ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК

№ 4 2018
Часть 3

ISSN 2409-529X
Журнал издается с 2014 года

Импакт фактор
РИНЦ – 0,336

Электронная версия журнала: **www.eduherald.ru**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
к.м.н., профессор РАЕ ***Бизенкова Мария Николаевна***

Заместители главного редактора:
к.и.н., профессор РАЕ ***Старчикова Наталия Евгеньевна***
Бизенков Евгений Александрович

Ответственный секретарь
Нефедова Наталья Игоревна

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Акбасова А.Д. (г. Туркестан), Алтайулы С.А. (г. Астана), Андреева А.В. (г. Уфа), Андреева Н.В. (г. Белгород), Бадюков В.Ф. (г. Хабаровск), Белецкая Е.А. (г. Белгород), Берестнева О.Г. (г. Томск), Березина А.В. (г. Екатеринбург), Валиев М.М. (г. Уфа), Виштак Н.М. (г. Балаково), Бубновская О.В. (г. Артем), Выхрыстюк М.С.(г. Тобольск), Голубева Г.Н. (г. Набережные Челны), Гормаков А.Н. (г. Томск), Горностаева Ж.В. (г. Шахты) , Горшунова Н.К. (г. Курск), Горюнова В.В. (г. Пенза), Губина Н.В. (г. Нижнекамск), Долгополова А.Ф. (г. Ставрополь), Доника А.Д. (г. Волгоград), Евстигнеева Н.А. (г. Москва), Егорова Ю.А. (г. Чистополь), Егорычева Е.В. (г. Волжский), Ершова Л.В. (г. Шуя), Зайцева О.С. (г. Тобольск), Заярная И.А. (г. Находка), Киреева Т.В. (г. Нижний Новгород), Кисляков П.А. (г. Москва), Карпов С.М. (г. Ставрополь), Кобзева О.В. (г. Мурманск), Кобозева И.С. (г. Саранск), Коваленко Е.В. (г. Омск) , Кондратьева О.Г. (г. Уфа), Конкиева Н.А. (г. Санкт-Петербург), Косенко С.Т. (г. Санкт-Петербург), Корельская И.Е. (г. Архангельск), Кочева М.А. (г. Нижний Новгород), Кочеткова О.В. (г. Волгоград), Кубалова Л.М. (г. Владикавказ), Лапп Е.А. (г. Волгоград), Кунусова М.С. (г. Астрахань), Кучинская Т.Н. (г. Чита), Лебедева Е.Н. (г. Оренбург), Кубалова Л. М. (г. Владикавказ), Лапп Е.А. (г. Волгоград), Медведев В.П. (г. Таганрог), Минахметова А.З. (г. Елабуга), Михайлова Т.Л. (г. Нижний Новгород), Николаева Л.В. (г. Якутск), Новикова Л.В. (г. Владимир), Омарова П.О. (г. Махачкала), Орлова И.В. (г. Москва), Осин А.К. (г. Шуя), Панов Ю.Т. (г. Владимир), Пелькова С.В. (г. Тюмень), Постникова Л.В.(г. Москва), Преображенский А.П., Ребро И.В. (г. Волжский), Решетников О.М. (г. Москва), Рыбинцева Г. В., Ткалич С.К. (г. Москва), Павлова Е.А. (г. Санкт-Петербург), Парушина Н.В. (г. Орел), Растеряев Н.В. (г. Новочеркасск), Рева Г.В. (г. Владивосток), Рогачев А.Ф. (г. Волгоград), Рыбанов А.А. (г. Волжский), Салаватова С.С. (г. Стерлитамак), Семёнова Г.И. (г. Тобольск), Сенкевич Л.Б. (г. Тюмень), Тарануха Н.А., Тесленко И.В. (г. Екатеринбург), Ткалич С.К. (г. Москва), Федуленкова Т.Н. (г. Владимир), Френкель Е.Э. (г. Вольск), Шалагинова К.С. (г. Тула), Шестак О.И. (г. Владивосток)

МОЛОДЫЕ УЧЕНЫЕ И СТУДЕНТЫ:
Лошадкина А.А. (г. Казань), Горохова Е.Х. (г. Якутск), Негорожина А.В. (г. Ставрополь), Нуржан А.Н. (г. Астана), Гареева Э.И. (г. Уфа), Саврей Д.Ю. (г. Ухта)

18+

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК

Журнал «МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство – **ЭЛ № ФС-77-55504**

Ответственный секретарь редакции – Нефедова Наталья Игоревна
тел. +7 (499) 705-72-30
e-mail: studforum@rae.ru

Почтовый адрес: г. Москва, 105037, а/я 47, Академия Естествознания,
редакция журнала «Международный студенческий научный вестник»

Издательство и редакция: Информационно-технический отдел
Академии Естествознания

Техническая редакция и верстка М.В. Бурнос

Подписано в печать 21.05.2018

Формат 60×90 1/8
Типография ИД «Академия Естествознания»,
Саратов, ул. Мамонтовой, 5
Способ печати – оперативный
Усл. печ. л. 18,875
Тираж 500 экз.
Заказ МСНВ/4-2018

СОДЕРЖАНИЕ

Биологические науки

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ВВЕДЕНИЯ В КУЛЬТУРУ IN VITRO РАСТЕНИИ ВИДА *PAULOWNIA*
Багдат А.А., Ногайбаев А.М. 367

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА
Бердыш Д.С., Мирзоева Р.К. 370

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНЫХ ПОДАВЛЯЮЩИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СОЛЕЙ СВИНЦА НА РОСТ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ РОДА *BACILLUS*
Данжук А.А., Миндолина Ю.В, Сизенцов Я.А. 374

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КУРЕНИЯ И ПАРЕНИЯ У СТУДЕНТОВ ВЫСШЕГО УЧЕБНОГО ЗАВЕДЕНИЯ
Дресвянкина У.М., Лысцова Н.Л. 378

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЫРЕЯ ПОЛЗУЧЕГО В ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
Елевсюзова А.Т., Аралбаева А.Н. 381

ВОПРОСЫ СОХРАНЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОПУЛЯЦИИ ДРОФЫ НА ТЕРРИТОРИИ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ
Железкина А.И., Железкина М.И. 385

ФАКТОР СОЗНАТЕЛЬНОГО РИСКА В СПОРТЕ: ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ
Ларин Н.А. 389

ВЛИЯНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ХЕМОРЕЦЕПТОРНУЮ СИСТЕМУ ВОСПРИЯТИЯ ВКУСА
Росляков Г.Е., Джумашева Р.Т. 392

Секция «Актуальные вопросы биологических исследований», научный руководитель – Букатин М.В.

СОЦИАЛЬНЫЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ
Тонких Л.В., Ларионов Г.В., Репин И.А. 396

Секция «Актуальные вопросы в области биохимических и микробиологических исследований», научный руководитель – Барышева Е.С.

АУТЕНТИЧНОСТЬ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ
Жукова А.В., Суптеля В.С., Воронина И.С., Крохмалюк Ю.В., Барышева Е.С. 400

ОЦЕНКА УРОВНЯ ПАТОГЕННОСТИ ГЕННОМОДИФИЦИРОВАННОГО ШТАММА *SALMONELLA TYPHIMURIUM* В ОТНОШЕНИИ ОРГАНИЗМА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ
Кабанова Л.Р. 403

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ КАТИОНОВ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНУЮ МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА КРЫС
Клименко О.П., Филиппова О.А., Сербова В.А. 406

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНЫХ ПОДАВЛЯЮЩИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СОЛЕЙ ЦИНКА НА РОСТ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ РОДА *BACILLUS*
Королькова Д.С., Русяева М.Л., Коробова И.В. 411

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНЫХ ПОДАВЛЯЮЩИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СОЛЕЙ КАДМИЯ НА РОСТ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ РОДА *BACILLUS*
Мокина Е.С., Вельш О.А., Морозова Н.В. 415

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТИ МЯСНЫХ ПРОДУКТОВ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ПЕРЕРАБОТКИ
Насыров Х.А., Дроздова Е.А. 419

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНОЙ НОРМОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА КРЫС
Садуллоева Т.И., Суслов В.С., Сагиева А.Б. 422

ОЦЕНКА СОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ КАТИОНОВ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ПРЕДСТАВИТЕЛЯМИ ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА КРЫС
Чичерина В.Р., Гезольдова А.М., Аслаева А.З. 426

Секция «Биологические ресурсы», научный руководитель – Леонтьев Д.Ф.

УЧЕТ БЕЛКИ (SCIURUS VULGARIS L., 1758) И РЯБЧИКА (*BONASA BONASIA* L., 1758) В ОХОТНИЧЬИХ УГОДЬЯХ УЧЕБНОЙ БАЗЫ «МОЛЬТЫ» УЧЕБНО-ОПЫТНОГО ОХОТНИЧЬЕГО ХОЗЯЙСТВА «ГОЛОУСТНОЕ» СПОСОБОМ ЧАСТИЧНОГО ОТСТРЕЛА (ЮЖНОЕ ПРЕДБАЙКАЛЬЕ)
Енин Э.В., Швырев А.Д. 430

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОМЫСЛА СОБОЛЯ (MARTES ZIBELLINA L., 1758) В УГОДЬЯХ УЧЕБНОЙ БАЗЫ «МОЛЬТЫ» УЧЕБНО-ОПЫТНОГО ОХОТНИЧЬЕГО ХОЗЯЙСТВА «ГОЛОУСТНОЕ» ДЛЯ УЧЕТА ЧИСЛЕННОСТИ (ЮЖНОЕ ПРЕДБАЙКАЛЬЕ)
Леонтьев Д.Ф., Билгутей Б.Н. 433

Секция «Биохимические аспекты диагностики и лечения онкологических заболеваний», научный руководитель – Князева О.А.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ В ТЕРАПИИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ
Ахтямов А.Э. 436

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ В ТЕРАПИИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ
Бахтиярова К.И., Загртдинова А.Г., Загитов Р.Р., Сагиров Т.Т. 440

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ИОНОВ ЦИНКА
Биканасов С.И., Сафиуллина И.Р., Газдалиева Л.М. 443

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЛИПАЗЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Габитова А.А., Абдуллина Д.А., Дэкслер Э.Е., Янгиров Р.Р., Саптарова Л.М. 446

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Гареев Д.А., Александрова Д.А., Талипова Х.М., Халилова Ю.И., Шарифьянова Э.А. 448

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ГЛЮКОНАТА КОБАЛЬТА (II) КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ
Гареева А.И., Киреева Е.А., Князева О.А. 452

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИОНОВ 3D-МЕТАЛЛОВ НА ДИФФЕРЕНЦИАЦИЮ РАКОВЫХ КЛЕТОК И ИММУНИТЕТ
Гизатуллин М.К., Саптарова Л.М., Князева О.А. 456

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ
Загретдинова Д.Р., Газдалиева Л.М. 459

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Ижбулдина Э.В. 462

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Ильтинбаева Х.И., Курманова С.А. 465

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЕ, ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ 3D-МЕТАЛЛОВ
Князева О.А., Абдуллина А.Д., Султанов Р.А., Абдуллин Д.Д. 468

ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
Никитина О.Г., Валиахметова А.Р., Газдалиева Л.М. 471

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ИОНОВ ЖЕЛЕЗА (II) И ГЕМОГЛОБИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Нугуманова А.Ф., Сулейманова А.А., Маршинская А.А., Саптарова Л.М. 475

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ГЛЮКОНАТА МАРГАНЦА КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ
Овсюк Д.Н., Уразаева С.И., Чумак В.А., Князева О.А. 478

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА
Петрова С.А., Газдалиева Л.М 481

МЕХАНИЗМЫ АНТИКАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ИОНОВ МЕДИ
Сабирова Г.И., Закирова Э.Р., Князева О.А. 485

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ
Самохвалова В.Р. *488*

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ГРУППЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА – ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Саптаров Ю.Н. Когина Э.Н., Яхина Л.В., Саптарова Л.М. *492*

ОНКОМАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАКЕ ЯИЧНИКОВ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ
Хазиева А.И., Шайхлисламова А.Б., Газдалиева Л.М. *495*

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Халикова Р.А., Шафикова М.Р., Нуркатова Н.Е. *499*

ИЗМЕНЕНИЯ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
Хамидуллина Г.Р., Хамидуллина А.Р. *502*

Секция «Клиническая ветеринарная гематология и гемостазиология», научный руководитель – Ермолаев В.А.

ГЕМОФИЛИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ
Глухова В.А., Ермолаев В.А. *506*

CONTENTS

Biological sciences

OPTIMIZATION OF CONDITIONS FOR INTRODUCTION IN CULTURE IN VITRO OF PLANT SPECIES PAULOWNIA
Bagdat A.A., Nogoibaev A.M. 367

THE INFLUENCE OF PHYSICAL FACTORS ON HUMAN SPERM MOTILITY
Berdysh D.S., Mirzoyev R.K. 370

STUDY OF THE TOXIC INFLUENCE OF CATIONS OF HEAVY METALS ON THE OPTIONAL-ANAEROBIC MICROFLORA OF INTESTINE RATS
Danzhuk A.A., Mindolina Yu.V., Sizentsov Ya.A. 374

PECULIARITIES OF SMOKING AND VAPING OF STUDENTS OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION
Dresvyankina U.M., Lystsova N.L. 378

PERSPECTIVES OF APPLICATION OF DUST CROP IN FOOD INDUSTRY
Yeleusyuzova A.T., Aralbaeva A.N. 381

THE PRESERVATION AND RECOVERY OF THE BUSTARD POPULATION IN THE VOLGOGRAD REGION
Zhelezkina A.I., Zhelezkina M.I. 385

CONSCIOUS OF THE RISK FACTOR IN SPORTS: PHYSIOLOGICAL ASPECTS
Larin N.A. 389

INFLUENCE OF EPIGENETIC FACTORS ON CHEMORETSEPTORY SYSTEM OF PERCEPTION OF TASTE
Roslyakov G.,E., Dzhumasheva R.T. 392

SOCIAL AND ECOLOGYCAL ASPECTS OF PREVENTION DEVIANT BEHAVIOR ADOLESCENCE
Tonkih L.V., Larionov G.V., Repin I.A. 396

THE AUTHENTICITY OF THE FOOD
Zhukova A.V., Suptelya V.S., Voronina I.S., Krohmaluk U.V., Barisheva E.S. 400

ESTIMATION OF THE LEVEL OF PATHOGENICITY OF THE GENEMODIFICATED STAMP OF SALMONELLA TYPHIMURIUM IN CONNECTION WITH THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS
Kabanova L.R. 403

RESEARCH OF THE TOXIC INFLUENCE OF CATIONS OF HEAVY METALS ON THE OPTIONAL-ANAEROBIC MICROFLORA OF INTESTINE RATS
Klimenko O.P., Filippova O.A., Serbova V.A. 407

DETERMINATION OF MINIMAL SUPPRESSION CONCENTRATIONS OF ZINC SALTS ON THE GROWTH OF PROBIOTIC BACTERIUM STAMPS OF THE GENUS BACILLUS
Korolkova D.S., Rusyaeva M.L., Korobova I.V. 411

DETERMINATION OF MINIMAL SUPPRESSION CONCENTRATIONS OF CADMIUM SALTS ON THE GROWTH OF PROBIOTIC STAMMS OF BACILLUS OF THE GENUS BACILLUS
Mokina E.S., Welsh O.A., Morozova N.V. 415

INVESTIGATION OF MICROBIAL SEPARATION OF MEAT PRODUCTS OF VARIOUS PROCESSING DEGREE
Nasyrov Kh.A., Drozdova E.A. 419

ANTIBIOTIC-RESISTANCE OF OPTIONAL-ANAEROBIC NORM-FLORA OF INTESTINE RATS
Sadulloeva T.I., Suslov V.S., Sagieva A.B. 422

EVALUATION OF THE SORPTION CAPACITY OF HEAVY METAL CATIONS BY REPRESENTATIVES OF THE OPTIONAL-ANAEROBIC MICROFLORA OF THE INTESTINE KIDS
Chicherina V.R., Gezoldova A.M., Aslaeva A.Z. 426

ACCOUNTING OF THE SQUIRREL (SCIURUS VULGARIS L., 1758) AND HAZEL GROUSE (BONASA BONASIA L., 1758) IN HUNTING GROUNDS OF EDUCATIONAL BASE OF MOLTA OF EDUCATIONAL-EXPERIMENTAL HUNTING ECONOMY OF GOLOUSTNOYE IN THE WAY OF PARTIAL SHOOTING (SOUTHERN PREDBAYKALYE)
Enin E.V., Shvyrev A.D. 430

THE USE OF TRADE SABLE (MARTES ZIBELLINA L., 1758) IN GROUNDS OF EDUCATIONAL BASE MOLTA OF EDUCATIONAL-EXPERIMENTAL HUNTING ECONOMY OF GOLOUSTNOYE FOR ACCOUNTING NUMBER (SOUTHERN PREDBAYKALYE)
Leontyev D. F., Bilgutey B.N. 433

USING OF PLATINUM COMPOUNDS IN CANCER THERAPY
Akhtyamov A.E. 436

THE USE OF NANOPARTICLES OF METALS IN THERAPY OF CANCER
Bachtiyarova K.I., Zagrtdinova A.G., Zagitov R.R., Sagirov T.T. 440

MECHANISM OF ANTITUMOR ACTION OF ZINC COMPOUNDS
Bikanasov S.I., Safiullina I.R., Gazdalieva L.M. 443

LIPASE ACTIVITY IN BOVINE BREAST CANCER
Gabitova A.A., Abdullina D.A., Dexler E.E., Yangirov R.R., Saptarova L.M. 446

MOLECULAR ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF BREAST CANCER
Gareev D.A., Alexandrova D.A., Talipova H.M., Halilova U.I., Sharifyanova E.A. 448

ANTIOXIDANT AND IMMUNOMODULATING PROPERTIES OF GLUCONATE OF COBALT (II) AS POSSIBLE MECHANISM OF ITS ANTI-TUMOR ACTION
Gareeva A.I., Kireeva E.A, Knyazeva O.A. 452

POSSIBLE MECHANISMS OF THE ACTION OF IONS 3D METALS ON THE DIFFERENTIATION OF CANCER CELLS AND IMMUNITY
Gizatullin M.K., Saptarova L.M., Knyazeva O.A. 456

THE USE OF IMMUNOCORRECTIVE TOOLS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
Zagretdinova D.R., Gazdalieva L.M. 459

BIOLOGICAL MARKERS IN BREAST CANCER
Izhbuldina E.V. 462

BIOCHEMICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER
Iltinbaeva K.I., Kurmanova S.A. 465

THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN TUMOR PROTECTION, THE POSSIBILITY OF CORRECTION BY MEANS OF 3D-METALS
Knyazeva O.A., Abdullina A.D., Sultanov R.A., Abdullin D.D. 468

THE USE OF CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CANCER PATIENTS
Nikitina O.G., Valiakhmetova A.R.,Gazdalieva L.M. 471

ASSESSMENT OF THE CONTENT OF IRON IONS (II) AND HEMOGLOBIN IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH BREAST CANCER
Nugumanova A.F., Suleymanov A.A., Martinska A.A., Saptarova L.M. 475

MANGANESE GLUCONATE ANTIOXIDANT PROPERTIES AS SUPPOSITIOUS MECHANIZM OF ANTITUMOR ACTIVITY
Ovsyuk D.N., Urazaeva S.I., Chumak V.A., Knyazeva O.A. 478

BIOCHEMICAL ASPECTS OF DIAGNOSIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
Petrova S.A., Gazdalieva L.M. 481

MECHANISMS OF ANTICARCINOGENIC ACTION OF COPPER IONS
Sabirova G.I., Zakirova E.R., Knyazeva O.A. 485

MODERN VIEW ON THE DIAGNOSIS OF CANCER WITH THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES
Samokhvalova V.R. 488

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH CANCER RISK – POSSIBLE CAUSE OF CERVICAL CANCER AND BREAST CANCER
Saptarov Yu.N. Kogina E.N., Yakhina L.V, Saptarova L.M. 492

ONCOMARKERS FOR BREAST CANCER, OVARIAN CANCER AND CERVICAL CANCER
Khazieva A.I., Shaikhlislamova A.B., Gazdalieva L.M. 495

MONOCLONAL ANTIBODIES IN THERAPY OF ONCOLOGICAL DISEASES
Halikova R.A., Shafikova M.R., Nurkatova N.E. 499

THE CHANGES OF COMPLEMENT IN ONCOLOGICAL DISEASES
Khamidullina G.R., Khamidullina A.R. 502

HEMOPHILIA OF FARM ANIMALS
Glukhova V.A., Ermolaev V.A. 506

УДК 57.085.2:674.031.951.62

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ВВЕДЕНИЯ В КУЛЬТУРУ IN VITRO РАСТЕНИИ ВИДА PAULOWNIA

Багдат А.А., Ногайбаев А.М.
Научные руководители Лесова Ж.Т., Амирова А.К.
Алматинский технологический университет,
Казахстан, Алматы, e-mail: abaghdat@mail.ru

В данной работе приведены результаты исследования по введению в культуру *in vitro* растений вида Павловния. Оптимизированы условия стерилизации эксплантов из листовых пластинок, верхушечной меристемы, междоузлий и черешков растений Павловнии с использованием мыльного раствора, 70%-го раствора этанола и гипохлорита натрия в концентрации 0,5-1,5%. Высокий процент выживаемости при введении эксплантов верхушечной меристемы и междоузлий достигнут при использовании 0,5%-го гипохлорита натрия. Каллусообразование отмечено на 7-9 день, а регенерация растений- через 2 недели. Выявлена прямая регенерация растений как на самом экспланте, так и через каллусные культуры путем формирования глобулярных структур. Проводятся работы по оптимизации состава питательных сред с целью повышения частоты каллусообразования и дальнейшей регенерации растений.

Ключевые слова: Павловния, in vitro, каллусообразование, стерилизация, регенерация, растения.

OPTIMIZATION OF CONDITIONS FOR INTRODUCTION IN CULTURE IN VITRO OF PLANT SPECIES PAULOWNIA

Bagdat A.A., Nogoibaev A.M.
Scientific Supervisors: Lesova Zh.T., Amirov A.K.
Almaty Technological University, Kazakhstan, Almaty, e-mail: abaghdat@mail.ru

In this work have been presented the results of the investigation of introduction of plant species Paulownia *in vitro* culture. The conditions of sterilization of explants from leafs, apical meristems, internodes and petioles are optimized to Paulownia plants using soap solution, 70% ethanol solution and sodium hypochlorite in a concentration of 0.5-1.5%. The high frequency of sterility during the introduction of apical meristems as the explants and internodes using 0.5% sodium hypochlorite was revealed. Callus formation was observed after 7-9 days, and regeneration of plants – in 2 weeks. Direct regeneration of plants on the explants itself, as well as through callus cultures by the formation of globular structures was revealed. Work is underway to optimize the composition of nutrient media in order to increase the frequency of callus formation and further regeneration of plants.

Keywords: Paulownia, in vitro, callus formation, sterilization, regeneration, plants.

В настоящее время в Республике Казахстан, по данным ООН, почти 60% территории считается зоной высокого риска в связи с развитием процессов опустынивания. Так, 12 миллион гектар подверглось ветровой эрозии и 4 миллиона гектар – водной эрозии [1]. Одним из перспективных решений данной проблемы в мире для укрепления структуры почвы и озеленения является использование растений вида *Paulownia* [2].

Растение вида Павловния является одним из быстрорастущих деревьев, не взыскательных к качествам почвы. Данный вид деревьев обладает морозостойкими и зимостойкими качествами, которые необходимы для развития и размножения растений в различных почвенно-климатических условиях Республики Казахстан. Павловния – лиственное дерево 12-15м высотой, с крупными сердцевидными листьями 15-40 см в поперечнике, расположенными на стебле в противоположных парах. Цветки появляются ранней весной на метелках длиной 10-30 см, с трубчатым фиолетовым венчиком, напоминающим цветок наперстянки. Плод представляет собой сухую капсулу, содержащую тысячи мельчайших семян [3, 4].

Во многих странах мира, как Китай, Япония, Узбекистан, Болгария, для озеленения городских площадей стали широко использовать саженцы быстрорастущих деревьев Павловнии (Paulownia), что является новым инновационным направлением, позволяющим получать результат за более короткое время (6-ти метровые деревья максимум за 3 года) и обеспечивающим значительную экономию финансовых средств [3].

Павловния (Paulownia) – дерево с красивыми крупными листьями (диаметр около 70 см), цветами (до 6 см в диаметре) и красивой кроной. Диаметр ствола достигает 1 метр. Продолжительность жизни до 100 лет. В зависимости от среды произрастания, деревья могут достигать разной высоты, максимум -до 25 метров. Известно, что растения Павловнии используют в фармакологии, косметологии, животноводстве, а древеси-

ну, используют для получения целлюлозы. Химическая переработка древесины позволяет получать экологически чистый биоэтанол путем гидролиза [5].

В лаборатории биотехнологии кафедры «Пищевая биотехнология» Алматинского технологического университета проводятся работы по размножению различных видов растений методами биотехнологии. В результате проведенных исследований было выявлено, что растения, которые были получены путем размножения в тканевых культурах in vitro, развиваются лучше, чем те, которые были получены из семян.

Показано, что растения, полученные методом культуры in vitro имеют ряд преимуществ: абсолютно свободны от болезней и вирусов; генетически однородны, так как были размножены из однородного материала и растения развиваются быстрее.

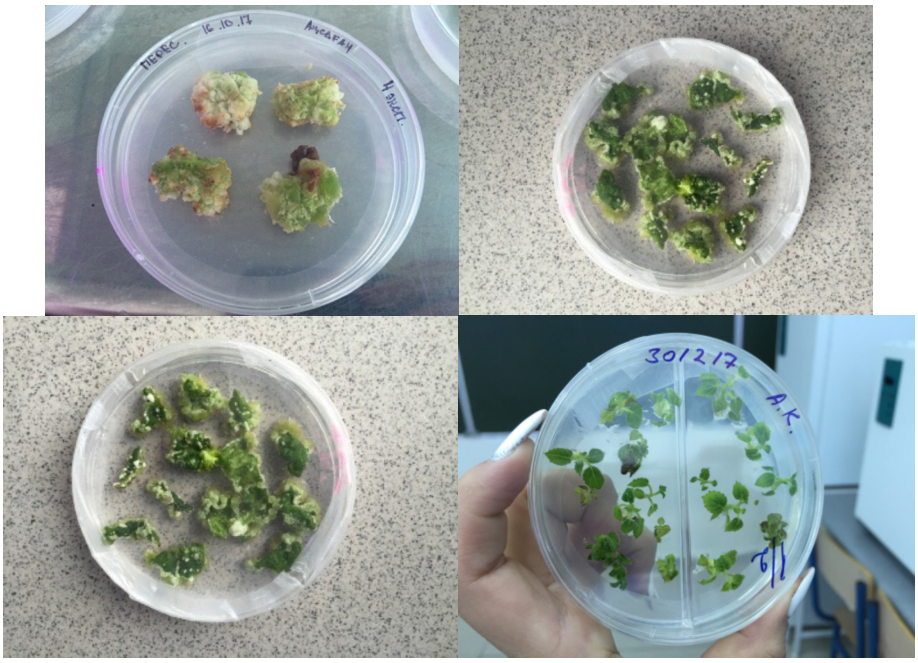
В настоящее время на кафедре «Пищевая биотехнология» ведутся научные исследования по разработке метода введения в культуру invitro и ускоренного микроклонального размножения растений вида Павловнии войлочной (P.tomentosa) [6].

Нами подобраны условия стерилизации для введения в культуру invitro различных эксплантов растений: верхушечной меристемы, листьев, черешков, стеблей и междоузлий на универсальной питательной среде Мурасиге-Скуга (МС) [7].

Были использованы следующие схемы стерилизации эксплантов. Первый способ: промывание в мыльной воде (2-5 мин); промывка под проточной водой (2-5 мин); стерилизация 70%-ым раствором этанола (1-2 мин); стерилизация 1,2-1,5%-ным раствором гипохлорита натрия (5 мин); трехкратное полоскание в стерильной дистиллированной воде (15 мин). Во втором способе использовали 0,5%-ный раствор гипохлорита натрия. В третьем способе стерилизацию 0,5%-ным раствором гипохлорита натрия проводили с выдержкой в 7 минут.

По результатам экспериментов выявлено, что при использовании первого способа стерилизации достигнута 100% стерильность всех видов эксплантов, но сами экспланты имели повреждения, тогда как стерилизующий агент должен максимально уничтожить все поверхностные микроорганизмы с растительного материала, но не должен повреждать экспланты. При втором случае наблюдали заражение у 70% эксплантов, время действия стерилизующего агента оказалось недостаточным для уничтожения поверхностных микроорганизмов. При третьем способе стерилизации отмечена 100%-ная стерильность эксплантов и не выявлено повреждений.

Таким образом, было установлено, что наилучшими эксплантами для введения в культуру invitro и регенерации растений явились верхушечная меристема и междоузлия растения. Каллусообразование на этих эксплантах начиналось через 7-9 дней, а регенерация наблюдалась через две недели (см. рис.).



Этапы культивирования эксплантов растения Павловнии

Для регенерации растений побеги переносили на питательную среду МС с половинным содержанием солей без фитогормонов. Отмечено, что регенерация растений происходила как на самом эксплантe (прямая регенерация), так и через каллус (путем формирования плотных глобулярных структур светло-зеленого цвета). Начало формирования корней наблюдалось через 6-8 дней. Полученные растения –регенеранты высотой 3-5 см после отмывания от агара переносили в стаканчики для развития корневой системы с торфом.

В настоящее время проводятся работы по оптимизации состава питательных сред с целью повышения частоты каллусообразования и регенерации растений.

Список литературы

1. Официальный сайт Министерства национальной экономики Республики Казахстан.Комитет по статистике [Электронный ресурс].- режим доступа: https://stat.gov.kz/faces/wcnav_externalId/ecolog

2.Тыщенко Е.Л., Якуба Ю.Ф. Павловния войлочная как биоиндикатор степени загрязненности почв [Электронный ресурс] // Плодоводство и виноградства Юга России.- Краснодар: СКЗНИИСиВ, -2014. -№26(02).

3.Atanas Chunchukov, Svetla Yancheva//Micropropagation of Paulownia species and hybrids, volume 100, livre 4, First National Conference of Biotechnology, Sofia 2014, pp. 223-230.

4.Ткаченко К.Н. Адамово дерево, или царственная павловния // В мире растений,2013, №12- с.26-29.

5.Домбровский В. Информационный журнал// Павловния [Электронный ресурс].- режим доступа: https://fermer.ru/forum/raznoe/28836

6. Лесова Ж.Т., Амирова А.К., Шаяхметова И.Ш., Жардемали Ж.К., Карбузов А.П. Изучение регенерационной способности древесной культуры Paulowniatomentosa(thumb) steud. для микроклонального размножения//журнал «Актуальная биотехнология» №2 (21), Воронеж, 2017

7. Murashige T., Skoog F. A revised medium for rapid growth and bioassays with tobacco tissue culture // Physiol. Plantarum. – 1962. – Vol. 15. – P. 473-497.

УДК 572:57.043

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА

Бердыш Д.С., Мирзоева Р.К.

НОЧУ ВПО Кубанский медицинский институт, г Краснодар, e-mail: summit.medicine@mail.ru

Одним из важных факторов, влияющих на здоровье человека является радиационное излучение, а также высокие и низкие температуры. В наше время эта проблема приобрела весьма актуальную значимость, ведь по данным различных источников фертильность мужчин снижается с каждым годом. Высокие и низкие температуры, радиация из различных источников – рентгеновская аппаратура, изотопы, а также загрязнение воздуха, воды, почвы – это основная и важная причина бесплодных браков как в нашей стране, так и за рубежом которая остается одной из важнейших ключевых социальных и медицинских проблем. Доказано, что сперматогенез достаточно чутко реагирует на неблагоприятные изменения среды и может быть определенным индикатором уровня адаптации к ним организма. Исследования, проведенные на базе лаборатории «SUMMIT», подтверждают влияние радиации и температуры на подвижность сперматозоидов, что доказывает пагубное влияние данных фактором на репродуктивное здоровье мужчин.

Ключевые слова: сперматозоид, экзогенное воздействие, рентген, выживаемость, эксперимент, влияние ионизирующего излучения и температуры

THE INFLUENCE OF PHYSICAL FACTORS ON HUMAN SPERM MOTILITY

Berdysh D.S., Mirzoyev R.K.

NOCHU VPO Kuban medical Institute, Krasnodar, e-mail: summit.medicine@mail.ru

One of the important factors influencing human health is radiation, and high and low temperature. Nowadays this problem has become very urgent importance, because according to various sources the fertility of men decreases every year. High and low temperature, radiation from various sources – x-ray equipment isotopes, as well as the pollution of air, water, soil is the main and important cause of infertile marriages in our country and abroad, which remains one of the most important key of social and medical problems. It is proved that the spermatogenesis is quite sensitive to adverse changes in the environment and may be a specific indicator of the level of adaptation of the organism. Research conducted at the laboratory of "SUMMIT", confirmed the effect of radiation and temperature on sperm motility, which proves the pernicious influence of these factor on the reproductive health of men.

Keywords: sperm, exogenous exposure, x-ray, a survival experiment, the effect of ionizing radiation and temperature

Основными внешними факторами, влияющими на здоровье человека, являются: электромагнитное излучение, использование мобильных телефонов, компьютеров, бытовых приборов, промышленной аппаратуры, высокие и низкие температуры, радиация из различных источников – рентгеновская аппаратура, изотопы, а также загрязнение воздуха, воды, почвы [4]. Это основная и важная причина бесплодных браков, как в нашей стране, так и за рубежом, которая остается одной из важнейших ключевых социальных и медицинских проблем. По данным ВОЗ частота бесплодного брака составляет 10-15% от общего числа супружеских пар и не имеет тенденции к снижению [3].

Действие ионизирующей радиации на живой организм интересовало мировую науку с момента открытия. В 1896 году французский ученый Анри Беккерель, а затем Мария и Пьер Кюри в 1898 году своими исследованиями подготовили почву для совершения важного события в научном мире – открытие в 1895 году рентгеновских лучей; эти лучи были названы так по имени открывшего их немецкого физика Вильгельма Рентгена. Хотя с самого начала исследователи столкнулись с его отрицательными эффектами, ожогом рук помощника Рентгена В. Груббе при работе с рентгеновскими лучами и сильным ожогом кожи от излучения радия французского ученого А. Беккереля, открывшего радиоактивность [1].

Наиболее чувствительными к облучению являются ядро и митохондрии. Повреждения этих структур наступают при малых дозах и проявляются в самые ранние сроки. При этом обнаруживаются изменения физико-химических свойств нуклеопротеидных комплексов, в результате чего происходят количественные и качественные изменения ДНК и разобщается процесс синтеза ДНК – РНК-белок. Эффект воздействия ионизирующего излучения на клетку – результат комплексных взаимосвязанных и взаимообусловленных преобразований [5].

Так же особую значимость имеет и температурный фактор. С влиянием повышенной температуры человек сталкивается как в условиях промышленного производства, при

эксплуатации различного рода технических средств и аппаратов, так и при перемене географических широт. Действие термического фактора окружающей среды на организм человека и животных (на терморегуляторную функцию организма, эндокринную, дыхательную и сердечно-сосудистую системы, желудочно-кишечный тракт и водно-солевой обмен, костную ткань) интенсивно исследовалось в 30–70-е гг. прошлого века [2].

Однако состояние репродуктивной системы при тепловом стрессе остается до сих пор малоизученным, хотя сперматогенез достаточно чутко реагирует на неблагоприятные изменения среды и может быть определенным индикатором уровня адаптации к ним организма [9]. Тепловой стресс приводит к значительному торможению процессов сперматогенеза, вероятно, за счет превращения адаптивных эффектов стресс-реакции в повреждающие [7]. Повреждение клетки и ее мембраны при действии высокой температуры начинается с 45-46 °С и выше, а при действии низкой температуры, с одной стороны, при достижении температуры биологического нуля блокируются все жизненноважные процессы в клетке, а с другой – возможно замерзание воды в клетке и образование кристаллов, механически повреждающих структуры клетки [6].

В связи с вышеуказанным, особый интерес представляло определение критических минимумов и максимумов ионизирующего и термического изучения, которые приводят к снижению подвижности сперматозоидов.

Материалы и методы

Исследования проводились на базе частной лаборатории «SUMMIT».

Эякулят был получен в соответствии с рекомендациями ВОЗ. После разжижения эякулят исследовали с использованием микроскопа Биомед-1 при увеличении × × 160 – 640. Параметры эякулята оценивали по стандартам ВОЗ 4-го издания (8).

Эксперименты проводили в температурном диапазоне от -1 до 55°С. Для определения подвижности сперматозоидов в опытах с влиянием температуры проводили при комнатной температуре (20°С) (использовалась электронная водяная баня). При изучении влияния ионизирующего излучения на подвижность сперматозоидов использовали радиоактивное излучение (от 0.8 – 4 ci) (прибор сконструирован на базе лаборатории с Am^{241} излучателями). Определяли изменение подвижности сперматозоидов во временном диапазоне от 2 до 21 мин.

Температурные исследования, включали 2 фазы (время исследования при теплой фазе – 3 минуты, при холодной – 5 минут.)

Было взято 5 фракций спермы 5-ти мужчин, обработаны и выделены живые фазы. Эти фазы разделены на 5 ампул и подвергнуты температурному воздействию, на основе 25 экспериментах было выделено среднее процентное соотношение подвижных и неподвижных клеточных форм.

При изучении влияния радиационного воздействия на сперматозоиды было взято 5 фракций спермы 5 мужчин, эти фракции были обработаны и выделены живые фазы. Фазы разделены на 5 ампул и подвергнуты радиационному воздействию, на основе 25 экспериментах было выделено среднее процентное соотношение подвижных и неподвижных клеточных форм.

