них формируются и поддерживаются далекие от термодинамического равновесия состояния.

Кроме того, энергия, накопленная в колебательных системах, является источником сил (взаимодействий) в биосистемах. Важная роль в биосистемах определенных коллективных колебаний, возбужденных гораздо выше порога теплового равновесия, исследовалась Фрелихом [1-7]. Представления о коллективных возбуждениях в биомакромолекулах широко используются при исследовании одного из центральных вопросов биоэнергетики - выяснении причин высокой эффективности переноса энергии, электронов и протонов в пределах одной макромолекулы и между молекулами. [8-10]. С другой стороны, нарушение взаимодействий клеток ткани из-за изменений частоты в электрических полярных колебаниях, как предполагается, может служить начальным условием для возникновения рака [11-14]. Электрическая полярность большинства биологических молекул, которые являются свойство электрическими диполями и/или многополюсниками, и их колебания генерируют электромагнитное поле (ЭМИ). Было установлено [15-21], что характер таких колебаний, в значительной степени, определяется окружением молекулы и, в первую очередь водой, из-за её высокого содержания в клетке 70%). В (приблизительно воде, ПОД действием ЭМИ формируются структурированные области, протяженность которых может составлять до 80-100 нм. Такие «слои» формируются вокруг структур с гидрофильными поверхностями и могут иметь макроскопические размеры и обладают упругими свойствами, подобными гелю.

В статье рассматриваются некоторые теоретические представления о коллективных возбуждениях в альфа-спиральной белковой макромолекуле, взаимодействующей с окружающей средой. В макромолекуле выделяются две подсистемы - цепочка связанных водородными связями пептидных групп и подсистема связанных с пептидными группами радикалов, входящих в состав аминокислотных остатков.

Целью исследования является изучение условий, при которых в результате взаимодействия колебаний молекул, входящих в состав бимолекулярной цепочки пептидных групп, связанных между собой водородными связями, а также с радикалами и окружением (резервуаром) в альфа-спиральной молекуле белка, формируются коллективные возбуждения вибронного типа.

#### 2. Альфа - спиральная структура белка

Как известно, белковые молекулы - самые сложные из всех молекул, входящих в состав клеток, включают сотни тысяч различных атомов. Вследствие этого у белков появляются новые коллективные свойства, присущие всей макромолекуле в целом и ее окружению. В белковых молекулах могут возникать звуковые волны (фононы) и другие элементарные коллективные возбуждения.

Одной из вторичных структур белка, образующейся при свертывании полипептидной цепи в спираль благодаря стерическому взаимодействию аминокислотных остатков, является альфа-спираль (Рис.1). Взаимодействия между аминокислотными остатками носят регулярный характер, обуславливая периодичность вторичной структуры. Стабильность альфа-спирали обеспечивается водородными связями между (NH) - и (CO) - группами основной цепи. Группы атомов NHCO (пептидные группы) образуют три регулярных цепочки связей. Альфа-спираль имеет вид стержня, внутренняя часть которой состоит из туго закрученной основной цепи, а (гидрофильныу) радикалы

направлены наружу. Распределение электрических зарядов на атомах, входящих в состав пептидной группы, таково, что каждая из них обладает электрическим дипольным моментом, равным примерно 3.5Д и направленным вдоль водородной связи.

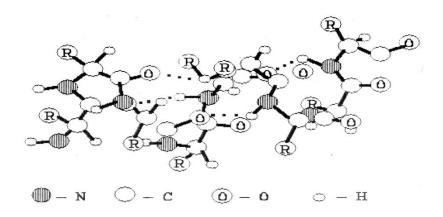


Рисунок 1а

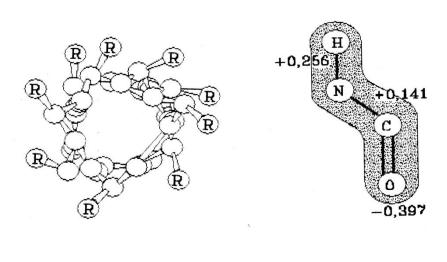


Рисунок 1б

Рисунок 1в

Рисунок 1. **a**) Модель правозакрученной альфа-спирали (точками обозначены водородные связи). **б**) Альфа спираль в поперечном разрезе. Боковые цепи (R) располагаются снаружи спирали. **в**) Пептидная группа.

## 3. Коллективные возбуждения в альфа-спиральной молекуле белка, взаимодействующей с окружением

Теория солитонного транспорта в α-спиральных белках развита в работах А. С. Давыдова [8]. В данной работе рассматриваются теоретические представления о коллективных возбуждениях в альфа-спиральной белковой макромолекуле, взаимодействующей с окружающей средой при отличной от нуля температуре и с учетом диссипации и флуктуаций [10].

В нашей модели резервуар представляется набором большого числа гармонических осцилляторов, взаимодействующих с белковой макромолекулой. Большие системы, не состоящие из гармонических осцилляторов, обладают часто модами коллективных возбуждений, амплитуды которых ведут себя подобно амплитудам осцилляторов. Предполагается, динамически осцилляторы резервуара имеют различные частоты  $\omega_p$  . Мы рассматривали в альфа-спиральной белка качестве модели молекулы И резервуара взаимодействующие системы квантово-механических осцилляторов. Однако даже при исследовании роли флуктуации интересующая нас система может рассматриваться как классическая. В частности, это можно обосновать тем, что число фононов в сильно возбужденных модах, определяющих динамическое поведение белковой макромолекулы, а также число возбужденных осцилляторов "резервуара" (в каждой моде) при физиологических температурах, значительно больше единицы. Это обстоятельство позволяет считать в дальнейшем фононные амплитуды c-числами. Для того, чтобы подчеркнуть обстоятельство, все квантовые операторы заменены на c-числа соответственно. При этом амплитуды  $\beta_k(t)$  можно рассматривать как обобщенные координаты с соответствующими обобщенными импульсами  $i\hbar eta_k^*(t)$  .