Результаты и обсуждения

Таблица 1

Влияние температуры на подвижность сперматозоидов

Высокая температура			Низкая температура		
температура	неподвижные, %	подвижные, %	температура	неподвижные, %	подвижные, %
55 С0 (180 сек)	100%	0%	22 C^0 (300 сек)	20%	80%
45 С0 (180 сек)	30%	70%	13 C^0 (300 сек)	45%	65%
43 С0 (180 сек)	40%	60%	3 C^0 (300 сек)	60%	40%
37 C^0 (180 сек)	5%	95%	0 C^0 (300 сек)	100%	0%
36 C^0 (180 сек)	10%	90%	-1 C^0 (300 сек)	100%	0%

Эксперименты показали, что тепловое излучение довольно сильно влияет на подвижность сперматозоидов. При стандартных температурах от 36 – 37°С подвижность полностью сохранена, при повышении температуры на 6°С подвижность снижается на 40%, а при повышении на 18°С наблюдается 100% снижение активности сперматозоидов. Это связано с тем, что механизм губительного действия высоких температур связан с денатурацией клеточных белков. На температуру денатурации белков влияет содержание в них воды (чем меньше воды в белке, тем выше температура денатурации). Молодые клетки, богатые свободной водой, погибают при нагревании быстрее, чем старые, обезвоженные. При критически низких температурах от 13 – 3 °С подвижность снижается на 60%, при 0 и -1 °С 100% отсутствие подвижности. В данном случае происходит мелкое кристаллирование воды и разрушение структур клетки.

Также особый интерес представляло влияние радиационного воздействия на сперматозоиды. Данное исследование показало пагубное воздействие радиации на подвижность сперматозоидов. Были взяты дозы излучения от 0,8 до 4 ci, во временном диапозоне от 2 до 21 минуты.

Таблица 2

Влияние ионизирующего излучения (от 0.8 – 4 ci) на подвижность сперматозоидов

№	Время воздействия (секунды)	Время воздействия (минуты)	Средний процент погибших клеток (%)
1	120 секунд	2	60
2	240 секунд	4	71.6
3	480 секунд	8	81.6
4	720 секунд	12	90
5	1260 секунд	21	99

Эксперименты показали, что как доза излучения, так и время этого излучения в равной степени влияют на подвижность и активность сперматозоидов. При малой дозе излучения и малом времени, подвижность сперматозоидов снижена на 60%, тогда как при высоких дозах и более длительном времени воздействия жизнеспособность снижается на 99%. Мы можем это объяснить тем, что радиоактивные частицы разрушают связи химических молекул за счет огромной скорости и энергии. С одной стороны, они оказывают прямое повреждающее действие на нуклеиновые кислоты и белки, вызывая радиолиз воды с образованием активных радикалов, а с другой стороны, активируют перекисное окисление липидов и образование вторичных радиотоксинов, которые нарушают целостность мембран клетки и ее внутриклеточных органелл – эти изменение, как мы предполагаем, могут приводить к образованию мутаций и спонтанным изменения биофизической структуры клетки.

Таким образом, радиация, аномально высокие и низкие температуры – это факторы, к которым на протяжении многих веков наш организм приспосабливается, но модификация современного мира происходит быстрее, чем адаптация организма к этим изменениям (появления новых методов диагностики с использованием радиоактивных материалов, компьютерной техники, устройств быстрого согрева и охлаждения организма и т.п.). Все эти блага приводят к изменениям привычных параметром человеческого организма, что влечет за собой неправильную работу, как всего организма, так и его отдельных частей. Актуальной проблемой современности остается мужское здоровье.

Список литературы

1. Банникова Ю.Ф. Итоги науки и техники. Радиационная биология. Т. 6. 1987; Радиация. Дозы, эффекты, риск / Пер. с англ. М.: Мир, 1988

2. Брюк К. тепловой баланс и регуляция температуры тела. В кн: физиология человека. Под ред. р. Шмидта. Том. 3. Москва: Мир; 1996;

3. Долгов В.В., Луговская С.А., Фанченко Н.Д., Миронова И.И., Назарова Е.К., Ракова Н.Г., Раков С.С., Селиванов Т.О., Щелков А.М. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. Кафедра КДЛ Москва, 2006.

4. Евдокимов В.В., Айбятов Д.Т., Туровецкий В.Б., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Шмальгаузен Е.В., Муранец В.И. Влияние различных факторов на параметры эякулята человека in vitro

5. Ильин Л.А., Кириллов В.Ф., Коренков И.П. Радиационная Гигиена 2010.

6. Овсянников В.Г. Общая патологическая физиология. Издание 4-е 2014 год

7. Потемина Т.Е., Кузнецова С.В., Ляляев В.А. Технологии Современной Медицины 2009; 2: 23-26.

8. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. 4-е изд. М., 2001. 143 с.

9. Рыжакова Д.И Влияние внешних факторов на мужскую репродуктивную систему Нижний Новгород: Изд-во НГМА; 2006

УДК 579.852.11:579.62

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНЫХ ПОДАВЛЯЮЩИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СОЛЕЙ СВИНЦА НА РОСТ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ РОДА *BACILLUS*

Данжук А.А., Миндолина Ю.В, Сизенцов Я.А.

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный университет, Оренбург, e-mail: danzhuk.anna@mail.ru

В статье представлены данные свидетельствующие о токсическом влиянии всех исследуемых солей свинца не зависимо от анионного компонента в отношении изучаемых пробиотических штаммов, что собственно подтверждает то что свинец по природе является токсичным металлом. Наиболее выраженным токсическим эффектом в отношении исследуемых микроорганизмов обладает ацетат свинца. Однако значения зон подавления роста, которых, незначительно превысили значения нитрата свинца для изучаемых пробиотических штаммов. Далее было установлено, что в отношении нитрат свинца наименее резистентными оказались штаммы B. amyloliquefaciens 10643, а по отношению к ацетату свинца B. amyloliquefaciens 10642, соответственно.

Ключевые слова: Bacillus, свинец, минимальные подавляющие концентрации

STUDY OF THE TOXIC INFLUENCE OF CATIONS OF HEAVY METALS ON THE OPTIONAL-ANAEROBIC MICROFLORA OF INTESTINE RATS

Danzhuk A.A., Mindolina Yu.V., Sizentsov Ya.A.

FGBOU V Orenburg State University, Orenburg, e-mail: danzhuk.anna@mail.ru

The data on the toxic effect of all the lead salts studied are presented, irrespective of the anion component in the studied probiotic strains, which actually confirms that lead is a toxic metal by nature. Lead toxin has the most pronounced toxic effect on the microorganisms under study. However, the values of the growth inhibition zones, which slightly exceeded the values of lead nitrate for the studied probiotic strains. It was further found that, in the case of lead nitrate, the strains of B. amyloliquefaciens 10643 were the least resistant, and that of B. amyloliquefaciens 10642, respectively, in lead acetate.

Keywords: E. faecalis, E. cloacae, E. coli, L. acidophilus, heavy metals, minimal inhibitory concentrations, growth phases

Соединения свинца известны своей высокой токсичностью [1, 2]. Индивидуальная восприимчивость к отравлению свинцом сильно различается, и одни и те же дозы свинца могут давать больший или меньший эффект для разных людей. Характерными симптомами отравления являются бледность лица, потеря внимания, плохой сон, склонность к частой смене настроения, повышенная раздражительность, агрессивность, быстрая утомляемость, а также металлический привкус во рту. Характерны расстройства пищеварения, потеря аппетита, острые боли в животе со спазмами абдоминальных мускулов («свинцовые колики»). Обычным является изменение состава крови – от ретикулоцитоза, анизоцитоза и микроцитоза до свинцовой анемии. На более поздних стадиях наблюдаются головная боль, головокружение, потеря ориентации и проблемы со зрением. Специфическое почернение («свинцовая линия») может появиться у основания десен. Возможен паралич («свинцовые судороги»), обычно затрагивающий в первую очередь пальцы и кисти рук. У детей может быть поврежден головной мозг, что может привести к слепоте или глухоте или даже летальному исходу. Повреждения коры больших полушарий возможны и у взрослых после получения больших доз свинца. Свинец поступает в организм из загрязненного воздуха, почвы, пыли в жилых помещениях и на улице, продуктов питания, а также при недостаточном соблюдении правил личной гигиены. Оценка риска отравления свинцом, как правило, проводится на основании определения концентрации свинца в крови. Концентрация свинца в крови ниже 10 мкг/дл в России и в мире считается безопасной для здоровья ребенка, хотя даже поступление в организм небольших доз свинца в зависимости от продолжительности и интенсивности может сказаться на здоровье [3].

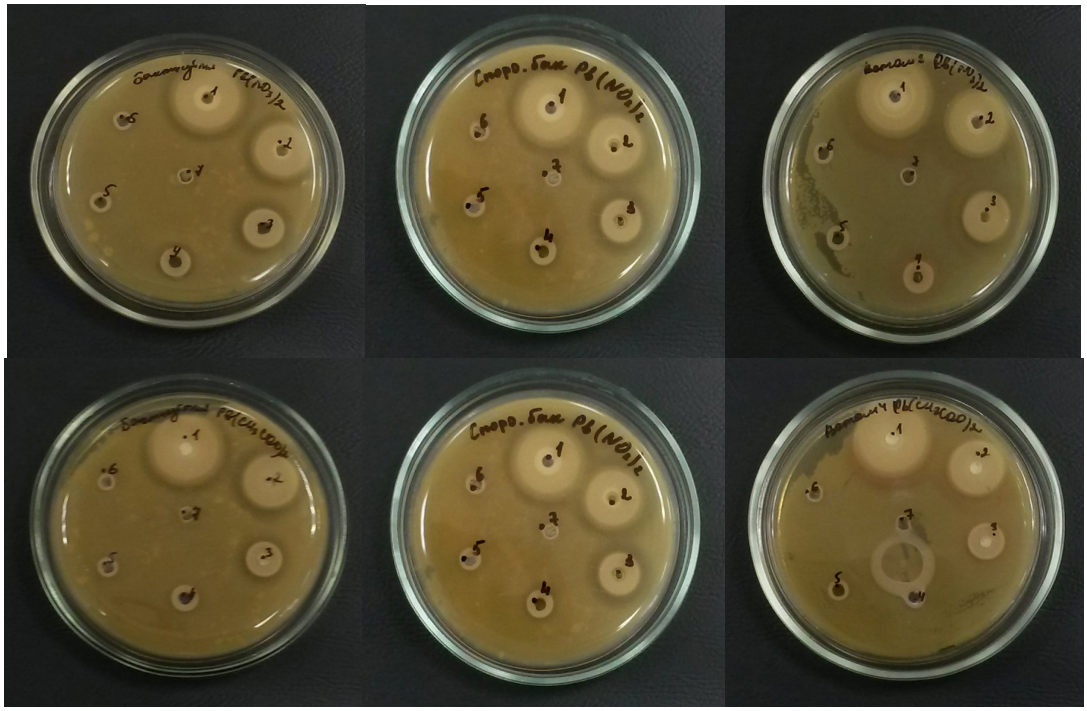
Известно, что способность концентрировать металлы, в том числе и тяжелые, очень широко распространена в природе среди различных организмов. Настоящими «рекордсменами» по извлечению тяжелых металлов из окружающей среды являются микроорганизмы. Накоплено множество данных, позволяющих считать, что микро-

флора желудочно-кишечного тракта играет важную роль детоксикации отдельных эндогенных и экзогенных веществ, в регуляции сорбции и экскреции таких элементов, как Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, Mo и другие [4].

Большой интерес вызывает изучение данной способности среди микроорганизмов, входящих в состав пробиотических препаратов. Пробиотики обладают такими свойствами как ярко выраженная антагонистическая активность в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, высокая ферментативная активность, иммуностимулирующее действие. Но помимо этого важным свойством является антитоксическое действие, проявляющееся в накоплении и активном выведении тяжелых металлов из организма. Из этого следует, что оценка эффективности применения пробиотиков при отравлении тяжелыми металлами является актуальным вопросом исследования [5].

Выше изложенное является критерием для изучения влияния свинца на рост микроорганизмов (рисунок 1).

Для реализации поставленной задачи в качестве объектов исследования нами были использованы 6 пробиотических препаратов на основе бактерий рода *Bacillus*: Споробактерин (*B. subtilis* 534), Бактисубтил (*B. cereus* IP 5832), Ветом 1.1 (*B. subtilis* 10641), Ветом 2 (*B.licheniformis* 7038), Ветом 3 (*B. amyloliquefaciens* 10642), Ветом 4 (*B. amyloliquefaciens* 10643). В качестве регулирующих факторов в работе использовались различные соли (нитраты, хлориды, ацетаты и оксиды) свинца.



1 *2* *3*

Влияние $Pb(NO_3)_2$ и $Pb(CH_3COO)_2$ на рост исследуемых микроорганизмов:

1 – B. cereus IP 5832, , 2 – B. subtilis 534, 3 – B. amyloliquefaciens 10643

Для выполнения данного этапа работы использовали метод агаровых лунок, выбор данного метода объясняется тем, что он позволяет не только визуально, но и качественно оценить влияние тяжелых металлов на рост исследуемых микроорганизмов.

Методика выполнения заключается в следующем: изучаемый микроорганизм высевали сплошным «газоном» на поверхность агаровой пластинки (1,5% МПА) в чашке Петри. После этого, пробочным сверлом (диаметр 5 мм) вырезали агаровые блочки, при этом на одной чашке Петри можно разместить до 7 агаровых лунок в которые в последующем вносили исследуемые концентрации веществ для оценки их ингибирующего и субингибирующего эффекта. Чашки помещали в термостат на 24 часа

при температуре 37 °С (благоприятной для развития исследуемого тест-организма). После инкубирования производили визуальную оценку действия исследуемого металла на рост популяции. Отсутствие зон подавления роста свидетельствовало о отсутствии влияния либо соли в целом (как правило данное явление отмечалось у солей с низки уровнем диссоциации), либо определенной концентрации (именно такие концентрации в дальнейшем использовались в качестве рабочих). В том случае если исследуемое вещество обладало высокой активностью в отношении исследуемого микроорганизма регистрировали значительные зоны подавления роста вокруг лунки.

Было установлено, что высокие концентрации свинца не оказывают бактерицидного эффекта на пробиотические штаммы, однако основным отличием является то, что данный элемент в отличии от кадмия практически не влияет на рост, но при этом отмечается изменение не только макроморфологических характеристик культуры клеток вблизи лунки, но также изменяются и морфологические характеристики исследуемых микроорганизмов (см. табл.).

Оценка влияния солей свинца на рост бактерий рода *Bacillus*

	B. licheniformis 7048				
	1 Моль	0,5 Моль	0,25 Моль	0,125 Моль	0,063 Моль
$Pb(NO_3)_2$	31,0±1,00	27,3±0,33	20,3±0,67	15,7±0,33	7,0±1,45
$Pb(CH_3COO)_2$	32,0±0,00	27,0±1,00	20,7±1,67	12,3±0,33	9,1±1,88
	B. cereus 5832				
$Pb(NO_3)_2$	30,3±0,33	25,3±0,67	19,3±0,33	10,7±1,20	7,3±0,33
$Pb(CH_3COO)_2$	32,3±0,33	22,3±1,45	14,0±1,53	9,7±0,33	7,7±0,33
	B. subtilis 534				
$Pb(NO_3)_2$	30,0±0,00	26,0±0,58	17,0±0,58	9,7±0,33	7,0±0,58
$Pb(CH_3COO)_2$	32,0±0,58	25,3±0,33	13,3±0,88	10,3±0,33	6,7±0,33
	B. amyloliquefaciens 10642				
$Pb(NO_3)_2$	36,0±0,58	27,7±1,20	24,7±2,19	10,7±0,33	7,3±0,33
$Pb(CH_3COO)_2$	38,7±0,33	30,3±0,88	23,3±0,88	10,3±0,33	7,0±0,58
	B. subtilis 10641				
$Pb(NO_3)_2$	23,7±0,33	18,7±0,33	14,7±0,33	9,7±0,33	6,7±0,33
$Pb(CH_3COO)_2$	23,3±0,33	19,3±0,33	13,0±0,58	9,7±0,33	6,7±0,33
	B. amyloliquefaciens 10643				
$Pb(NO_3)_2$	37,3±1,45	30,3±0,88	20,0±2,89	10,7±0,33	6,7±0,33
$Pb(CH_3COO)_2$	31,7±1,67	22,3±0,33	13,3±0,33	8,7±0,88	5,7±0,67

Полученные данные свидетельствуют о токсическом влиянии всех исследуемых солей свинца не зависимо от анионного компонента в отношении изучаемых пробиотических штаммов, что собственно подтверждает то что свинец по природе является токсичным металлом.

Наиболее выраженным токсическим эффектом в отношении исследуемых микроорганизмов обладает ацетат свинца. Однако значения зон подавления роста, которых, незначительно превысили значения нитрата свинца для изучаемых пробиотических штаммов

Далее было установлено, что в отношении нитрат свинца наименее резистентными оказались штаммы *B. amyloliquefaciens 10643,* а по отношению к ацетату свинца *B. amyloliquefaciens* 10642, соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о токсическом влиянии всех исследуемых солей свинца не зависимо от анионного компонента в отношении изучаемых пробиотических штаммов, что собственно подтверждает то что свинец по природе является токсичным металлом.

Наиболее выраженным токсическим эффектом в отношении исследуемых микроорганизмов обладает ацетат свинца. Однако значения зон подавления роста, которых, незначительно превысили значения нитрата свинца для изучаемых пробиотических штаммов.

Далее было установлено, что в отношении нитрат свинца наименее резистентными оказались штаммы *B. amyloliquefaciens 10643,* а по отношению к ацетату свинца *B. amyloliquefaciens* 10642, соответственно.

Список литературы

1. Sizentsov, A. The use of probiotic preparations on basis of bacteria of a genus Bacillus during intoxication of lead and zinc / A. Sizentsov, O. Kvan, A. Vishnyakov, A. Babushkina, E. Drozdova // Life Science Journal 2014; 11 (10). http://www.lifesciencesite.com

2. Сальникова, Е.В. Оценка загрязненности Оренбургской области свинцом и кадмием и перспективы использования пробиотиков для снижения ксенобиотической нагрузки / Е.В. Сальникова, А.Н. Сизенцов // Современные проблемы науки и образования. 2016 № 5

3. Сизенцов, А.Н. Применение пробиотических препаратов при интоксикации свинцом / Сизенцов А.Н. // Вестник ветеринарии. 2012. Т. 63. № 4. С. 147-148.

4. Чубуков, В. Ф. Микробы запасают металлы / В.Ф. Чубуков // Химия и Жизнь. – 1982. – № 11. – С. 53-55.

5. Сизенцов, А.Н. Изучение биоаккумулирующей способности бактерий рода Bacillus в отношении ионов свинца в условиях in vitro и in vivo / А.Н. Сизенцов, Е.Ю. Исайкина, О.В. Кван, А.Е. Бабушкина // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2016. №. 2 (58) С. 186-188

УДК 613.846

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КУРЕНИЯ И ПАРЕНИЯ У СТУДЕНТОВ ВЫСШЕГО УЧЕБНОГО ЗАВЕДЕНИЯ

Дресвянкина У.М., Лысцова Н.Л.

Тюменский государственный университет, Институт биологии, Тюмень, e-mail: ullisancon@mail.ru

Опрошены 197 студентов, средний возраст – 20,61±1,75 лет. Показано, что количество студентов, курящие табак составляет 16,8%, парящие вейп-жидкости – 4,6%, курящие табак и парящие вейп-жидкости – 0,4%. При этом курение и парение среди девушек распространено чаще, чем у юношей. Основной причиной табакокурения является влияние окружающих, а парения – личный интерес. Индекс курения у юношей составил 1,528±0,806 у.е., у девушек – 1,193±0,477 у.е., что соответствует низкому уровню развития заболеваний органов дыхания на данный момент. Наиболее популярными марками сигарет среди студентов являются недорогие по цене Winston, Bond. Содержание никотина в вейп-жидкостях составляет 3 мг, что соответствует содержанию никотина в определенных линейках марки Winston.

Ключевые слова: студент, курение, вейпинг, здоровый образ жизни.

PECULIARITIES OF SMOKING AND VAPING OF STUDENTS OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION

Dresvyankina U.M., Lystsova N.L.

Tyumen State University, Institute of Biology, Tyumen, e-mail: ullisancon@mail.ru

197 students were interviewed (mean age 20,61±1.75 years). It is shown that the number of students smoking tobacco – 16.8%, using vape device – 4.6%, smoking tobacco and vaping – 0,4%. While smoking and vaping among girls spread more than in young men. The main cause of smoking was the influence of others, and vaping was a personal interest. The index of smoking among young men was 1.528 ± 0.806 c.u., in girls – 1.193 ± 0.477 c.u., which corresponds to a low level of respiratory diseases at the moment. The most popular brands of cigarettes among students were cheap at the price of Winston, Bond. The content of nicotine in the vape-liquids was 3 mg, which corresponds to the nicotine content in certain Winston brands.

Keywords: student, smoking, vaping, healthy lifestyle.

Актуальность

Известно, что ухудшение состояния здоровья студентов зависит от множества факторов, которые оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье, снижают адаптационные ресурсы организма, формируя функциональные расстройства, которые могут привести к развитию хронических патологий. Широкая распространенность табакокурения среди молодежи является одним из основных факторов ухудшения их состояния здоровья [10].

По статистике в России количество людей, курящие табак достигает 36,4 млн человек, причем среди них 49,8% мужчин и 14,5% женщин. В возрасте от 15 до 24 лет распространенность потребления табака среди юношей достигает 35,5%, среди девушек 18,3%. Для сравнения, в возрасте от 25 до 44 лет потребление табака возрастает как среди мужчин 54,7%, так и среди женщин 22,1% [9]. По официальным данным наблюдается тенденция к увеличению распространенности табака с возрастом, что свидетельствует об увеличении зависимости, которая формируется уже в подростковом возрасте [1-4].

Помимо табакокурения в мире развивается новое направление – вейпинг. Парение вейп-жидкостей появилось в 80-х годах в Америке, но в России достигло пика популярности в 2012 году [5,6]. По официальным данным в России количество людей, парящие вейп-жидкости достигает 4,2 млн человек, среди них 5,4% мужчин и 1,9% женщин [9]. Пик популярности был связан с активным маркетингом и отсутствием в нашей стране законов, запрещающих вейпинг, а также акцизов на вейп-жидкости. Маркетинг заключался в формировании у лиц, испытывающих никотиновую зависимость, точки зрения о том, что вейпинг безопаснее, чем курение сигарет. Помимо этого, многие учащиеся из-за возросшего ажиотажа вокруг вейпинга, начали активно использовать вейп, что привело к негативному всплеску со стороны общества. Данный 2-ой факт ускорил принятие законов о регулировании продажи вейп-устройств и вейп-жидкостей [11].

Научных статей по данной тематике относительно мало, что связано с новизной изучения данной проблемы. Кроме того, исследователи еще не окончательно обосновали вред парения на здоровье человека,

так на данный момент существуют данные, которые доказывают вред парения на организм человека, с другой стороны, другие данные отображают менее негативное влияние на организм, по сравнению с курением табака [7,8]. Это может привести к тому, что у вейп-парящих появится зависимость на психологическом уровне, а в юном возрасте у людей особенно быстро формируются новые привычки.

Очевидно, что сложившаяся ситуация с широкой распространенностью табакокурения и нового вейп-направления среди молодежи диктует необходимость формирования у них здорового и безопасного образа жизни, так как здоровый образ жизни – основа сохранения и укрепления индивидуального и общественного здоровья [12]. Также необходимо создавать комплекс мероприятий и активнее привлекать курящих и вейп-парящих к участию. На данных мероприятиях должны отображаться: вред курения сигарет, вред парения вейп-жидкостей, сравнительный анализ курения и вейпинга. Считаем, что данный комплекс мер позволит снизить распространенность курения и парения в молодежной среде.

Цель работы: изучить распространенность курения и парения среди студентов очной формы обучения Института биологии Тюменского государственного университета (ТюмГУ).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 197 студентов. Средний возраст составил 20,61±1,75 лет. Студенты были распределены на 4 группы. 1-ая группа (некурящие и непарящие) – 154 студента, 2-ая группа (курящие табак) – 33 студента, 3-ья группа (вейп-парящие) – 9 студентов, 4-ая группа (курящие табак и парящие вейп-жидкости) – 1 студент. Методом прямого опроса у студентов выясняли их субъективную оценку образа жизни. Опрос является методом сбора первичной информации. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических прикладных программ (фирма SPSS Inc., версия 20.0).

Результаты

Наше исследование проводилось в рамках реализации программы «Университет здорового образа жизни». Данная программа реализуется на основании решения Ученого Совета ТюмГУ от 27.02.2006 г., которая каждые три года пролонгируется от приказа Минобразования России от 05.02.2002 г. [13].

Установлено, что 78,2% опрошенных отнесли себя к некурящим и непарящим, среди них 26 юношей (16,9%) и 128 девушек (83,1%), 16,8% – к курящим табак (14 юношей – 42,4%, 19 девушек – 57,6%), 4,6% – к вейп-парящим (3 юношей – 33,3%, 6 девушек – 66,7%), 0,4% – к курящим и парящим (1 девушка – 100%), причем курение и парение среди девушек распространено чаще, чем у юношей.

В 1-ой группе, некурящих и непарящих, было отмечено, что большая часть студентов (52,6%) проживают совместно с родителями и их физическая активность умеренная (62,3% студентов занимаются обязательной физической культурой в рамках учебного процесса). Выявлено, что среди них, 45,5% – ранее пробовали курить сигареты и 43,5% – пробовали вейп-жидкости, но отказались от курения и парения в дальнейшем, и доля этих студентов значимо больше доли студентов без вредной привычки ($p<0,001$).

Во 2-ой группе, курящих табак, было установлено, что большинство студентов проживают в общежитии (35,3%) и на съемной квартире (26,5%), но регулярно посещают занятия физической культурой в институте (75,8%). Отсутствие контроля со стороны родителей и влияние окружающих с сигаретой увеличивает интерес к табакокурению. Наибольшая часть курящих студентов (73,2%) попробовали 1-ую сигарету в школе. Средний стаж курения – 3,55±1,98 лет. Индекс курения у юношей составил 1,528±0,806 у.е., у девушек – 1,193±0,477 у.е., что соответствует низкому уровню развития заболеваний органов дыхания на данный момент. Выявлено, что процент курящих студентов (33,3%) наиболее высок на 3-ем курсе. Наиболее популярными марками сигарет среди студентов являются недорогие по цене Winston и Bond, так 48,4% опрошенных курят Winston и 18,1% – Bond. Также, по мнению респондентов, были выявлены основные причины табакозависимости: влияние окружения (39,4%), стресс (30,3%), интерес (21,2%), изменение имиджа (9,1%).

В 3-ей группе, парящих вейп-жидкости, было установлено, что студенты-вейперы проживают либо в собственной квартире (50,0%), либо в общежитии (50,0%) и более привержены к спорту (55,6% студентов кроме обязательной физической культуры дополнительно посещают спортивные секции). Процент парящих студентов (55,6%) наиболее высок на 4-ом курсе. Это может быть связано с осознанием вреда табакоку-

рения и еще недостаточными знаниями о вреде вейпинга. Средний стаж парения составил 1,11±0,33 лет. По мнению вейперов, главной причиной вейпзависимости является интерес (44,4%). Содержание никотина в вейп-жидкостях составляет 3 мг, что соответствует содержанию никотина в определенных линейках марки Winston.

4-ую группу, курящих и парящих, составила 1 студентка, проживающая в общежитии с умеренной физической активностью. Стаж курения – 2 года, стаж парения – 6 месяцев. Индекс курения – 0,5 у.е. Основная причина ее зависимости – стресс.

Таким образом, полученные результаты доказывают о необходимости проведения дальнейших оздоровительных мероприятий для формирования мотивированного отношения к своему здоровью, как главной человеческой ценности. Коллектив ТюмГУ активно занимается профилактикой вреда курения в рамках целевой программы, инициатив волонтеров и других мероприятий. Необходимо продолжать читать открытые лекции по правовым последствиям употребления вейпа и табака, о пагубном влиянии психоактивных веществ на здоровье человека и т.п.; с помощью волонтерского отряда «Данко» проводить мероприятия «Конфета на сигарету» во Всемирный день без табака; в рамках областного мероприятия по профилактике табакокурения «Время развеять дым!» с членами волонтерского движения «Лига добровольцев ТюмГУ» устраивать флеш-моб «Лампочка» [13].

Заключение

В нашем исследовании было показано, что количество студентов, курящие табак составляет 16,8%, парящие вейп-жидкости – 4,6%, курящие табак и парящие вейп-жидкости – 0,4%. При этом курение и парение среди девушек распространено чаще, чем у юношей. Основной причиной табакокурения является влияние окружающих, а парения – личный интерес.

Список литературы

1. Асанов, Т.М. Современные данные об использовании вейп-девайсов подростками и функциональных особенностях респираторной системы у них / Т.М. Асанов, Е.А. Скубилина, Т.В. Дружинина, В.В. Бекезин // Смоленский Медицинский Альманах. – 2017. – № 3. – С. 75-80.

2. Савельев, Д.С. Анкетирование как эффективный метод борьбы с курением среди студентов / Д.С. Савельев // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. – № 7. – С. 87-88.

3. Османов, Э.М. Курение и его профилактика в школе / Э.М. Османов, С.Ю. Дутов // Вестник ТГУ. – 2009. – № 14. – С. 449-452.

4. Пластовец, А.И. Образ жизни и его влияние на распространенность курения среди детей школьного возраста / А.И Пластовец, Ю.А. Тюков, Д.В. Плюхин, И.Н. Добровецкий // Вестник ЮУрГУ. – 2010. – № 19. – С. 80-83.

5. Kennedy, R.D. Global approaches to regulating electronic cigarettes / R.D. Kennedy, A. Awopegba, E. Leon and J.E Cohen // Tobacco Control. – 2017. – № 26. – С. 440-445.

6. Kharlamov, A.N. Cardiovascular burden and percutaneous interventions in Russian Federation: systematic epidemiological update / A.N Kharlamov // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. – 2017. – № 7. – С. 60–84.

7. Palazzolo, D.L. Electronic Cigarettes and Vaping: A New Challenge in Clinical Medicine and Public Health. A Literature Review / D.L. Palazzolo // Front Public Health. – 2013. -№ 1.

8. Hua, M. Potential health effects of electronic cigarettes: A systematic review of case reports / M. Hua, P. Talbot // Preventive Medicine Reports. – 2016. – № 4. – С. 169-178.

9. WHO Regional Office for Europe [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/en/countries/russian-federation/publications/global-adult-tobacco-survey-russian-federation-2016-factsheet (дата обращения 09.01.2018).

10. Лысцова, Н.Л. Комплексная оценка состояния здоровья, пищевого статус и параметров липидного обмена студентов в период обучения в высшем учебном заведении: дис. канд. биол. наук : 03.03.01 : защищена 28.10.16 : утв. 20.04.2017 / Лысцова Надежда Леонидовна. – Челябинск, 2016. – 153 с.

11. Администрация Президента России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://kremlin.ru/acts/bank/42522/page/4 (дата обращения 25.02.2018).

12. Роговцева, Е.С. Самосохранительное поведение молодежи / Е.С.Роговцева // Здоровый образ жизни и охрана здоровья: сб. науч. статей I Всероссийской научно-практической конференции. – Сургут, 2014. – С. 21-22.

13. Официальный сайт Тюменского Государственного университета [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.utmn.ru/ (дата обращения: 07.03.2015).

УДК 582.542.1:664

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЫРЕЯ ПОЛЗУЧЕГО В ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Елевсюзова А.Т., Аралбаева А.Н.
Алматинский Технологический Университет,
Казахстан, Алматы, e-mail: aigerim_9512@mail.ru

В данной статье приведен обзор исследований, посвященных применению пырея ползучего в пищевой промышленности. Выделяются и описываются характерные особенности лекарственного растения. Подробно рассмотрены разработанные технологии по применению пырея ползучего в медицине. Значительное внимание уделяется анализу исследований применения нетрадиционного пищевого сырья в различных отраслях пищевой промышленности: хлебопекарной, кондитерской, мясной, при создании безалкогольных напитков. Для анализа обзора исследований основное внимание уделено патентно-литературным источникам. Приведены примеры существующих отечественных и зарубежных разработок и их краткие технические характеристики. На основании анализа изучена перспектива возможности применения пырея ползучего в пищевых целях. Проводятся исследования по изучению биологической ценности различных частей пырея и возможности его использования в пищевой промышленности.

Ключевые слова: пырей ползучий, пищевая промышленность.

PERSPECTIVES OF APPLICATION OF DUST CROP IN FOOD INDUSTRY

Yeleusyuzova A.T., Aralbaeva A.N.
Almaty Technological University,
Kazakhstan, Almaty, e-mail: aigerim_9512@mail.ru

In this article, a survey of studies on the use of crochet fork in the food industry is presented. The characteristic features of the medicinal plant are distinguished and described. Detailed consideration is given to the developed technologies for the application of crochet fork in medicine. Considerable attention is paid to the analysis of research on the use of non-traditional food raw materials in various branches of the food industry: bakery, confectionery, meat, and the creation of non-alcoholic beverages. For the analysis of the survey, the main attention is paid to patent-literary sources. Examples of existing domestic and foreign developments and their brief technical characteristics are given. Based on the analysis, the prospect of the possibility of using crochet fork for food purposes has been studied. Studies are underway to study the biological value of various parts of wheat grass and the possibility of its use in the food industry.

Keywords: couch grass, food industry.

В последнее десятилетие значительно возросла актуальность использования нетрадиционного пищевого сырья, а именно лекарственных растений в качестве пищевых добавок. Лекарственные растения широко применяются как пищевые добавки в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности. К ним относятся и представители дикой флоры, такие как пырей ползучий, крапива, щавель, гвоздика и другие растения, обладающие широким спектром лечебных свойств.

Преимущество лекарственных растений заключается в их малой токсичности и возможности длительного применения без выраженных побочных явлений. Они содержат практически все необходимые для жизни компоненты: витамины, минеральные соединения, органические кислоты, дубильные вещества, флавоноиды, пищевые волокна, эфирные и жирные масла, фитостерины и т.п [1,2].

Использование лекарственного растительного сырья как пищевой добавки получило широкое применение во многих отраслях: хлебопекарной, кондитерской, мясной, при создании безалкогольных напитков и т.д. Существует определенный опыт применения лекарственного растительного сырья в производстве пищевых продуктов, а именно хлебобулочных и кондитерских изделий, напитков, в мясоперерабатывающем производстве. Известны примеры использования растительного сырья и в макаронной отрасли, однако ассортимент подобной продукции крайне невелик [2].

Пырей ползучий (лат. Agropyron repens) – растение, преимущественно использующееся как кормовое сырье в сельском хозяйстве, а также в лечебных целях. Известно, что данное растение относится к семейству злаковых и не содержит алкалоидов и других токсичных веществ, которые могли бы негативно влиять на состояние организма.

Корневище пырея ползучего широко использовалось в пищу в годы Великой Отечественной войны. Оно способно концентрировать йодистые соединения, синтезировать

гликозиды и другие биологически активные вещества. Благодаря своему химическому составу, его целебные свойства применяются и в традиционной медицине. В медицине его используют как средство для нормализации обмена веществ, кровоочистительный и кровоостанавливающий препарат, при лечении желчекаменной болезни, пневмонии, заболеваний кожи и др [3,4].

Согласно государственной службе здравоохранения Германии корневища пырея применяются в следующих областях: для увеличения мочеотделения при воспалительных процессах в мочевыводящих путях; как добавка при лечении катара верхних дыхательных путей [5]. Так, например немецкими учеными в Институте фармацевтической биологии и фитохимии проводились исследования лекарственных экстрактов растений, традиционно используемых против неосложненных инфекций мочевых путей (ИМП), и выявление антиадгезивных эффектов в условиях in vitro против связывания уропатогенной Escherichia coli (UPEC) на поверхности мочевого пузыря. Два из них, полученные из корневища Agropyron repens L. и стигмы Zea mays L. В результате которого выявлено, что сочетание этих лекарственных растений с различными мишенями, как часто наблюдается при фитотерапии, приводит к синергетическим эффектам [6].

Пырей ползучий нашел свое применение и в химико – фармацевтической промышленности. Его корневища в качестве растительного сырья входят в состав настойки – бальзама, способствующего улучшению основных обменных процессов, снижает проявление аллергических реакций, активирует клеточный иммунитет, ингибирует развитие опухолей [7].

Известно, что пырей ползучий входит в состав биологически активной добавки, средство представляет собой мягкое слабительное, направленное на восстановление и улучшение работы пищеварительной системы человека [8].

В Польше были разработаны новые виды набухающих гидрогелей, полученые из альгиновой кислоты и высушенных растений пырея ползучего, полевого хвоща и медуницы. Гидрогели можно использовать в качестве биологически и терапевтически (антибактериальных и противораковых) активных биоматериалов [9].

Также в фармацевтической промышленности была разработана эффективная технология выделения биологически активных компонентов из корней и стеблей пырея ползучего [10].

В настоящее время применение пырея ползучего имеет место в медицине, но до сих пор он не нашел применения в качестве пищевого сырья.

Из обзора литературных данных выявлено что, в настоящее время наблюдается интерес использования данного растения в качестве пищевой добавки. Известны способы применения лекарственного сырья в качестве добавок при выпечке булочных изделий. Так, например разработана технология целенаправленного использования пырея ползучего и татарника колючего в производстве паштетов и хлебобулочных изделий. Предложенный метод предусматривает переработку корневища пырея ползучего, позволяющий получить порошкообразный продукт светло – желтого цвета, обладающий сладковатым вкусом, который входил в состав булочного изделия [11].

Также разработан состав для печенья в который входит порошок из корневища пырея ползучего, что позволяет создать высокоэффективный йодированный продукт с повышенным содержанием пектина и уникальными тритерпеновыми гликозидами. Состав обладает высокой пищевой ценностью и адаптационно-профилактической направленностью для регионов с повышенным радиационным фоном на основе добавок из доступного национального сырья природного происхождения [12].

Пырей ползучий нашел свое применение и в производстве чая. Так, например, разработана технология производства восстановленного чая, который относится к технологии комплексной переработки чайного сырья и предусматривает последовательное экстрагирование корня пырея ползучего [13].

Известно, что разработана технология получения обогащенного сока антиоксидантной направленности, в котором для обогащения натуральных осветленных соков используется водно-спиртовый настой из сухих корневищ пырея ползучего, что позволяет повысить антиоксидантную активность и профилактические свойства сока, обеспечить продукт бактерицидными свойствами [14].

Показано применение пырея ползучего в пивоваренной промышленности. Он используется в качестве обогащающей добавки в состав для охмеления пивного сусла. Этим достигается расширение номенклатуры обогащающих добавок при-

родного происхождения на основе хмеля, позволяющих снизить расход хмеля и придать пиву улучшенные органолептические свойства, повышенную пеностойкость, высоту пены и адаптационно-профилактические качества [15].