Получено уравнение Ланжевена для фононных амплитуд:

$$\frac{\partial \beta_{k}(t)}{\partial t} = -\frac{i}{\hbar} (\varepsilon_{k} + e_{k}) \beta_{k} + \frac{iN^{2} |V_{k}|^{2}}{\hbar^{2} \Omega_{\star}} \sum_{g,k} \beta_{k-g}(t) \beta_{k-g}(t) \beta_{k}^{*}(t) - \frac{1}{2} \lambda_{k} \beta_{k} + iF_{k}(t)$$

Здесь N- число ПГ в цепочке водородных связей, а  $\Omega_t(q)$  - частоты фононов (типа t) в цепи радикалов. Кроме того:

$$arepsilon_k = \hbar\Omega_s(k) - \frac{2N^3 \, |V|^2}{\hbar\Omega_t}\,,\,$$
где  $V$  характеризует энергию резервуара, включая

суммарную энергию отдельных осцилляторов и энергию совместного действия осцилляторов резервуара на макромолекулу, а величина  $F_k(t)$  определяет действие случайной силы.

Окружение биологических молекул в общем случае может представлять собой систему резервуаров, имеющих различные температуры. Для простоты изложения рассмотрен вариант с одним резервуаром, при том, что развиваемый подход можно обобщить на случай с несколькими резервуарами. Исследованы возможные при различных параметрах внешней среды динамические режимы альфа-спирального белка (цепочки водородосвязанных ПГ). В длинноволновом приближении исследованы уравнения для незатухающих мод, нарастающих до макроскопических значений и определяющих динамику системы в окрестности точки неустойчивости. Уравнение для фононных мод, в континуальном пределе имеет вид

$$i\hbar\frac{\partial\beta_{s}(z,t)}{\partial t} + \hbar a^{2}I_{s}\frac{\partial^{2}\beta_{s}(z,t)}{\partial z^{2}} - E_{s}\beta_{s}(z,t) + Q_{s} |\beta_{s}(z,t)|^{2} \beta_{s}(z,t) = F_{s}(z,t)$$

где

$$E_{s} = \varepsilon_{0s} - e_{0s} - \frac{i\hbar\gamma_{s}}{2} = E_{s0} - \frac{i\hbar\gamma_{s}}{2} \qquad \qquad Q_{s} = \frac{N^{2} |V_{s}|^{2}}{\Omega_{t}}$$

$$\tag{1}$$

Решение этого уравнения может быть представлено в виде

$$\beta_s(z,t) = \Phi_s(\rho) \exp\left\{i(q_s z - \omega_s t) - \frac{\gamma_s}{2}t\right\}$$
(2)

где  $\rho = z - z_0 - V_s$ ;  $V_s$  - скорость перемещения возбуждения вдоль цепочки пептидных групп, а вещественная амплитуда  $\Phi_s$  должна удовлетворять условию нормировки:

$$\frac{1}{a} \int_{-\infty}^{\infty} \Phi_s^2(\rho) \partial \rho = N_0$$

При условии малого затухания, когда флуктуации также малы, ими можно пренебречь и уравнение для фононных мод принимает следующий вид:

$$\left[\Xi_s + \hbar a^2 I_s \frac{\partial^2}{\partial z^2} + Q_s |\Phi_s(\rho)|^2\right] \Phi_s(\rho) = 0, \qquad (3)$$

где - спектральный параметр, связанный с энергией фонона соотношением  $\hbar\omega_s=\Xi_s+E_s+\hbar q^2a^2I_s$ 

Это уравнение, представляет собой нелинейное уравнение Шредингера (НУШ) и имеет решение в виде уединенной волны (солитона):

$$\Phi(\rho) = \left\{ \frac{a\Theta_0 N_0}{2} \right\}^{1/2} \frac{1}{ch[\Theta_0 (z - z_0 - V_{sol} t)]}$$
(4)

Анализ решений уравнений для фононов в молекулярной структуре, показывает, что они являются уравнениями для параметров порядка, допускающими возможность появления бифуркаций. При этом, система может находиться в различных динамических режимах, которые определяются поведением параметров порядка. Переключение происходит при изменении параметров, приводящих к изменению знака величины управляющего параметра  $\lambda_s$ , определяемого, в том числе, "накачкой" фононов в макромолекулу из резервуара. Динамика макромолекулы определяется как интенсивностью

флуктуаций, так и "переключениями", вызванными воздействием резервуара. Благодаря этому, внутри белковых макромолекул могут возникать устойчивые к тепловым колебаниям пространственно-временные структуры и автолокализованные состояния, что подтверждается и результатами численного моделирования [10]. С возможностью образования "осциллирующих диполей" связывают такие явления в молекулярной биологии, как селективные силы, молекулярное узнавание и каталитическую активность белков-ферментов, а образование солитонов может приводить к переносу ими энергии (информации) и заряженных частиц (электронов) по α-спиральным белкам.

# 4. Взаимодействие электрона, перемещающегося вдоль цепочки водородных связей с колебаниями плотности заряда в электролите.

Наличие большого ангармонизма, наблюдаемого в некоторых одномерных молекулярных системах, может приводить, как было показано выше, к появлению возбуждений типа солитонов. Такие возбуждения могут возникать при значительном смещении конечных молекул цепочки из равновесных положений (сжатии). Образовавшийся при этом акустический солитон представляет собой перемещающееся вдоль молекулярной цепочки локальные смещения молекул из положений равновесия. Для избыточного электрона, периодическую одномерную решетку попавшего такую молекул, взаимодействующий с электроном, наличие акустического солитона проявится в виде дополнительной энергии электрона (деформационного потенциала). Это обстоятельство может привести к захвату электрона акустическим солитоном и перемещению вместе с ним в дальнейшем. Возможность такого захвата без учета тепловых колебаний обсуждалась рядом авторов [8, 10] и исследовались аналитически на континуальных моделях цепочек с различным видом ангармонизма [8].

Потенциальная энергия взаимодействия электрона в точке  $\vec{R}$  с полем, создаваемым при относительном смещении зарядов в электролите, определяется выражением:

$$H_{\text{int}} = -e\varphi(\vec{R}, t) = -\frac{i4\pi z e^2}{V^{1/2}} \sum_{k} \left(\frac{\hbar V_0}{2M_i \omega_k}\right)^{1/2} \frac{1}{|k|} (p_k + p_{-k}^+) \exp(i\vec{k}\vec{R}). \tag{5}$$

Вероятность перехода к моменту t из состояния / i > , когда в системе имеется один квант возбуждения оптической моды и электросолитон, движущийся со скоростью V в цепочке, в состояние  $< f \mid$  с делокализованным (зонным) электроном и некоторым числом фононов в цепочке, определяется соотношением:

$$Q_q = -\frac{1}{\hbar^2} \sum_{ph} \left| \int_{-\infty}^t d\tau < f \mid H_{\text{int}} e^{i\delta} \mid i > \right|^2, \tag{6}$$

где  $\delta$  - очень малая положительная величина, обеспечивающая адиабатическое включение взаимодействия в  $t=-\infty$ . Найденная с помощью ( 6 ) вероятность поглощения в единицу времени одного кванта возбуждения электролита с волновым вектором  $\vec{k}$  и последующего перехода электросолитона в делокализованное состояние имеет вид:

$$\frac{dQ_{k}}{dt} = \frac{2\pi^{7/2}Z^{2}e^{4}v_{0}a^{2}\cos^{2}\theta}{m^{*}\omega_{k}\upsilon\hbar DN\mu} * 
* \frac{\sec h^{2}\{\frac{\pi a^{2}}{2\mu}(k\cos\theta - q)\}}{\mu^{2} + q^{2}a^{2}} * \exp\left\{-\left[\frac{\Delta(q, k, \theta)}{2\hbar D}\right]^{2}\right\}, \tag{7}$$

где  $\theta$  - угол между  $\vec{k}$  и направлением перемещения электросолитона, а

$$D^{2} \cong 1,185 \frac{9}{2} \left(\frac{\mu}{\pi a}\right)^{3} \hbar V_{ac} \left(1 - \frac{v^{2}}{V_{ac}^{2}}\right). \tag{8}$$

Соотношение (8) справедливо только в случае сильной связи избыточного электрона с деформацией цепочки [8, 10] и малых электросолита. Из (8) видно, что функция, определяющая вероятность распада давыдовского электросолитона на свободный электрон и цепочечные фононы при взаимодействии с колебаниями зарядов в электролите, имеет гауссову форму с резонансной частотой  $\omega_q$ , которая может быть найдена из уравнения:

$$\Delta(q,k,\theta) = \frac{\hbar^2}{2m^*} \left( q^2 + \frac{\mu^2}{3a^2} \right) - \hbar(\omega_k - k\upsilon\cos\theta) = 0$$
(9)

и шириной  $D^2$ , определяемой соотношением (8). Из (9) следует, что

$$\hbar\omega_q = \frac{\hbar}{2m^*} \left( q^2 + \frac{\mu^2}{3a^2} \right) + \hbar k \cos\theta. \tag{10}$$

Анализ соотношения (9) дает следующее условие для наиболее вероятного поглощения кванта оптического возбуждения электросолитоном с последующим его распадом:

$$q \approx k \cos \theta$$
, (11)

так как

$$\frac{dQ_k}{dt} \sim \sec h^2 \left\{ \frac{\pi a^2}{2\mu} (k \cos \theta - q) \right\}$$
 (12)

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о наличии влияния на процессы транспорта зарядов в белковых молекулах колебаний плотности заряда в среде, окружающей транспортные белки. По – видимому, возможен и обратный процесс возбуждения таких колебаний при образовании автолокализованного состояния (электросолитона), сопровождающимся выделением энергии (16.7).

#### 5. Заключение

Результаты проведенного теоретического исследования динамических свойств альфа-спирального белка, взаимодействующего с окружением, показывают, что неустойчивость, вызываемая изменением внешних параметров - свойств окружающей среды, может приводить к образованию новых макроскопических пространственно-временных структур системы; совместное действие случайных и детерминированных сил - к переключению системы из исходных состояний в новые, характеризующиеся кооперативным поведением отдельных подсистем макромолекулы. В свою очередь характер биологических функций, выполняемых белком, определяется динамическим состоянием (режимом) макромолекулы. Одним из условий такой самоорганизации является наличие нескольких подсистем в белке — регулярных цепочек водородородных связей и боковой цепи. Благодаря этому внутри белковых макромолекул могут возникать устойчивые к тепловым колебаниям пространственно-временные структуры, в том числе и автолокализованные состояния, что подтверждается и результатами численного моделирования [13].

#### References

- 1. Frohlich H. The Biological Effects of Microwaves and Related Questions//Advannces in electronics and electron physics. -1981.- V. 53.- P. 85.
- 2. Fröhlich, H. Bose condensation of strongly excited longitudinal electric modes.// *Phys. Lett. A* 1968, *26*, 402–403.
- 3. Fröhlich, H. Long-range coherence and energy storage in biological systems. *4nt. J. Quantum Chem.* 1968, 2, 641–649.
- 4. Fröhlich, H. Quantum mechanical concepts in biology. In *Theoretical Physics and Biology*// Proceedings of the 1st International Conference on Theoretical Physics

- and Biology- Versailles, France.-26–30 June 196- Marois, M., Ed.; North Holland: Amsterdam, the Netherlands.- 1969 pp. 13–22.
- 5. Fröhlich, H. Collective behaviour of non-linearly coupled oscillating fields (with applications to biological systems)// *J. Collect. Phenom.* 1973- *1* 101–109.
- 6. Fröhlich, H. The biological effects of microwaves and related questions// *Adv. Electron. Electron Phys.* 1980.- *53*.- 85–152.
- 7. Fröhlich, H. Coherent electric vibrations in biological systems and cancer problem// *IEEE Trans. MTT* -1978,- 26.- 613–617.
- 8. Давыдов А.С. Солитоны в молекулярных системах// Киев: Наукова Думка 1984. 288 с.
- 9. Takeno S. Vibron Solitons in One-Dimensional Molecular Crystals // Prog.Teor.Phys. 1984. V. 71. N.2.- P.395
- 10. Lupichev L. N., Savin A.V., Kadantsev V. N. Synergetics of Molecular Systems.- Springer International Publishing Switzerland, 2015, VIII, 332 p. 135 illus.
- 11. Warburg, O.; Posener, K.; Negelein, E. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem. Z.*1924, *152*, 309–344.
  - 12. Warburg, O. On the Origin of Cancer Cells. Science 1956, 123, 309-314.
- 13. Fried, S.D.; Bagchi, S.; Boxer, S.G. Extreme electric fields power catalysis in the active site of ketosteroid isomerase. *Science* 2014, *346*, 1510–1514.
  - 14. Hildebrandt, P. More than fine tuning. Science 2014, 346, 1456–1457.
- 15. Del Giudice, E.; Tedeschi, A. Water and Autocatalysis in Living Matter. *Electromagn. Biol. Med*.2009, 28, 46–52.
- 16. Del Giudice, E.; Elia, V.; Tedeschi, A. The Role of Water in the Living Organisms. *Neural Netw*.