Известен способ использования пырея ползучего в ликеро-водочной промышленности. Он входит в состав композиции для ингредиентов бальзама, повышающий органолептические свойства путем придания в аромате клубнично-ванильного тона, а также расширения ассортимента бальзамов, обладающих биологической ценностью, а именно кровоостанавливающим, вяжущим, противовоспалительным и мочегонным свойствами и стимулирующих обменные процессы в организме [16].

Также известно применение пырея ползучего в производстве безалкогольных напитков. Так, например, разработана технология производства квасного сусла. В качестве измельченной сухой бальзамной травосмеси используют смеси различных луговых трав в том числе и пырея ползучего, что позволяет получить квасное сусло с заданным успокаивающим или тонизирующим эффектами [17].

В качестве лечебного сырья корни пырея ползучего входят в состав бальзамного сиропа. Данный сироп относится к области производства безалкогольных напитков, с целью обогащения природными веществами, обладающими биологически активными свойствами, придающими напитку профилактическую направленность [18].

Для обогащения макаронных изделий пырей ползучий применяется в виде растительной добавки, что позволяет расширить ассортимент макаронных изделий адаптационно-профилактического и детоксикационного воздействия, обогащенных добавками природного происхождения, содержащими йод, кальций, гликозиды и другие ценные биологически активные вещества [19].

Известно применение корневища пырея ползучего в виде водно-спиртового настоя, который входят в состав разработанной композиции на основе меда, что позволяет расширить ассортимент натуральных композиций направленного назначения на основе меда [20].

Пырей ползучий используется для обогащения уксуса натурального. Так, в готовый 3% уксус натуральный вносят в сухом и измельченном виде йодсодержащее и общеукрепляющее растительное сырье, одно из которых корневище пырея ползучего, что способствует повышению антиоксидантах свойств [21].

Таким образом, из анализа литературных данных необходимо отметить, перспективу применения пырея ползучего не только в медицине, но и в пищевой промышленности. На сегодняшний день в лаборатории биотехнологии кафедры Пищевая биотехнология Алматинского Технологического Университета ведутся исследования по изучению биологической ценности различных частей пырея ползучего и возможности его использования в пищевой промышленности.

Список литературы

1. Зориков, П.С Основные лекарственные растения приморского края, – Учебное пособие// Владивосток, 2014. -4 с

2. Серегина, Т.В Разработка обогащенных макаронных изделий с антиоксидантными свойствами: автореф. дис..кан. техн.наук: 15.08.01/ Серегина Татьяна Владимировна. Орел,- 2016. -45с

3. Савватеев, Е.В Товароведная характеристика нетрадиционных пищевых ресурсов и продуктов на их основе: дис...кан.техн.наук: 15.08.15/ Савватеев евгений Витальевич. Белгорад, 2000. -199 с

4. Акинин, Г.Н. Запасы, виды, рынок лекарственных растений Белгородской области /Е.Ф. Прокушев, Г.Н. Акинин, Л.Ю. Савватеева// Республика Беларусь.- Гомель: Научно-практический журнал. Потребительская кооперация. – 2010.- № 3(30). -С.74-77.

5. Егоров И.В Информационный журнал «Твоя записная книжка» [Электронный ресурс].- Режим доступа: http://gorod21veka.ru/list/iskusstvo_bit_zdorovim/pirej_polzuchij-poleznij_sornyak/?page_20=2 (Дата обращения: 08.05.2014)

6. Rafsanjany N1, Lechtenberg M, Petereit F, Hensel A. Ethnopharmacological relevance// J. Ethnopharmacol. 2013 Jan 30;145(2):591-7. doi: 10.1016/j.jep.2012.11.035. Epub 2012 Dec 2.

7. Патент РФ № 02252776 / Настойка- бальзам « Тайна мудреца»/ Юсупов В.Г., Магазов Р.Ш, Алсынбаев М.М., Хисамутдинов Р.А. (RU), Ахмадиев Р.Р. (RU), Лебедева А.В, заявлено от 27.04.2004 публ. 27.05.2006

8. Pielesz A1, Paluch J. Коргина, Therapeutically active dressings--biomaterials in a study of collagen glycation// scientific article. Polim Med. 2012;42(2):115-20.

9. Официальный сайт продукции НСП [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://7nsp.com/product/nature-lax-nsp-laxative-herbal (Дата обращения: 03.08.2016)

10. Патент РФ № 02523038/Способ выделения биологически активных компонентов из растительного сырья и средство на его основе/ Христин М. С, Маевская З.В, Климов В.В, Бирюков С.В., заявлено от 12.05.2011 публ. 20.07.2014

11. Акинин, Г.А целенаправленное пищевое использование пырея ползучего и татарника колючего: автореф. дис...кан.техн.наук: 15.18.15/ Акинин Геннадий Николаевич. Орел – 2012. – 125 с

12. Лейба, А. А Разработка кальцийсодержащей добавки и технологии бисквитных изделий с ее применением: дис..кан.техн.наук: 15.08.01/ Лейба Александр Александрович Орел, 2010. – 201 с

13. Патент РФ № 02363192/ Способ производства восстановленного чая/ Квасенков О.И, заявлено от 28.04.2008 публ. 10.08.2009

14. Патент РФ № 02442441/ Обогащенный сок антикосидантной направленности/ Савватеева. Л.Ю, Зарубин А.Ф, Еремин С.М, Морозов М.А, Хлапов. Е.В, Клименко С.В, заявлено от 07.06.2010 публ. 20.02.2012

15. Петрова, А. П, Краснов,Е.А, Сапрыкина, Э.В, Субботина,Ю.А, Ермилова, Е.В. Химический состав пырея

ползучего и изучение его антиоксидантной активности при аллергическом контактном дерматите /Химико-фармацевтический журнал. Том 43 №1,2009

16. Патентный поиск, 2012-2017// Статья информационного журнала FindPatent.ru [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.findpatent.ru/patent/219/2197155.html

17. Акинин, Г.Н. Инновационные напитки антиоксидантного действия и перспективы их производства /Л.Ю. Савватеева, Е.В. Савватеев, Г.Н. Акинин, Н.Г. Акинин // Научно-практический журнал. Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. – Орел: ОрелГТУ.- 2010.- № 3 (3).- С.38-43.

18. Патент РФ № 02197155/ Бальзамный сироп/ Пехтерева Н.Т, Симачев А.В, заявлено от 18.07.2000 публ. 27.01.2003

19. Патент РФ № 2163455/ Способ производства макаронных изделий/ Савватеева Л.Ю.; Савватеев Е.В.; Карталов А.Н.; Деревенских И.А.; Симачев А.В.; Соловьева Л.В., заявлено от 08.06.1999 публ 27.02.2001

20. Патентный поиск, 2012-2017// Статья информационного журнала FindPatent.ru [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.findpatent.ru/patent/217/2179811.html

21. Патент № 02376362/Способ обогащения уксуса натурального/ Коршик Т.С, Савватеева Л.Ю., Савватеев Е.В., заявлено от 10.09.2007 публ. 20.12.2009

УДК 591:598.241.3(470.45)

ВОПРОСЫ СОХРАНЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОПУЛЯЦИИ ДРОФЫ НА ТЕРРИТОРИИ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Железкина А.И., Железкина М.И.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России», Волгоград, e-mail: nastena.zhelezkina@mail.ru

Ареал дрофы Otis tarda приурочен к степной зоне и охватывает пространство с запада на восток от Пиренейского полуострова до Тихого океана. До освоения целинных земель численность дрофы в пределах ареала была высокой. Несмотря на исчезновение целинных степных участков, вид смог адаптироваться к новым условиям среды и в настоящее время агроценозы являются его основными местообитаниями. Дрофа относится к видам, находящимся под угрозой исчезновения и классифицируемым как «уязвимые» по современному критерию (BirdLife International 2000). В работе изучено изменение распространения популяции дрофы на территории заказника «Дрофиный» в Волгоградской области в связи с антропогенным преобразованием ландшафтов Обоснована необходимость в проведении учетных работ в дальнейшем для мониторинга популяции вида.

Ключевые слова: степь, популяция дрофы, лимитирующие факторы, агроэкологические программы.

THE PRESERVATION AND RECOVERY OF THE BUSTARD POPULATION IN THE VOLGOGRAD REGION

Zhelezkina A.I., Zhelezkina M.I.

The Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: nastena.zhelezkina@mail.ru

The area of bustard Otis tarda is located in a steppe zone from the Iberian peninsula in the west to the Pacific Ocean in the east. The number of bustard population had been large before the Virgin Lands Campaign was executed. Despite these lands being eradicated bustards adapted to new conditions choosing agrocenosis as its main habitat. Bustards are recognised to be endangered. They are categorized as “vulnerable” by modern standards (BirdLife International 2000). In this particular article we have examined the changes of the bustard area on the territory of the “Drophiniy” wildlife sanctuary in view of the anthropogenic landscapes transformation. We are also justifying the necessity of a continuous scientific research in order to monitor species populations.

Keywords: steppe, bustard population, limiting factors, agro-environmental programmes.

Дрофа – крупная птица семейства дрофиных (*Otididae*) из отряда Журавлеобразных (*Gruiformes).* Ареал дрофы приурочен к степной зоне и охватывает территорию с запада на восток от Пиренейского полуострова до Тихого океана. Номинальный подвид (*Otis tarda tarda)* населяет всю Европу и Казахстан до западного и юго-западного Алтая, восточный (*Otis tarda dybowskii)* – территорию от Тувы и Забайкалья к востоку до границы ареала вида, включая Монголию и Китай [7]. Дрофа относится к видам, находящимся под угрозой исчезновения и классифицируемым как «уязвимый» (vulnerable species) (BirdLife International, 2000). Дрофа занесена в Красную книгу Российской Федерации (III категория), в Красную книгу Казахстана (I категория – исчезающий вид), в Красную книгу Украины (I категория – исчезающий вид) и Красную книгу Молдавии (I категория).

Заволжье является единственным крупным очагом гнездования восточно-европейской популяции дрофы. От состояния их зависит все дальнейшее существование восточно-европейской группы популяций этого вида [3]. Несмотря на резкое снижение численности по всему ареалу на территории России, произошедшее в 1950-х гг., в 2010-х гг., дрофа по-прежнему встречается на локальных территориях Волгоградской, Саратовской и Воронежской областей [1,8].

Большая часть мировой популяции находится в настоящее время на Иберийском полуострове, где ее численность оценивается в 27-30 тыс. особей [12,13]. Россия стоит на втором месте, где до недавнего времени популяция дрофы составляла примерно 25% численности вида в целом, однако действительное состояние популяции дрофы в России неизвестно.

В середине 1990-х в Заволжье, по экспертным оценкам, сделанным на основе опросных данных, обитало от 4,5 до 6,0 тыс. дроф *Otis tarda* [5]. Тенденция к сокращению численности наметилась в начале нового тысячелетия в связи с реформами в сельском хозяйстве и изменениями структуры землепользования и. К началу 2000-х гг. в Волгоградской области численность популяции дроф в гнездовой период оценивалась в пределах 250-300 особей. В настоящее время происходит дальнейшее сокращение численности вида, и в 2011-2012 годах, она составила 30% от показателей 1990-х годов. [4].

Несмотря на общую тенденцию сокращения численности вида, в некоторых странах, таких как Венгрия, Германия, Австрия, Испания и Португалия, популяции дрофы в последние годы увеличивается, благодаря успешно реализованным агроэкологическим программам. Таким образом, сохранение и восстановление популяций дрофы является важной задачей не только в национальном, но и международном масштабе.

Цель исследования

Выявить лимитирующие факторы размножения и расселения дрофы на территории заказника «Дрофиный» в Старо-Полтавском районе Волгоградской области. Дать рекомендации по проведению наблюдений с периода их прилета с мест зимовки, до их отлета на места зимовки. Предложить рекомендации по сохранению и увеличению популяции дрофы на территории заказника «Дрофиный» в Волгоградской области.

Проведено описание современного состояния природных комплексов, сельскохозяйственных угодий и селитебных зон территории регионального зоологического заказника «Дрофиный», расположенного на территории Волгоградской области. Путем наблюдения изучены лимитирующие факторы распространения Дрофы в пределах заказника «Дрофиный» [9,10,11].

Выявлено, что в настоящее время в районе исследований сохранилось 12,5% целинных степных экосистем, однако, и эти земли как минимум в недалеком прошлом подвергались интенсивной пастбищной нагрузке, которая в настоящее время сохранилась лишь в окрестностях населенных пунктов. Остальные земли распаханы, заняты населенными пунктами, искусственными и естественными водоемами, дорогами, лесополосами и т.п. Селитебные территории: населенные пункты, дороги, водоемы, лесопосадки и т.п., занимают до 10,3% территории заказника. Пахотные земли в пределах заказника составляют 77,2% его площади, причем обрабатываемые поля – 55,6%, а залежи – 23,6% его площади.

Пригодные для гнездования дрофы поля севооборота, занимают чуть более половины земель заказника «Дрофиный». Оптимальные для гнездования вида поля озимых культур осенью 2017 г. составляли 28,8% его площади, столько же могут занять весной 2018 г. пары, на которых кладки дрофы имеют небольшие шансы сохраниться из-за нескольких культиваций, приходящихся на ее гнездовой период. Названные выше антропогенные факторы и ряд других, как природного, так и антропогенного происхождения, являются лимитирующими для популяции дрофы заказника «Дрофиный» в Старо-Полтавском районе Волгоградской области.

По данным литературы, полученным в ходе исследований на протяжении 20 лет, основное влияние на состояние популяции дроф оказывает сельскохозяйственное производство [2,3,8]. Как правило, деятельность сельхозпроизводителей в нашей стране никак не регламентируется для целей охраны редких видов животных. Установлено, что основное влияние на состояние популяции дрофы оказывает структура севооборота в местах ее обитания, так как успешность выведения и выращивания потомства этими птицами определяется методами и сроками выполнения агротехнических мероприятий, которые отличаются при выращивании различных сельскохозяйственных культур. Например, сокращение площадей под посевами ранних яровых культур неблагоприятно для дроф, так как на таких полях они успешно выводят птенцов. Увеличение посевов озимых, с одной стороны, благоприятно для гнездования, однако одновременно увеличиваются площади под чистым паром, кладки дроф на котором гибнут во время повторяющихся культиваций, необходимых для искоренения корнеотпрысковых сорняков. Неблагоприятным для репродукции дроф является увеличение площади пропашных и поздних яровых культур, кладки этих птиц гибнут на таких полях из-за совпадения сроков выполнения агротехнических мероприятий с периодом гнездования. В последние десятилетия, начиная с 2000-х годов, из-за иссушения ландшафтов степного Заволжья и складывающихся цен на продукцию полеводства, возросли площади под озимыми и пропашными культурами и уменьшились посевы ранних яровых культур, что привело к существенному сокращению численности заволжской популяции дрофы [2,6].

Значительное негативное воздействие на популяцию дрофы оказывает антропогенный фактор, так как основными ее местообитаниями на гнездовой территории являются агроценозы. Вследствие этого можно считать, что основной причиной снижения численности дрофы является изменение структуры севооборота на гнездовых территориях, в первую очередь это уменьшение доли площадей, занятых ранними яровыми культурами. Непосредственное влияние на условия обитания птиц оказывает частая

обработка полей наземной техникой при выполнении агротехнических мероприятий и с помощью авиации пестицидами (инсектицидами и гербицидами), которые в последнее время все чаще используются в сельскохозяйственном производстве.

Создание многочисленных полезащитных лесополос также является негативным фактором, так как это обуславливает увеличение численности врановых, которые разрушают кладки наземно-гнездящихся птиц. Так, грачи, следуя за тракторами, обрабатывающими поля, расклевывают яйца дрофы, после того как самка слетает с кладки при приближении техники. Вороны активно пытаются согнать самку с гнезда и часто им это удается.

Как известно, охота на дроф запрещена, но браконьерская добыча этих птиц на гнездовых территориях, на путях пролета и на зимовке имеет место. Дрофы довольно часто гибнут на территориях зимовок, так как они отстреливаются браконьерами в период открытой охоты на гусей. Из природных факторов, отрицательно сказывающихся на численности дроф, можно выделить погодные условия, в частности суровые снежные зимы в местах зимовки. Эти птицы неплохо переносят низкие температуры, а высокий снежный покров для них не благоприятен, так как дрофиные, в отличие от курообразных, в силу своих морфологических особенностей не могут разгребать снег в поисках пищи. Говоря о лимитирующих факторах, следует сказать и о природных врагах дроф – хищниках. Лисы, живущие вблизи полей, на которых обитают дрофы, очень опасны для птенцов, ведь маленькие они просто беззащитны из-за их поведенческой особенности затаивания лис в случае опасности. Соответственно, чем выше численность лис, тем труднее самке дрофы вывести потомство. Из птиц одним из опаснейших врагов дрофы в период гнездования является орлан-белохвост, так как он охотится на самок и на птенцов.

Выводы

Снижение численности дрофы обусловлено взаимодействием многих антропогенных и природных факторов, а также и внутрипопуляционными процессами. Основной причиной является изменение структуры землепользования на гнездовой территории дроф. Кроме того, негативное влияние оказали многолетние сборы яиц дрофы механизаторами во время сельскохозяйственных работ. Установлено, что численность заволжской популяции дрофы в настоящее время находится на уровне 30-35% от ее значений в 1998-2000 гг. По нашему мнению, данное явление объясняется изменениями в структуре севооборота. Наблюдаемая тенденция к увеличению площадей под пропашными культурами и озимыми зерновыми, которым предшествуют поля, остающиеся под чистым паром, на которых проводится культивация в течение лета, отрицательно отражается на успехе репродукции дрофы.

Популяции дроф в последние годы увеличивается, благодаря активным действиям природоохранных структур и выполнению разработанных научных программ. Антропогенные факторы и ряд других, как природного, так и антропогенного происхождения, являются лимитирующими для популяции дрофы заказника «Дрофиный» в Старо-Полтавском районе Волгоградской области. Необходимо организовать мониторинговые наблюдения на территории заказника за дрофами с периода их прилета с мест зимовки, до их отлета на места зимовки.

Предположительно, программа мониторинга должна изучать следующие вопросы:

- Численность и биология дрофы в районе исследования.
- Общая характеристика участков исследования и условия землепользования.
- Структура растительного покрова в потенциальных местах гнездования дрофы.
- Численность и видовой состав мышевидных грызунов, потенциальных пищевых объектов дрофы на исследованной территории.
- Численность и видовой состав членистоногих на исследованной территории.
- Видовой состав орнитофауны в период исследований.
- Численность дрофы по результатам весеннего учета на токовом участке.
- Численность дрофы по результатам осеннего учета на всей территории заказника.
- Лимитирующие факторы сохранения численности популяции дрофы.

Список литературы

1. Гугуева Е.В.. Белик В.П. Результаты инвентаризации редких видов птиц Волгоградской области // Охрана птиц в России: проблемы и перспективы. Матер. Всероссийской научно-практ. конф. с международным участием, посвященной 20-летию Союза охраны птиц России (Москва, 7-8 февраля 2013 г.). М. Махачкала, 2013. С. 68-73.

2. **Опарин М. Л., Опарина О. С., Кондратенков** И. А., Мамаев А. Б., Пискунов В. В. Факторы, обусловливающие многолетнюю динамику численности Заволжской популяции дрофы (Otis tarda L.) // Поволжский экологический журнал. 2012. № 3. С. 278 – 294.

3. Опарина О. С., Кондратенков И. А., Опарин М. Л., Мамаев А. Б., Трофимова Л. С. Динамика численности заволжской популяции дрофы (Otididae, Aves) // Поволжский экологический журнал. 2015. № 4. С. 422 – 430.

4. Опарина О.С., Опарин М.Л. Анализ результатов многолетних исследований, направленных на сохранение дрофы в Саратовской области России // Дрофинные птицы Палеарктики: разведение и охрана. М.: Московский зоопарк. 2013. С. 63-70.

5. Опарина О.С., Опарин М.Л., Хрустов А.В., Земляной В.Л. Современные тенденции изменения численности дроф на токовых участках Заволжья // Поволжский экологический журнал. 2008. № 4. С. 317-324.

6. Опарина О.С., Опарин М.Л. Заволжская популяция дрофы Otis tarda в условиях современного сельскохозяйственного производства // 2017. т. 26 № 1452, с. 2243-2247.

7. Флинт В.Е. Стратегия сохранения редких видов в России: теория и практика. – М.: ГЕОС, 2000. – 200 с.

8. Чернобай В.Ф., Антончиков А.Н., Мазина О.В., Сохина Э.Н., Махин П.И. Сохранение и восстановление дрофы на территории Волгоградской области. Волгоград: Изд-во «Крутон», 2011.- 44 с.

9. Снигур Г.Л., Щербакова Т.Н. Популяционно-видовой уровень организации биологических систем. Популяционно-статистический метод. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2016.- 88 с.

10. Щербакова Т.Н., Никитин С.А. Различные подходы организации самостоятельной работы студентов на кафедре биологии // Самостоятельная работа студентов в медицинском вузе. Сборник материалов научно-методической конференции. – Волгоград. 2004. С. 42-45.

11. Щербакова Т.Н., Сахарова Э.Ю., Кабанова А.В., Гешокова А.А. Изучение аранеофауны природного парка «Волго-ахтубинская пойма». Материалы научно-практической конференции «Экологические и медицинские проблемы городских экосистем и пути их решения». – Волгоград. 2017. С.55-60.

12. Alonso J.C., Palacín C. The world status and population trends of the Great Bustard (Otis tarda): 2010 update // Chinese Birds. 2010, 1(2):141–147.

13. Palacin C., Alonso J.C., An updated estimate of the world status and population trends of the Great Bustard *Otis tarda* // Ardeola. 2008. 55(1) P. 13-25.

УДК 612.8:796

ФАКТОР СОЗНАТЕЛЬНОГО РИСКА В СПОРТЕ: ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Ларин Н.А.

ФГБОУ ВО Волгоградская государственная академия физической культуры, Волгоград, e-mail: academy@vgafk.ru

В статье рассматривается феномен риска – как важнейшей проблемы современного спорта. В ходе анализа различных подходов дается определение понятию риск, уточняются его характеристики, приводятся наиболее распространенные в современных исследованиях классификации рисков, с которыми может столкнуться спортсмен в соревновательной практике. Особое внимание автор уделяет субъективной концепции риска, а также рассматриваются причины, лежащие в основе сознательного рискованного поведения спортсменов. В качестве ведущей причины рискованного поведения автор видит отсутствие адаптивности, как характеристики поведения и действий спортсменов в стрессовых ситуациях соревновательной деятельности. Автором приводятся основные психофизиологические параметры и нейродинамические свойства, определяющие уровень адаптации спортсменов и выступающие в качестве критериев предрасположенности к выбору рискованной модели поведения.

Ключевые слова: спортивный риск, адаптивность, нейродинамические свойства спортсмена.

CONSCIOUS OF THE RISK FACTOR IN SPORTS: PHYSIOLOGICAL ASPECTS

Larin N.A.

Volgograd State Physical Education Academy, Volgograd, e-mail: academy@vgafk.ru.

The article considers the phenomenon of risk as the most important problem of modern sport. In the course of analysis of different approaches the definition of the concept of risk is given, its characteristics are specified, the most widespread in modern researches of classification of risks which can face the athlete in competitive practice are given. The author pays special attention to the subjective concept of risk, as well as the reasons underlying the conscious risky behavior of athletes. As the leading reason of risky behavior the author sees absence of adaptability as characteristics of behavior and actions of sportsmen in stressful situations of competitive activity. The author presents the main psychophysiological parameters and neurodynamic properties that determine the level of adaptation of athletes and act as criteria predisposition to the choice of risky behavior.

Keywords: sports risk, adaptability, neurodynamic properties of an athlete.

Современный спорт как социальное явление многогранен и неоднозначен по своему воздействию как на общество, так и на личность В основе успешной спортивной карьеры всегда лежит тяжелая работа на пределе сил и физических возможностей в условиях жесточайших перегрузок психических и физиологических систем. [7].

Риск является важнейшей характеристикой образа жизни профессиональных спортсменов, определяет особенности их поведения, взаимодействия с социальным окружением и т. д. При этом динамика социальных процессов и отношений в системе спорта объективно приводит к расширению рискового пространства, что влечет за собой увеличение тех последствий, которые будут значимыми как для самого спортсмена, так и для всей социальной системы. В этой связи исследования риска как феномена, являющегося атрибутом спортивной деятельности, имеют неоспоримое теоретическое и прикладное значение.

Ожидания и требования, предъявляемые к спортсмену в ходе отбора и, собственно, профессиональной подготовки, являются достаточно высокими. Отличительной особенностью спорта как особой профессиональной сферы является то, что каждый спортсмен, желая добиться успеха в избранном виде спорта, вынужден постоянно преодолевать свои физические возможности. При этом уровень требований, предъявляемых к профессиональным атлетам, сегодня постоянно возрастает.

Риск, с которым в данном случае сталкиваются спортсмены, ожидаем и очевиден – при отсутствии соответствующего результата достижение высокого профессионального статуса в данной сфере является затруднительным. В конечном итоге спортсмены сталкиваются с трудностями в адаптации к новым для них социальным условиям, не связанных с их предыдущей деятельностью. В свою очередь, отсутствие ожидаемого результата, может сопровождаться получени-

ем профессиональных травм – что является важнейшим психофизиологическим аспектом спортивных рисков.

Проблема риска разрабатывается в естественных, технических науках, медицине, экономике, социологии, политологии и других науках, т.е. носит междисциплинарный характер, что определяет различия в подходах к его изучению.

В своем словаре С.И. Ожегов определяет понятие риск как «возможную опасность и действие наудачу в надежде на удачный исход» [8].

Основными элементами риска выступают опасность, неопределенность в достижении поставленной цели, возможность наступления неблагоприятных последствий при осуществлении тех или иных действий в условиях неопределенности для субъекта [6, 10, 12].

Многие исследователи предлагают различные классификации рисков. Опираясь на исследования Глущенко В.В., Гиссена Л.Д. и Ткачевой М.С., можно выделить следующие группы рисков:

• психофизиологические риски (связаны с возможностью получить физическую или психологическую травму);

• технические риски (неполадки в снаряжении, невозможность провести привычную разминку);

• ситуационные риски (связанные с особенностями организации конкретных соревнований);

• коммуникативные риски (связаны с проблемами в общении с тренером, организаторами соревнований, соперниками, зрителями и т. д.) [4,5,11].

Также представленные риски можно отнести к двум категориям: объективные риски (внешние, не связанные непосредственно с личностью спортсмена) и субъективные (определяются его личностными характеристиками и поведением).

Субъективная концепция риска широко распространена в современных исследованиях. С этой позиции риск всегда субъективен «поскольку выступает как оценка человеком поступка, как сознательный выбор с учетом возможных альтернатив…» [9,3].

Субъективная концепция ориентирована на субъект действия, учитывает осознание последствий, выбор варианта поведения». С этой точки зрения проявление риска всегда связано с волей и сознанием человека, «риск – это выбор варианта поведения с учетом опасности, возможных последствий» [1].

В спортивной практике интенсивность риска и величина рисковых последствий возрастает, когда спорт воспринимается спортсменом как профессия или становится ею. При этом, сознательно выбирая рискованную модель поведения, рискуя получить травму или увечье, спортсмен в большинстве случаев оправдывается теми социальными благами, которые можно получить в случае выигрыша призового места.

Таким образом, проблема риска и предотвращения рискованного поведения, является одной из центральных в психофизиологии спортсменов.

В современной науке нет однозначного мнения по объяснению причин, лежащих в основе сознательного рискованного поведения спортсменов. Наибольший интерес представляет рассмотрение рисколгического аспекта поведения спортсменов в контексте их адаптации. Согласно нему, существует понятие адаптивности, которое характеризуется соответствием результата деятельности индивида принятой им цели, неадаптивность – расхождение результата деятельности и ее изначальной цели [15]. Индивидуальные способы приспособления и сопротивления в стрессовых ситуациях могут проявляться в неадаптивности действий и представлять собой рискованные модели поведения [14].

В экстремальных ситуациях спортсмену необходимо принять решение в очень противоречивых условиях и иметь качества, на первый взгляд исключающие друг друга: осмотрительность (осторожность) и готовность к риску [13]. Адекватность действий является важным критерием адаптации в условиях риска, отсутствие которой может приводить к неблагоприятным последствиям.

Контроль собственных эмоций и поведения, адекватность реакции на происходящие события вокруг человека возможны за счет работы сложной многоуровневой системы регуляции, где основная роль принадлежит лимбической системе, ретикулярной формации ствола мозга и лобным долям больших полушарий.

Изучение роли личностно-поведенческих факторов в экстремальных условиях деятельности обычно проводят с помощью диагностики регуляторных функций ЦНС. Наибольший интерес представляют вопросы личностной детерминации эмоциональной устойчивости и дезадаптации, которая определяется по соответствию нейродинамических особенностей спортсмена системным характеристикам спортивной деятельности.

Опираясь на исследования В.Г. Балюка в качестве основных психофизиологических параметров и нейродинамических свойств, определяющих уровень адаптации спортсменов различных специализаций можно выделить следующие: распределение внимание и уровень умственной работоспособности; скорость переработки зрительной информации; сила, подвижность и выносливость нервных процессов; возбудимость и проводимость нервной ткани; лабильность и уравновешенность нервных процессов [2]. В зависимости от специализации степень выраженности данных параметров, а также их влияние на рискологический аспект поведения может существенно различаться.

Список литературы

1. Альгин А. П. Риск и его роль в общ. жизни. М., 1989г., С. 25

2. Балюк В.Г. Взаимосвязь и значимость основных нейродинамических характеристик спортсменов различной специализации и квалификации / В.Г. Балюк // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Поморский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Архангельск, 2009

3. Власенко Р.Я. Риск как самостоятельный компонент системной организации целенаправленной деятельности субьекта / Р.Я. Власенко, Т.Н. Лосева // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 144-151

4. Гиссен Л.Д. Время стрессов [Текст] / Л.Д. Гиссен – М.: ФиС, 1990. – 192 с.

5. Глущенко В. В. Управление рисками. Страхование [Текст] / В.В. Глущенко – Железнодорожный, МО.: ООО НПЦ Крылья, 1999. – 336 с.

6. Корнилова Т.В., Принцип неопределенности в психологии выбора и риска / Т.В. Корнилова // Психологичекие исследования: электронный научный журнал. – 2015. Т.8.

7. Мирошникова С.С. Профессиональные риски спортивного тренера // Известия Волгоградского государственного педагогического университета. 2014. № 1 (86). С. 78-81.

8. Ожегов С. И. Словарь русского языка. М., 1964г.

9. Панфилова Э.А. Рискованное действие в современном обществе: социокультурный анализ / Э.А. Панфилова // Вестник Донского государственного технического университета. – 2012. – Т.12. № 7 (68). – С. 120-125

10. Стрельникова Ю.Ю. Гендерные индивидуально-психологические особенности сотрудников ФП МЧС России и их взаимосвязь со склонностью к риску / Ю.Ю. Стрельникова // Проблемы управления рисками в техносфере. – 2013.№2(26). С. 99-110

11. Ткачева М.С. Психологические особенности рисков в спортивной деятельности // Ученые записки Педагогического института СГУ им. Н.Г. Чернышевского. Серия: Психология. Педагогика. 2011. № 2. С. 55-61.

12. Хох И.Р., Фарахьянова А.К. Личностные особенности индивидов, склонных к рискованному поведению (на примере исследования факиров) / И.Р. Хох, А.К. Фарахьянова // СМАЛЬТА. – 2014. – №1. С. 21-25

13. Щербакова О.И. Эмоциональный интеллект и конфликтность: гипотезы и результаты / О.И. Щербакова, О.И. Голубева // Научное мнение. – 2015. : 6-2. – С. 10-14

14. Шустов Д.И. Психотерапия больных алкогольной зависимостью с учетом типа их личностного аутоагрессивного поведения / Д.И. Шустов, С.А. Новиков, А.Д. Шустов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13. – №5. – С. 112-117

15. Scahill, L.D. Neurobiology and neurophysiology of behavioral/psychi-atric disorders / L.D. Scahill. S. Boorin в книге: Cild and Adolescent Behavioral Health: A Resource for Advanced Practice psychiatric and Primari Care Practitioners in Nurising. 2013. – P. 42-56

УДК 612. 87/.89:612.285.1

ВЛИЯНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ХЕМОРЕЦЕПТОРНУЮ СИСТЕМУ ВОСПРИЯТИЯ ВКУСА

Росляков Г.Е., Джумашева Р.Т.

Научный руководитель: Джумашева Р.Т., зав. кафедрой, д.б.н., профессор

Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, Казахстан, Алматы, e-mail: grisharos@mail.ru

В условиях постоянно меняющейся окружающей среды полноценное питание является важным фактором, который определяет успешную адаптацию и состояние здоровья человека. Состояние вкусовой чувствительности человека зависит от генетических, физиологических, метаболических факторов. Вкусовые ощущения могут, изменяться с возрастом, зависеть от половой принадлежности, иметь сезонную динамику. При этом обнаружен генетически обусловленный порог вкусовой чувствительности человека к фенилтиокарбамиду (РТС), который в процессе онтогенеза остается постоянным. «Сенситивность к РТС» используется в качестве маркера различных заболеваний. Так же в последнее время плотно изучаются клеточно-молекулярные механизмы работы хемосенсорной системы восприятия вкуса. При этом не имеется данных о влиянии эпигенетических факторов, в том числе веществ, содержащихся в стоматологических пломбах и зубных пастах, на хемосенсорную систему вкусового анализатора.

Ключевые слова: восприятия вкуса, хемосенсорная система, эпигенетика

INFLUENCE OF EPIGENETIC FACTORS ON CHEMORETSEPTORY SYSTEM OF PERCEPTION OF TASTE

Roslyakov G.,E., Dzhumasheva R.T.

Scientific Director: Dzhumasheva R.T. ,Head of the Department, MD, Professor

Asfendiyarov Kazakh national medical university, Department of Molecular Biology and Medical Genetics, Kazakhstan, Almaty, e-mail: grisharos@mail.ru

In a constantly changing environment, adequate nutrition is an important factor that determines successful adaptation and the state of human health. The state of taste sensitivity of a person depends on genetic, physiological, metabolic factors. Taste sensations can, change with age, depend on gender, have seasonal dynamics. At the same time, a genetically determined threshold of a person's taste sensitivity to phenylthiocarbamide (RTS) was detected, which remains constant during ontogeny. "Sensitivity to RTS" is used as a marker of various diseases. Lately, cell-molecular mechanisms of the chemosensory system of perception of taste have been densely studied. At the same time, there is no evidence of the influence of epigenetic factors, including substances contained in dental fillings and toothpastes, on the chemosensory system of the taste analyzer.

Keywords: perception of taste, chemosensory system, epigenetics

Вкус – одно из наших жизненно необходимых качеств, развившихся в процессе эволюции как защитное качество и является важным фактором, который определяет успешную адаптацию и состояние здоровья человека. Состояние вкусовой чувствительности человека зависит от генетических, физиологических, метаболических факторов. Вкусовые ощущения могут, изменяться с возрастом, зависеть от половой принадлежности, иметь сезонную динамику. Понятие «чувство вкуса» – это **мультимодальное** ощущение, т.е. сочетание восприятия вкуса и запаха, а также тригеминальных ощущений: это восприятие тактильных ощущений, температуры, плотности, остроты пищи языком, ротовой полостью, а также восприятие носовой полостью тактильных стимулов и действия раздражающих летучих веществ (например, аммиака, кислот). Восприятие вкуса возникает в результате влияния вкусовых раздражителей на **вкусовые хеморецептры (вкусовые луковицы** или почки), расположенные на поверхности языка и в слизистой оболочке ротовой полости. На спинке языка и его боковых поверхностях располагаются 4 основных вида сосочков: нитевидные, грибовидные, желобоватые и листовидные, конусовидные (papillae conicae) и чечевицевидные сосочки (papillae lentiformes) [3].

Вкусовые ощущения воспринимаются по схеме: Вкусовой сосочек – вкусовая почка – мембрана микроворсинок – рецепторные белки – изменяется состав ионов – возникает рецепторный потенциал – сигнал о раздражении в кору головного мозга – восприятие вкуса.

Восприятие вкуса человеком состоит из различных ощущений: традиционно выделяю 5 вкусов: горький, сладкий, кислый, соленый; в последнее время выделяют: остро-жгучий, жирный и umami (ощущение, вызываемое glutamate), которые важны

для питания и выживания. За каждый из 4-х основных видов раздражителей отвечают определенные зоны языка. Сладкое воспринимают рецепторы кончика языка, кислое – его боковые зоны, горькое – корень языка, соленое – кончик языка и его боковые поверхности.

К настоящему времени идентифицированы порядка 30 относительно специализированных рецепторов горького (семейства T2R), один универсальный рецептор сладкого (T1R2/T1R3) и один рецептор аминокислот (T1R/T1R3). Несколько ионных каналов рассматриваются как рецепторы соленых (**ионный канал** ENaC) и кислых стимулов (**ионный канал PKD2L1**) [4]. Рецепторы сладкого и горького принципиально отличаются от ионных каналов, которые отвечают за кислое и соленое, и относятся к группе рецепторов GPCR (G protein-coupled receptor – G белок-опосредованные рецепторы) (R. Lefkowitz и B. Kobilka, Нобелевская премия, 2012 г.). Так же во вкусовых рецепторных клетках языка имеется альфа-гастдуцин (рецептор – ассоциированная субъединица тримерного G-белкового комплекса) [9], вовлеченный во внутриклеточный сигнальный каскад (**активация G-белка а-гастдуцина**, активация **фосфолипазы Ср2, мобилизация внутриклеточного кальция и активация кальцийзависимого ионного канала TRPM)**, активирующийся при рецепторном распознавании сладких и горьких компонентов пищи. Генетический нокаут (knock-out) альфа субъединицы G-белка гастдуцина (а-гастдуцин) приводит к снижению или даже полному подавлению чувствительности генетически модифицированных животных к горькому, сладкому и умами вкусам. Таким образом, альфа-гастдуцин может служить маркером рецепторных клеток периферического отдела вкусовой сенсорной системы, формирующей ощущение сладкого и горького вкуса [8,9]. Как установлено рядом исследователей, сенсорная функция сосочков так же обеспечивается нейрофиламентарным протеином (NFP) и протеином S-100 – кальцийсвязывающий белок [5, 6].