World 2009, 19, 355–360.

- 17. Zheng, J.; Pollack, G.H. Long-range forces extending from polymer-gel surfaces. *Phys. Rev. E* 2003, *68*, 031408, doi:10.1103/PhysRevE.68.031408.
- 18. Amos, L.A. Structure of Microtubules. In *Microtubules*; Roberts, K., Hyams, J.S., Eds.; Academic Press: London, UK; New York, NY, USA, 1979; pp. 1–64.
- 19. Stebbings, H.; Hunt, C. The nature of the clear zone around microtubules. *Cell Tissue Res.* 1982, 227, 609–617.
- 20. Zheng, J.; Chin, W.; Khijniak, E.; Khijniak, E., Jr; Pollack, G.H. Surfaces and interfacial water: Evidence that hydrophilic surfaces have long–range impact. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2006, *127*,
- 21. Pollack, G.; Cameron, I.; Wheatley, D. *Water and the Cell*; Springer: Dodrecht, The Netherlands, 2006.

UDC 579.6

# Kameneva M.A. Cholera epidemic research in India by Felix D'Herelle

To the 100 anniversary of discovering the bacteriophage by Felix D'Herelle

Исследование Д'Эреллем эпидемии холеры в Индии К 100-летию открытия бактериофага Д'Эреллем

> Kameneva Margarita Alexeevna Ph.D., Perm, Kamsv@mail.ru Каменева Маргарита Алексеевна кандидат биологических наук, г. Пермь

**Abstract:** On the base of D'Herelle memoirs and his publications the description of a research to cholera epidemic in India in 1927 is given by D'Herelle and his Indian colleagues. It is shown that natural recovery at cholera as well as at other infectious diseases, it is caused by emergence of a bacteriophage, active to this activator. Applying a medical bacteriophage it is possible to operate not only a course of disease, but also epidemic course in general, even reduced its period from 26-28 days to 48 hours.

Keywords: cholera, bacteriophage, epidemic, recovery, phagetherapy

Аннотация: На основании воспоминаний Д'Эрелля и его публикаций дано описание исследования Д'Эреллем и его индийскими коллегами эпидемии холеры в Индии в 1927 г. Показано, что естественное выздоровление при холере, так же как и при других инфекционных заболеваниях, вызвано появлением бактериофага, активного к данному возбудителю. Применяя лечебный бактериофаг можно управлять не только течением болезни, но и ходом эпидемии в целом, сократив ее срок с 26-28 дней до 48 часов.

Ключевые слова: холера, бактериофаг, эпидемия, выздоровление, фаготерапия.

В 1927 г. Д'Эрелль, являясь в то время директором международного санитарного комитета в Египте, взял неоплачиваемый отпуск на год и отправился в Индию, чтобы исследовать холеру непосредственно в эпидемиологических очагах и оценить возможность использования бактериофага для профилактики и лечения холеры.

С момента первой публикации Д'Эрелля о бактериофаге, как разрушителе бактерий (10 сентября 1917 г. в трудах института Пастера в Париже), прошло почти 10 лет. Несмотря на полное непонимание

окружающими явления бактериофагии, Д'Эрелль продолжал настойчиво и целенаправленно работать. Он вспоминает: "В течение нескольких лет на меня смотрели одни – как на фантазера, другие – как на шутника... Мои коллеги по институту Пастера, которым я показывал культуры со стерильными пятнами и бульоны, где бактерии растворились, принимали это за редкое исключение или как какой-то фокус... В течение нескольких лет я был единственным, кто продолжал изучать это явление... и когда в 1921 году, наконец, признали, что все то, что я обнаружил, истинно, что все опыты, которые я описал, легко поддаются проверке, у меня было время, чтобы обнаружить все особенности явления..." [1].

В своей первой монографии (1921 г.) Д'Эрелль не только определил бактериофаг, как вирус бактерий, описал его свойства, способы выделения, повышения вирулентности, условия возникновения у бактерий резистентности к бактериофагу, но и на примере кишечных заболеваний человека, птичьего тифа куриц, геморрагической лихорадки буйволов определил ведущую роль бактериофага в выздоровлении [2], по его словам "дал теоретическое обоснование процессу выздоровления, вызванному бактериофагом" [3].

"Начиная с 1921 г., - вспоминает Д'Эрелль, - я мог рекомендовать способ коллективной профилактики от холеры и брюшного тифа путем распространения бактериофагов с повышенной вирулентностью по отношению к микробам, возбудителям этих болезней. Но, ни один экспериментатор не счел нужным проверить этот метод" [3].

Основной принцип, которого всегда придерживался Д'Эрелль — "изучать естественную болезнь в ее естественной среде".

Д'Эрелль прибыл в Индию в начале марта 1927 года и провел там одиннадцать месяцев. В Бомбее его встретил его друг Морисон, а также Малон, офицер индийской медицинской службы и индийский врач Лахири,

которые были назначены правительством Индии для оказания помощи в работе.

Сначала Д'Эрелль планировал сам изучить госпитализированных холерных больных, а затем больных, проживающих в деревнях в районах эпидемии. Изучить, по его словам, "в чем собственно состоит феномен выздоровления", после чего "исследовать коллективную болезнь или эпидемию... найти причину вспышки эпидемии и, главным образом, ее прекращения, изучить условия естественного спада эпидемии и ее полного прекращения".

Д'Эрелль планировал осуществить свои исследования в течение пяти месяцев, наблюдая за развитием холеры в течение одного сезона. "Если бы эта болезнь была первой, за изучение которой я принялся, - вспоминает Д'Эрелль, - то мне потребовалось бы несколько лет, чтобы все о ней узнать. Но все то, что я уже знал о других болезнях, должно было помочь мне гораздо скорее разобраться в этой проблеме и научиться ею управлять".