«На вкус может повлиять все что угодно – от хирургической операции на ухе до дефицита витаминов и солей». Часто причиной нарушения вкусовых ощущений являются генетические, гормональные и метаболические заболевания. Изменение вкусовых ощущений проявляется от полной «вкусовой слепоты» (агевзия) до «вкусового дальтонизма» (дисгевзия). Причинами подобных дисфункций хемосенсорной системы могут быть: болезни десен; зубные протезы и пломбы; фтор в зубной пасте; недостаток в пище витаминов B12, A, PP и солей цинка, меди [5].

Восприятие вкуса, как и все функции нашего организма, генетически детерминировано. Генетические исследования вкусовых ощущений за последние десятилетия значительно расширились и углубились. Так, известны гены, программирующие синтез рецепторов для восприятия вкусов: горького (гены hTAS2R38 –всего около 30) и сладкого вкуса (гены T1R2-T1R3), соленого – (под вопросом вариации гена горького TAS2R38 и гена тяги к соленому GABRA2, так как конкретный белок, который выступает в качестве рецептора соленого вкуса, до сих пор не найден), кислого- (PKD2L1), умами (белковый вкус) – (гены T1R1-T1R3), жирного – (варианты гена CD36), острожгучий вкус (ген TRP). В настоящее время выявлены особенности влияния порядка 17 генов на вкусовое восприятие некоторых продуктов, таких как кофе и шоколад, артишоки и бекон, йогурт и сыр, и некоторые другие виды пищи [5].

Наиболее полно на сегодняшний день изучена вкусовая чувствительность человека к пропилтиоурацилу (PROP) и фенилтиокарбамиду (PTC). Среди множества межиндивудуальных различий вкусовых ощущений человека, определяемых генетическими факторами, только вкусовая чувствительность к PTC наследуется по законам Менделя как аутосомно-доминантный признак. Особенность восприятия PTC, открытая в 1932 году A.L. Fox [11], позволяет разделять людей на индивидов: «тестеров», которые исключительно чувствительные к его вкусу и он воспринимается ими как очень горький и «нетестеров, которые совершенно нечувствительны к нему и он воспринимается ими как безвкусный. Показано, что способность ощущать вкус PTC является генетически обусловленным признаком, который ранжируется наравне с цветом глаз и группами крови [10].

В конце XX века были открыты гены, кодирующие вкусовые рецепторы горечи у человека, которые обнаруживают 25-89% идентичных аминокислотных последовательностей между 25 различными членами этого семейства генов, их обозначили как T2R или Tas2R. Ген вкусовой чувствительности к PTC расположен на 7 хромосоме – 7q34 (маркер rs1726866). Аллели гена T2R кодируют, в большинстве популяций, две

разновидности G – протеина, формирующего вкусовую чувствительность к PTC. Протеин тестеров обозначается как PAV (пролин, аланин и валин), протеин нетестеров обозначается как AVI (аланин, валин, изолейцин). Аллели, кодирующие эти белки, получили название PAV и AVI. Они определяют бимодальное распределение порогов чувствительности к ФТК и классическую модель рецессивного наследования. Чувствительность к горькому вкусу у обладателей гаплотипа PAV в сто раз и более превосходит чувствительность людей, имеющих гаплотип AVI. Между этими крайними вариантами вкусовой чувствительности располагаются, различающиеся между собой обладатели гаплотипов PVI, AAI и AAV [6].

Однако, в последние годы медицинская наука все чаще переключает свое внимание с изучения генетического кода на таинственные механизмы, при помощи которых ДНК реализовывает свой потенциал: упаковывается и взаимодействует с протеинами наших клеток. Оказалось, что недостаточно, чтобы в ваших генах была закодирована правильная последовательность нуклеотидов. Говоря словами других исследователей: «Мы – нечто большее, чем просто сумма наших генов» (Klar, 1998); или: «Вы можете наследовать нечто помимо нуклеотидных последовательностей ДНК. Вот где сейчас действительно волнующая проблема в генетике» (Watson, 2003). Т.е. необходимо, чтобы гены могли полноценно реализоваться (экспрессия, выражение генов).

Под экспрессивностью понимают степень фенотипической выраженности генов, т. е. «силу» действия генов, проявляющуюся в степени развития контролируемых ими признаков (Н.В. Тимофеевы-Ресовский). На экспресивность генов может влиять ряд факторов: образ жизни, вредные привычки, факторы окружающей среды. Экспрессивность генов не является постоянным свойством наследственности, ибо она очень вариабельна у растений, животных и у человека. Например, у людей проявляется по-разному такой признак, как способность ощущать вкус фенилтиокарбамида (PTC). Население различных районов мира значительно отличается по способности ощущения PTC. Наименьшая частота ощущения свойственна коренному населению Австралии, низкая и средняя – населению стран Европы, Средиземноморья, Южной Азии, высокая частота характерна для населения Восточной, Юго-Восточной Азии и Океании, наиболее высокая наблюдалась в Африке и у американских индейцев («тестеры»). По другим данным к «нечувствительным» относят около 30% европеоидов, 3% негроидов. По-видимому, это связано с расовыми различиями населения [5,6].

Экспрессия генов осуществляется через посредство морфогенетической системы, на которую оказывают также влияние изменяющиеся факторы среды, Уоддингтон назвал изучение этих взаимодействий эпигенетикой. По определению выдающегося английского биолога, Нобелевского лауреата П. Медавара: «Генетика предполагает, а эпигенетика располагает». Молекулярная основа эпигенетики достаточно сложна при том, что она не затрагивает первичную структуру ДНК, а изменяет активность определенных генов [12].

Наиболее изученным аспектом эпигенетики является метилирование ДНК. Это процесс присоединения метильных (CH3-) групп (одного атома углерода и трех атомов водорода) к цитозиновым основаниям ДНК. Обычно метилирование влияет на транскрипцию генов – копирование ДНК на РНК (первый шаг в репликации ДНК), т.е функция метилирования заключается в активации или инактивации гена. Показано, что даже незначительные изменения в степени метилирования ДНК могут существенно изменять уровень экспрессии генов.

Исследование профиля метилирования может использоваться и в диагностике – для раннего определения различных заболеваний. Анализ литературных данных показал, что нарушение метилирования ДНК, в результате которого изменяется вкусовая чувствительность к PTC, не ограничивается вопросами физиологии вкусового анализатора, а используется в качестве генетического маркера предрасположенности к различным заболеваниям. Показано, что метилирование ДНК и модификации гистонов участвуют в синаптической пластичности, формировании памяти, неврологических расстройствах: болезнь Альцгеймера, Паркинсона, эпилепсия, шизофрения, острый и хронический стресс, инсульт ревматоидный артрит, эутиреоидный зоб и сахарный диабет [10] .

Метилирование ДНК имеет наибольшее прикладное значение из всех эпигенетических механизмов, так как оно напрямую связано с пищевым рационом, эмоциональным статусом, мозговой деятельностью, образом жизни и другими внешними факторами. Наряду с перечисленными факторами, на метилирование ДНК могут влиять многочисленные вещества, искажающие нормальные

процессы гормональной регуляции. Они получили название «эндокринные дизрапторы» (разрушители). Эти вещества, как правило, имеют искусственную природу: человечество получает их промышленным способом для своих нужд. Среди таких веществ следует выделить те, которые могут содержаться в стоматологическом пломбировочном материале, протезах и зубных пастах (свинец, бисфенол А, фтор). Они способны «уничтожать» свободные метильные группы, необходимые для метилирования, и подавлять ферменты, прикрепляющие эти группы к ДНК, а так же влиять на процессы трансляции и транскрипции [1,2,7].

Протеин S-100, который обеспечивает сенсорную функция сосочков, демонстрируют выраженную тканеспецифичную и клеточноспецифичную экспрессию, принимает участие в ответе генов раннего реагирования, в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты, при этом проявляет себя при патологиях, далеких от стоматологии и используются как маркер некоторых заболеваний (единственный чувствительный серологический маркер меланомы, болезни сердечно-сосудистой системы, ЧМТ и др.).

Заключение

Мы можем высказать предположение, что изменение вкусовой чувствительности связано с нарушением метилирования ДНК генов, кодирующих рецепторные протеины, обеспечивающие сенсорную функцию вкусовых сосочков в результате действия веществ, содержащихся в пломбировочном материале и зубных пастах,

Таким образом, косвенно, на уровне предположений, можно провести параллель между эпигеномными болезнями, связанными с нарушением метилирования ДНК, генетическим маркером «сенситивность к PTC», протеином S-100 и нарушением вкуса. Т.е. различные дисфункции хемосенсорной системы восприятия вкуса, возможно расценивать в качестве маркера негативных последствий нарушения обмена веществ для эпигенетического окружения ДНК.

В настоящее время разрабатывается эпигенетическая терапия, направленная на лечение этих заболеваний посредством воздействия на эпигеном и коррекции нарушений. В связи с этим, использование достижений эпигенетики весьма перспективны в будущем для лечения и профилактики болезней зубов.

Список литературы

1. Агалакова Н.И. Влияние неорганических соединений фтора на живые организмы различного филогенетического уровня. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2011. – Т.47, №5. – С. 337-347.

2. Алехина Д. А. Экспериментальное исследование субхронического воздействия фторида натрия на компоненты редокс-сигнальной системы.// Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности.- Новокузнецк – 2017-77с.

3. Банченко Г.В., Максимовский Ю.М., Гринин В.М. Язык – «зеркало» организма.-клиническое руководство для врачей.- Москва – 2000 – 403с

4. Быстрова М. Ф. Сигнальные белки хемосенсорных клеток млекопитающих.- Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук- Пущино, 2011 -48с.

5. Крихели Н.И., Гаматаева Д.И., Дмитриева Н.Г. Вкусовая чувствительность и ее изменения / Российская стоматология, 2, 2011 –стр. 15-15

6. Мячина О.В., Скиба О.С., Пашков А.Н Исследование гиперсенситивности к фенилтиокарбамиду у жителей разных климатогеографических зон. // Вестник ВГУ, серия: химия. биология. фармация, 2011, № 1 –стр.91-96

7. Нониашвили Е.М., Грудинина Н.А., Кустова М.Е., Чан В.Ч. и др. Метилирование ДНК в раннем эмбриогенезе мышей под влиянием бисфенола А. // Экологическая генетика, том 15, № 3 2017 –стр.42-53

8. Романов Р. А. Функциональные свойства клеток вкусовой почки. механизмы аффрентной нейропередачи вкусовых рецепторных клеток типа II. // Успехи физиологических наук, 2013, том 44, № 3, с. 3-14,6

9. Семенова М.А.,. Заколюкина Е. С, Сергеев В.Г. Экспрессия альфа-гастдуцина в лимфоцитах и хемосенсорных клетках ротовой полости и носоглотки. // вестник удмуртского университета. – 2016. Т. 26, вып. 1- стр.133-139

10. Ягур В.Е. Генетический маркер «сенситивность к фенилтиокарбамиду» и клинический полиморфизм ревматоидного артрита // БГМУ – Информация – МЖ 2(24), 2008.

11. Fox A.L. The relationship between chemical constitution and tast /A.L. Fox// Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.). – 1932. -V. 18. – P. 115 – 120

12. Watanabe A., Yamada Y., Yamanaka S. Epigenetic regulation in pluripotent stem cells: a key to breaking the epigenetic barrier. // Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences. – 2013. – Vol. 368, no. 1609. – P. 20120292.

Секция «Актуальные вопросы биологических исследований», научный руководитель – Букатин М.В.

УДК 316.624:616.89-053

СОЦИАЛЬНЫЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Тонких Л.В., Ларионов Г.В., Репин И.А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград, e-mail: tonckih.mila@yandex.ru

В статье рассматривается проблема рисков наркомании как формы девиантного поведения в подростковом возрасте. Изучение предпосылок формирования наркомании в подростковом возрасте позволяет проследить связь между информированностью о наркотиках и теми рисками развития зависимости от них, которые обусловлены возрастно-психологическими особенностями. Цель работы: изучить проблемы профилактики девиантного поведения в подростковом возрасте. Обсуждаются тенденции развития наркозависимости и вопросы профилактики наркомании. Результаты исследования позволяют сделать вывод о значимости информации в выборе «за» или «против» наркотиков в подростковом возрасте. Выявлено, что взрослые из ближайшего окружения подростка (родители, учителя) играют незначительную роль в профилактике наркозависимости, и их мнение является малоубедительным по сравнению с представлениями потенциальных или реальных приверженцев наркомании.

Ключевые слова: наркотики, профилактика наркозависимости, девиантное поведение в подростковом возрасте, студенты.

SOCIAL AND ECOLOGYCAL ASPECTS OF PREVENTION DEVIANT BEHAVIOR ADOLESCENCE

Tonkih L.V., Larionov G.V., Repin I.A.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: tonckih.mila@yandex.ru

The problem of the risks of drug abuse as a form of deviant behavior in adolescence. Study prerequisites for the formation of drug addiction in adolescence age allows us to trace the link between awareness about drugs and those at risk of developing dependence on them, which are due to the age and psychological characteristics. Purpose. The study of problems of prevention of deviant behavior adolescence. Discusses trends in the development of drug addiction and questions of drug abuse prevention. The findings suggest the importance of information in choosing «for» or «against» drug use in adolescence. Play a minor role in drug addiction prevention and their opinion is unconvincing compared with the ideas of potential or actual supporters of drug addiction.

Keywords: drugs, drug addiction prevention, deviant behavior adolescence, students.

Изучение состояния здоровья подрастающего поколения и разработка эффективных мер, направленных на его укрепление, в настоящее время является важнейшей медико-социальной проблемой. В России последние 15 лет среди молодых людей отмечается рост числа хронических заболеваний и увеличение отклонений психического здоровья, в том числе появления различных аддикций. По оценкам специалистов, ситуация в сфере немедицинского потребления наркотиков в РФ в 2016 году свидетельствует о том, что высокий уровень наркотизации населения России остается прямой угрозой национальной безопасности и основным фактором подрыва демографического потенциала страны. По оценке Государственного антинаркотического комитета, число лиц, с разной степенью периодичности потребляющих наркотики, за последние годы составляет порядка 6% населения страны, или 8 – 8,5 млн. человек, из которых около 1,5 млн. являются активными наркопотребителями [1]. При оценке показателя впервые установленного синдрома зависимости от наркотических веществ населения Волгоградской области за последние пять лет наблюдается его снижение в 2,3 раза. Тенденция совпадает с динамикой показателя по РФ. Минимальное значение показателя в области за данный период фиксировалось в 2013 г. (см. табл.).

Показатель распространенности среди населения Волгоградской области синдрома зависимости от наркотических веществ (впервые установленного) за период 2010-2014 гг. (на 100 тыс. чел. нас.)

Территория	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год	2014 год
Волгоградская область	21,7	16,2	14,9	6,0	9,5
Российская Федерация	17,4	15,3	13,9	12,6	14,5

Кроме роста числа лиц, злоупотребляющих наркотическими веществами и больных наркоманией, отмечается рост негативных последствий наркомании – это возросшая в 7–11 раз смертность, увеличение в десятки раз числа суицидальных попыток, а также сопутствующих наркомании болезней – в первую очередь СПИДа, инфекционных гепатитов, туберкулеза и венерических болезней. ВИЧ-инфицированные зарегистрированы не только среди подростков и детей в возрасте 11–14 лет, но и у младенцев, заразившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, больных наркоманией. По данным международной статистики, весь круг заболеваний, связанных с наркоманией, дает около 10% всех смертей и 20% всех госпитализаций. Причем около 40% госпитализаций в психиатрические клиники составляют подростки с девиантными формами поведения в сочетании с наркоманией и токсикоманией. Таким образом, под угрозой фактически оказалось будущее страны.

Особое беспокойство вызывает рост наркомании среди детей и подростков; от общего числа наркоманов 60% – это молодежь в возрасте 16 до 30 лет, а 20% – это школьники [3]. Современная медицина разделяет аномальное пристрастие – аддикции, на химические и нехимические. К распространенным химическим аддикциям относят курение, наркоманию и алкоголизм [4,5]. Нехимические аддикции – это болезненное пристрастие, среди которых наиболее распространенной, особо острой и социально опасной является страсть к азартным играм (гемблинг) и интернет-аддикции [2,7].

Цель исследования

Разработать тест для скрининга различных видов аддикции, выявить степень распространенности химических и нехимических аддикции среди студентов. Проанализировать полученные результаты, выявить проблемы аддиктивного поведения в молодежной среде, в частности склонности к азартным играм и Интернет-аддикции. Для мониторинга нехимических и химических аддикций среди студентов-медиков использовался метод анкетирования. В разработанный нами скрининг-тест вошли как вопросы, отражающие диагностические критерии, так и вопросы, связанные с нарушением адаптационных функций организма молодых людей. Учащимся предлагалось ответить на вопросы, которые позволяли выявить степень распространенности различных видов аддикции. Всего в обследовании приняли участие 610 человек в возрастных категориях от 16 до 18 (67%) и от 19 до 23 лет (33%).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что склонность к Интернет-зависимости наблюдается у 40% молодых людей. Ведущими ценностями для них являются: активная и продуктивная жизнь, развитие, самоконтроль, высокие запросы и другие. Необходимо отметить, что у лиц не подверженных интернет-аддикции выявлены такие ценностные ориентации, как: здоровье, воспитанность, наличие хороших верных друзей и так далее. Таким образом, наблюдается определенное различие в ценностных ориентациях у лиц, склонных к интернет-аддикции, и обычных пользователей Сети. Установлено, что 7% респондентов страдают от игровой-аддикции, которую сопровождают адаптационные расстройства. Результат исследования позволил сделать вывод о высокой эффективности использованного в процессе работы скрининг-теста и чрезвычайной важности и актуальности разработки системы профилактики игровой аддикции. Таким образом, анализ результатов исследования позволяет выявить наиболее значимые социально-психологические особенности интернет-зависимых студентов. Для них характерны сниженный

уровень социально-психологической адаптации и эмоциональной комфортности, высокая тревожность, неприятие себя и других людей, повышенная интернальность, обуславливающая автономность и ориентацию на собственные интересы и желания, на предпочитаемые виды деятельности.

Индивидуально-личностные характеристики и психоэмоциональное состояние молодого человека относятся к ведущим факторам, которые определяют направление и характер поведенческих реакций. Устойчивые качества личности, являющиеся, по сути, конституционно-заданными свойствами нервной системы, определяют индивидуальный стиль мышления, переживаний, межличностных контактов, силу мотивации, поведения [6]. С высоким уровнем инернет-зависимости будет сочетаться низкая лабильность и повышенная ригидность, инертность установок, настойчивость, склонность к педантизму. Такие люди в меньшей степени ориентируются на мнения и интересы окружающих, эгоцентричны, склонны к агрессивной манере самоутверждения вопреки интересам других людей. Их мотивацию отличает сочетание высокого уровня развития мотива «страх быть отвергнутым» с низким уровнем развития мотива «стремление к людям» что заставляет активно избегать межличностных контактов. Все эти особенности обуславливают причины обращения к виртуальной реальности как к компенсирующему коммуникативному пространству и способствуют развитию интернет-зависимости. Развитие патологической зависимости нами рассматривается в связи с четырьмя основными причинами.

Во-первых, преимущественное поражение лиц молодого возраста, средний возраст приобщения к наркотикам составляет 15-17 лет. Опасной современной тенденцией является увеличение процента детей 9-13 лет, употребляющих наркотики. Если в начале 2000-х годов более 11 тыс. подростков было взято под наблюдение с впервые установленным диагнозом «наркомания», то в настоящее время их численность составляет около 1000 человек. По данным Министерства здравоохранения РФ, 20,3% мальчиков-подростков пробовали наркотики. Средний возраст приобщения к употреблению наркотиков для мальчиков составляет 14,2; для девочек – 14,5 года [7]. Склонность к употреблению наркотиков имеют подростки с неустойчивым, истерическим характером, терпимые к любым отклонениям от социальных и психических норм, склонные к депрессии, негативно настроенные к основным социальным требованиям.

Во-вторых, возникновение социальных и финансовых проблем у патологических игроков: 23% игроков имеют финансовые проблемы, 35% разведены, у 80% нарушены межличностные отношения в браке.

Происходит изменение и качественного состава употребляемых наркотически средств. Если раньше среди лиц, обратившихся за помощью с целью преодоления наркозависимости, в основном использовались наркотики, изготовленные из растительного сырья (мак, конопля), то в последние годы растет потребление синтетических наркотических веществ. Кроме роста числа лиц, злоупотребляющих наркотическими веществами и больных наркоманией, отмечается рост негативных последствий наркомании – это распространенность противоправных действий.

Последствия интернет-аддикции могут быть крайне серьезными, так от 13 до 40% патологических игроков совершают попытки самоубийства, у 32-70% отмечаются суицидальные мысли. В период формирования и становления ценностных ориентаций в юношеском возрасте виртуальные стереотипы жизни могут оказать существенное влияние на личность. Чрезмерное увлечение онлайн играми, социальными сетями зачастую лишает человека собственного мнения, ограничивает кругозор, приводит к социальной дезадаптации. Мы предлагаем некоторые практические рекомендации по профилактике гемблинга и интернет-аддикции:

• Информирование лиц юношеского возраста о причинах возникновения и негативном влиянии интернет-зависимости и созависимых отношений на личность посредством тематических семинаров, открытых уроков и так далее.

• Привлечение молодежи к актуальным ЗОЖ-ориентированным Интернет-ресурсам, развивающим программам, переориентация молодых людей с «сидячего» образа жизни на спортивную направленность с помощью тематических мероприятий и акций.

• Разработка психокоррекционных программ и актуальных тренингов для снижения риска возникновения зависимости среди молодежи. Процедура психологического тестирования должна быть окончательно отработана с привлечением ведущих специалистов с последующей этической экспертизой.

Выводы

Стремительное распространение наркомании среди населения связано с одновременным существованием множества факторов. Здесь подразумеваются особенности подросткового возраста, экономический кризис, снижение жизненного уровня населения и многое другое. Формированию наркомана способствуют следующие причины: рынок, поставляющий наркотики; среда, благоприятствующая или допускающая их применение; определенное индивидуальное предрасположение [5,6]. Нестабильная экономическая ситуация в стране, влияющая на снижение благосостояния населения, уменьшение деловой активности, повышение безработицы в ряде регионов приводят к состоянию так называемой «социальной депрессии», отсутствию чувства личной значимости и будущей перспективы. Все это оказало существенное влияние на повышение заболеваемости наркоманией в последние годы. Педагоги и социальные работники в своей работе по профилактике наркозависимости подростков могут использовать различные методики, существующие и разработанные в России. Основной принцип этих методик основан на заполнении информационного вакуума и предполагает создание действующего постоянно потока рекламы и публикаций в СМИ о мерах профилактики наркомании и негативных последствиях употребления наркотиков.

Список литературы

1. Гаврикова А.В. Современные тенденции наркомании в России // Научный альманах. 2016, № 5-3. С.518-521.

2. Дементьева Н.А., Майорова А.В. Социально-правовые аспекты профилактики наркозависимости подростков // Виктимология 1(3). 2015.С. 49-54.

3. Назарова И.А., Доника А.Д. Социальные меры профилактики наркозависимости в молодежной популяции // Международный журнал экспериментального образования. 2016, №3. С. 54.

4. Никитин С.А., Щербакова Т.Н. Без будущего // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2003. Т. 59. № 9. С. 13 -18.

5. Никитин С.А., Щербакова Т.Н. Некоторые социальные аспекты наркомании и токсикомании // Социальная работа и обеспечение занятости как профилактика девиантного поведения молодежи. Волгоград. 1996. С. 38-39.

6. Сахарова Э.Ю. Роль психологических и социальных факторов в оценке параметров качества жизни отечественных и зарубежных студентов // Сахарова Э.Ю /// Материалы первой Всероссийской научно-практической конференции «Социология медицины – реформе здравоохранения». 2004. С. 320-328.

7. Щербакова Т.Н. Социальные, медицинские и экологические аспекты наркомании // Материалы научно-практической конференции «Экологические и медицинские проблемы городских экосистем и пути их решения». 2017, С.190-194.

Секция «Актуальные вопросы в области биохимических и микробиологических исследований», научный руководитель – Барышева Е.С.

УДК 664

АУТЕНТИЧНОСТЬ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Жукова А.В., Суптеля В.С., Воронина И.С., Крохмалюк Ю.В., Барышева Е.С.
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Оренбург, e-mail: post@mail.osu.ru

Данная статья посвящена изучению аутентичности пищевых продуктов, основанной на определении специфических биологических макромолекул, таких как геномная ДНК. В статье рассматриваются методы выявления ДНК из пищевых продуктов растительного и животного происхождения с различными методиками обработки (сушение, перемалывание, тушение и т.д.). Для получения более достоверного результата были взяты контрольные и опытные пробы. В качестве контрольных проб использовались продукты в их нативном виде. Обеспечение населения качественным продовольственным сырьем имеет актуальное значение в настоящее время во всем мире. Качественные продукты питания оказывают влияние как на здоровье человека, так и на общество в целом – это демографические, социальные, политические аспекты, которые происходят в государстве, а также обеспечение стабильности и безопасности государства в окружающем мире.

Ключевые слова: продукты растительного происхождения, геномная ДНК.

THE AUTHENTICITY OF THE FOOD

Zhukova A.V., Suptelya V.S., Voronina I.S., Krohmaluk U.V., Barisheva E.S.
Orenburg state University, Orenburg, e-mail: post@mail.osu.ru

This article is devoted to the study of authenticity of food products, based on the definition of specific damage to biological macromolecules such as genomic DNA. In the article, methods of DNA detection from food products of vegetable and animal origin with various processing techniques (drying, grinding, quenching, etc.) are considered. To obtain a more reliable result, control and experimental tests were taken. Products in their native forms were used as the control samples. Nowadays providing the population with high-quality food materials is a current importance all over the world. Quality food products affect both on human and society health. This are the demographic, social and political aspects, which happens in the state.

Keywords: products of vegetable origin, genomic DNA.

Существующие в Российской Федерации нормативные акты регламентируют порядок осуществления государственного надзора в области обеспечения качества и безопасности пищевых продуктов.

Возможности негативного влияния продуктов питания на человеческую ДНК в настоящее время уделяется недостаточное внимание. Действующие СанПиНы определяют порядок организации и проведения производственного контроля за соблюдением санитарных правил и выполнением санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, сводящихся к контролю присутствия в продуктах тех или иных веществ, негативное действие которых по отношению к ДНК доказано [2].

Целью исследования данной работы являлось применение на практике геномной методики для анализа степени повреждения ДНК продуктов растительного происхождения, с целью подтверждения их аутентичности.

Работа выполнена с использованием методов горизонтального элетрофореза ДНК в агарозном геле, с последующей визуализацией трансиллюминатором ECX-F15.C, при длине волны 254 нм и с обработкой полученных данных в программе ImageJ (разработчик UnitedStates Department of Healthand Human Services, версия 1.45, 2011 год) [4].

Объекты исследования: продукты растительного и животного происхождения, в комбинациях: продукт в «нативном» состоянии и его производные.

Предметом исследования явились изменения структуры геномной ДНК, изменение ее концентрации, и определение степени ее повреждения.

Задачи:

1) исследовать ДНК в продуктах животного и растительного происхождения;

2) провести анализ и дать оценку их степени повреждения;

3) обосновать практическое применение геномной методики как способ подтверждения аутентичности пищевых продуктов.

Подлинность (или аутентичность) пищевой продукции – неотъемлемая составная часть качества пищевой продукции, определяемая совокупностью физико-химических

и биологических показателей, абсолютные количественные значения и интервалы изменения которых обоснованы природными свойствами сырья и допустимым технологическим воздействием при получении готовых пищевых продуктов.

Аутентичность товара – это совокупность свойств и качеств товара, которая полностью соответствует потребительским ожиданиям от его потребления или использования.

Массовое производство аутентичных пищевых продуктов с натуральным составом, продолжительной историей, возможно, сможет решить проблемы, связанные с питанием современного человека, которые слишком часто появляются в докладах и бюллетенях ВОЗ и других публикациях.

Аутентичность – это не движение назад, а возрождение истоков в современном мире [1, 3].

В качестве объектов исследования были взяты наиболее популярные продукты на современном рынке такие как, сарделька телячья, тушенка (ГОСТ 54033-20), БП – пюре картофельное с тушенкой, натуральная говядина (контрольный образец), мясное детское пюре, корм для щенков всех пород, сушеный банан, натуральный банан (контрольный образец), банановое пюре, груша натуральная (контрольный образец), яблочное пюре, яблоко натуральное (контрольный образец), грушевое пюре, капуста натуральная (контрольный образец), капуста замороженная, картофельные хлопья, картофель замороженный, маркеры (low range DNA, 6).

Выделение ДНК проводилось с применением набора «Проба ЦТАБ» фирмы ООО «ДНК-технология» (г. Москва) по предложенной производителем технологии (МУК 4.2.1913-04).

Изучение ДНК было проведено методом горизонтального электрофореза в агарозном геле с визуализацией трансиллюминатором ECX-F15.C. Были использованы электрофоретическая камера «SE-2» производства ООО «НПФ Биоклон» (Россия, Москва) и источник питания «Эльф- 8» производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия, Москва), трансиллюминатор ECX-F15.C.

Согласно методике МУ 4.2 1913-04 были выделены ДНК из 17 образцов пищевых продуктов. 5 из них являлись контрольными образцами и 1 маркер.

Процесс выделения ДНК включал воздействие на исследуемые образцы комплектом реагентов, в строго регламентированном порядке, с проведением ценрифугирования и термостатирования [7].

На последней стадии выделения в пробирки с образцами добавлялись 100 мкл раствора № 8 и содержимое термостатировались при 65 °С в течении 15 минут.

Изучение ДНК было проведено методом горизонтального электрофореза в агарозном геле. Были использована электрофоретическая камера «SE-2» производства ООО «НПФ Биоклон» (Россия, Москва) и источник питания «Эльф- 8» производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия, Москва).

Оценка состояния и концентрации выделенной ДНК осуществлялась путем сравнения исследуемых групп с группой контроля (контрольные образцы).

ДНК в этой группе была наименьшим образом подвержена технологической обработке.

При оценке линейных характеристик молекул ДНК учитывалось расстояние, на которое мигрировала ДНК в агарозном геле, количество образовавшихся фракций, протяженность пиков.

По яркости люминесценции в ультрафиолете ДНК, окрашенной бромистым этидием, оценивалось ее количество.

Результаты и выводы

1. Термическая и химическая обработка пищевых продуктов животного и растительного происхождения, оказывает повреждающее действие на структуру их биологических макромолекул.

2. Значительное повреждение ДНК «производных» продуктов в сравнении с контрольной группой.

3. Отсутствие ДНК в сушеном банане и картофельных хлопьях.

4. В сравнении с контрольной группой концентрация ДНК в «производных» пищевых продуктах оказалась ниже и более повреждена в процессе технологической обработки, либо полностью отсутствовала.

5. Проведенный сравнительный анализ ДНК исследуемых образцов продуктов животного и растительного происхождения на основе предложенной геномной методики позволил судить об аутентичности выбранных пищевых продуктов по присутствию в них ДНК исходных составляющих.

Проведенные исследования представляют практический интерес при применении геномной методики подтверждения аутентичности продуктов животного и растительного происхождения [6].

Была дана оценка состояния ДНК в продуктах питания растительного и животного происхождения, и сырью, из которого они изготавливаются.

Были выявлены негативные эффекты, вызванные способом производства, присутствием термической и химической обработки.

Были изучены литературные источники, позволяющие объяснить природу обнаруженных повреждений.

Список литературы

1. Гилмор, Дж. Аутентичность: Что по – настоящему хотят потребители / Дж. Гилмор, Дж. Пайн // BestBusinessBooks, 2009. – 352 с.

2. Киселев, В. М. Применение концепции натуральности при категоризации торгового предложения пищевых продуктов / В.М. Киселев, Р.М. Ганиев // Ползуновский вестник. – 2011. – № 3/2. – С 214-218.

3. Колеснов, А. Ю. Оценка подлинности как составляющая системы защиты потребительского рынка соков / А.Ю. Колеснов; Методы оценки со- ответствия. – 2009. – № 5. – С 38-42.

4. Комарова, И.Н. Разработка ПЦР-тест–систем для видовой идентификации и количественной оценки мясного сырья в составе мелкоизмельченных полуфабрикатов и готовых мясных продуктов: дис. канд. техн. наук / И.Н. Комарова. – М., 2005. – 182 с.

5. Методы контроля. Химические и микро-биологические факторы. Оценка подлинности и выявление фальсификации молочной продукции: МУ 4.1/4.2.2484-09: утв. Гл. Сан. врачом РФ 11.02.2009: ввод в действие с 11.02.2009. – М.: ФГУП «ИнтерСЭН», 2009. – 26 с.

6. Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий / Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия, 2004. -№ 96. – 525 с.

7. Тимофеева, В. А. Товароведение продовольственных товаров: учебник / В.А. Тимофеева. – Изд. 6-е, перераб. и доп. – М.: Изд-во «Феникс», 2006. – 363 с.

УДК 579.842.14:579.62

ОЦЕНКА УРОВНЯ ПАТОГЕННОСТИ ГЕННОМОДИФИЦИРОВАННОГО ШТАММА SALMONELLA TYPHIMURIUM В ОТНОШЕНИИ ОРГАНИЗМА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Кабанова Л.Р.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Оренбург, e-mail: hafizova.15@mail.ru

В статье представлены данные анализа уровня патогенности дикого штамма S. typhimurium 14028S WT и генномодифицированного штамма S. typhimurium 14028S ΔluxS на организм лабораторных животных по средству определения количества колониеобразующих единиц (КОЕ) исследуемых микроорганизмов в фекалиях и крови лабораторных животных. В ходе проведенных исследований было установлено, что оба исследуемых штамма приводят к развитию генерализованной инфекции с максимальным поражающим эффектом на 6 день исследования, о чем свидетельствует выделение вышеперечисленных микроорганизмов из крови, печени, селезенки и фекалий. В качестве модели in vivo в эксперименте были использованы лабораторные крысы линии Wistar в количестве 27 штук. Эксперимент включал в себя 4 убоя с интервалом в 3 дня.

Ключевые слова: Salmonella typhimurium, колониеобразующие единицы, кровь, фекалии.

ESTIMATION OF THE LEVEL OF PATHOGENICITY OF THE GENEMODIFICATED STAMP OF SALMONELLA TYPHIMURIUM IN CONNECTION WITH THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS

Kabanova L.R.

FGBOU V Orenburg State University, Orenburg, e-mail: hafizova.15@mail.ru

The article presents the analysis of the level of pathogenicity of the wild strain of S. typhimurium 14028S WT and the genetically modified strain of S. typhimurium 14028S ΔluxS on the organism of laboratory animals using the means for determining the number of colony forming units (CFU) of the microorganisms in the feces and blood of laboratory animals. In the course of the studies, it was found that both strains investigated lead to the development of a generalized infection with the maximum striking effect on day 6 of the study, as evidenced by the isolation of the above microorganisms from blood, liver, spleen and faeces. As a model for in vivo experiment, we used laboratory rats of Wistar line in the amount of 27 pieces. The experiment included 4 slaughter interval of 3 days.

Keywords: Salmonella typhimurium, colony forming units, blood, feces.

Основной причиной распространения микроорганизмов в различных экологических условиях является их способность к адаптации, которая усиливает резистентность к неблагоприятным условиям среды. Данная устойчивость характеризуется: клеточной дифференциацией в специализированных структурах [1] и специфической индукцией генов стресс-ответа, усиливающих метаболическую устойчивость вегетативных клеток [2].

К инфекционным болезням относится большая группа заболеваний, которые вызывают патогенные возбудители. Главное отличие инфекционных заболеваний – контагиозность, т.е. данные болезни передаются от больных людей или животных к здоровым. Для данных болезней характерны специфичность возбудителя, цикличность течения и формирование в процессе болезни иммунитета. Инфекционные заболевания способны к массовому (эпидемическому) распространению [3].

Особое значение уделяется инфекционным поражениям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Возбудителями данных поражений являются патогенные и условно-патогенные микроорганизмы [4]. Помимо этого, заболевания ЖКТ могут вызываться вирусами и некоторыми протозоа. Общим для этой группы инфекций является орально-фекальный путь заражения (через пищу, воду). В зависимости от особенностей возбудителя инфекции, патогенеза, характера течения и тяжести процесса, определяющих тактику терапии, каждое заболевание в зависимости от этиологии рассматривается отдельно [5, 6].

В настоящее время глобальное распространение сальмонеллеза, рост заболевания, развитие вспышек внутри больниц, антибиотикорезистентность возбудителя, тяжесть течения локализованных форм и высокая летальность при генерализованных формах служат причиной многочисленных исследований.

Целью исследования является изучение влияния дикого *Salmonella typhimurium 14028S WT* и генномодифицированного штаммов *Salmonella typhimurium 14028S* ΔluxS на организм лабораторных животных. В данной работе представлены данные по определению количества колониеобразующих единиц (КОЕ) *S. typhimurium 14028S* ΔluxS*, S. typhimurium 14028S WT* в фекалиях и крови лабораторных животных

В качестве объектов исследования нами использовались: *S. typhimurium 14028S WT* – дикий штамм*, S. typhimurium 14028S* ΔluxS – в данном штамме вырезан ген luxS, который отвечает за кодирование белка LuxS (синтаза аутоиндукторов II типа) и белка S-рибозилгомоцистеинлиазы (семейство углерод-сералиаз, катализирует реакцию расщепления S-(5-дезокси-D-рибозил-5)-L-гомоцистеина).

В качестве модели *in vivo* в эксперименте были использованы лабораторные крысы линии Wistar в количестве 27 штук. Животные отбирались в соответствии общепринятых принципов подбора аналогов сходных по возрасту (четырехмесячные крысы), физиологическому состоянию, питанию и поведению, находившиеся в пределах физиологической нормы животных, живой массе (от 200 до 250 грамм), пол лабораторного животного – самцы.

Крысы являются одними из основных экспериментальных систем в биологических и медицинских исследованиях. За долгие годы были выведены специальные лабораторные крысы. Благодаря быстрому метаболизму, неагрессивности и неприхотливости они до сих пор остаются одним из основных объектов во многих отраслях биологии.

Область использования: токсикологические исследования, изучение вопросов питания, стандартизация гормональных препаратов, различные исследования, а также изучение опухолей и инфекционных заболеваний.

Так как механизм передачи сальмонеллеза является фекально-оральным, а основной путь передачи – пищевым, то очагами воспаления этого заболевания являются селезенка, печень.

Для решения поставленной задачи использовали метод определения КОЕ исследуемых микроорганизмов в фекалиях на протяжении всего эксперимента (с 1 по 12 сутки исследования).

Перед проведением количественных высевов определяли массу образца(ов) из каждой группы и помещали их в пробирки Эппендорф, содержащие изотонический раствор хлорида натрия в объеме, соответствующем весу образца. Далее производилась гомогенизация на приборе TissueLyser LT (QIAGEN – фирма производитель) с использованием металлических шариков при 20 оборотах/мин в течение 30 секунд. Затем мы проводили осаждение непереваренных остатков пищи на приборе Вортекс. После осаждения отбирали надосадочную жидкость, которую высевали на среду Плоскирева в чашках Петри, в разведениях с 10^{-1} по 10^{-4}.

После инкубации чашек Петри с посевом суспензий фекальных масс в течение суток при температуре 37 °C определяли число выросших колоний и подсчитывали количество КОЕ.

Определение КОЕ патогенных бактерий в крови и органах-мишенях (печень и селезенка) лабораторных животных определяли следующим образом. Клетки бактерий выращивали на среде LB (Luria-Bertani), содержащей на один литр: 10 г пептона, 5 г дрожжевого экстракта, 10 г NaCl, pH 7,5, в термостатируемом шейкере-инкубаторе IS-971R «JEIO TECH», Корея при 160 оборотах/мин и 28 °C. При необходимости в среды добавляли канамицин в концентрации 34 мкг/мл. В качестве инокулята использовали культуры стационарной фазы роста с оптической плотностью клеточной суспензии – 0,3 оптических единиц и длиной волны 600 нм.

Штаммы бактерий *Salmonella typhimurium* вводили перорально в дозе 5×10^8 КОЕ/мл. Убой животных производили на 3, 6, 9 и 12 сутки после заражения путем декапитации, предварительно усыпляя диэтиловым эфиром. Забор крови осуществляли путем сбора с места зареза для последующего изучения биохимических показателей.

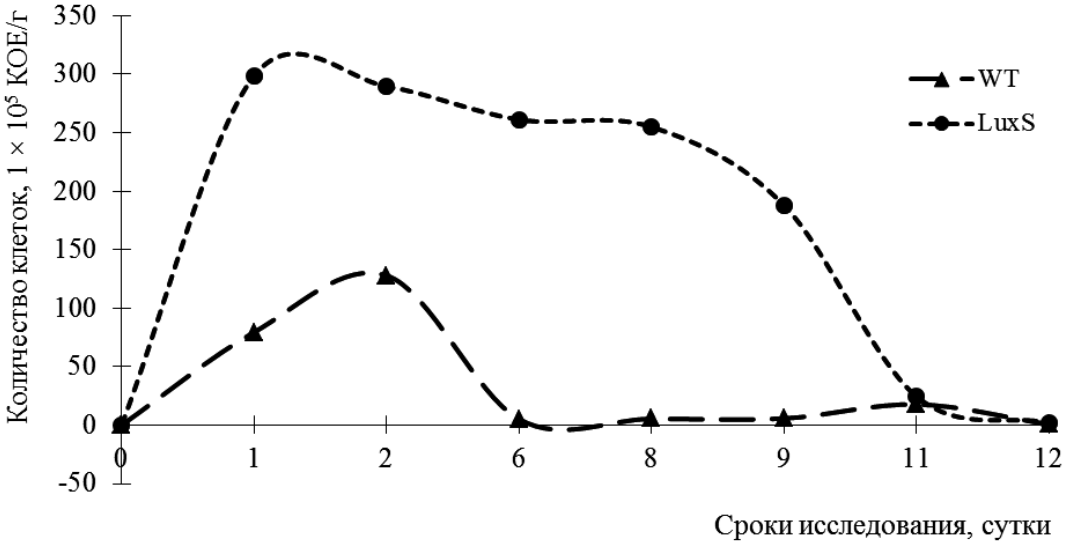
Вскрытие производилось следующим образом. Труп животного переворачивали на спину, лапы растягивали и фиксировали, шерсть передней половины туловища обрабатывали дезинфектантом, делали ножницами продольный разрез вдоль белой линии живота к конечностям. Кожу отпрепаровывали скальпелем. Вскрывали брюшную полость от разреза под линией диафрагмы до лонной кости, заменив инструменты. В качестве материала, содержащего бактерии, из брюшной полости забирали кусочки печени и селезенки.

Отобранные органы помещали в стерильную ступку, тщательно растирали пе-

стиком, добавляли стерильный физиологический раствор и смешивали в гомогенную суспензию. Количество физиологического раствора зависит от взвешенного кусочка органа. Полученную суспензию дозатором помещали на среду ЭНДО и шпателем Дригальского растирали до полного впитывания. Посевы инкубировали при 37 °С в течение 24 ч. После этого производили учет результатов выросших колоний. На среде ЭНДО колонии *Salmonella typhimurium* имели вид нежно-розовых колоний.

На первом этапе нашего исследования мы проводили отбор фекалий для бактериологического анализа и делали высевы из разведений на среду Плоскирева.

По данным графика видно, что пиковая концентрация в группе, где применялся штамм *S.typhimurium* 14028S с удаленным геном ΔluxS (O_2), была достигнута на первый день эксперимента, в группе же, где в качестве инфекционного агента применялся дикий штамм *S. typhimurium* 14028S WT (O_1), максимальная концентрация достигалась на вторые сутки исследования. В дальнейшем концентрация в обеих опытных группах снижалась: в группе O_1 минимальная концентрация фиксировалась на шестые сутки, вплоть до 12 дня эксперимента она находилась в пределах минимума; в группе O_2 снижение концентрации было плавным, минимальное ее значение достигалось только на 12 сутки.



Динамика изменения КОЕ в фекалиях экспериментальных животных

Исходя из выше изложенного, можно сделать предположение о том, что в организме лабораторных животных в первые сутки шло активное размножение микроорганизмов с дальнейшей активацией процессов иммунной системы.

Изменение уровня патогенности и вирулентности различных микроорганизмов связано с различными факторами окружающей и внутренней среды макроорганизма, а также обусловлены мутациями уже хорошо изученных штаммов микроорганизмов. В данной работе было рассмотрено влияние на организм дикого *Salmonella typhimurium* 14028S WT и генномодифицированного штаммов *Salmonella typhimurium* 14028S с удаленным геном ΔluxS по средству оценки показателей крови экспериментальных животных, а также на основании выделения микроорганизмов из внутренних органов и фекалий. Проведенные исследования позволили сделать следующий вывод: установлено, что оба исследуемых штамма – *Salmonella typhimurium* 14028S WT и *Salmonella typhimurium* 14028S Δ luxS приводят к развитию генерализованной инфекции с максимальным поражающим эффектом на 6 день исследования, о чем свидетельствует выделение вышеперечисленных микроорганизмов из крови, печени, селезенки и фекалий.

Список литературы

1 Piggot P.J., Hilbert D.W. Sporulation of *Bacillus subtilis*. *Curr. Opin. Microbiol,* 2004, Vol. 7, no. 6, pp. 579-586.

2 Hengge-Aronis R. Recent insights into the general stress response regulatory network in *Escherichia coli*. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol*, 2002, Vol. 4, no. 3, pp. 341-346.

3 Cheigton W.D., Zambet P.H., Mischer P.A. Circulationg immunecomplexes in infections diseases. *Immunologie*, 1993, Vol. 111, no. 11, pp. 1219-1227.

4 Прозоркина, Н. В. Основы микробиологии, вирусологии и иммунологии: учебное пособие для средних специальных медицинских учебных заведений / Н. В. Прозоркина, Л. А. Рубашкина. – Изд. 6-е, стер. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2012. – 151 с.

5 Гавриш, В. Г. Сальмонеллезная инфекция у животных / В. Г. Гавриш. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2003. – 576 с.

6 Мельников, В. И. Ферменты патогенности и токсины бактерий / В. И. Мельников, М. Г. Гимранов – Москва : Медицина, 2001. – 252 с.

7 Пак, С. Г. Сальмонеллез / С. Г. Пак, М. Х. Турьянов, М. А. Пальцев. – Москва : Медицина, 1988. – 304 с.

УДК 579.8:579.62

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ КАТИОНОВ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНУЮ МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА КРЫС

Клименко О.П., Филиппова О.А., Сербова В.А.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Оренбург, e-mail: cloud456@mail.ru

Нормофлора пищеварительного тракта играет важную роль в защите организма от токсических воздействий различных субстратов и метаболитов. Она защищает макроорганизм от токсичных соединений, поступающих в организм с пищей, водой и воздухом. Целью нашего исследования являлось определение резистентности представителей нормофлоры кишечника лабораторных крыс в отношении тяжелых металлов. В статье представлены данные свидетельствующие о том, что наиболее чувствительным представителем нормофлоры кишечника по отношению ко всем используемым металлам является L. acidophilus. Металлами, проявляющими наименьшую токсичность в отношении E.coli являлись железо, цинк, свинец и медь, в отношении E. faecium, E. cloaceae и L. acidophilus только свинец и железо. Наиболее токсичным металлом в отношении исследуемых микроорганизмов является кадмий.

Ключевые слова: E. faecalis, E. cloacae, E. coli, L. acidophilus, тяжелые металлы, минимальные подавляющие концентрации, фазы роста.

RESEARCH OF THE TOXIC INFLUENCE OF CATIONS OF HEAVY METALS ON THE OPTIONAL-ANAEROBIC MICROFLORA OF INTESTINE RATS

Klimenko O.P., Filippova O.A., Serbova V.A.

FGBOU V Orenburg State University, Orenburg, e-mail: cloud456@mail.ru

Normoflora of the digestive tract plays an important role in protecting the organism from the toxic effects of different substrates and metabolites. It protects the macroorganism from toxic compounds entering the body with food, water and air. The purpose of our article was to determine the resistance of the representatives of the normoflora of the intestines of laboratory rats against heavy metals. The article presents data indicating that the most sensitive representative of the normoflora of the intestine with respect to all used metals is L. acidophilus. The metals exhibiting the lowest toxicity with regard to E. coli were iron, zinc, lead and copper, only lead and iron for E. faecium, E. cloaceae and L. acidophilus. The most toxic metal in regard of the microorganisms under investigation is cadmium.

Keywords: E. faecalis, E. cloacae, E. coli, L. acidophilus, heavy metals, minimal inhibitory concentrations, growth phases

В работах, посвященных проблемам загрязнения окружающей среды, на сегодняшний день к тяжелым металлам относят более 40 металлов периодической системы Д.И. Менделеева с атомной массой свыше 50 атомных единиц. По классификации Н.Реймерса, тяжелыми следует считать металлы с плотностью более 8 г/см^3 [1-3].

Тяжелые металлы обладают высокой способностью к многообразным химическим, физико-химическим и биологическим реакциям. Часть органических соединений, с которыми связываются металлы, представлена продуктами микробиологической деятельности. Ртуть и другие металлы характеризуется способностью аккумулироваться в звеньях «пищевой цепи». Микроорганизмы почвы могут давать устойчивые к металлам популяции. [4,5].

На основании вышеизложенных данных перед нами была поставлена следующая цель: изучить влияние катионов тяжелых металлов на представителей факультативно-анаэробной кишечной нормофлоры крыс в условиях *in vitro*.

Для достижения поставленной цели были выдвинуты следующие задачи:

• определить видовой состав микрофлоры лабораторных крыс;

• определить минимальные подавляющие концентрации тяжелых металлов на рост и изучить их влияние на динамику роста микроорганизмов, входящих в состав нормофлоры кишечника лабораторных животных

В качестве материалов выступала факультативно-анаэробная нормофлора лабораторных крыс: *E. faecalis*, *E. cloacae*, *E. coli*, *L. acidophilus*. В качестве источника катионов тяжелых металлов использовались соли с высоким уровнем диссоциации в водных растворах: $FeSO_4$ – сульфат железа, $ZnSO_4$ – сульфат цинка, $Pb(NO_3)_2$ – нитрат свинца, $CdSO_4 \times 8H_2O$ – восьмиводный сульфат кадмия, $CuSO_4 \times 5H_2O$ – пятиводный сульфат меди.

Для определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) тяжелых металлов мы использовали метод последовательных разведений, что позволило нам получить различные концентрации начального 0,02 М/л раствора солей исследуемых металлов.

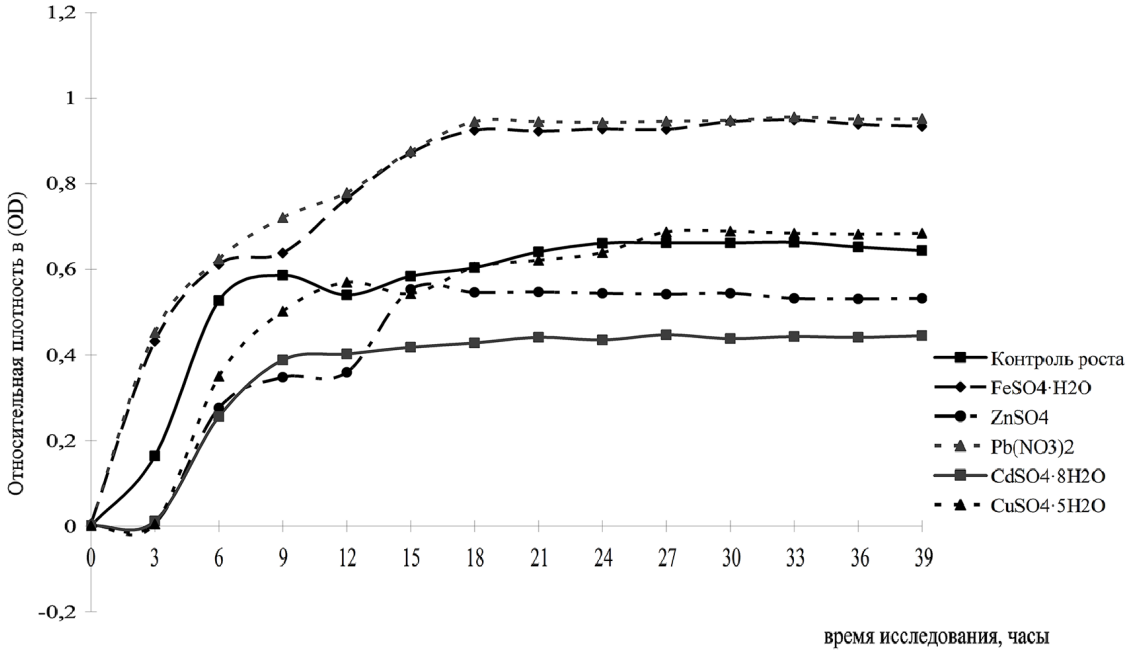
Получение ряда разведений растворов тяжелых металлов (таблица 1), было необходимо с целью определения ингибирующих и субингибирующих концентраций, в отношении исследуемых микроорганизм, а также концентраций, которые не оказывают влияния на рост популяции. Это позволило создать оптимальные условия для культивирования исследуемых микроорганизмов в присутствии солей тяжелых металлов.

Из таблицы следует, что концентрации солей свинца расположенные в анализируемом диапазоне до концентрации 0,005 М/л оказывали бактерицидный эффект на E. coli и E. faecalis. Такой же эффект оказывали концентрации солей железа, меди и цинка расположенные в анализируемом диапазоне до концентрации 0,0025 М/л (в случае E. faecalis до концентрации 0,0025, 0,0003 и 0,0006 М/л соответственно), концентрации кадмия до концентрации 0,0003 М/л (в случае E. faecalis до 0,00001 М/л).

Минимальные подавляющие концентрации тяжелых металлов, влияющие на рост исследуемых микроорганизмов, моль/л

Штамм	Соли металлов	Концентрация							
		0,02	0,01	0,005	0,0025	0,00125	0,000625	0,0003	0,0001
E.coli	FeSO4·H2O	-	-	-	±	+	+	+	+
	ZnSO4	-	-	-	±	+	+	+	+
	Pb(NO3)2	-	-	±	+	+	+	+	+
	CdSO4·8H2O	-	-	-	-	-	-	±	+
	CuSO4·5H2O	-	-	-	±	+	+	+	+
E.faecalis	FeSO4·H2O	-	-	-	±	+	+	+	+
	ZnSO4	-	-	-	-	-	±	+	+
	Pb(NO3)2	-	-	±	+	+	+	+	+
	CdSO4·8H2O	-	-	-	-	-	-	-	-
	CuSO4·5H2O	-	-	-	-	-	-	±	+
E. cloacae	FeSO4·H2O	-	-	±	+	+	+	+	+
	ZnSO4	-	-	-	-	±	+	+	+
	Pb(NO3)2	-	-	±	+	+	+	+	+
	CdSO4·8H2O	-	-	-	-	-	-	+	+
	CuSO4·5H2O	-	-	-	-	±	+	+	+
L. acidophilus	FeSO4·H2O	-	-	-	±	+	+	+	+
	ZnSO4	-	-	-	-	±	+	+	+
	Pb(NO3)2	-	-	-	±	+	+	+	+
	CdSO4·8H2O	-	-	-	-	-	-	±	+
	CuSO4·5H2O	-	-	-	-	-	-	±	+

Примечание: «–» – ингибирующие концентрации;
«±» – субингибирующие концентрации;
«+» – концентрации не оказывающие ингибирующего действия на рост популяции



Влияние катионов солей тяжелых металлов на рост E.coli

Также представленные данные следуют, что бактерицидный эффект на L. acidophilus оказывали концентрации солей железа и свинца, расположенные в диапазоне до концентрации 0,0025 М/л. Концентрации солей цинка оказывали бактерицидный эффект на L. acidophilus до концентрации 0,00125 М/л, концентрации солей меди и кадмия до 0,0003 М/л. Концентрации находящиеся ниже перечисленных значений не оказывали негативного влияния на рост популяции данного микроорганизма.

Бактерицидный эффект на E. cloacea оказывали концентрации солей железа и свинца, расположенные в диапазоне до 0,005 М/л. Концентрации солей цинка и меди оказывали бактерицидный эффект до 0,00125 М/л, концентрации солей кадмия до концентрации 0,0003 М/л. При меньших концентрациях наблюдался обильный рост данной культуры.

Концентрации солей металлов, располагающиеся между бактерицидными и концентрациями при которых наблюдался рост исследуемых микроорганизмов, являлись бактериостатическими или оказывали субингибирующее действие. Определение данных концентраций позволяло судить о степени биотоксичности катионов исследуемых металлов.

Обобщая и интерпретируя полученные данные можно констатировать, что из всех исследуемых микроорганизмов наиболее чувствительным штаммом по отношению ко всем используемым металлам является L. acidophilus. Металлами, проявляющими наименьшую токсичность в отношении E.coli являлись железо, цинк, свинец и медь, в отношении E. faecium, E. cloaceae и L. acidophilus только свинец и железо. Наиболее токсичным металлом в отношении исследуемых микроорганизмов является кадмий.

Процесс аккумуляции катионов металлов бактериальными штаммами происходит в стационарной фазе роста. Данный процесс связан с тем, что в данной фазе происходит истощение субстрата и аккумуляция токсичных продуктов, что в свою очередь вынуждает микроорганизмы к поиску других источников энергии, а так же детоксикации среды обитания. На основании изложенного следующим этапом нашей работы являлось изучение роста популяций, с целью выявления оптимального времени роста в периодической культуре, и оценка влияние катионов тяжелых металлов на динамику роста исследуемых микроорганизмов.

Определение оптимального времени роста на периодической культуре осуществлялось путем культивирования исследуемых штаммов в периодической культуре на жидкой питательной среде с измерением оптической плотности каждые 3 часа. Измерения велись до получения не менее трех

одинаковых значений оптической плотности, что свидетельствовало о наступлении стационарной фазы роста. По полученным результатам для каждого штамма были выстроены кривые роста.

Исходя из полученных данных следует, что лаг-фаза *E. coli* (см. рис.) длилась около 3 часов, *E. faecium* 9 часов, а у *L. acidophilus* – 12 часов. Продолжительность эспоненциальной фазы роста составляла для *E. coli* и *E.faecalis* 6 часов, для *L. acidophilus* 12 часов. Время наступления стационарной фазы происходило у *E.coli* через 24 часа культивирования, у *E. faecium* через 27 часов, у *L. acidophilus* через 36 часов.

Изучение влияния солей тяжелых металлов на динамику роста исследуемых бактерий проводилось аналогично, для этого в среду культивирования вносилась рабочая концентрация исследуемого металла и осуществлялось культивирование до наступления стационарной фазы роста.

Анализ полученных данных свидетельствует, что влияние солей тяжелых металлов на время наступление и продолжительность фаз роста неоднозначно, при этом стимулирующее действие на рост E.coli оказывали ионы свинца и железа (см. рис). При этом продолжительность лаг-фазы составляла 2 часа, экспоненциальной фазы – 13 часов, фазы замедленного роста – 3 часа. Стационарная фаза наступала через 18 часов культивирования.

Обобщая полученные данные можно констатировать, что наиболее чувствительным представителем нормофлоры кишечника по отношению ко всем используемым металлам является *L. acidophilus*. Металлами, проявляющими наименьшую токсичность в отношении *E.coli* являлись железо, цинк, свинец и медь, в отношении *E. faecium*, *E. cloaceae* и *L. acidophilus* только свинец и железо. Наиболее токсичным металлом в отношении исследуемых микроорганизмов является кадмий.

Список литературы

1. Северин, Е. С. Биохимия : учебник / Е. С. Северин. – Москва. : Гэо-тар-мед, 2004. – 784 с.

2. Quigley, J.G. Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis. /J.G. Quigley, Z. Yang, Mark T. Worthington // Cell. – 2004. – V. 118. – № 6. – P. 757-766.

3. Портал фундаментального химического образования России [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.chem.msu.ru/

4. Collins, M. D. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approach for modulating the microbial ecology of the gut / M. D. Collins, G. R. Gibson // Am.J.Clin.Nutr. – 2003. – V. 69. – № 5. – P. 1052-1057.

5. Сизенцов, А.Н. Способность пробиотических препаратов на основе бактерий рода bacillus к биоаккумуляции ионов тяжелых металлов в организме лабораторных животных/ Сизенцов А.Н., Барышева Е.С., Бабушкина А.Е.// Российский иммунологический журнал. – 2015.- Т. 9.- № 2(1) (18).- С. 753-755.

УДК 5579.852.11:579.62

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНЫХ ПОДАВЛЯЮЩИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СОЛЕЙ ЦИНКА НА РОСТ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ РОДА BACILLUS

Королькова Д.С., Русяева М.Л., Коробова И.В.

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный университет, Оренбург, e-mail: korolkova_1997@mail.ru

В статье представлены данные свидетельствующие о достаточно выраженном токсическом влиянии всех исследуемых солей цинка не зависимо от анионного компонента в отношении изучаемых пробиотических штаммов. Но следует отметить, что наиболее выраженным токсическим эффектом в отношении исследуемых микроорганизмов обладает ацетат цинка, однако значения зон подавления роста, которого, незначительно превысили значения сульфата, хлорида и нитрата цинка для изучаемых пробиотических штаммов. Также было установлено, что в отношении нитрата цинка наиболее устойчивым оказался штамм B. cereus 5832, по отношению к сульфату цинка B. subtilis 10641, к ацетату цинка и к хлориду цинка B. cereus 5832.

Ключевые слова: Bacillus, цинк, минимальные подавляющие концентрации.

DETERMINATION OF MINIMAL SUPPRESSION CONCENTRATIONS OF ZINC SALTS ON THE GROWTH OF PROBIOTIC BACTERIUM STAMPS OF THE GENUS BACILLUS

Korolkova D.S., Rusyaeva M.L., Korobova I.V.

FGBOU V Orenburg State University, Orenburg, e-mail: korolkova_1997@mail.ru

In the article, data are presented indicating a rather pronounced toxic effect of all the zinc salts studied, regardless of the anion component with respect to probiotic strains studied. But it should be noted that zinc acetate has the most pronounced toxic effect on the microorganisms under study, but the values of the growth inhibition zones, which slightly exceeded the values of sulfate, chloride and zinc nitrate for the studied probiotic strains. It was also found that, for zinc nitrate, the most resistant strain was B. cereus 5832, with respect to zinc sulphate B. subtilis 10641, zinc acetate and zinc chloride, B. cereus 5832.

Keywords: Bacillus, zinc, minimal inhibitory concentrations.

Биологическая роль цинка многообразна. Он необходим для роста и деления клеток, развития костной ткани, процессов регенерации, репродуктивной функции, развития мозга и поведения. Являясь компонентом более 300 энзимов, цинк принимает участие во всех видах обмена, входит в состав генетического аппарата клетки, представляя около 100 цинксодержащих нуклеопротеидов. Цинк принимает активное участие в процессах регенерации, поскольку необходим для синтеза и стабилизации ДНК.

Как и в случае с медью, несмотря на то что цинк является биогенным (эссенциальным) элементом его избыточное содержание в окружающей среде может приводить к различным патологиям как у человека, так и у животных.

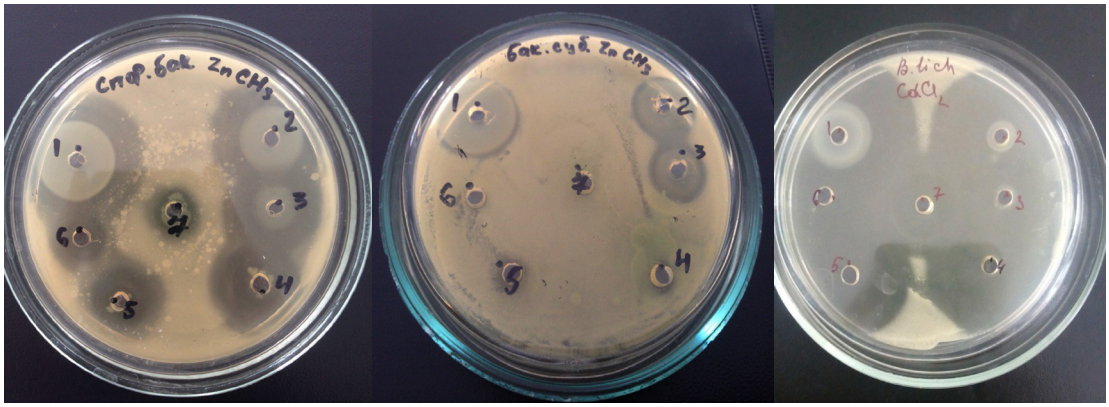
Металлический цинк и его соединения в производственных условиях поступают в организм главным образом через органы дыхания и частично через пищеварительный тракт в результате заглатывания пыли. Более всего изучено токсическое действие паров цинка и мелкодисперсного аэрозоля, которые образуются в процессе плавления металла оксида цинка. При их вдыхании в значительных концентрациях может возникать проф. заболевание – так называемая цинковая, или литейная лихорадка. При хроническом отравлении оксидом цинка могут развиться атрофические и субатрофические изменения слизистой оболочки верхних дыхательных путей, гипохромная анемия, желудочно-кишечные расстройства, нарушения сна, повышенная утомляемость, шум в ушах, снижение остроты слуха. При длительном воздействии пыли оксида цинка на организм человека возможно развитие медленно прогрессирующего пневмокониоза. При длительном вдыхании пыли оксида цинка в значительных концентрациях развиваются умеренные явления пневмосклероза и эмфиземы легких, реже – мелкопятнистая диссеминация в связи с отложением рентгеноконтрастной пыли оксида цинка в легких; возможна уробилинурия и порфиринурия. Раздражающим действием обладают также сульфат и стеарат цинка. Сухой сульфат цинка и его концентрированные растворы вызывают изъязвления кожи кистей рук, особенно их тыльной поверхности, по типу так назы-

ваемых птичьих глазков. Получены экспериментальные данные об онкогенном действии цинка и его соединений. Острое отравление соединениями цинка отмечали при вдыхании оксида цинка в высоких концентрациях (например, при нагревании металлического цинка выше температуры его плавления). У пострадавших появляется сладковатый привкус во рту, через 1-5 часов возникает сильная жажда, болезненное стеснение в груди, сухой кашель, озноб и другие признаки литейной лихорадки. При вдыхании аэрозоля хлорида цинка может развиться отек легких. При отравлении растворимыми солями цинка через рот у пострадавших также отмечают металлический вкус во рту, наблюдается тошнота, слюнотечение. развивается ожог слизистой оболочки рта, пищевода, желудка, появляются рвота с примесью крови, боль в животе, понос, резкое возбуждение, непроизвольные подергивания отдельных групп мышц, судороги икроножных мышц, возможен коллапс и шок. При более длительном течении отравления развивается острая почечная недостаточность [1, 2, 3].

Значительные концентрации увеличения цинка наблюдаются в восточной части Оренбуржья, что напрямую связано в развитой горнодобывающей и металлургической промышленностью. При этом в ряде районов его содержание превышено в десятки раз по отношению к предельно допустимым концентрациям [4. 5].

Выше изложенное является критерием для изучения влияния свинца на рост микроорганизмов входящих в состав почв и пробиотических препаратов (см. рис.).

Для реализации поставленной задачи в качестве объектов исследования нами были использованы 6 пробиотических препаратов на основе бактерий рода *Bacillus*: Споробактерин (*B. subtilis* 534), Бактисубтил (*B. cereus* IP 5832), Ветом 1.1 (*B. subtilis* 10641), Ветом 2 (*B.licheniformis* 7038), Ветом 3 (*B. amyloliquefaciens* 10642), Ветом 4 (*B. amyloliquefaciens* 10643). В качестве регулирующих факторов в работе использовались различные соли (нитраты, хлориды, ацетаты и оксиды) свинца.



1 *2* *3*

Влияние $Zn(CH_3COO)_2$ на рост исследуемых микроорганизмов: 1 – B. subtilis 534, 2 – B. cereus IP 5832, 3 – B. subtilis 10641

Для выполнения данного этапа работы использовали метод агаровых лунок, выбор данного метода объясняется тем, что он позволяет не только визуально, но и качественно оценить влияние тяжелых металлов на рост исследуемых микроорганизмов.

Методика выполнения заключается в следующем: изучаемый микроорганизм высевали сплошным «газоном» на поверхность агаровой пластинки (1,5% МПА) в чашке Петри. После этого, пробочным сверлом (диаметр 5 мм) вырезали агаровые блочки, при этом на одной чашке Петри можно разместить до 7 агаровых лунок в которые в последующем вносили исследуемые концентрации веществ для оценки их ингибирующего и субингибирующего эффекта. Чашки помещали в термостат на 24 часа при температуре 37 °С (благоприятной для развития исследуемого тест-организма). После инкубирования производили визуальную оценку действия исследуемого металла на рост популяции.

Отсутствие зон подавления роста свидетельствовало о отсутствии влияния либо соли в целом (как правило данное явление отмечалось у солей с низки уровнем диссоциации), либо определенной концентрации (именно такие концентрации в дальнейшем использовались в качестве рабочих). В том случае если исследуемое вещество обладало высокой активностью в отношении исследуемого микроорганизма регистрировали значительные зоны подавления роста вокруг лунки.

Данные, представленные на рисунке, свидетельствуют о том, что избыточные концентрации катионов цинка не оказывают выраженного бактерицидного эффекта в отношении исследуемых микроорганизмов, однако по мере удаления от лунки наблюдается отсутствие роста популяции бактерии, что в свою очередь свидетельствует о ингибирующем эффекте низких концентраций цинка. Обобщенные данные по изучению влияния катионов цинка на исследуемые микроорганизмы представлены в таблице.

Оценка влияния солей цинка на рост бактерий рода *Bacillus*

	B. licheniformis 7048				
	1 Моль	0,5 Моль	0,25 Моль	0,125 Моль	0,063 Моль
$ZnSO_4$	33,0±0,00	29,7±1,85	25,3±1,20	24,0±1,53	16,0±1,52
$Zn(CH_3COO)_2$	33,7±1,86	30,0±0,00	26,7±1,67	23,3±1,67	21,0±1,00
$ZnCl_2$	28,3±1,67	30,0±0,00	25,0±0,00	23,3±1,67	18,3±1,67
$Zn(NO_3)_2$	30,3±1,70	28,3±1,33	24,3±1,67	21,7±1,20	15,3±2,03
	B. cereus 5832				
$ZnSO_4$	28,0±1,15	22,7±0,88	18,7±0,88	13,3±1,33	8,0±1,06
$Zn(CH_3COO)_2$	25,0±0,00	17,3±1,20	13,0±1,73	10,3±0,33	6,0±1,00
$ZnCl_2$	24,0±0,58	17,3±1,20	12,3±1,45	8,3±1,67	4,0±1,08
$Zn(NO_3)_2$	16,0±2,08	11,7±1,90	8,0±1,00	5,7±1,18	–
	B. subtilis 534				
$ZnSO_4$	30,0±1,33	29,0±1,02	24,3±2,74	22,7±1,88	19,7±1,33
$Zn(CH_3COO)_2$	34,3±2,33	32,3±2,33	28,0±1,53	25,0±0,00	22,3±1,45
$ZnCl_2$	33,0±1,52	30,0±0,00	28,7±1,33	27,0±1,00	22,3±1,45
$Zn(NO_3)_2$	31,7±1,33	29,7±1,83	25,0±2,50	23,3±1,21	19,7±1,88
	B. amyloliquefaciens 10642				
$ZnSO_4$	31,3±1,68	27,7±2,94	25,7±1,88	23,3±0,84	20,7±1,36
$Zn(CH_3COO)_2$	37,0±1,53	36,0±1,00	30,0±2,08	24,7±2,67	21,3±1,33
$ZnCl_2$	32,7±2,67	29,3±0,67	28,0±0,00	25,3±1,36	21,3±1,67
$Zn(NO_3)_2$	33,0±1,68	31,0±1,61	26,3±2,21	17,0±1,51	15,7±0,90
	B. subtilis 10641				
$ZnSO_4$	34,0±1,69	33,3±0,56	20,3±1,98	12,3±1,18	1,5±1,33
$Zn(CH_3COO)_2$	34,8±0,69	31,3±1,33	26,0±1,00	24,3±1,96	19,7±1,33
$ZnCl_2$	25,7±1,85	19,7±2,60	12,0±0,66	10,7±1,33	7,4±2,88
$Zn(NO_3)_2$	35,0±1,59	32,9±0,20	30,6±2,06	22,3±1,17	19,0±2,66
	B. amyloliquefaciens 10643				
$ZnSO_4$	34,7±1,84	29,3±2,20	21,3±1,75	13,3±1,69	12,3±1,17
$Zn(CH_3COO)_2$	34,0±1,00	31,0±2,00	29,3±0,67	25,6±2,33	19,0±1,00
$ZnCl_2$	33,0±1,53	30,7±0,66	28,3±2,67	25,0±0,58	22,7±2,85
$Zn(NO_3)_2$	33,3±1,67	28,0±1,00	25,7±1,88	21,0±2,54	18,6±1,36

При исследовании влияния анионных компонентов цинка на пробиотические штаммы были получены следующие результаты. Исследования показывают о достаточно выраженном токсическом влиянии всех исследуемых солей цинка не зависимо от анионного компонента в отношении изучаемых пробиотических штаммов. Но следует отметить, что наиболее выраженным токсическим эффектом в отношении исследуемых микроорганизмов обладает ацетат цинка, однако значения зон подавления роста, которого, незначительно превысили значения сульфата, хлорида и нитрата цинка для изучаемых пробиотических штаммов.

Также было установлено, что в отношении нитрата цинка наиболее устойчивым оказался штамм *B. cereus* 5832, по отношению к сульфату цинка *B. subtilis* 10641, к ацетату цинка и к хлориду цинка *B. cereus* 5832.

Список литературы

1. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. Учебное пособие, Издательство: Оникс 21 век, Мир. 2004 г. , 272 с

2. Станцо В.В., Черненко М.Б. Популярная библиотека химических элементов. М.: Издательство «Наука», 1983.- 573 с

3. Сизенцов, А.Н. Влияние пробиотических препаратов на основе бактерий рода Bacillus на показатели неспецифического иммунитета при интоксикации цинком / Сизенцов А.Н., Афонина Е.Ю., Егорова К.И., Ефремова А.В.// Российский иммунологический журнал, 2016, том 10 (19), № 2 (1) С. 459-461

4. Скальный, А.В. Изучение взаимосвязи биоаккумулции цинка в продуктах питания и организме человека на территории Оренбургской области / А.В. Скальный, Е.В. Сальникова, О.В. Кван, А.Н. Сизенцов, И.А. Сальников // Вестник Оренбургского государственного университета. 2016. № 10

5. Sizentsov, A. The use of probiotic preparations on basis of bacteria of a genus Bacillus during intoxication of lead and zinc / A. Sizentsov, O. Kvan, A. Vishnyakov, A. Babushkina, E. Drozdova // Life Science Journal 2014; 11 (10). http://www.lifesciencesite.com

УДК 579.852.11:579.62

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНЫХ ПОДАВЛЯЮЩИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СОЛЕЙ КАДМИЯ НА РОСТ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ РОДА BACILLUS

Мокина Е.С., Вельш О.А., Морозова Н.В.

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный университет, Оренбург, e-mail: huinsaegyeou@yandex.ru

Микрофлора кишечника играет важную роль в поддержании здоровья всего организма. Микроорганизмы в норме населяющие пищеварительный тракт выполняют барьерные и защитные функции т.к. являются антагонистами патогенной микрофлоры. В современном мире в связи с нарастающим загрязнением окружающей среды, нормофлора кишечника может угнетаться веществами попадающими в организм с пищей и водой. Целью исследования стала оценка влияния некоторых солей кадмия на нормофлору кишечника. В статье представлены данные свидетельствующие о том, что в ходе выполненных исследований было установлено, что в отношении сульфата кадмия наименее резистентными оказались штаммы B. licheniformis 7048, а по отношению к хлориду кадмия и ацетату кадмия B. licheniformis 7048 и B. cereus 5832, соответственно.

Ключевые слова: Bacillus, кадмий, минимальные подавляющие концентрации

DETERMINATION OF MINIMAL SUPPRESSION CONCENTRATIONS OF CADMIUM SALTS ON THE GROWTH OF PROBIOTIC STAMMS OF BACILLUS OF THE GENUS BACILLUS

Mokina E.S., Welsh O.A., Morozova N.V.