На вопрос: "Где холера?", ему ответили, что каждый год наблюдается рост числа заболевших в Бенгалии, а в одной Калькутте столько заболевших, сколько не найти в больницах нескольких других городов. Именно отсюда Д'Эрелль и начал свои исследования. В Калькутте три больницы принимали больных холерой: 1) европейский госпиталь, где лечили европейцев и богатых индусов, практически у каждого больного отдельная палата, 2) госпиталь института тропической медицины, где больные размещались в общих палатах, но просторных и с постоянной уборкой, 3) и, наконец, госпиталь Кемпбелл, куда свозили всех бедняков, нищих, пари, большей частью в состоянии полного физического истощения. Многие были подобраны умирающими в общественных местах и на улице. Дизентерийные больные, попавшие в эту палату по ошибке входного контроля, заражались

холерой за 12 часов. Помещения для холерных больных было переполнено настолько, что трудно было проходить по палате, расстояние между кроватями было не более 30 см. Именно этот госпиталь Д'Эрелль выбрал для своих исследований, по его словам, "ведь это было тем местом, где условия, в которых оказались больные, приближались более всего к тем, в каких они жили в своих нормальных условиях".

По данным статистики за 1926 г. процент смертности от холеры в европейской больнице — 86%, в госпитале тропической медицины — 42%, в госпитале Кэмпбелл — 27%. В среднем по Бенгалии смертность от холеры составляла 50%. По словам Д'Эрелля, "холера наиболее парадоксальна из всех болезней". Первый парадокс: при прохождении через организм человека ее патогенность не возрастает, а снижается. Он приводит такие данные: при первых 100 случаях смертность 79%, 100 следующих случаев — 66%, следующие 100 случаев — 50% и еще 100 случаев — 40%.

Второй парадокс. В XIX веке были многочисленные эпидемии холеры в Европе, много раз она свирепствовала в Париже, но Версаль, находящийся в 15 км от Парижа (вниз по течению Сены) оставался всегда свободным от холеры, хотя воду для питья и там, и там брали из Сены. Мечников И.И. был сильно заинтересован поисками объяснения такого факта. В Парижскую эпидемию 1892 г. он отметил частоту изолирования из питьевой воды Версаля атипичных вибрионов, и считал, что они происходят из воды кропильницы церкви Версаля, и именно эти атипичные вибрионы обеспечивают устойчивость населения против холеры.

Теория, рассматривающая воду рек как главный источник загрязнения, существующая с давних пор, по словам Д'Эрелля, это "эпидемиологическая догма", опровержением которой являлись уже исследования Ханкина (1896 г.), в которых он указал на бактерицидные свойства некоторых рек Индии и

указал, что эпидемия никогда не распространяется вниз по течению, но большей частью вверх по течению. Именно с описания опытов Ханкина Д'Эрелль начал свою первую монографию и отметил "что бактерицидная сила воды должна быть приписана действию бактериофага и это легко могло быть проверено на месте работающими в Индии бактериологами" [2].

Д'Эрелль приводит занимательную историю, когда санитарные власти заставили рыть колодцы по пути следования паломников в Бенарес, чтобы они не пили воду из Ганги во избежание заражения холерой. Результат не заставил себя ждать. Жестокая вспышка холеры "взорвалась" среди паломников и распространилась на регионы, которые они посещали. Причина стала столь очевидна, что пришлось срочно зарыть все колодцы. Положение нормализовалось и хотя эпидемия продолжалась, но уже так, как до рытья колодцев.

И еще один парадокс. Все эпидемиологи первой половины XIX века, когда частые эпидемии холеры свирепствовали по всей Европе, соглашались, что холера никак не могла быть заразной болезнью. Врачи и санитары, обслуживающие холерных больных, сами были не подвержены болезни. И в Индии, в архивах госпиталя Кэмпбелла Д'Эреллю дали выписку, что никто из многочисленных санитаров, ухаживающих за холерными больными, никогда сам не заболевал. В то же время в истории человечества не было ни одного инфекционного заболевания, которое распростанялось бы с такой же быстротой, как холера. Как это согласовать с утверждением, что холера не может быть заразной болезнью?

И в итоге, холера была признана наиболее удивительной из всех болезней. Иммунитет тех, кто обслуживает холерных больных или постоянно соприкасается с ними, не легенда, этому есть объяснение. Нужно некоторое

время, чтобы они "заразились" бактериофагом от выздоравливающих. Однако вначале и они могут заболеть, что случилось с самим Д'Эреллем.

"В третью ночь моего пребывания в Калькутте, к десяти часам я ощутил резкие кишечные боли, со слабостью и обильным потом, а между полночью и двумя часами ночи у меня начался понос". Еще в 10 часов, почувствовав первые боли, он подумал, что это холера и принял 5 мл бактериофага противохолерного, который он выделил, еще находясь во Вьетнаме, и хранил в ампулах. К двум часам ночи боли исчезли, а к восьми часам утра все симптомы болезни прошли. Анализ пробы из первого поноса показал, что это действительно была холера, были изолированы типичные вибрионы: "Таким образом, я был первым, кто использовал для себя лечение бактериофагом" — заключает Д'Эрелль [1].

Холера – специфическая болезнь, свойственная только человеку. Холера известна своим единообразием, поэтому она идеальная болезнь для исследования. Д'Эрелль отмечает, что есть такие болезни, которые у каждого протекают индивидуально и можно говорить, что сколько больных, столько и болезней, "это справедливо для других болезней, но не для холеры". "Ни при какой болезни, которые я наблюдал ранее, - пишет Д'Эрелль, – отношение между поведением бактериофага и состоянием больного не были так четко выражены, как при холере" [3].

Д'Эрелль описывает любопытный случай. Индус, возраст 30 лет, 2 мая был подобран полицией, лежащим на тротуаре без сознания с явными признаками холеры в ее наиболее серьезной форме. Его привезли в госпиталь Кемпбелла. Утром 3 мая его состояние не изменилось, был взят образец кала на анализ. Просматривая результаты анализа через сутки, Д'Эрелль констатировал: "наличие вибриона холеры, почти чистая культура, и отсутствие бактериофага, активного для этих вибрионов". Заинтригованный

Д'Эрелль поспешил к больному. "Больной, агонизирующий накануне, сидит на постели, все симптомы болезни исчезли. Во втором анализе, сделанном к 6 часам вечера 3 мая, отмечается полное отсутствие вибриона и появление бактериофага, которого не было в первом анализе". На следующее утро этот больной сбежал из больницы. Бактериофаг, выделенный от этого больного, был наиболее активным (из множества бактериофагов, выделенных в Индии) и его можно было сравнить лишь с бактериофагом, выделенным в Пенджабе от женщины в возрасте 70 лет, у которой также было отмечено спонтанное выздоровление после молниеносной атаки холеры.

Объему проведенных исследований можно только поражаться. Помощник Д'Эрелля Малон проанализировал более трех тысяч образцов патологических продуктов (понос, рвота) от больных холерой и каждый нужно было профильтровать через свечи Шамберлена. Им выделено 252 штамма вибриона и 182 расы бактериофага.

Свои исследования в Калькутте Д'Эрелль начал так же, как он уже проводил их при других инфекционных заболеваниях [2], а именно, с наблюдения за естественным ходом болезни. Было изучено 23 больных, из них семь скончались. В 16 случаях симптомы улучшались в тот момент, когда лабораторные анализы выявляли в кале бактериофаг. В пяти случаях (из этих 16) вирулентность бактериофага была сразу выявлена с первого анализа в течение первых 12 часов болезни. Все больные внезапно вылечились и были абсолютно здоровы через 48 часов после первых симптомов заболевания. У четырех скончавшихся, бактериофаг остался инертным к вибриону, и они скончались менее чем за 48 часов от первых симптомов. У трех других бактериофаг, приобретя очень слабую активность, недостаточную, чтобы вызвать гибель вибрионов холеры, затем совсем исчез и после слабого

улучшения, симптомы снова ухудшились, и смерть наступила через 12 часов после исчезновения бактериофага [3].

Затем были проведены наблюдения за 32 выздоравливающими пациентами. В 16 случаях это было спонтанное выздоровление, в 16 других случаях выздоровление было спровоцировано бактериофагом, который давали по 2 мл per os, причем при очень серьезных формах холеры, всегда смертельных в естественных условиях. Все выздоравливали. Изучение динамики хода выздоровления показало, что и в той и в другой группе процесс выздоровления был идентичен: у всех в кишечнике развивался бактериофаг, и вибрионы исчезали из кала. Однако, впоследствии выздоравливающие разделились на две ясно отличные друг от друга категории. Примерно в половине случаев, включая и те, где бактериофаг появлялся спонтанно (І группа), холерный бактериофаг исчезал из кала после двух или трех дней. Состояние кишечника нормализовалось и сохранялось в течение всего срока наблюдения (до выхода из больницы). В другой группе случаев, после освобождения кишечника от вибрионов на третий день они снова появились, но на состояние выздоравливающего это не повлияло. Вибрионы были нетипичные. Их свойства были глубоко изменены. Вибрионы, оказавшие сопротивление бактериофагу, стали его носителями, они вступили в симбиоз с бактериофагом.

вибрионы, Д'Эрелль отмечает, что хронические носители бактериофага, можно получить экспериментально в пробирках и они ничем вибрионов, отличаются изолированных не OT ИЗ кишечника выздоравливающих, - это явление общее в обоих случаях. Эти культуры, по словам Д'Эрелля "выделяют частицы свободного бактериофага. Срок присутствия таких вибрионов в кишечнике выздоравливающего нескольких дней до нескольких недель, но бывают случаи и более десяти

лет". Случаи присутствия нетипичных вибрионов у выздоравливающих, как пишет Д'Эрелль, были известны уже давно, но их игнорировали и считали "что, нетипичные вибрионы могут вызвать холеру, несмотря на то, что все факты наблюдений доказывали противоположное".

В 1913 г. в Румынии все лица, не бывшие больными, но находящиеся в контакте с заболевшими, у которых было установлено бациллоносительство, были помещены в изолированный лагерь. Таких оказалось 10,000 человек. Среди них не было ни одного случая холеры. Носители нетипичных вибрионов не только не подвержены холере, но они рассеивают выздоровление в воздухе. "Если больной является распространителем болезни, то любой выздоравливающий становится центром выздоровления" – к этому выводу Д'Эрелль пришел ранее, изучая птичий тиф, барбону, чуму.

Исследования, запланированные в Калькутте, закончились в начале июля и Д'Эрелль направился в Пенджаб. Все опыты проводились в радиусе 50 км вокруг Лахора в деревнях с населением от тысячи до трех тысяч человек. Д'Эрелль пишет, что он начал с того, что проверил результаты исследований, выполненные в Калькутте. Под наблюдение было взято 10 человек. Образцы кала брали ежедневно. Пять человек скончалось менее чем за 48 часов от начала появления симптомов болезни, у них отсутствовал бактериофаг, активный к вибрионам холеры. У других пяти выживших диаграммы течения болезни совпадали с результатами исследований в госпитале Калькутты. Таким образом, как в больницах, так и в естественных условиях "течение болезни и ее исход зависят от поведения бактериофага".

Отвечая на вопрос, откуда берется бактериофаг, Д'Эрелль указывает на следующие источники [3]. Прежде всего, бактериофаг есть в кишечнике каждого человека, и появляется он вместе с кишечной палочкой в первые дни его жизни. Этот бактериофаг может адаптироваться к новому хозяину и

обеспечить естественное выздоровление. Бактериофагом можно "заразиться" от выздоравливающего и тем спастись от болезни. И, наконец, третий вариант, "когда патогенный микроб является вирулентным мутантом, носителем бактериофага". Этот бактериофаг обычно не производит никакого разрушительного действия на бактерию и может быть обнаружен лишь путем испытания на "детекторе". "Но иногда, - пишет Д'Эрелль далее, - под влиянием причин еще не выясненных, бактериофаг может резко повысить вирулентность по отношению к бактерии-фагоносителю, и вызвать взрыв бактериофагии". процесса Эту концепцию эндогенного активного происхождения фага Д'Эрелль не развивал, возможно потому, что не знал, чем вызвано такое пробуждение фага, а он всегда аппелировал лишь к фактам, которые мог экспериментально подтвердить. Так было и с открытием бактериофага, когда впервые увидев явление лизиса коккобацилл в 1911 году, он опубликовал данные о бактериофагии лишь в 1917 г., когда смог воспроизводить это явление на дизентерийных культурах.

В Пенджабе были проведены широкомасштабные исследования терапевтического и профилактического действия бактериофага, а также его влияние на ход эпидемии. Был приготовлен терапевтический бактериофаг из смеси пяти рас наиболее активных противохолерных бактериофагов. Д'Эрелль считал целесообразным включить в этот препарат смесь бактериофагов, активных против дизентерийных микробов, поскольку дизентерия часто сопутствует холере.