FGBOU V Orenburg State University, Orenburg, e-mail: huinsaegyeou@yandex.ru

The microflora of the intestine plays an important role in maintaining the health of the whole organism. In the modern world in connection with the growing pollution of the environment, the normoflora of the intestine can be inhibited by substances that enter the body with food and water. The target of the study was to evaluate the effect of some cadmium salts on the normoflora of the intestine. The article presents evidence that in the course of the research it was found that the strains of B. licheniformis 7048 were the least resistant against cadmium sulfate, and with regard to cadmium chloride and cadmium acetate, B. licheniformis 7048 and B. cereus 5832, respectively.

Keywords: Bacillus, cadmium, minimum inhibitory concentrations

Кадмий интенсивно используется в электрогальванике, как стабилизатор пластмасс, как пигмент в красках и в никеле-кадмиевых батареях. Как контаминат он входит в состав фосфатных удобрений и присутствует в осадках сточных вод [1].

Его концентрации в воздухе колеблются от неопределяемых количеств в непромышленных районах до 0,06 г/м^3 в районах с развитой промышленностью.

Его концентрации в пище определяются местом ее выращивания и видимым загрязнением почв этих районов. Согласно рекомендациям ФАО/ВОЗ, допустимая суточная доза кадмия для человека равна 0,4–0,5 мг. Благодаря относительно продолжительному сроку биологического полувыведения кадмия возможны два типа отравления острое и хроническое.

Продолжительное вдыхание кадмия при курении может привести к патологическим изменениям в легких и внести свой вклад в развитие эмфиземы. Продолжительное поступление кадмия в организм вызывает экспериментальную гипертензию у многих видов животных. Однако, связь кадмия с гипертонией у человека все еще не подтверждена окончательно.

Относительно большие дозы вызывают геморрагию и последующий некроз, предотвратить который может профилактическое употребление селена и цинка [2].

Кадмий является, по крайней мере, одним из основных факторов, вызывающих болезнь Итай-итай. Основными свидетельствами того, что кадмий служит причиной заболевания, являются:

1) распространение заболевания ограничивалось бассейном реки Джинзу в Японии, в котором вода, почвы и выращиваемый на них рис были сильно загрязнены кадмием, свинцом и цинком;

2) больше всего случаев заболевания наблюдалось при более серьезных загрязнениях окружающей среды;

3) концентрации кадмия в моче и аутопсических пробах печени у больных итай-итай были выше, чем у контрольных субъектов. Итай-итай представляет собой вид размягчения костей (остеомаляции) и полу-

чила свое название от жестоких болей, которые возникают при вызываемых ею переломах. При ней также наблюдаются не менее тяжелые почечные дисфункции [2, 3].

Кадмий токсичен почти для всех систем организма человека и животных. Гистологические изменения наблюдались в почках, печени, желудочно-кишечном тракте, сердце, яичках, поджелудочной железе, костях и кровеносных сосудах [3].

Трудно объяснить токсичность кадмия в точных биохимических терминах. Кадмий связывается с сульфидными группами, фосфолипидами, нуклеиновыми кислотами и, разобщает процесс окислительного фосфорилирования.

Несмотря на то, что кадмий признан одним из самых токсичных веществ, он нашел применение и в медицине. Так, введенная в грудную клетку пациента, страдающего сердечной недостаточностью, никель-кадмиевая батарейка обеспечивают энергией механический стимулятор работы сердца. Удобство такого аккумулятора заключается в том, что для его подзарядки или замены больному не придется ложиться на операционный стол. Для бесперебойной службы батарейки достаточно раз в неделю надевать всего на полтора часа специальную намагниченную куртку.

Кадмий применяется в гомеопатии, экспериментальной медицине, а совсем недавно его стали использовать при создании новых противоопухолевых препаратов.

Кадмий относится к группе высокотоксичных элементов, что обуславливает изучение его влияния на микроорганизмы рода *Bacillus*, которые по своей природе относятся к группе почвенных микроорганизмов.

Для реализации поставленной задачи в качестве объектов исследования нами были использованы 6 пробиотических препаратов на основе бактерий рода *Bacillus*: Споробактерин (*B. subtilis* 534), Бактисубтил (*B. cereus* IP 5832), Ветом 1.1 (*B. subtilis* 10641), Ветом 2 (*B.licheniformis* 7038), Ветом 3 (*B. amyloliquefaciens* 10642), Ветом 4 (*B. amyloliquefaciens* 10643). В качестве регулирующих факторов в работе использовались различные соли (нитраты, хлориды, сульфаты, ацетаты и оксиды) кадмия.

Для выполнения данного этапа работы использовали метод агаровых лунок, выбор данного метода объясняется тем, что он позволяет не только визуально но и качественно оценить влияние тяжелых металлов на рост исследуемых микроорганизмов.

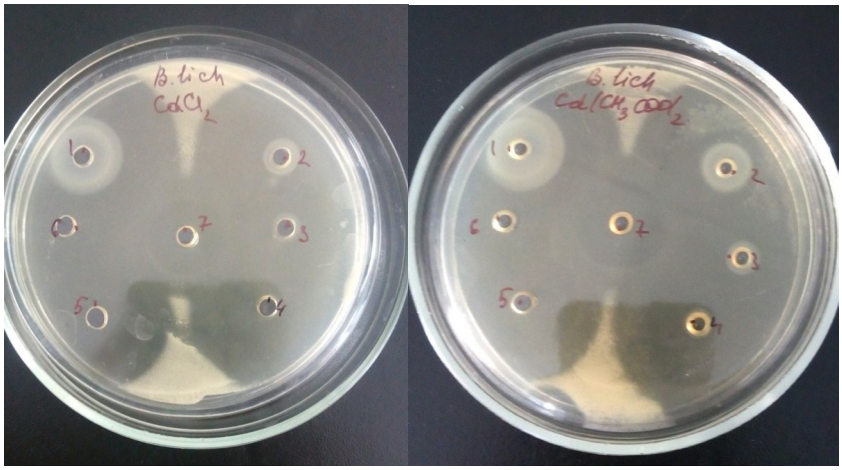
Методика выполнения заключается в следующем: изучаемый микроорганизм высевали сплошным «газоном» на поверхность агаровой пластинки (1,5% МПА) в чашке Петри. После этого, пробочным сверлом (диаметр 5 мм) вырезали агаровые блочки, при этом на одной чашке Петри можно разместить до 7 агаровых лунок в которые в последующем вносили исследуемые концентрации веществ для оценки их ингибирующего и субингибирующего эффекта. Чашки помещали в термостат на 24 часа при температуре 37 °С (благоприятной для развития исследуемого тест-организма). После инкубирования производили визуальную оценку действия исследуемого металла на рост популяции. Отсутствие зон подавления роста свидетельствовало о отсутствии влияния либо соли в целом (как правило данное явление отмечалось у солей с низки уровнем диссоциации), либо определенной концентрации (именно такие концентрации в дальнейшем использовались в качестве рабочих). В том случае если исследуемое вещество обладало высокой активностью в отношении исследуемого микроорганизма регистрировали значительные зоны подавления роста вокруг лунки.

В ходе проведенных исследований было установлено, что, как и в случае с цинком, избыточное содержание кадмия не оказывает бактерицидного эффекта на исследуемые микроорганизмы (см. рис.) при этом по мере снижения концентрации отмечается значительное ингибирующее действие катионов на бактериальные штаммы. В ходе исследований установлено, что наиболее чувствительным штаммом является *B. subtilis* 534, при этом наиболее выраженным бактерицидным эффектом обладает хлорид кадмия. Наиболее резистентным является *B. cereus* IP 5832 как в отношении хлорида, так и в отношении ацетата кадмия.

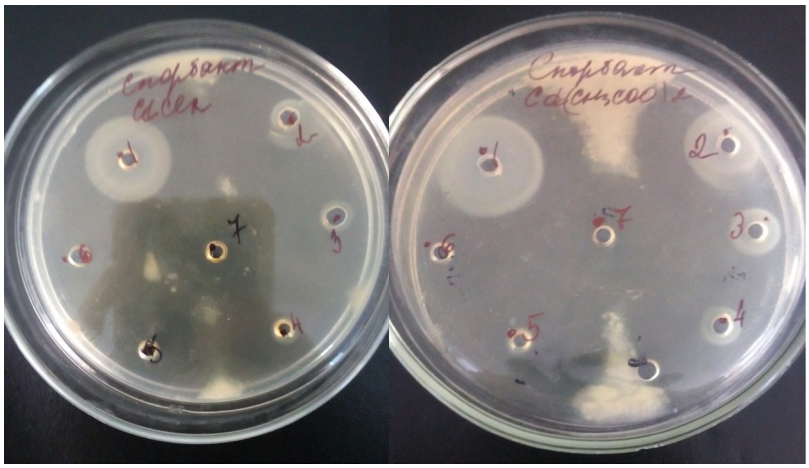
Данные по изучению влияния кадмия на рост исследуемых микроорганизмов представлены в таблице.

Исходя из выше представленных данных следует о менее выраженном токсическом влиянии исследуемых солей кадмия по сравнению с влиянием анионных компонентов железа и цинка в отношении изучаемых пробиотических штаммов.

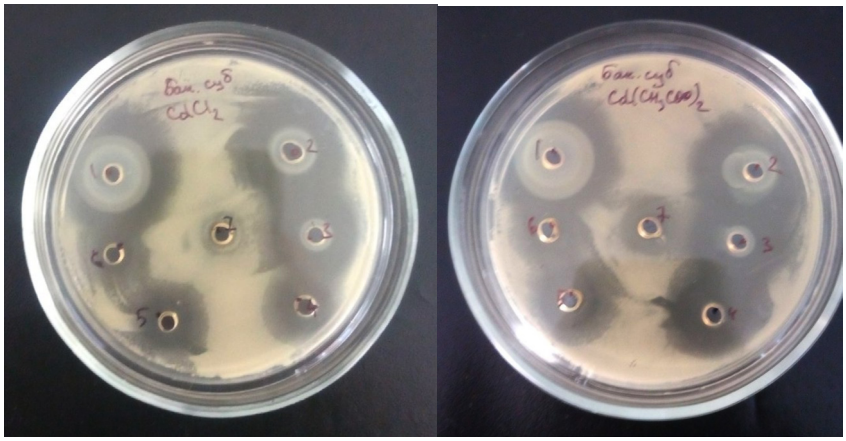
Следует выделить, что наиболее выраженным токсическим эффектом в отношении исследуемых микроорганизмов обладает хлорид кадмия, значения зон подавления роста, которых, превысили значения ацетата и сульфата кадмия для *B. licheniformis* 7048 на 62,1% и 39,9%, *B. cereus 5832* на 12,5% и 32,5%, *B. subtilis 10641* 7,0% и 19,0%, соответственно.



1)



2)



3)

Влияние $CdCl_2$ и $Cd(CH_3COO)_2$ на рост исследуемых микроорганизмов: 1 – *B.licheniformis* 7038, 2 – *B. cereus* IP 5832, 3 – *B. subtilis* 534

Оценка влияния солей кадмия на рост бактерий рода *Bacillus*

	B. licheniformis 7048				
	1 Моль	0,5 Моль	0,25 Моль	0,125 Моль	0,063 Моль
$CdSO_4$	29,0±0,58	27,0±1,03	18,3±3,38	10,7±0,33	6,7±0,33
$Cd(CH_3COO)_2$	18,3±1,67	14,7±2,33	10,0±0,00	–	–
$CdCl_2$	48,3±1,67	48,3±1,67	20,7±1,21	11,0±3,67	23,3±1,67

	B. cereus 5832				
$CdSO_4$	27,0±1,53	23,3±0,67	13,7±0,33	10,0±0,00	–
$Cd(CH_3COO)_2$	35,0±0,00	35,0±0,00	30,0±1,00	30,0±0,00	25,0±2,00
$CdCl_2$	40,0±0,00	33,0±0,00	30,0±0,00	26,7±1,67	22,7±1,45
	B. subtilis 534				
$CdSO_4$	28,3±0,88	23,3±0,88	15,0±0,58	10,7±0,67	7,7±2,40
$Cd(CH_3COO)_2$	25,0±0,00	21,0±2,08	12,7±0,67	8,0±1,00	5,8±1,33
$CdCl_2$	20,0±0,00	15,0±0,00	10,00±1,00	5,3±1,33	–
	B. amyloliquefaciens 10642				
$CdSO_4$	26,0±1,00	21,3±0,67	13,3±0,67	9,3±0,88	6,3±0,33
$Cd(CH_3COO)_2$	24,7±0,33	27,7±3,33	15,3±1,67	13,3±3,33	25,3±2,91
$CdCl_2$	25,7±2,33	23,3±1,82	19,3±1,36	15,0±2,66	25,0±2,88
	B. subtilis 10641				
$CdSO_4$	26,7±0,88	22,7±0,67	11,7±0,88	9,3±0,67	6,0±1,46
$Cd(CH_3COO)_2$	30,7±0,67	30,0±0,00	21,7±1,67	26,7±2,33	14,0±3,02
$CdCl_2$	33,0±1,66	30,0±0,00	28,3±1,01	22,3±1,45	21,7±1,67
	B. amyloliquefaciens 10643				
$CdSO_4$	28,6±0,88	22,7±1,20	13,7±0,33	10,3±0,33	6,0±0,00
$Cd(CH_3COO)_2$	24,0±1,00	19,0±1,00	10,0±0,00	8,3±1,67	–
$CdCl_2$	20,0±0,00	15,0±0,00	10,0±1,00	6,0±1,00	–

В ходе выполненных исследований было установлено, что в отношении сульфата кадмия наименее резистентными оказались штаммы *B. licheniformis* 7048, а по отношению к хлориду кадмия и ацетату кадмия *B. licheniformis* 7048 и *B. cereus* 5832, соответственно.

Список литературы

1. Ucun, H. C. Kinetic and thermodynamic studies of the biosorption of Cr(VI) by Pinus sylvestris Linn / H. C. Ucun, Y. K. Bayhan, Y. Kaya // Journal of Hazardous Materials. – 2008. – V. 153. – № 1. – P. 52-59

2. Lodeiro, P. Biosorption of cadmium by biomass of brown marine macroalgae / P. Lodeiro, B. Cordero, J.L. Barriada, R. Herrero // Bioresource Technology. – 2005. – V. 96. – № 16. – P. 1796-1803.

3. Кочубеев, В. К. Жизнь микробов в присутствии тяжелых металлов, мышьяка и сурьмы [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://microbes-extremal.ru. – 29.11.13.

УДК 579.67

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТИ МЯСНЫХ ПРОДУКТОВ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ПЕРЕРАБОТКИ

Насыров Х.А., Дроздова Е.А.

ФГБОУ «Оренбургский Государственный Университет», Оренбург, e-mail: saimon238@mail.ru

Мясо и продукты его переработки относятся к незаменимым продуктам питания населения. Именно этим обусловлено такое пристальное внимание к составу и качественным характеристикам данного сегмента на потребительском рынке. Не только соблюдение условий содержания животных, санитарно-гигиенических норм, но условий асептики – вот один из аспектов получения качественной мясной продукции. В результате проведенных исследований выявлена зависимость глубины технологической переработки на микробиологическую обсемененность мяса и готовой продукции, изучена и проанализирована нормативная документация на поступающее сырое мясо и готовую продукцию. Проведены бактериологические исследования, направленные на выявление количественного и качественного состава микрофлоры образцов мяса, поступившего на исследование. Проанализирована динамика видового состава микрофлоры сырья и готовой продукции в течение срока его хранения при различных температурных условиях.

Ключевые слова: технологическая переработка мяса, условно-патогенные микроорганизмы, токсикоинфекци, технологическая переработка.

INVESTIGATION OF MICROBIAL SEPARATION OF MEAT PRODUCTS OF VARIOUS PROCESSING DEGREE

Nasyrov Kh.A., Drozdova E.A.

FGBOU «Orenburg State University», e-mail: saimon238@mail.ru

Meat and products of its processing belong to the indispensable foodstuffs of the population. This is the reason for such close attention to the composition and qualitative characteristics of this segment in the consumer market. Not only compliance with the conditions of keeping animals, sanitary and hygienic standards, but the conditions of asepsis – this is one of the aspects of obtaining quality meat products. As a result of the conducted studies, the dependence of the depth of technological processing on the microbiological contamination of meat and finished products was revealed, and the normative documentation for incoming raw meat and finished products was studied and analyzed. Bacteriological studies were conducted to identify the quantitative and qualitative composition of the microflora of meat samples that were submitted for the study. The dynamics of the specific composition of the microflora of raw materials and finished products during the period of its storage under different temperature conditions is analyzed.

Keywords: technological processing of meat, conditionally pathogenic microorganisms, toxicinfections, technological processing.

Мясо, мясопродукты и птицепродукты имеют большое значение в питании людей, обеспечивая потребности организма в белке высокой биологической ценности. Однако, мясо является очень нежным продуктом, быстро изменяющим свои качественные характеристики как под влиянием температурных режимов переработки и хранения, так и под влиянием микроорганизмов [1]. В связи с этим, важной задачей является получение мяса и мясных продуктов с микробиологическими показателями, соответствующими существующим на сегодняшний день в пищевой промышленности нормам [2].

По данным микробиологических исследований продуктов убоя здоровых и отдохнувших животных, убитых и вскрытых с соблюдением правил стерильности, микроорганизмы, как правило, не встречаются в крови, мышцах и внутренних органах. При убое животных в условиях мясокомбинатов получают продукты убоя, мясо и внутренние органы, которые содержат в основном сапрофитных микроорганизмов: гнилостные бактерии, бактерии группы кишечных палочек, кокковые бактерии, а в отдельных случаях сальмонеллы, палочку перфрингес, плесени, лучистые грибки, дрожжи, фильтрующиеся вирусы и других патогенных микроорганизмов [3].

Все эти микроорганизмы, размножаясь как на поверхности мяса, так и в его глубине, способны образовать ядовитые вещества – токсины, которые вызывают в организме человека сильные отравления (токсикозы) и даже смерть. Кроме того, условно-патогенные микроорганизмы, среди которых наиболее распространены эшерихии (*E. coli*), длительное время способны сохраняться в мясных продуктах и вызвать тяжелейшие пищевые токсикоинфекции, которые человек получает вместе с мясными продуктами ненадлежащего качества. Так, мясо животных может быть инфицировано

возбудителями сибирской язвы, туляремии, брюшного тифа, лептоспирозом, сапом, туберкулезом, бруцеллезом. Для человека особую опасность представляет бруцеллез овец и коз. [4].

Таким образом, санитарное состояние мяса зависит от соблюдения санитарных требований, начиная с транспортировки скота до мясокомбината и кончая выпуском готовой продукции.

На первый взгляд, определение качества мяса и выбор его части является наиболее простым делом, так как будто бы можно в этом случае руководствоваться только одним правилом: жирное мясо – лучше, менее жирное мясо – хуже. Между тем, такое определение не совсем и не всегда верно. Неправильное, не соответствующее назначению использование части туши может привести к обесцениванию продукта, нерациональному его использованию.

Мясо старого животного имеет грубую соединительную ткань, что сильно снижает его качество, несмотря на то, что подкожный и внутренний жир может покрывать тушу сплошным слоем. Поэтому мясо более молодого животного, содержащее хорошо развитую, более нежную мышечную ткань и меньше жира, намного ценнее и с точки зрения интересов здоровья потребителя. Умение правильно определить качество мяса и назначение важно и для наиболее экономичного его использования. Неправильное использование мяса может увеличить количество отходов и обрезков.

Свежее доброкачественное мясо – ценнейший пищевой продукт даже тогда, когда оно ниже средней упитанности. Следовательно, для наиболее правильного использования недостаточно только ознакомления с упитанностью мяса, нужно знать и структуру тканей, и их химический состав мяса.

Мясом называют скелетную мускулатуру убойных животных с прилегающими к ней тканями. Ткани, из которых состоит мясо, подразделяют на мышечную, жировую, соединительную и костную.

Качество мясных изделий в значительной степени зависит и от вида, и качества, и от глубины технологической переработки мяса. В свою очередь, качество мяса, полученное от одного вида животных, зависит от многих факторов, основными из которых являются: порода, пол, возраст, упитанность, условия кормления и содержания животных. Эти же факторы влияют на микробиологическую обсемененность продуктов животноводства. Качество мяса определяют его микробиологические, физико-химические и органолептические характеристики [4,5].

История бактериального загрязнения мяса объясняется двумя факторами: прижизненным обсеменением и послеубойным. Но основным источником является послеубойная контаминация мясных туш [2,6,7].

Итак, основным источником обсеменения является сырье. Сырье должно быть получено от здоровых животных. Сырье с различными признаками порчи, а также с загрязненной поверхностью содержит большое количество микроорганизмов. Такое сырье может быть допущено в производство только после тщательной санитарной проверки.

Обсемененность готовых продуктов резко возрастает с увеличением глубины технологической переработки сырья, например, при подготовке мяса для фарша. Микроорганизмы могут быть занесены в него с рук рабочих, со спецодежды, с инструментов, столов, инвентаря, тары, из воздуха производственных помещений. Среди этих микроорганизмов могут быть и гнилостные.

Основываясь на изложенных фактах, нами были проведены исследования по выявлению зависимости изменения качественного и количественного состава микрофлоры сырья и готовой мясной продукции в течение всего срока его хранения при различных условиях. Кроме того, выявлено возможное изменение динамики численности микроорганизмов при хранении сырья и готовой продукции в зависимости от ее исходного химического состава и глубины технологической переработки.

Для определения влияния глубины переработки на бактериальную обсемененность продукта, нами были проведены исследования по определению количества бактерий на поверхности образцов, и исследования проб, взятых в стерильных условиях с глубины образцов, поскольку основная контаминация мяса происходит при его разделке, при контакте с оборудованием [8].

Наши исследования показали, что соблюдение технологии переработки мяса, температурного режима хранения мяса и продуктов его переработки, учета его химического состава и влажности, в конечном счете, влияют на количество микробов, а, следовательно, и на сроки хранения мясной продукции.

Температура, сроки хранения и реализация этой продукции в торговой сети и на предприятиях общественного питания стро-

го ограничены и при нарушении этих требований, подвергаются порче. Для уменьшения обсемененности необходимо ускорить процесс разделки мяса, осуществлять ее при пониженной температуре производственных помещений, а также необходимо строго соблюдать санитарно-гигиенические нормы.

Список литературы

1. Богатова, О. В. Методические указания «Исследование качества мяса» к лабораторным работам по курсу «Технология мяса и мясопродуктов» [Текст] / О. В. Богатова, Н. Г. Догарева, С. В. Стадникова. – Оренбург: ОГУ, 2000. – 28 с.

2. Позняковский, В.М. Экспертиза мяса птицы, яиц и продуктов их переработки. Качество и безопасность / В.М. Позняковский, О.А. Рязанова, К.Я. Мотовилов. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2009. – 220 с. – (Экспертиза пищевых продуктов и продовольственного сырья). – ISBN 978-5-379-01295-3.

3. Санитарные правила для предприятий мясной промышленности (утв. Главным государственным санитарным врачом СССР 27 марта 1985 г. N 3238-85).

4. Дроздова Е.А. Микрофлора продовольственного сырья и продуктов его переработки [Электронный ресурс]: учеб. пособие / Е. А. Дроздова, Е. С. Алешина, Н. А. Романенко; Оренбургский гос. ун-т. – Электрон. дан. – Оренбург: ОГУ, 2017.

5. Контроль качества сырья и готовой продукции на предприятиях общественного питания: учебное пособие / О.В. Бредихина, Л.П. Липатова, Т.А. Шалимова, Л.Г. Черкасова. – Санкт-Петербург: Троицкий мост, 2014. – 192 с.: ил. – Библ. в кн. – ISBN 978-5-4377-0037-2.

6. Карпова, Г.В. Общие принципы функционального питания и методов исследования свойств сырья продуктов питания: учебное пособие: в 2-х ч. / Г.В. Карпова, М.А. Студянникова; Министерство образования и науки Российской Федерации. – Оренбург: Оренбургский государственный университет, 2012. – Ч. 1. – 226 с.: табл.

7. Государственный стандарт Российской Федерации. Микробиология. Продукты пищевые. Общие правила микробиологических исследований. ГОСТ Р 51-446 – 99 , дата введения 2001 – 01 – 01.

8. Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов. – СанПиН 2.3.2.560-96. – М., 1997. – 269 с.

9. Дроздова, Е. А. Микробиология [Электронный ресурс]: метод. указания к лаб. Практикуму / Е. А. Дроздова; М-во образования и науки Рос. Федерации, Федер. агентство по образованию, Гос. образоват. учреждение высш. проф. образования «Оренбург. гос. Ун – т», Каф. микробиологии. – Электрон. текстовые дан. (1 файл: Kb). – Оренбург: ГОУ ОГУ, 2008. – Adobe Acrobat Reader 5.0.

УДК 579.8:579.62

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНОЙ НОРМОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА КРЫС

Садуллоева Т.И., Суслов В.С., Сагиева А.Б.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Оренбург, e-mail: sadulloevat@mail.ru

В ходе проведенных исследований с использованием тест систем было установлено, что наиболее устойчивым штаммом нормофлоры кишечника является E. coli который проявил выраженную чувствительность лишь в отношении Ticarcilline, Cefoxitine, Cefoperazone и Tetracycline. При этом наименее резистентным представителем кишечной микрофлоры является E. cloacae который помимо выше перечисленной общей резистентности выраженная устойчивость проявлялась в отношении Penicilline, Cefuroxime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cefixime, Lincomycine, Colistine, Ticarcilline и Chloramphenikol. Также установлено, что все исследуемые штаммы микроорганизмов проявили общую резистентность в отношении Penicilline, Ampicilline и Oxacilline. При этом наиболее чувствительным в отношении антибиотиков является E. cloacae, а L. acidophilus напротив наиболее устойчивый, что подтверждается данными полученным при проведении экспериментов с использованием метода серийных разведений.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, *E. faecalis*, *E. cloacae*, *E. coli*, *L. acidophilus*

ANTIBIOTIC-RESISTANCE OF OPTIONAL-ANAEROBIC NORM-FLORA OF INTESTINE RATS

Sadulloeva T.I., Suslov V.S., Sagieva A.B.

FGBOU V Orenburg State University, Orenburg, e-mail: sadulloevat@mail.ru

In the course of studies using test systems, it was found that E. coli, the most resistant strain of normoflora of the intestine, showed a pronounced sensitivity only in relation to Ticarcilline, Cefoxitine, Cefoperazone and Tetracycline. The least resistant representative of the intestinal microflora is E. cloacae which, in addition to the above listed general resistance, pronounced resistance was manifested with respect to Penicilline, Cefuroxime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cefixime, Lincomycine, Colistine, Ticarcilline and Chloramphenikol. It was also found that all the strains of microorganisms tested showed a general resistance against Penicilline, Ampicilline and Oxacilline. The most sensitive to antibiotics is E. cloacae, and L. acidophilus opposite the most stable, which is confirmed by the data obtained during the experiments using the serial dilution method.

Keywords: antibiotic resistance, E. faecalis, E. cloacae, E. coli, L. acidophilus

Антимикробная химиотерапия проводится с использованием лекарственных средств, действие которых избирательно направлено на подавление жизнедеятельности возбудителей инфекционных заболеваний, таких как бактерии, грибы, простейшие, вирусы. Под избирательным действием понимают активность только против микроорганизмов, при сохранении жизнеспособности клеток хозяина, и действие на определенные виды и роды микроорганизмов.

Основной проблемой последних лет является широкое распространение резистентных форм патогенных микроорганизмов и снижение эффективности ряда антибиотиков.

С современных позиций нормальную микрофлору следует рассматривать как совокупность множества микробиоценозов, характеризующихся определенным составом и занимающих тот или иной биотоп в организме человека. В любом микробиоценозе различают постоянно встречающиеся или характерные виды (автохтонная микрофлора) и добавочные или случайные виды (транзиторная автохтонная микрофлора). Количество характерных видов относительно невелико, зато численно они представлены наиболее обильно. Недостаток или избыток того или иного субстрата или метаболита служит сигналом для усиления роста или гибели соответствующего звена экологической системы [1].

В процессе эволюции автохтонные микроорганизмы превращались во все более взаимосвязанное целое, но одновременно происходило и разделение функций, то есть их специализация. Анаэробные бактерии образуют в процессе своей жизнедеятельности продукты, используемые аэробной флорой, а последние, в свою очередь, создают условия, благоприятные для существования облигатных анаэробов. Подобная интеграция позволяет кишечной экологической системе выступать как единое целое, согласованно работающее в интересах всей системы организма человека, в которой она локализована [2].

Согласно положению отраслевого стандарта дисбактериоз кишечника – это кли-

нико-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного или количественного состава нормофлоры определенного биотопа, а также транслокацией различных ее представителей в несвойственные биотопы, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися клиническими симптомами у людей. Особое внимание заслуживает установленный факт, что некоторые микробные гены, особенно закодированные в плазмиде гены антибиотикорезистентности, могут передаваться между микроорганизмами и представлять серьезную клиническую проблему [3, 4].

На основании изложенного перед нами была поставлена цель исследования: изучить антибиотикорезистентность представителей факультативно-анаэробной нормофлоры лабораторных крыс: *E. faecalis*, *E. cloacae*, *E. coli*, *L. acidophilus*, с использованием различных методов (с применением тест-систем и диско-диффузионным).

В ходе предварительного исследования из кишечника лабораторных крыс были выделены представители факультативно-анаэробной нормофлоры. Выделение осуществлялось с использованием методов серийного разведения и истончающего штриха, идентификация проводилась на основание макроморфологических свойств роста популяции на накопительных и селективных плотных питательных средах, а также на основании тинкториальных и биохимических свойств микроорганизмов. В ходе выделения и последующей идентификации нами были определены 4 вида микроорганизмов: *E. faecalis*, *E. cloacae*, *E. coli* и *L. acidophilus.*

Следующий этап исследования был направлен на изучение антибиотикорезистентности выделенных микроорганизмов. Для решения задачи поставленной на данном этапе чувствительность факультативно-анаэробной нормофлора кишечника лабораторных крыс (*E. faecalis*, *E. cloacae*, *E. coli*, *L. acidophilus*) к антибиотикам оценивалась с применением тест-систем «Bio Merieux»

В ходе проведенных исследований было установлено, что все исследуемы штаммы микроорганизмов проявили устойчивость к следующим антибиотикам: Penicilline и Ampicilline (входящие в группу пенициллинов); Cefuroxime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cefixime (группа цефалоспоринов); Lincomycine (группа линкозамидов); Colistine (полимиксины).

Следующий этап нашего исследования, направленного на изучение антибиотикорезистентности представителей факультативно-анаэробной нормофлоры кишечника лабораторных животных, был связан с использованием диско-диффузионного метода (таблица 1), преимущество которого по сравнению с тест-системами связано с тем что данную методику можно отнести не только к качественным, но и количественным методам исследований.

Данный метод основан на измерении зоны подавления роста микроорганизма на чашке Петри с агаром вокруг диска, содержащего определенное количество антибиотика. По размеру зоны подавления роста все штаммы подразделяют на чувствительные, умереннорезистентные и резистентные к данному антибиотику [5].

В результате проведенных исследований было установлено, как и в случае с использованием тест систем все исследуемые штаммы микроорганизмов проявили общую резистентность в отношении Penicilline, Ampicilline и Oxacilline (входящие в группу пенициллинов). При этом наиболее чувствительным в отношении антибиотиков является *E. cloacae*. В то время как *L. acidophilus* является наиболее устойчивым ко всем исследуемым антибиотикам (наблюдается либо отсутствие зон подавления, либо их значения минимальны по сравнению с аналогичными показателями других исследуемых микроорганизмов).

Таблица 1

Оценка антибиотикорезистентности исследуемых микроорганизмов с использованием диско-диффузионного метода

Антибиотики		*E. coli*	*L. acidophilus*	*E. faecium*	*E. cloacae*
Пенициллины	Penicilline	**R**	**R**	**R**	**R**
	Ampicilline	**R**	**R**	**R**	**R**
	Oxacilline	**R**	**R**	**R**	**R**

Аминогликозиды	Streptomycine	32,0±0,58	21,3±0,88	32,0±0,58	19,7±0,33***
	Kanamycine	25,0±0,58	19,3±0,33	25,0±0,58	25,0±0,58
	Gentamicine	29,7±0,33**	R	29,3±0,33**	24,7±0,33***
	Netilmicine	26,0±0,58**	22,4±0,58***	32,3±0,88	25,0±0,58***
	Cefuroxime	23,3±0,88	R	R	29,3±0,33
	Cefotaxime	33,0±0,57	R	24,33±0,33***	28,3±0,33***
	Cefamandole	34,3±0,33	22,0±0,57	24,7±0,33	25,67±0,33
	Cefasoline	24,7±1,87	21,0±0,58	R	28,7±0,67
	Cefoperazone	30,7±0,33	17,7±0,33	R	22,7±0,33
	Imipeneme	33,67±0,88	18,0±0,58	28,3±0,88	25,7±0,33***
Гликопептиды	Vancomycine	R	21,3±0,67	16,7±0,67*	25,0±0,58
Тетрациклины	Tetracycline	25±1,15	R	31,33±1,5	23,7±0,33*
Линкозамиды	Lincomycine	R	14,7±0,33	R	22,0±0,58
Макролиды	Erythromycine	R	21,0±0,58	R	13,0±0,58*
	Pristinamycine	R	18,33±0,88	R	15,7±0,33
Полимиксины	Colistine	R	18,0±0,67	R	17,3±0,67
*p < 0,5; **p < 0,05; ***p < 0,005					

Таблица 2

Субингибирующие концентрации антибиотиков в отношении представителей факультативно-анаэробной нормофлоры кишечника крыс

№ п/п	**Исследуемый микроорганизм**	**Исследуемые антибиотики**		
		Penicilline, мкг/мл	Ampicilline, мкг/мл	Oxaciline, мкг/мл
1	*E. coli*	4295,4±1559,3	5200,4±346,1	3651,3±20,0
2	*L. acidophilus*	8281,4±718,6	6510,1±1302,4	5208,5±1302,3
3	*E. faecium*	8281,4±718,6	200,0±13,9	3041,0±216,9
4	*E. cloacae*	4883,2±976,3	6416,3±260,4	4883,9±976,3

Заключительным этапом исследования являлась оценка резистентности исследуемых микроорганизмов к исследуемым антибиотикам методом серийных разведений (табл. 2). На основании проведенного диско-диффузионного исследования нами были отобраны те антибиотики, в отношении которых все исследуемые микроорганизмы проявили выраженную резистентность Penicilline, Ampicilline и Oxacilline (входящие в группу пенициллинов).

Представленные в таблице данные свидетельствуют об относительно высокой резистентности всех исследуемых микроорганизмов, при этом наиболее высокие значения были зарегистрированы в отношении Penicilline у L. acidophilus и E. faecium, Ampicilline – L. acidophilus и E. cloacae, Oxacilline – L. acidophilus и E. cloacae.

Полученные данные свидетельствуют об относительно высокой резистентности всех исследуемых микроорганизмов, при этом наиболее высокие значения были зарегистрированы в отношении Penicilline у L. acidophilus и E. faecium, Ampicilline – L. acidophilus и E. cloacae, Oxacilline – L. acidophilus и E. cloacae.

Обобщая полученные данные следует отметить, что в ходе проведенных исследований с использованием тест систем было установлено, что наиболее устойчивым штаммом нормофлоры кишечника является E. coli который проявил выраженную чувствительность лишь в отно-

шении Ticarcilline, Cefoxitine, Cefoperazone и Tetracycline. При этом наименее резистентным представителем кишечной микрофлоры является E. cloacae который помимо выше перечисленной общей резистентности выраженная устойчивость проявлялась в отношении Penicilline, Cefuroxime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cefixime, Lincomycine, Colistine, Ticarcilline и Chloramphenikol. Общая резистентность для всех исследуемых штаммов проявлялась в отношении Penicilline и Ampicilline (пенициллины); Cefuroxime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cefixime (цефалоспорины); Lincomycine (линкозамиды); Colistine (полимиксины).

В экспериментах с применением дискодиффузиооного метода было установлено, что все исследуемые штаммы микроорганизмов проявили общую резистентность в отношении Penicilline, Ampicilline и Oxacilline. При этом наиболее чувствительным в отношении антибиотиков является *E. cloacae,* а *L. acidophilus* напротив наиболее устойчивый, что подтверждается данными полученным при проведении экспериментов с использованием метода серийных разведений.

Список литературы

1. Шендеров Б. А. Антимикробные препараты и нормальная микрофлора. Проблемы и возможные пути их решения / Б. А. Шендеров // Антибиотики и химиотерапия – 1988. – т.32. – №12. – С. 921-926

2. Воробьев, А. А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции / А.А. Воробьев, Е.А. Лыкова // Журн. микробиол. – 1999. – №6. – С. 102-105.

3. Ткаченко А. Г. Адаптивные функции полиаминов Escherichia coli при сублетальных воздействиях антибиотиков / А. Г. Ткаченко, М. С. Шумков, А. В. Ахова // Микробиология – 2009. – том 78. – №1. – С. 32-41.

4. Никитин А. В. Антибиотики и макроорганизм / А.В. Никитин // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — № 12. — С. 31–36.

5. Сизенцов, А. Н. Методы определения антибиотикопродуктивности и антибиотикорезистентности. Методические указания к лабораторному практикуму / А.Н. Сизенцов. – Оренбург. – 2009. – 107 с.

УДК 579.8:579.62

ОЦЕНКА СОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ КАТИОНОВ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ПРЕДСТАВИТЕЛЯМИ ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА КРЫС

Чичерина В.Р., Гезольдова А.М., Аслаева А.З.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Оренбург, e-mail: valya_chicherinaa@mail.ru

Полученные в ходе эксперимента данные свидетельствуют, что всеми исследуемыми культурами наиболее активно аккумулировалось железо и свинец, в то время как катионы меди, цинка, кадмия практически не накапливались данными микроорганизмами. Исключение составлял штамм E. faecalis в отношении катионов цинка и кадмия с процентом накопления – 40,1% и 31,5%, соответственно. Лучшими биосорбентами катионов железа и свинца являлись штаммы E. coli, E. faecalis и E. cloaceae с объемом сорбции более 60%. При оценке избирательной аккумуляции в присутствии всех солей было установлено, что представители бактериальной нормофлоры кишечника практически не накапливают катионы меди и кадмия, исключением являлся штамм E. faecalis в отношении катионов кадмия с процентом аккумуляции из субстрата более 30 процентов. Максимальная степень накопления как при одиночном, так и избирательном внесении солей тяжелых металлов приходится на катионы железа и свинца.