Чтобы исключить подозрения Д'Эрелль решил, что исследования должны проводиться без вмешательства с его стороны, его помощниками Малоном и Лахири и врачами службы гигиены. Бактериофаг в ампулах с инструкциями по применению развозили по деревням.

Было приготовлено более двух миллионов разовых доз бактериофага в запаянных ампулах по 2 мл. Больным давали по 2 мл бактериофага per os, разведенного в 20 мл воды. Лечили с согласия родственников, а они, как правило, допускали только к безнадежным больным. Контрольная группа состояла из жителей этой же местности, лечившихся традиционными методами. Смертность от холеры в контрольной группе — 62,9%, в опытной — 8,1%.

Как отмечает Д'Эрелль, прием бактериофага тем эффективней, чем раньше он начат: 26 человек приняли бактериофаг в течение первых шести часов болезни – все выжили, из 41 человека, принявших бактериофаг между 6 и 26 часами после первых симптомов болезни, 5 человек скончалось (10,2%), в 7 случаях, когда бактериофаг принят более чем через сутки от начала болезни был 1 смертельный случай (14,3%). Длительность эпидемии холеры, как правило, составляла 26-28 дней. При использовании бактериофага — 48 часов. В тех деревнях, где проводилось лечение бактериофагом, бактериофаг вливали и в колодцы по 50 мл.

Обследование зараженных деревень показало, что начало эпидемии характеризуется самой высокой смертностью. Во внешней среде (колодцы, обнаружить лишь вибрионы, мухи), онжом типичные холерные агглютинирующиеся специфической сывороткой в высоких титрах. В наивысшей точке подъема эпидемии в некоторых колодцах и на лапках отдельных мух выделяли помимо типичных холерных вибрионов, вибрионымутанты (фагоносители) и расы бактериофагов, обладающих высокой вирулентностью лишь к типичным холерным вибрионам. К концу эпидемии не было никакой возможности обнаружить типичные холерные вибрионы, но повсюду с чрезвычайной легкостью обнаруживались вибрионы-мутанты и бактериофаги. Наблюдаемая позволяет динамика эпидемии холеры

объяснить самозатухание эпидемии, которое происходит в течение 26-28 дней, даже если никакие меры борьбы с ней не применялись. Естественный процесс затухания эпидемии обязан бактериофагу. Д'Эрелль пишет: "Начиная от первого выздоравливающего и продолжая следующими, вирулентные по отношению к патогенным вибрионам бактериофаги обсеменяют среду с помощью тех же самых способов и теми же путями, какими распространялись в начале эпидемии патогенные вибрионы".

Изучение динамики развития холеры показало, что если за 48 часов в кишечнике не появится бактериофаг, вирулентный к вибриону холеры, человек умирает. В естественных условиях наличие в кишечнике бактериофага, хотя бы к кишечной палочке, приводит к тому, что активность его возрастает сначала к кишечной палочке, а затем и к холерному вибриону. Эволюция болезни, ее исход, смерть, выздоровление, переход в хроническую форму зависит от действия и противодействия, возникающих между тремя факторами: бактерия, бактериофаг и защитные силы организма [3].

При использовании бактериофага уже через 48 часов не наблюдалось новых случаев заболевания. Наблюдения показали, что в деревнях Пенджаба начало эпидемии холеры было связано с прибытием зараженного человека, затем заражение шло через воду колодцев, пищу и мух. Но, где же тот источник, откуда берет начало холера, ее эндемический очаг? Ведь, начиная с 1817 года, все пандемии холеры начинались в Индии. В условиях Индии патогенные или атипичные вибрионы живут в колодцах не более шести дней. Колодцы остаются зараженными В течение месяцев нетипичными вибрионами, если происходит их повторное заражение. Следовательно, проблема эндемичности холеры не связана с сохранением вибрионов в воде [1].

В регионах, эндемичных по холере, по мнению Д'Эрелля, существуют условия, которые позволяют вибрионам атипичным (носителям бактериофага) вылечиться (освободиться от бактериофага) и снова стать типичными, патогенными вибрионами для человека. "Чтобы решить проблему эндемичности холеры, надо было бы, следовательно, определить это условие", - пишет Д'Эрелль и далее выдвигает свою гипотезу, что "условие эндемичности" должно находиться в водяном животном в этих регионах. Этим животными могли бы быть рыбы, моллюски, ракообразные или амебы, паразитирующие в кишечнике рыб или ракообразных. "С поиска такой амебы я бы начал изучение" – заключает Д'Эрелль.

В начале сентября эпидемия в Пенджабе погасла. Результаты исследования холеры в Индии были изложены в совместной работе Д'Эрелля с его индийскими коллегами [4], в его последней монографии [3]. В своих воспоминаниях он уделил им целую главу [1]. Именно изучение холеры в Индии, где Д'Эрелль наблюдал появление вибрионов фагоносителей in vivo (и все они были авирулентными), подтолкнуло его к новым исследованиям: изучению симбиоза бактерии с бактериофагами, которые он проводил в течение 1929-1933 гг. в Йельском университете США [3].

Из всех проблем современной микробиологии изучение связи бактериябактериофаг, безусловно, является ключевой. Д'Эрелль пишет: "В природе бактерии ежеминутно сталкиваются с новыми расами бактериофагов и множественный симбиоз чрезвычайно частое явление. Бактерии становятся носителями разных фагов, причем каждый новый бактериофаг, наслаивающийся на предшествующий симбиоз, вызывает образование новых вариантов".

Д'Эрелля "удивляло не то, что существуют штаммы носители бактериофага, а то, что не все бактерии являются его носителями". Сравнивая

вирулентность бактериофага с вирулентностью патогенных бактерий, Д'Эрелль отмечает, что по природе своей они аналогичны. Отсюда можно сделать вывод: только те микробы являются патогенными, которые объединяются с бактериофагом, что и подтвердил открытый Фриманом (1951) г.) феномен токсигенной конверсии у возбудителя дифтерии (переход нетоксигенной культуры в токсигенную при лизогенизации определенным фагом и, наоборот, утрата токсигенности при излечении от профага [5]. Этот феномен был неоднократно воспроизведен другими исследователями и не только для дифтерии, но и для возбудителей ботулизма, стафилококка, стрептококка, кишечной палочки, сальмонеллы, а сравнительно недавно (1996 г.) для холеры [6]. И с каждым годом количество патогенных которых микроорганизмов, V обнаружена, такая связь постоянно пополняется. Без признания, как неоспоримого факта, того, что патогенность бактерий связана с бактериофагами и процесс этот затрагивает не только перемещение генов, но и создает динамическое равновесие, реагирующее как на внутренние, так и на внешние факторы, невозможно объяснить многих особенностей, как болезней, так и эпидемий (сезонность, цикличность, спонтанное выздоровление) [7].