Ключевые слова: E. faecalis, E. cloacae, E. coli, L. acidophilus, тяжелые металлы, биоаккумуляция.

EVALUATION OF THE SORPTION CAPACITY OF HEAVY METAL CATIONS BY REPRESENTATIVES OF THE OPTIONAL-ANAEROBIC MICROFLORA OF THE INTESTINE KIDS

Chicherina V.R., Gezoldova A.M., Aslaeva A.Z.

FGBOU V Orenburg State University, Orenburg, e-mail: valya_chicherinaa@mail.ru

The data obtained in the course of the experiment show that all the studied cultures most actively accumulated iron and lead, while copper, zinc, cadmium cations were not practically accumulated by these microorganisms. The exception was the E. faecalis strain with respect to cations of zinc and cadmium with a percentage of accumulation of 40.1% and 31.5%, respectively. The best biosorbents of iron and lead cations were strains of E. coli, E. faecalis and E. cloaceae with a sorption volume of more than 60%. When assessing selective accumulation in the presence of all salts, it was found that representatives of bacterial normoflora of the intestine practically do not accumulate cations of copper and cadmium, except for the E. faecalis strain with respect to cadmium cations with a percentage of accumulation from the substrate of more than 30 percent. The maximum degree of accumulation in both single and selective application of salts of heavy metals falls on iron and lead cations.

Keywords: E. faecalis, E. cloacae, E. coli, L. acidophilus, heavy metals, bioaccumulation.

Тяжелые металлы могут выступать в экосистемах в роли биогенных элементов, то есть химических элементов, постоянно входящих в состав живых организмов и выполняющих определенные биологические функции. Также металлы могут выступать в качестве токсикантов, то есть веществ, приводящих в определенных дозах или концентрациях к расстройству или нарушению тех или иных процессов жизнедеятельности организма [1].

Накопление металлов клетками микроорганизмов носит двухфазный характер. Начальная фаза не зависит от энергетического состояния клетки и обусловлена сорбцией металлов компонентами клеточной стенки, среди которых особенно активны как сорбенты хитин и хитозан. Последующая же, более медленная фаза – энергозависимое внутриклеточное накопление, происходящее с участием мембранных переносчиков ионов [3, 5]. При этом количество аккумулируемого металла зависит как от генетических особенностей микроорганизма, так и от концентрации данного элемента в среде обитания. [2, 4].

На основании вышеизложенных данных перед нами была поставлена следующая цель: изучить способность факультативно-анаэробной кишечной микрофлоры крыс к биоаккумуляции тяжелых металлов в условиях *in vitro*.

В качестве материалов выступала факультативно-анаэробная нормофлора лабораторных крыс: *E. faecalis*, *E. cloacae*, *E. coli*, *L. acidophilus*. В качестве источника катионов тяжелых металлов использовались соли с высоким уровнем диссоциации в водных растворах: $FeSO_4$ – сульфат железа, $ZnSO_4$ – сульфат цинка, $Pb(NO_3)_2$ – нитрат свинца, $CdSO_4 \times 8H_2O$ – восьмиводный сульфат кадмия, $CuSO_4 \times 5H_2O$ – пятиводный сульфат меди.

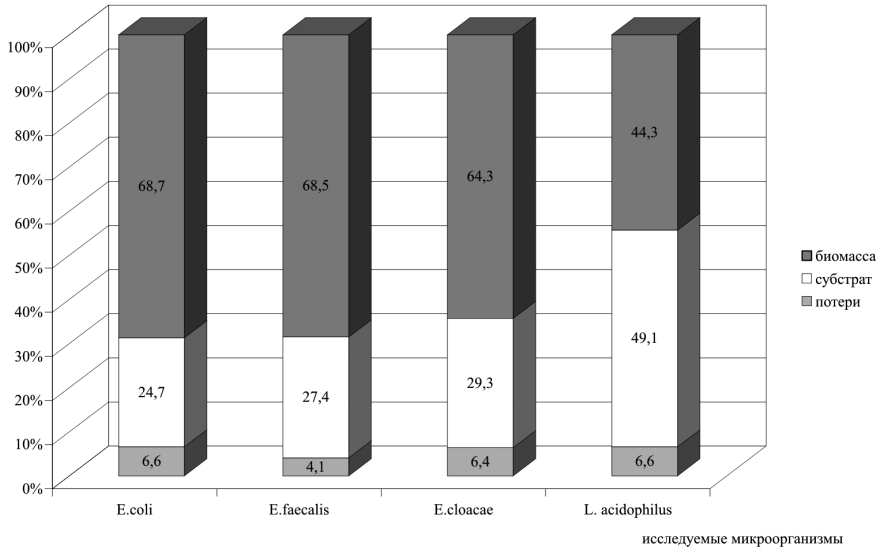
Определение биоаккумуляции катионов тяжелых металлов исследуемыми микро-

организмами из субстрата осуществлялось с использованием атомно-абсорбционный метода (ААСФ) при этом анализу подвергались не только биомасса, но и супернатат. Для достижения поставленной цели в субстрат вносился один из изучаемых металлов в рабочей концентрации с последующим культивирование микроорганизмов до наступления стационарной фазы роста. По окончанию культивирования пробы подвергались обработке и анализировались на ААСФ.

В ходе проведения исследования нами были получены данные из которых следует, что из всех анализируемых металлов представители кишечной нормофлоры наиболее активно накапливают катионы железа.

При этом наиболее активно из всех используемых культур аккумулировали ионы железа E. coli, E. faecalis и E. cloaceae. в то время как показатели накопления данного элемента для штамма L. acidophilus имели значительно более низкие значения по сравнению с другими штамма и составили 44,3%, соответственно.

Помимо железа все исследуемые микроорганизмы активно аккумулируют катионы свинца. При этом общая картина аккумуляции исследуемого элемента аналогична показателям сорбции катионов железа.



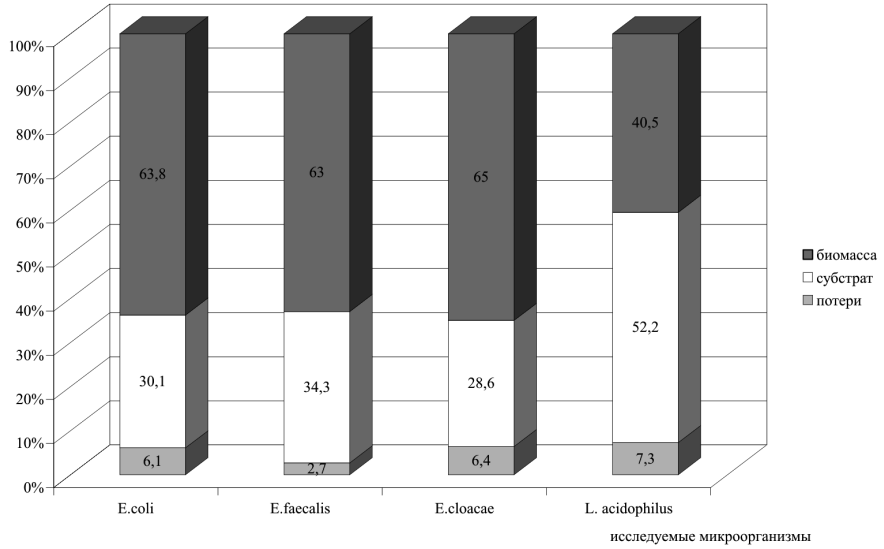


Рис. 1. Оценка биоаккумулирующей способности катионов железа и свинца представителями бактериальной нормофлоры кишечника лабораторных животных:
А – Оценка биоаккумулирующей способности катионов железа;
Б – Оценка биоаккумулирующей способности катионов свинца

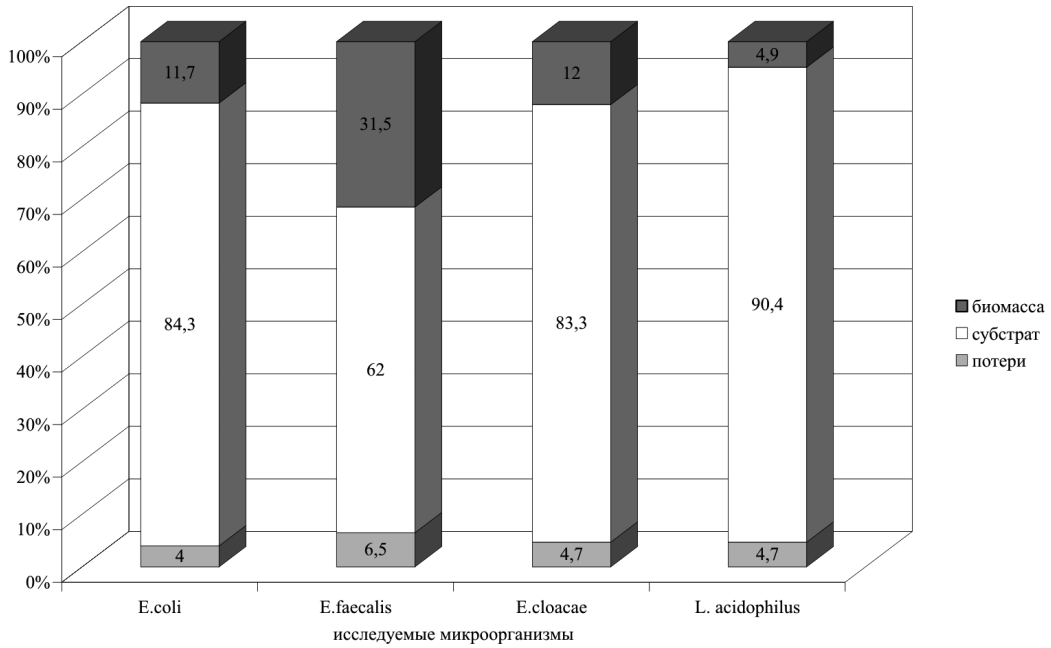


Рис. 2. Оценка биоаккумулирующей способности катионов кадмия представителями бактериальной нормофлоры кишечника лабораторных животных

Анализ аккумуляции катионов цинка из субстрата свидетельствует о том, что наиболее высокими сорбционными свойствами в отношении данного элемента обладает E. faecium со средним значением 40,1% от общего числа внесенного в субстрат металла. Значения аккумуляции остальных штаммов были значительно ниже.

Значения накопления катионов меди и кадмия имели минимальные значения по сравнению с другими эллементами.

Анализируя биоаккумулирующую способность представителями нормофлоры катионов меди, можно отметить общую закономерность с сорбцией железа, однако уровень накопления был значительно ниже и составил у *E. coli, E. faecalis, E. cloaceae и L. acidophilus* 10,5%, 10,5%, 9,8% и 3,3% соответственно.

Обобщая значения аккумулирующей способности представителями нормофлоры катионов кадмия можно отметить, что катионы данного элемента наиболее активно накапливались штаммом *E. faecalis* и его значение в биомассе составило 31,5% (рис. 2).

На следующем этапе нашего исследования нами была проведена оценка избирательного накопления катионов исследуемых металлов (рис. 3). С этой целью в субстрат вносились все исследуемые элементы в рабочих концентрациях с последующим культивированием.

В результате проведенного эксперимента были получены данные, из которых следует, что в присутствии всех используемых металлов микроорганизмы также интенсивно аккумулировали ионы железа и свинца.

Полученные данные свидетельствуют о том, что представители бактериальной нормофлоры кишечника практически не накапливают катионы меди и кадмия, исключением являлся штамм *E. faecalis* в отношении катионов кадмия с процентом аккумуляции из субстрата более 30 процентов. Максимальная степень накопления как при одиночном, так и избирательном внесении солей тяжелых металлов приходится на катионы железа и свинца

Таким образом, из полученных данных следует, что из данной группы солей тяжелых металлов всеми исследуемыми культурами только 2 металла интенсивно извлекались из культуральной жидкости. Наиболее активно аккумулировалось железо, на втором месте находится свинец. Ионы меди, цинка, кадмия и наномедь практически не накапливались данными микроорганизмами. Исключение составлял штамм *E. faecalis в отношении катионов цинка и кадмия с процентом накопления* – 40,1% и 31,5%, соответственно.

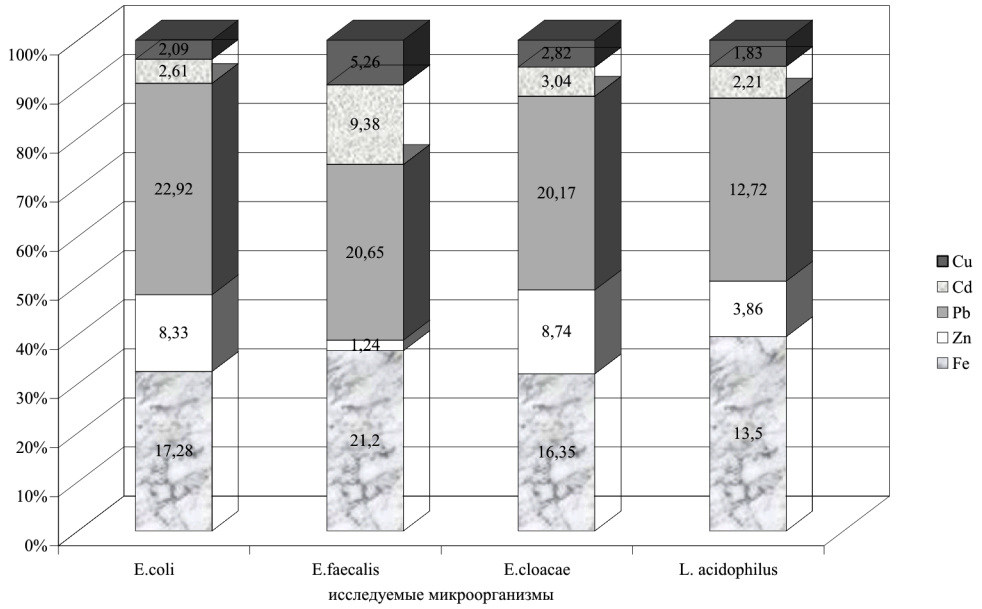


Рис. 3. Оценка избирательной биоаккумуляции исследуемых катионов металлов из субстрата представителями нормофлоры кишечника лабораторных крыс

Лучшими биосорбентами катионов железа и свинца являлись штаммы *E. coli, E. faecalis и E. cloaceae с объемом сорбции более 60%*.

Список литературы

1. Будников, Г. К. Тяжелые металлы в экологическом мониторинге водных систем / Г. К. Будников // Соровский образовательный журнал. – 2000. – № 5. – С. 23-29.

2. Гоготов, Н. И. Аккумуляция ионов металлов и деградация поллютантов микроорганизмами и их консорциумами с водными растениями / И. Н. Гоготов // Экология промышленного производства. – 2005. – № 2. – С. 33-37.

3. Кочубеев, В. К. Жизнь микробов в присутствии тяжелых металлов, мышьяка и сурьмы [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://microbes-extremal.ru.

4. Сизенцов, А.Н. Способность пробиотических препаратов на основе бактерий рода bacillus к биоаккумуляции ионов тяжелых металлов в организме лабораторных животных/ Сизенцов А.Н., Барышева Е.С., Бабушкина А.Е.// Российский иммунологический журнал. – 2015.- Т. 9.- № 2(1) (18).- С. 753-755.

5. Abbas, A. S. Biosorption of some heavy metal ions by local isolate of Zoogloearamigera / A. S. Abbas, O. A. Sarhan, A. S. Mohammed // International Journal of Environmental Technology and Management. – 2006. – V. 6. – № 5. – P. 497-514.

Секция «Биологические ресурсы», научный руководитель – Леонтьев Д.Ф.

УДК [599.322.2+639.125.3]:639.1

УЧЕТ БЕЛКИ (SCIURUS VULGARIS L., 1758) И РЯБЧИКА (BONASA BONASIA L., 1758) В ОХОТНИЧЬИХ УГОДЬЯХ УЧЕБНОЙ БАЗЫ «МОЛЬТЫ» УЧЕБНО-ОПЫТНОГО ОХОТНИЧЬЕГО ХОЗЯЙСТВА «ГОЛОУСТНОЕ» СПОСОБОМ ЧАСТИЧНОГО ОТСТРЕЛА (ЮЖНОЕ ПРЕДБАЙКАЛЬЕ)

Енин Э.В., Швырев А.Д.

Иркутский государственный аграрный университет им. А.А. Ежевского
Институт управления природными ресурсами им. В.Н. Скалона
Иркутск, e-mail: edward_lp@icloud.com

Отслеживание состояния численности охотничьих животных необходимо для ведения рационального охотничьего хозяйства. От численности животных зависят нормы изъятия особей при охоте, иногда и сама возможность охоты. Среди способов учета численности способ частичного отлова и отстрела в охотоведении является, пожалуй, самым старейшим. Его принцип прост: сколько в определенных границах добыто, сколько осталось после промысла. В сумме это дает численность на начало промысла (осень). Во время добычи животных нами выявлен объем промысла и число оставшихся особей, плотность населения животных на конец периода воспроизводства и послепромысловая. По белке добыта доля от осеннего поголовья 44,7%, по рябчику – 23,7%. Плотность населения на осень составила по белке 50,5, по рябчику – 63,4. Послепромысловая плотность населения составила по белке 22,6, по рябчику – 48,4. Судя по результатам охоты и оставшейся на территории доли особей, охота на оба вида носила номинальный характер.

Ключевые слова: охота, охотничьи животные, подсчет, место обитания, численность.

ACCOUNTING OF THE SQUIRREL (SCIURUS VULGARIS L., 1758) AND HAZEL GROUSE (BONASA BONASIA L., 1758) IN HUNTING GROUNDS OF EDUCATIONAL BASE OF MOLTA OF EDUCATIONAL-EXPERIMENTAL HUNTING ECONOMY OF GOLOUSTNOYE IN THE WAY OF PARTIAL SHOOTING (SOUTHERN PREDBAYKALYE)

Enin E.V., Shvyrev A.D.

Irkutsk state agricultural university him. A.A. Ezhevsky
Institute of management of natural resources of V.N. Skalon
Irkutsk, e-mail: edward_lp@icloud.com

Tracking of a condition of number of hunting animals is necessary for maintaining rational hunting economy. Norms of withdrawal of individuals when hunting depend on the number of animals, sometimes and a possibility of hunting. Among ways of accounting of number there is a way of partial catching and shooting in a game management is, perhaps, the oldest. His principle is simple: how many in certain borders it is got how many remained after trade. In the sum it gives number for the beginning of a vpromyls (fall). During production of animals we have revealed the volume of trade and number of the remained individuals, population density of animals for the end of the period of reproduction and posttrade. On a squirrel the share from an autumn livestock of 44,7%, on a hazel grouse – 23,7% is got. Population density for the fall has made after protein 50,5, on a hazel grouse – 63,4. Posttrade population density has made after protein 22,6, on a hazel grouse – 48,4. Judging by results of hunting and remained in the territory of a share of individuals, hunting for both look had nominal character.

Keywords: hunting, hunting animals, accounts, habitats, number.

Отслеживание состояния численности охотничьих животных является неотъемлемой частью ведения охотничьего хозяйства. От численности зависят нормы изъятия особей при охоте, а иногда возможности охоты как таковой. Всегда была, и имеется возможность отслеживания состояния численности при ведении охотничьего промысла. Есть и соответствующие приемы.

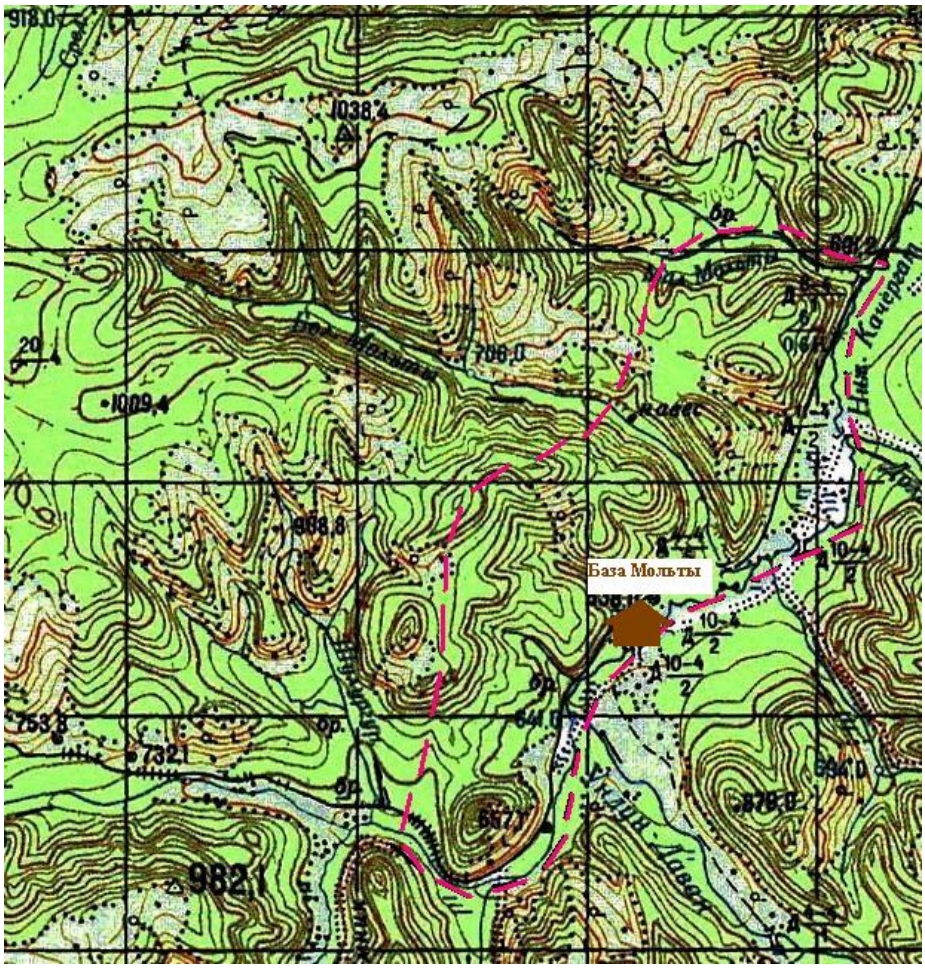
Среди способов учета численности способ частичного отлова и отстрела в охотоведении является, пожалуй, самым старейшим. Его принцип прост: сколько в определенных границах добыто, сколько осталось после промысла. В сумме это дает плотность населения на осень, начало промысла, т.е. после периода воспроизводства. Этот способ широко применялся при охотустройстве охотпромысловых хозяйств Сибири и Дальнего Востока проектно изыскательской охотэкспедицией Главкооппушнины Центросоюза СССР в 1960-1980-е гг. [3]. Он давал непло-

хие, достаточно адекватные результаты за счет прежде всего возможностей получения больших объемов выборок и перекрытия учетами весьма значительной площади угодий охотничьих хозяйств. Как правило, всегда больше 5% общей площади хозяйства.

Нами при прохождении учебной практики по технологии добывания выполнены учеты этим способом на примере белки и рябчика, обычных на территории видов. Территориально учетная площадка, где проводились работы, может быть отнесена лишь к субоптимальным местообитаниям этих видов, как и по соболю [5, 6, 7, 8, 9], жертвами которого объекты нашего наблюдения часто являются. Это наряду с мышевидными грызунами с относительно высокой численностью представленными этой осенью на территории. Для наилучших местообитаний белки здесь прежде всего не хватает темнохвойных (кедровых лесов), а по рябчику – достаточной представленности темнохвойных видов древесной растительности. Выделение разнозаселенных территорий исключительно методически важное условие при проведении учетных работ [1]. На разнозаселенные участки обращалось внимание и ранее [2, 3, 11]. В нашем случае, в будущем это позволит пропорционально выделенным разнозаселенным территориям провести выборочные учеты. Тем самым исключить при экстраполяции данных ошибку учета за счет диспропорции выборки.

Учетная площадка показана на рисунке (рис). Площадь учетной площадки с использованием ГИС-технологии определена равной 930 га. Учетная площадь располагается на северо-восточной части территории базы, занимая бассейны левобережных притоков р. Нижний Кочергат (бассейны р. Большая Мольта и Малая Мольта частично, за исключением бассейна р. Шурунгул).

Результаты учета особей по обоим видам представлены в таблице 1. Применялся отстрел белок с собакой-лайкой и с использованием тропления по следам. Рябчики отстреливались «с подхода».



Учетная площадка способом частичного отстрела

Таблица 1

Данные учета белки и рябчика способом частичного отстрела в охотничьих угодьях учебной охотничьей базы «Мольты» в октябре-ноябре 2017 г.

Белка			Рябчик		
Добыто	Осталось	Было на осень	Добыто	Осталось	Было на осень
26	21	47	14	45	59

Таблица 2

Осенняя и послепромысловая плотность населения белки и рябчика в охотничьих угодьях учебной охотничьей базы «Мольты» в октябре-ноябре 2017 г.

Белка (на 1 тыс. га)		Рябчик (на 1 тыс. га)	
Допромысловая	Послепромысловая	Допромысловая	Послепромысловая
50,5	22,6	63,4	48,4

Изъятие белок промыслом составило 44,7% от осенней численности. Это близкий к среднему значению по региону [10, 4] в годы достаточно интенсивного промысла показатель. Несмотря на то, что шкурки белки в последние годы не пользуются большим спросом у заготовителей и сам процесс охоты на этот вид осуществлялся больше в учебных целях, для приобретения навыков в троплении (преследования по следу) животных.

При охоте «с подхода» изъятие рябчиков от осеннего поголовья составило 23,7%. В пересчете на площадь учетной площадки это дало следующие результаты на 1000 га охотничьих угодий (табл. 2).

Такая осенняя плотность населения указывает на близкий к среднему уровень численности как по белке, так и по рябчику.

Судя по результатам охоты и оставшейся на территории доли особей, охота на оба вида носила номинальный характер. Это предполагает, при относительно одинаковых прочих условиях, примерно такую же осеннюю численность особей в 2018 году. Даже с учетом того, значительная доля особей и белки и рябчика на протяжении зимы станет жертвами хищников, прежде всего соболя, и других.

Список литературы

1. Коли Г. Анализ популяций позвоночных. М.: Изд-во «Мир». 1979. 362 с.

2. Кузякин В.А. Экстраполяция в учетах охотничьих животных. Охотоведение. Вып. 1. М.: Лесная промышленность. 1972. С. 281-298.

3. Кузякин В.А. Охотничья таксация. М.: Лесная промышленность. 1979. 200 с.

4. Леонтьев Д.Ф. Влияние лесопромышленного освоения на состояние численности соболя и белки Предбайкалья. Автореф. дисс. на соискан. учен. степени канд. сельскохоз. наук. М., 1990. 20 с.

5. Леонтьев Д.Ф. Ландшафтно-видовой подход к оценке размещения промысловых животных юга Восточной Сибири. Дисс. на соискан. учен. степени докт. биол. наук. Красноярск. 2009. 369 с.

6. Леонтьев Д.Ф. Закономерности пространственного размещения промысловых млекопитающих юга Восточной Сибири. Вестник Красноярского государственного аграрного университета. 2009. №2. С. 109-114.

7. Леонтьев Д.Ф. Геоэкологический аспект популяций промысловых млекопитающих Байкальского региона. Вестник развития науки и образования. 2007. №1. С. 10-17.

8. Леонтьев Д.Ф. Структурирование территории и точность учета численности промысловых животных. Вестник Красноярского государственного аграрного университета. 2009. №8. С. 76-79.

9. Леонтьев Д.Ф. Местообитания промысловых млекопитающих: аспект выделения разнозаселенных территорий. Научное обозрение. Биологические науки. №3. 2016. С. 51-64.

10. Павлов Б.К. Управление популяциями охотничьих животных. М.: Агропромиздат. 1989. 144 с.

11. Тимофеев В.В. Учеты соболей и белок. Иркутск. 1963. 48 с.

УДК 599.742.4:639.1

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОМЫСЛА СОБОЛЯ (MARTES ZIBELLINA L., 1758) В УГОДЬЯХ УЧЕБНОЙ БАЗЫ «МОЛЬТЫ» УЧЕБНО-ОПЫТНОГО ОХОТНИЧЬЕГО ХОЗЯЙСТВА «ГОЛОУСТНОЕ» ДЛЯ УЧЕТА ЧИСЛЕННОСТИ (ЮЖНОЕ ПРЕДБАЙКАЛЬЕ)

Леонтьев Д.Ф., Билгутей Б.Н.

Иркутский государственный аграрный университет им. А.А. Ежевского, Иркутск, Россия
Институт управления природными ресурсами-факультет охотоведения им. В.Н. Скалона
Иркутск, e-mail: bilgutej@bk.ru

Отслеживание состояния численности охотничьих животных очень важно для ведения рационального охотничьего хозяйства. Это выполняется при учетах численности особей соответствующего вида. От численности зависят нормы изъятия особей при промысле, а в отдельных случаях и возможности осуществления охоты. На территории учебной охотничьей базы «Мольты» при самоловном промысле соболя проводился учет добытых и оставшихся после промысла на учетной площади соболей. Среди способов учета численности способ частичного отлова и отстрела является в охотоведении, пожалуй, самым старейшим. Его принцип прост: сколько в определенных границах добыто, сколько осталось после промысла. В сумме это дает плотность населения на начало промысла, т.е. после периода воспроизводства. Это позволило выявить осеннюю и послепромысловую плотность населения этого вида. В сложившихся в данном промысловом сезоне условиях осенняя плотность составила 2,6 особей на 1 тыс. га, послепромысловая – 1,9. Промысел оценен номинальным и составил 27,3% от осенней численности. Это близко к обычному по региону уровню освоения ресурсов соболя.

Ключевые слова: охота, соболь, местообитания, численность, плотность населения, условия промысла, уровень добычи.

THE USE OF TRADE SABLE (MARTES ZIBELLINA L., 1758) IN GROUNDS OF EDUCATIONAL BASE MOLTA OF EDUCATIONAL-EXPERIMENTAL HUNTING ECONOMY OF GOLOUSTNOYE FOR ACCOUNTING NUMBER (SOUTHERN PREDBAYKALYE)

Leontyev D. F., Bilgutey B.N.

Irkutsk State Agricultural University named after A.A. Ezhevsky, Irkutsk, Russia
Institute of management natural resources faculties of a game management of V.N. Skalon
Irkutsk, e-mail: bilgutej@bk.ru

Tracking of a condition number of hunting animals is very important for maintaining rational hunting economy. It is carried out when accounting number of individuals the corresponding look. Norms of withdrawal individuals at trade depend on number, and in some cases and possibilities implementation of hunting. In the territory of educational hunting base of Molta at self-fishing trade of a sable accounting the sables got and remained after trade on the registration square was carried out. Among ways of accounting number there is a way of partial catching and shooting is in a game management, perhaps, the oldest. His principle is simple: how many in certain borders it is got how many remained after trade. In the sum it gives population density for beginning trade, i.e. after the reproduction period. It has allowed reveal autumn and post trade population density of this look. In the conditions which have developed in this trade season autumn density was 2,6 individuals on 1 thousand hectares, post trade – 1,9. Trade is estimated nominal and has made 27,3% of autumn number. It is close to the level of development of resources a sable, usual on the region.

Keywords: hunting, sable, habitats, number, population density, trade conditions, production level.

Отслеживание состояния численности охотничьих животных является неотъемлемой частью ведения охотничьего хозяйства. Это выполняется при учетах численности особей соответствующего вида. От численности зависят нормы изъятия особей при охоте, а иногда и возможности таковой. Всегда была и имеется возможность отслеживания состояния численности при ведении охотничьего промысла. Квалифицированные промысловые охотники всегда держат численность и размещение особей в поле зрения. Это видно по признакам жизнедеятельности животных.

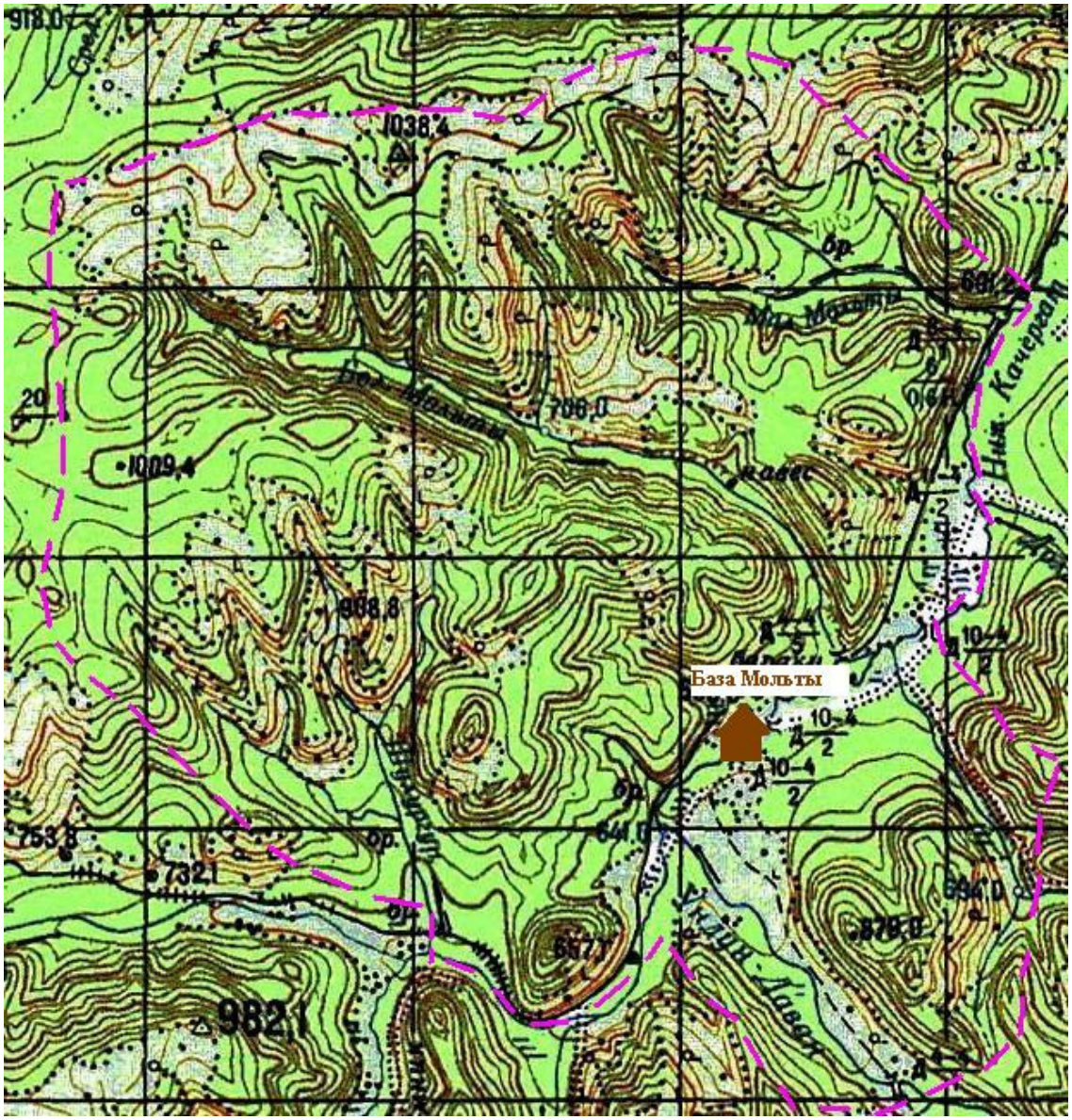
Среди способов учета численности способ частичного отлова и отстрела является в охотоведении, пожалуй, самым старейшим. Его принцип прост: сколько в определенных границах добыто, сколько осталось после промысла. В сумме это дает плотность населения на начало промысла, т.е. после периода воспроизводства. Этот способ широко применялся при охотустройстве охотпромысловых хозяйств Сибири

и Дальнего Востока проектно изыскательской охотэкспедицией Главкооппушнины Центросоюза СССР в 1960-1980-е гг. [3]. Он давал неплохие, достаточно адекватные результаты за счет прежде всего возможностей получения больших объемов выборок и перекрытия учетами весьма значительной площади угодий охотничьих хозяйств (обычно более 5%).

Нами на учебной практике по технологии добывания и в след за ней выполнены учеты этим способом на примере соболя. Работы выполнялись с середины октября по конец декабря 2017 г. Территориально учетная площадка, где проводились работы, может быть отнесена лишь к субоптимальным местообитаниям соболя [4, 5, 6]. Выделение в местообитаниях разнозаселенных территорий является наиважнейшим требованием при проведении учетных работ [1]. Это позволяет пропорционально им организовать выборочные учеты, исключить ошибку за счет диспропорции выборки. Эта ошибка может быть очень значительной.

Учетная площадка представлена на рисунке.

Результаты учета содержит таблица 1.



Фрагмент карты с учетной площадкой по соболю

Таблица 1

Данные учета соболя частичным отловом в охотничьих угодьях учебной охотничьей базы «Мольты» в октябре-декабре 2017 г.

Добыто	Осталось	Было на осень
3	8	11

Таблица 2

Плотность населения соболя в охотничьих угодьях учебной охотничьей базы «Мольты» в 2017 г. (особей на 1000 га)

Осенняя	Послепромысловая
2.6	1.9

Добыча соболя с собакой (отстрел) осенью 2017 г. был невозможен из-за отсутствия до конца ноября достаточного снежного покрова. Использовался самоловный промысел соболя на постоянных путиках. Добыча капканами с приманкой (табл. 1) составила всего 27.3% от осенней численности. Это весьма номинальный показатель, причиной которого были промысловые условия.

Площадь учетной площадки определена равной 4300 га. В пересчете на площадь учетной площадки осеннее и оставшееся поголовье дало следующие результаты (табл. 2).

Близкая к средней по региону в годы достаточно интенсивного промысла элиминация особей [2, 7] объясняется аномальными метеоусловиями: долгим отсутствием снежного покрова, а затем частыми и обильными снегопадами. За счет этого снежный покров к концу декабря был уже аномально глубоким и служил препятствием сложившемуся традиционно промыслу. Вместе с этим стал невозможным и промысел соболя постановкой капканов на сбежках под след «в подрезку». Снегопады были обильными и постоянными, добавлялось до 15 см снега за один снегопад. Эти снегопады постоянно засыпали подрезанные капканы, а переставлять их не было возможностей и смысла. Было затруднено и передвижение охотников.