Типичные холерные вибрионы, в отличие от апатогенных вибрионов фагоносителей, Д'Эрелль считал "ультрачистыми", т.е. не содержащими бактериофаг. Для обнаружения в бактериях бактериофага Д'Эрелль использовал аспорогенную культуру В.megatherium, обладающую высокой чувствительностью к действию лизинов, выделяемых бактериофагами. И хотя в настоящее время арсенал средств и способов обнаружения профага в микробных клетках расширился, остается признать, что они еще недостаточно эффективны. Именно несовершенство используемого метода привело Д'Эрелля к неправильному заключению, что типичный холерный

вибрион является ультрачистой, свободной от бактериофага культурой. Но те знания, которыми мы располагаем сейчас, раскрывают нам еще один путь естественного выздоровления — это спонтанный лизис патогенного микроба (эндогенный фаг). Спонтанный лизис микробных культур Д'Эрелль уже описывал, но он не знал причин его проявления [3]. Можно предположить, что явление спонтанного выздоровления вызвано именно эндогенным фагом.

Вторую главу своей монографии Д'Эрелль заканчивает словами: "И уже то, что мы знаем о нем (бактериофаге) сегодня, способно повести нас к пересозданию бактериологии, иммунологии, эпидемиологии и терапии". Прошло 80 лет, но что изменилось? Микробиологи ввели бактериофаг отдельным разделом, хотя следовало бы уже признать, что способность микроорганизмов к синтезу биологически активных веществ (токсины, ферменты патогенности, фитотоксины, бактериоцины, антибиотики и другие) обусловлена присутствием в них профага и симбиоз бактерия-бактериофаг следует рассматривать как динамичное равновесие, обуславливающее течение этих процессов.

Иммунологи так и не восприняли "революционную", по словам Д'Эрелля, идею о введении "третьего участника" - бактериофага в инфекционный процесс. Д'Эрелль писал, что на конгрессе в Риме (1933 г.), посвященном памяти Вольты, собравшем крупнейших иммунологов современности, "заслушивание моего доклада вызвало не никаких принципиальных возражений со стороны присутствующих, что позволяет мне вывести заключение, что и эта часть, сегодня кажущаяся слишком смелой, скором времени будет признана как нечто незыблемо установленное". Вниманию присутствующих было представлено то, что по словам Д'Эрелля, "я считаю наиболее существенным, так это вопрос о связи, существующей между действиями бактериофага на микробы и явлением

выздоровления при инфекционных заболеваниях, а также возможности экспериментального воспроизведения процесса естественного выздоровления равно как и процесса естественного прекращения эпидемии" [3].

Эпидемиологи также не придали должного значения влиянию бактериофага на ход эпидемии и высказывание Казарновской С.С. (1933 г.) также правомерно, как и восемьдесят лет назад: "Исследования Д'Эрелля и его сотрудников значения бактериофага как в патогенезе изолированного инфекционного заболевания, так и в отношении понимания закономерностей эпидемий заслуживают, нам думается, большего внимания, чем им уделено до сих пор. Фактически материал этих работ, вне зависимости от его толкования, освещает и указывает пути изучения многих сложных неясных вопросов эпидемиологии" [8].

Фаготерапия вновь возрождается в последние годы в связи с утратой веры в антибиотики, но основная идея Д'Эрелля, что бактериофагия — это естественный процесс выздоровления при инфекционном заболевании, а терапия бактериофагами лишь искусственно вызванное естественное выздоровление, так и не принята.

Благодаря фагам появился новый раздел науки — молекулярная генетика. Но чтобы решить все вышеперечисленные проблемы, генетикам следовало бы вести направленный поиск связи лизогении с синтезом факторов патогенности, также как и других биологически активных веществ для тех микроорганизмов, у которых она пока не изучалась. Хотелось бы, чтобы высказанное Д'Эреллем в 1911 г. пророческое предположение "что скорее всего настоящий патогенный микроб для саранчи был совсем не коккобацилла, но другой микроб, очень маленький, инфра-видимый вирус, который присоединяется к коккобацилле", получило научное обоснование.

#### References

- 1. Д'Эрелль Ф. Перипетии бактериолога (воспоминания). Париж. 1940. архивы института Пастера.
- 2. Д'Эрелль Ф. Бактериофаг и его роль в иммунитете. 1921. (русский перевод 1925 г.).
- 3. Д'Эрелль Ф. Бактериофаг и феномен выздоровления. Тифлис. 1935. архивы института Пастера.
- 4. Herelle F.D., Malone, Lahiri. Studies on asiatic cholera. Indian Medical Research Memoirs. № 14. Calcutta. 1930. Tacker, Spink & Co. publishers, 161 pages.
  - 5. Адамс М. Бактериофаги. М. Изд-во иностранной литературы. 1961.
- 6. Бактериофаги. Биология и практическое применение. Сборник под ред. Е.Каттер и А.Сулаквелидзе. М.: Научный мир. 2012.
- 7. Каменева М.А., Каменева С.В. От астрологии к космической биологии. Журнал "Дельфис". № 2. 2016. с. 66-72.
  - 8. Казарновская С.С. Бактериофагия. Л. Издание АН СССР. 1932.

### Scientific edition

# International Forum on Chemical, Biological, Agricultural, Pharmacy and Health Sciences

## **Conference Proceedings**

### May 31th 2017

Please address for questions and comments on the publications as well as suggestions for cooperation to e-mail address mail@scipro.ru

Edited according to the authors' original texts



Format 60x84/16. Conventional printed sheets 3,1 Circulation 100 copies The publisher Smashwords, Inc. Address: USA, Los Gatos (CA) 15951 Gatos Blvd., Suite 16 Los Gatos, CA 95032



**Conference Proceedings** 

Scientific public organization Professional Science