Обычно промысловая нагрузка на территории по соболю бывает больше и достигала 10 особей с этой площади.

Относительно высокая послепромысловая плотность населения должна послужить основой по крайней мере не низкой осенней плотности населения соболя в 2018 г. Это, конечно, при условии достаточно хороших кормовых и защитных свойств местообитаний. Кормность в этом промысловом сезоне представлена обильной численностью полевок, наличием мышей, рябчиков, белок. Зайца-беляка на территории относительно не много, но соболь будет его интенсивно преследовать. Это для него очень привлекательный в кормовом отношении объект. Поэтому к весне его станет еще меньше. Защитные условия формирует на территории базы значительная завалеженность (сналичием дупел в валежинах) и достаточно большое количество дуплистых деревьев, а также наличие каменных россыпей. Все это способствует достаточному количеству убежищ для соболя. В целом кормовые и защитные условия на территории для соболя являются хорошими, что может способствовать высокой численности.

Список литературы

1. Коли Г. Анализ популяций позвоночных. / Г. Коли – М.: Изд-во «Мир», 1979 – 362 с.

2. Леонтьев Д.Ф. Влияние лесопромышленного освоения на состояние численности соболя и белки Предбайкалья. / Д.Ф. Леонтьев // Автореф. дисс. на соискан. учен. степени канд. сельскохоз. наук. – М., 1990 – 20 с.

3. Леонтьев Д.Ф. Ландшафтно-видовой подход к оценке размещения промысловых животных юга Восточной Сибири. / Д.Ф. Леонтьев // Дисс. на соискан. учен. степени докт. биол. наук. – Красноярск, 2009 – 369 с.

4. Леонтьев Д.Ф. Закономерности пространственного размещения промысловых млекопитающих юга Восточной Сибири. / Д.Ф. Леонтьев // Вестник Красноярского государственного аграрного университета – 2009. – № 2. – С. 109 – 114.

5. Леонтьев Д.Ф. Геоэкологический аспект популяций промысловых млекопитающих Байкальского региона / Д.Ф. Леонтьев // Вестник развития науки и образования – 2007 – № 1 – С. 10 – 17.

6. Леонтьев Д.Ф. Структурирование территории и точность учета численности промысловых животных / Д.Ф. Леонтьев //Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2009 – № 8 – С. 76 – 79.

7. Павлов Б.К. Управление популяциями охотничьих животных / Б.К. Павлов – М.: Агропромиздат, 1989 – 144 с.

Секция «Биохимические аспекты диагностики и лечения онкологических заболеваний», научный руководитель – Князева О.А.

УДК 546.92:615.035.4:616-006

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ В ТЕРАПИИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ

Ахтямов А.Э.

Научный руководитель: Князева О.А., проф., д.б.н.,
Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, e-mail: akhtyamov.artyom@gmail.com

Механизмы антиканцерогенного действия соединений платины основаны на возникновении в ДНК внутрицепочечных связей, создающих препятствия для репликации за счет проникновения комплекса платины с ионами лиганда в раковую клетку. Была проанализирована модель взаимодействия соединений платины на клетку, а также непосредственно на ДНК. Было выделено, что основой цитостатичности соединений платины основана на возникновении платиновых «сшивок» в самой ДНК. А также приведены данные частного взаимодействия соединений на отдельные пары нуклеотидов. Подобрана модель для исследования противоопухолевого процесса комплекса платины на мышах линии BALB/c с перевиваемой миеломой штамма Sp 2/0 Ag 14, оцениваемого по четырем критериям: торможение развития асцита (ТРА), торможение прироста массы тела (ТПМ), медиана продолжительности жизни (МПЖ), увеличение продолжительности жизни (УПЖ).

Ключевые слова: платина, канцерогенез, линейные мыши BALB/c, миелома Sp 2/0 Ag 14

USING OF PLATINUM COMPOUNDS IN CANCER THERAPY

Akhtyamov A.E.

Scientific Advisor: Knyazeva O.A., prof., Grand PhD Biol. Sci.
Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: akhtyamov.artyom@gmail.com

Mechanisms of anticarcinogenic action of platinum compounds are based on the occurrence of intrachain bonds in the DNA, which create obstacles for replication due to the penetration of the platinum complex with ligand ions into the cancer cell. The model of interaction of platinum compounds on a cell, and also directly on DNA, was analyzed. It was noted that the basis of cytostatic compounds of platinum is based on the occurrence of platinum «cross-links» in the DNA itself. Also, the data of the partial interaction of compounds on individual pairs of nucleotides. A model was selected for the study of the antitumor effect of platinum compounds in BALB/c mice with a myeloma-transduced strain Sp 2/0 Ag 14, assessed according to four criteria(measures): inhibition of ascites development (IAD), inhibition of weight gain (IWG), median survival time (MST), prolongation of life (PL).

Keywords: Platinum, carcinogenesis,linear mice BALB/c, myeloma Sp 2/0 Ag 14

В настоящее время рак является одной из главных причин смертности по всему миру. Ежегодно регистрируется около 14 миллионов новых случаев онкологических заболеваний, а смертность от них составляет порядка 8,2 миллионов человек. Рак возникает в результате преобразования нормальных клеток в опухолевые в ходе многоэтапного процесса в результате взаимодействия между генетическими и внешними факторами, включающими физические, химические и биологические канцерогены. Высокое количество регистрируемых заболеваний, их дифференцировка, а также трудности в излечении привели к тому, что лишь на разработку противоопухолевых препаратов тратится более 1 миллиарда долларов [2].

В ходе исследований ученые обратили внимание на соединения платины. Так при изучении роста E.coli в электрическом поле двух платиновых электродов в растворе хлорида аммония было обнаружено довольно странное явление: бактерии начинали сильно разрастаться в длину, а вскоре переставали делиться. Лишь спустя некоторое стало понятно, что причина данного явления лежит в переходе платины на иную степень окисления и образовании комплексов с ионами аммония и хлора. Так начались исследования элемента №78, которые вскоре дали свои плоды. История применения соединений на основе металлов в противораковой химиотерапии насчитывает уже 40 лет. Синтез цисплатина в 1965 году произвел революцию противоопухолевой терапии, что подвигло ученых на дальнейшие поиски соединений платины, способных эффективно бороться с различного рода онкологическими заболеваниями. Как бы то ни было, лишь немногие из них имели превосходящий фар-

макологический эффект. Лишь три соединения, главным компонентом которых была платина (карбоплатин, цисплатин и оксалиплатин) утвердились на рынке противоопухолевых препаратов и используются активно по сей день [3]. На данный момент около 10 новых платиновых комплексов находятся на стадии клинических испытаний, и более сотни соединений находятся на стадии разработки и доклинических исследований [2].

Структура цисплатина является основой для синтеза новых соединений платины и других металлов, т.к. все препараты платиновой природы имеют аналогичный механизм действия, включающий в себя взаимодействие с цепью ДНК и образование связей с ней. Хотя на сегодняшний день уже известны соединения, структурно отошедшие от данной модели [4].

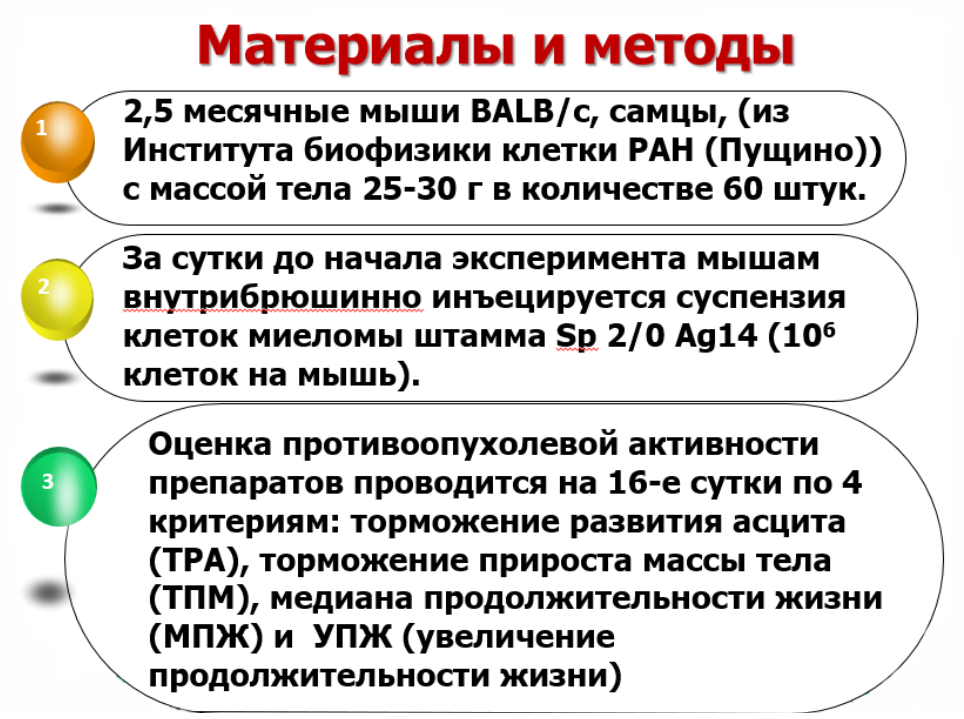
Изучение соединений платины является одним из наиболее приоритетных направлений в борьбе против рака. Поэтому следует разобраться, что же делает платину такой уникальной среди остальных элементов и почему ее соединения считают основой химиотерапии против рака, несмотря на побочные эффекты (рвота, почечная токсичность, ухудшение слуха), ограничивающие их применение в высоких дозах [1].

Цель работы: исследование литературных данных по биохимическим механизмам антиканцерогенного действия соединений платины и подготовка к эксперименту по определению терапевтической дозы комплекса Pt с производным пиримидина на линейных мышах BALB/c, зараженных миеломой Sp 2/0 Ag14.

Материалы и методы исследования

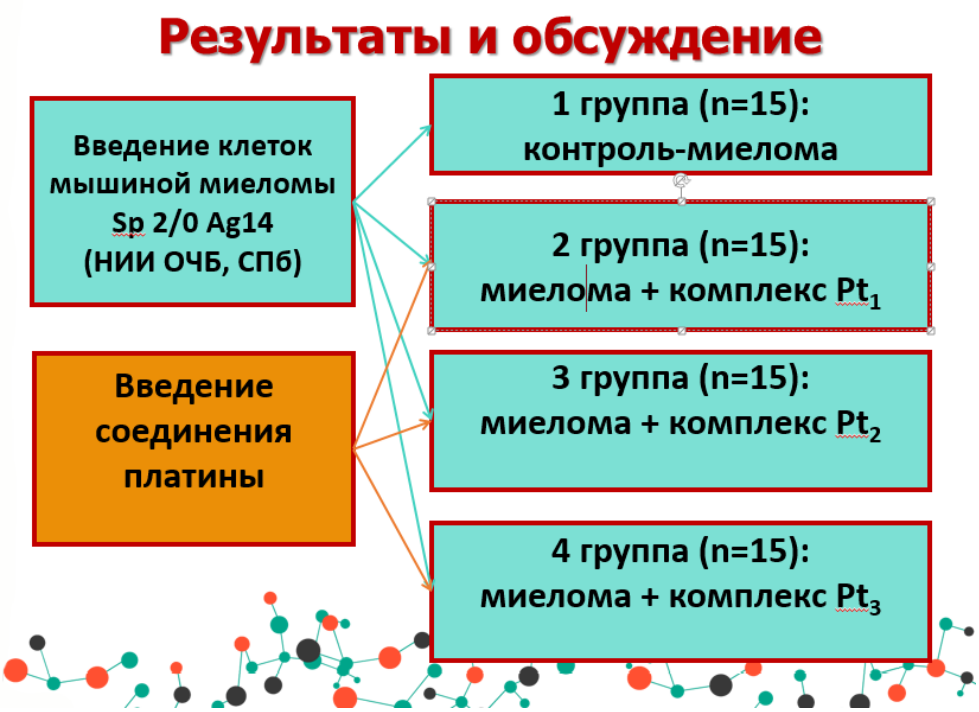
Противоопухолевое действие соединения платины с производным пиримидина будет изучаться in vivo на мышах линии BALB/c с перевиваемой миеломой штамма Sp 2/0 Ag 14.

Мыши получены из Института биофизики клетки РАН (Пущино). Линия поддерживается нами путем близкородственного скрещивания (метод инбридинга). Для эксперимента отобраны 2,5 месячные самцы, с массой тела 25-30 г в количестве 60 штук. За сутки до начала эксперимента мышам внутрибрюшинно инъецируется суспензия клеток миеломы штамма Sp 2/0 Ag14 (106 клеток на мышь). Оценка противоопухолевой активности препаратов проводится на 16-е сутки по трем критериям: торможение развития асцита (ТРА), торможение прироста массы тела (ТПМ) и медиана продолжительности жизни (МПЖ). Через полгода рассчитывается еще один критерий -увеличение продолжительности жизни (УПЖ). Исследования будут проводиться в 5-ти группах, в каждой из которых по 12 животных: 1 – «контроль-интактные», 2 – «контроль-миелома», 3-5 – «контроль-миелома+соединение платины».



Результаты и обсуждение

В применяемых лекарственных препаратах платина имеет степень окисления 2+ и 4+, так как эти состояния характеризуются: 1 – строго определенным расположением лигандов в координационной сфере комплекса (для Pt(II) это в большинстве случаев квадрат, для Pt(IV) октаэдр с четырьмя и шестью положениями соответственно); 2 – наличием так называемого «эффекта трансвлияния», когда химическая подвижность адденда в координационной сфере определяется природой его соседа напротив (в транс-положении), на чем основаны все методики синтезов в современной координационной химии платиновых металлов; 3 – кинетической заторможенностью реакций (при комнатной температуре на количественное замещение одного лиганда другим требуется не менее суток); 4 – отсутствием или низкой скоростью внутрисферных изомеризаций (например, переход цис-транс при комнатной температуре не длится менее нескольких дней, даже в растворе); 5 – «хорошей» геометрией, благодаря которой возможно взаимодействие платины с ДНК с образованием координационных и водородных связей.



Благодаря всем этим свойствам платина, как антиканцерогенный препарат, является уникальной. Ее препараты оказывают цитостатическое воздействие за счет возникновения в ДНК внутрицепочечных поперечных и продольных связей, создающих препятствия для репликации. Такой эффект возможен, благодаря химическому составу препаратов, в центре которых расположен атом платины, связанный с двумя ионами аммония и хлора. Весь этот комплекс целиком и полностью имеет отрицательный заряд. Однако, в случае проникновения в раковую клетку, он гидролизуется с замещением хлорид-ионов на ОН-группы и меняет заряд на положительный. ОН-группы, в свою очередь, легко вытесняются и дают возможность платиновому соединению полноценно воздействовать на ДНК раковых клеток. Когда-то, считалось, что цитостатический эффект возможно реализовать исключительно при условии совокупности с двумя центрами ДНК, потому как это дает возможность пересекающиеся связи между отдельными участками ДНК. Но уже в восьмидесятых годах, ученые стали проводить исследования заряженных платиновых комплексов, которые не просто связывались с центром ДНК, но и производили цитостатический эффект [5]. Таким образом, основная причина цитостатичности цисплатина проявляется в нарушении репли-

кации ДНК из-за образования платиновых «сшивок» [5]. С нуклеотидными основаниями цисплатин образует продукты вытеснения атомов хлора из координационной сферы Pt. Например, с пуриновыми нуклеотидами атом платины связывается через гетероциклический атом азота N7, образуя комплекты состава цис-Pt(NH3)2(Guanine-N7)2 и цис-Pt(NH3)2(Guanine-N7)(Adenine-N7). Резкое преобладание первых объясняется образованием дополнительной связи (водородной) между протоном аминогруппы и экзоциклическим С6-кислородом гуанина. С цитозином же связывание происходит через атом азота N3, а с тимином и урацилом связывание наблюдается довольно слабо.

Однако единого представления о том, как именно цисплатин попадает в клетку пока нет. Цисплатин относится к малым полярным молекулам с большим дипольным моментом. На данный момент наиболее известны три основных пути поступления веществ данного комплекса в клетку: пассивная диффузия, транспорт через транспортер органических катионов OCT2 и транспорт через высокоаффинный импортрер меди CTR1. CTR1 представляет собой небольшой белок, содержащий три трансмембранных домена, функционирующих в виде стабильного гомотримера. Основное место локализации CTR1 – плазматическая мембрана. Пассивная диффузия не может объяснить динамику поступления данного препарата в клетки различных дифферонов. Есть данные о том, что белок OCT2 транспортирует цисплатин, но он экспрессируется в незначительном количестве тканей и наборе клеток, что не позволяет считать данный белок универсальным переносчиком неорганической молекулы. Поэтому некоторые ученые склоняются к высокоаффинному импортеру меди CTR1. Исследование [6] свидетельствует, что делеция CTR1 приводит к развитию устойчивости клеток к платиновым препаратам, в частности к цисплатину, однако на данный момент единого мнения на этот счет нет. Известно лишь то, что до точки назначения доходит незначительная часть препарата. Как правило, зачастую, вместе с опухолевыми клетками при терапии цисплатином и иными платиновыми препаратами повреждаются все быстро обновляющиеся ткани организма: слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, эпителий мочевыводящих путей, эпителий кожи и роговицы, клетки крови. Клетки данных дифферонов получают аналогичное количество препарата, а так как скорость их деления также высока, то и негативный эффект для них будет такой же силы. Результаты подобной терапии могут варьировать: различного рода косметические повреждения кожи, выпадение волос, нарушения функционирования какого-либо органа или системы органов (почечная недостаточность, угнетение гемопоэза, изъявления желудочно-кишечного тракта).

Таким образом, синтез препаратов на основе платины послужил новым шагом в борьбе против рака. Попытки создания новых препаратов на основе комплекса Pt многочисленны, так как их применение в противоопухолевой терапии является перспективным. Мы, в свою очередь, лишь попытались понять, в чем же особенность данного металла и препаратов на его основе и можно ли по праву считать, что за открытием новых препаратов стоит ответ на такую загадку для человечества как рак.

Заключение и выводы

Механизмы антиканцерогенного действия соединений платины основаны на возникновении в ДНК внутрицепочечных связей, создающих препятствия для репликации за счет проникновения комплекса платины с ионами лиганда в раковую клетку.

Отработана модель для исследования противоопухолевого действия соединений платины на линейных мышах BALB/c с перевиваемой миеломой Sp 2/0 Ag 14, которое будет оцениваться по четырем критериям: торможение развития асцита (ТРА), торможение прироста массы тела (ТПМ), медиана продолжительности жизни (МПЖ) и увеличение продолжительности жизни (УПЖ).

Список литературы

1. В.И. Чиссов. Онкология: национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.

2. M. Fanelli, M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, M. Micheloni, P. Paoli. New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents/ M. Fanelli, M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, M. Micheloni, P. Paoli // Coordination chemistry reviews 310 (2016) 41-79 – pp. 42-76

3. N. Cutillas, G. S. Yellol, C. de Haro, C. Vicente, V. Rodríguez, J. Ruiz. Anticancer cyclometalated complexes of platinum group metals and gold / N. Cutillas, G. S. Yellol, C. de Haro, C. Vicente, V. Rodríguez, J. Ruiz // Coordination chemistry reviews 257 (2013) pp. 2784-2797

4. T. Boulikas, M. Vougiouka. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level/ T. Boulikas, M. Vougiouka// Oncology reports 10. 2003. – pp. 1663-1682

5. J. Reedijk. The mechanism of action of platinum antitumor drugs/ J. Reedijk // Pure & Applied Chemistry 1987, vol. 59, № 2, pp. 181-192.

6. S. Ishida, J. Lee, DJ. Thiele, I. Herskowitz. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals/ S. Ishida, J. Lee, DJ. Thiele, I. Herskowitz // Proc Natl Acad Sci U S A 99(22):14298-302 2002 Oct 29; 99(22): 14298–14302.

УДК 616-006.03

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ В ТЕРАПИИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ

Бахтиярова К.И., Загртдинова А.Г., Загитов Р.Р., Сагиров Т.Т.
ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ, Уфа, e-mail: bakhtiyarova.kamilla@mail.ru

На сегодняшний день проблема онкологии и ее терапии в сфере здравоохранения ищет пути более продуктивного и интенсивного, а главное – наиболее безопасного лечения. Ежегодно сотни научных сообществ по всему миру исследуют различные области физики, химии, биохимии для достижения общей цели. Использование наночастиц (НЧ) различных металлов уже приносит заветные плоды. Так, научно доказано положительное действие последних на ингибирование пролиферации злокачественных клеток, нашими соотечественниками из РНИОИ проведены многочисленные эксперименты влияния НЧ цинка, железа и меди в различных концентрациях на привитых асцитной саркомой крысах. Препараты с содержанием НЧ платины уже активно внедрены в терапию и находят успешное применение. Влияние меди и др. металлов еще предстоит досконально изучить.

Ключевые слова: металлы, онкология, терапия

THE USE OF NANOPARTICLES OF METALS IN THERAPY OF CANCER

Bachtiyarova K.I., Zagrtdinova A.G., Zagitov R.R., Sagirov T.T.
Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: bakhtiyarova.kamilla@mail.ru

Today the problem of cancer and its treatment in the health sector looking for ways to be more productive and intensive, and most importantly – the most secure treatment. Every year hundreds of scientific communities around the world are exploring the various fields of physics, chemistry, and biochemistry to achieve a common goal. The use of nanoparticles (NPS) of various metals is already producing the coveted results. So, scientifically proven positive effect on the inhibition of proliferation of malignant cells, our compatriots from RNII conducted numerous experiments of the effects of low zinc, iron and copper in different concentrations on inoculated ascitic sarcoma in rats. Products containing the low platinum is already heavily embedded in the therapy and find successful application. The effect of copper and other metals have yet to thoroughly examine.

Keywords: metals, oncology, therapy

Онкологические заболевания считаются одной из самых распространенных патологий. С каждым годом количество пациентов онкологических отделений неуклонно растет, в связи с этим становится актуальной проблема своевременной терапии, а также профилактики новообразований. Исследования показывают, что одним из прогрессивных и эффективных методов терапии данного класса заболеваний является металлотерапия. Известна роль металлов в различных биохимических реакциях, протекающих в организме человека, но в настоящее время имеются только единичные сведения о влиянии на биологические процессы металлов в виде наночастиц [1].

На сегодняшний день ученые провели множество экспериментов для определения влияния наночастиц металлов, таких как цинк (Zn), медь (Cu), железо (Fe), и их сплавов на рост раковых опухолей. Было установлено антипролиферативное действие данных наночастиц на опухолевые клетки, а также на рост ткани рака легкого человека [2].

Сотрудниками Ростовского научно-исследовательского онкологического института было проведено экспериментальное исследование на моделях двух перевиваемых опухолей мышей: быстрорастущей асцитной саркоме 37 и медленнорастущей солидной саркоме 180. На моделях изучали влияние наночаститц металлов на дальнейшее развитие опухоли; кроме того, на первой оценивали состояние опухолевых клеток, а на второй – выживаемость и продолжительность жизни опухоленосителей.

Опытам подверглись 40 белых беспородных мышей – самцов массой 18-20 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Саркома 37 перевивалась 20 мышам внутрибрюшинной инъекцией по 0,1 мл асцитической жидкости опухоленосителя, разведенной в 0,2 мл среды 199, после перевивки опухоль росла в течение четырех дней. После того, как отмечалось видимое увеличение живота у мышей, приступали к ежедневному внутрибрюшинному введению взвеси наночастиц металлов (Zn, Cu или Fe) в концентрации 10 мкг/мл по 0,5 мл. Мышам контрольной группы аналогичным образом вводили по 0,5 мл физиологического раствора. Введение наночастиц продолжалось в течение 4 дней, суммарная доза составила 20 мкг/мышь. Затем введе-

ние взвеси прекращали и занимались наблюдением в течение еще 4 дней для оценки стойкости получаемого эффекта препарата наночастиц.

Таким образом, опухоль развивалась 12 дней: 8 дней (первые и последние 4 дня) наночастицы не вводились, 4 дня мыши получали курс препарата металлов. Доза подбиралась исходя из средних значений дозировок современных металлосодержащих цитостатиков, которые применяются в клинической практике, и составила 1 мг/кг массы. На 13 сутки асцитическая жидкость (АЖ) удалялась шприцом, после чего измерялся ее объем. В камере Горяева производили подсчет опухолевых клеток, высчитывая процент погибших, окрашивающихся трипановым синим, рассчитывали абсолютное количество живых опухолевых клеток на каждое животное по формуле:

$N=V_{АЖ} \times n \times \%_{ЖК}$,

где N – абсолютное количество живых опухолевых клеток на каждую мышь;

V – объем АЖ;

n – количество опухолевых клеток в 1 мл АЖ;

ЖК – живые опухолевые клетки.

Солидный компонент опухоли, развивающийся в брюшной полости, измеряли, фиксировали формалином, окрашивали гематоксилином Карачи и изучали с помощью световой микроскопии. Саркома 180 была перевита 20 мышам под кожу спины, где разрасталась на протяжении 3-х недель до размеров 20-40 мм^3. По истечении этого срока начиналось введение препарата наночастиц по 0,2 мл в концентрации 10 мкг/мл Zn, Cu и сплава (Zn+Cu+Fe). Контрольным животным вводили физиологический раствор. Препарат наночастиц вводился в течение 5 недель 1 раз в 3-4 дня (10 инъекций), суммарная доза составила 20 мкг/мышь. Объем опухолей еженедельно измерялся и выражался в мм^3. Также отмечалось общее состояние и падеж экспериментальных животных. Мыши наблюдались в течение 15 недель после начала введения препарата, в том числе, 10 недель после завершения введения. Статистическую обработку показателей исследования проводили с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

В результате, у всех экспериментальных животных с перевитой саркомой 37 в брюшной полости обнаружена АЖ. Минимальный объем асцитической жидкости отмечался у мышей, получавших препарат цинка, максимальный же был отмечен у животных, получавших препарат железа. При этом статистической достоверностью обладают отличия показателей от контрольной группы животных показатели мышей, получавших цинк – объем асцитической жидкости, выделенной у этих мышей, был статистически значительно ниже показателей контрольной группы. У животных этой же опытной группы объем АЖ был меньше, чем у мышей, которым вводили наночастицы железа и меди. Показатели количества опухолевых клеток в объеме асцитической жидкости были аналогичны показателям объема АЖ. Минимум количества живых опухолевых клеток устанавливался по значениям количества живых клеток саркомы 37 в АЖ мышей, получавших цинк, максимум же – у животных контрольной группы. Введение препарата наночастиц цинка приводит к статистически значимому снижению абсолютного количества живых клеток саркомы 37 не только по сравнению с контрольной группой (их уровень составлял всего 2,6% от контроля), но и по сравнению с мышами, которым вводили железо и медь. Количество живых опухолевых клеток у мышей, получавших НЧ Cu и НЧ Fe, рассчитанное на 1 мл АЖ, было статистически достоверно ниже, чем у контрольных животных. Однако в пересчете на каждую мышь указанные различия были статистически недостоверны из-за вариабельности индивидуальных данных. Показатели, характеризующие количество опухолевых клеток в АЖ мышей, которым вводили НЧ Cu и Fe, не имели статистически достоверных различий между собой. Солидный компонент саркомы 37 был также наименьшим у мышей, получавших НЧ Zn. В опухолях мышей, получавших НЧ Zn, капсула была значительно толще, чем у контрольных. При действии НЧ Zn между очагами опухолевых клеток наблюдались обширные поля некроза и жировой дистрофии, тогда как у контрольных животных отмечались крупные очаги с плотным или разреженным расположением опухолевых клеток [3].

Также изучено противоопухолевое действие платины ее соединений. Микробиологические исследования цисплатина показали высокую способность данного препарата останавливать рост клеток у эукариот, оказывая цитотоксическое действие. Особенно сильным оказалось воздействие на клетки опухолей (в некоторых случаях длительная терапия цисплатином полностью излечивала мышиный рак).

Цисплатин последовательно прошел все стадии клинических испытаний и в настоящее время является одним из наиболее дей-

ственных и широко применяемых препаратов в терапии рака у человека. Против некоторых опухолей процент излечения полный лизис опухоли и метастаз достигает 80 [4].

Изучено действие цинка на раковую опухоль. Добавление данного металла может быть эффективным средством лечения рака в соответствии с иммунотерапевтической теорией и с результатами ряда последних и старых исследований [5]. Сейчас ученые успешно работают над созданием на основе цинка новых препаратов для профилактики и лечения аденомы предстательной железы, ишемической болезни сердца и других болезней, которым в большей степени подвержены люди старшего возраста [6].

Также немалозначимым металлом является медь – микроэлемент, жизненно необходимый для организма человека. Согласно рекомендациям ВОЗ, ежедневная потребность меди составляет примерно 900 мкг. Исследования показывают, что только 25% населения получают достаточное количество меди с пищей. При дефиците меди снижается фагоцитарная активность гранулоцитов, синтез иммуноглобулинов, возникает иммунодефицит. Важной биологической ролью меди является участие в процессах пролиферации и дифференциации клеток. Экспериментально доказано, что глюконаты меди (Cu2+) при иммунодефиците способствуют повышению уровня IgG и комплексов C1q-IgG [7], предупреждают появление злокачественных клеток, усиливают действие противораковой защиты. И, напротив, дефицит меди увеличивает вероятность появления новообразований. Во время течения патологических процессов, организм накапливает информацию для банка иммунологической памяти. В результате появляются специфические антитела, в синтезе которых принимает участие медь. В случае повторного проникновения в организм уже известного антигена используется приобретенный иммунитет, поэтому иммунная реакция протекает быстрее и более выражено, т.е. медь обладает иммуномодулирующими свойствами [8].

Американские ученые экспериментально доказали, что медьсодержащие комплексы могут способствовать дифференцированию опухолевых клеток в нормальные, и предложили возможность осуществления лечения раковых опухолей с их помощью [9].

Таким образом, использование наночастиц различных металлов уже сейчас активно используется в терапии онкологии. Для современной науки и медицины ключевой задачей для увеличения эффективности лечения данных заболеваний является поиск более действенных, но в то же время наиболее безопасных методов лечения. Многочисленные опыты и годы исследования помогли уже сейчас значительно снизить процент смертности от онкологических заболевания, улучшить качество препаратов и уменьшить токсические побочные эффекты. Активное внедрение препаратов, содержащие ионы активных и тяжелых металлов, таких как платина, цинк, медь, возможно, в будущем будет играть ведущую роль не только для лечения, но и для профилактики опухолевых заболеваний. Это прекрасная возможность для изучения еще неизвестных механизмов и явлений огромного количества комбинаций терапии, которые смогут не просто перевести заболевание в стадию ремиссии, а полностью излечить организм пациента.

Список литературы

1. Кудрин, А.В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии / А.В. Кудрин, О.М. Громова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 544 с.

2. Златник Е.Ю. Иммунотропное и противоопухолевое действие наночастиц металлов. / Е.Ю. Златник, Г.И. Закора, В.Б. Бородулин, Л.В. Передреева // Росс. аллергол. журнал. – 2009. – Вып. 1, №3. – С. 201.

3. Известия Самарского научного центра Российской академии наук, т. 11, №5(2), 2009

4. Reedijk The mechanism of action of platinum antitumor drugs. Pure Applied Chemistry, 1987, vol. 59, 2, pp.

5. Gelbard, Amos. «Zinc in Cancer Therapy.» American Journal of Food and Nutrition4.4 (2016): 112-114.

6. Prasad AS1, Beck FW, Snell DC, Kucuk O. 'Zinc in cancer prevention'. 2009

7. Князева О.А., Усачев С.А., Уразаева С.И. Роль соединений глюконовой кислоты с 3d-метал-лами в коррекции индуцированного иммунодефицита у мышей. // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – 18 (4). – С. 88-93.

8. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. – 284 с.

9. Bland, J. Copper Salicylates and Complexes in Molecular Medicine //Article ID 594529, P.13.

УДК 616-006:661.847

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ИОНОВ ЦИНКА

Биканасов С.И., Сафиуллина И.Р., Газдалиева Л.М.
Научный руководитель: Князева О.А.
ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: luiza_doc@mail.ru

Цинк входит в состав жизненно необходимых микроэлементов II подгруппы, оказывающих выраженное действие на естественные киллерные клетки (ЕК), что связано с их способностью активировать цАМФ-зависимую и кальмодулин-зависимую протоонкогенную депрессию генома. Механизм влияния цинка на опухолевые клетки состоит в том, что он способен непосредственно изменять структуру Ja-антигенов на поверхности клеток линии BW-5147, стимулировать ЕК-активность в отношении клеток-мишеней опухолевой линии YAC-1, а также повышать продукцию клетками селезенки γ-интерферона, стимулирующего ЕК. Показано, что ионы цинка (II) индуцируют экспрессию белков-металлотионеинов и белков-иммунофиллинов, которые реализуют защиту лимфоцитов от разнообразных токсических воздействий, а также являются сильнейшими иммуногенами для Т-лимфоцитов, участвуя в стимуляции экспрессии поверхностных антигенов карциномы, что увеличивает подверженность опухолевых клеток-мишеней ЕК-лизису.

Ключевые слова: цинк, раковые клетки, естественные киллерные клетки (ЕК)

MECHANISM OF ANTITUMOR ACTION OF ZINC COMPOUNDS

Bikanasov S.I., Safiullina I.R., Gazdalieva L.M.
Scientific adviser: Knyazeva O.A.
Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: luiza_doc@mail.ru

Zinc is part of the vital microelements of the subgroup, which have a pronounced effect on natural killer cells (EC), which is related to their ability to activate cAMP-dependent and calmodulin-dependent protooncogenous genome depression. The mechanism of the effect of zinc on tumor cells is that it is able to directly change the structure of Ja-antigens on the surface of the cells of the BW-5147 line, stimulate the EK activity against the target cells of the YAC-1 tumor line, and also increase the production of spleen γ- interferon, stimulating the EC. It has been shown that zinc (II) ions induce the expression of metallothionein proteins and immunophyllin proteins that protect lymphocytes from various toxic effects and are the strongest immunogens for T lymphocytes by participating in stimulating the expression of surface carcinoma antigens, which increases the susceptibility of tumor cells targets of EC lysis.

Keywords: zinc, cancer cells, natural killer cells (EC)

В организме человека функционируют две системы иммунного надзора: клеточный иммунитет, обусловленный тимусзависимыми лимфоцитами (Т-лимфоциты), макрофагами и др. клетками, а также гуморальный иммунитет, ключевыми молекулами которого являются иммуноглобулины, продуцируемые В-клетками.

К иммуномодулирующим средствам, являющимся в определенной степени онкопротекторами, относятся некоторые микроэлементы (селен, цинк, йод и другие). В укреплении защитных функций организма активно участвуют ионы цинка (II), поддерживая функцию центрального звена иммунитета – вилочковой железы, обеспечивая сохранение активности защитных функций клеточного иммунитета, так как отвечает за процесс созревания лимфоцитов. Соединение цинка с глюконовой кислотой стимулирует продукцию антител и комплексов Cq-IgG [1].

Показано, что при развитии онкологических заболеваний в крови больных снижается содержание цинка, что дает основание использовать его введения в терапии рака для повышения уровня цинка в злокачественных клетках. Т.е. ионы цинка участвуют в качестве важного агента цитотоксического / опухолевого супрессора при онкологических заболеваниях. Например, уровень клеточного цинка заметно снижается при раке предстательной железы, т.к. нормальная концентрация цинка в эпителиальных клетках предстательной железы является цитотоксичной в злокачественных клетках. Данный феномен наблюдается и при других формах рака, таких как гепатоцеллюлярная карцинома, аденокарцинома поджелудочной железы, рак яичников и т.д. Поэтому введение цинка в качестве потенциального химиотерапевтического агента дает возможность эффективного лечения [6].

В Техасском университете показано, что добавки цинка могут значительно ингибировать пролиферацию раковых клеток пищевода. Однако до сих пор не было полностью понято, почему цинк обладает способностью предотвращать рак в пищеводе. В этом исследовании группа во главе с Зуи Пан, адъюнкт-профессором сестринского дела в Колледже медсестер и медицинских инноваций UTA и известным исследователем рака пищевода, обнаружила, что цинк селективно останавливает рост раковых клеток, но не нормальные эпителиальные клетки пищевода. Результаты этого исследования были опубликованы в FASEB Journal, официальном журнале Федерации американских обществ по экспериментальной биологии.

По словам Национального института рака, рак пищевода является шестым из ведущих причин смертности от рака человека во всем мире. В 2016 году в Соединенных Штатах было зарегистрировано почти 16 000 случаев смерти от рака пищевода. Средняя пятилетняя выживаемость составляет менее 20 процентов.

«Дефицит цинка был обнаружен у многих больных раком», – сказал Пан, чье исследование финансировалось частично за счет гранта исследований Национального института здоровья – Национального института рака. Как клинические данные, так и исследования на животных показали, что этот микроэлемент очень важен для профилактики рака. Цинк является важным элементом многих белков и ферментов, и его отсутствие делает невозможным функционирование клеток, добавил он. Но ранее было не известно, почему одни и те же физиологические концентрации цинка ингибируют рост раковых клеток, и не действуют на нормальные клетки. Впервые было показано, что цинк препятствует проникновению ионов кальция в раковые клетки, и, таким образом, избирательно ингибирует рост раковых клеток [5]. По словам Пана, использование цинка поможет разработать более эффективную стратегию профилактики и лечения рака.

Как известно, цинк входит в состав жизненно необходимых микроэлементов II подгруппы. Именно эта подгруппа элементов оказывает более выраженное действие на естественные киллерные клетки (ЕК), что связано со способностью катионов этих элементов активировать цАМФ-зависимую и кальмодулин-зависимую протоонкогенную депрессию генома. Механизм влияния цинка на опухолевые клетки состоит в том, что он способен непосредственно изменять структуру Ja-антигенов на поверхности клеток линии BW-5147. Также цинк стимулирует ЕК-активность в отношении клеток-мишеней опухолевой линии YAC-1, а также повышает продукцию клетками селезенки γ-интерферона, стимулирующего ЕК.

Показано, что ионы цинка (II) индуцируют экспрессию в клетках белков-металлотионеинов и белков-иммунофиллинов. Последние реализуют защиту лимфоцитов от разнообразных токсических воздействий, а также являются сильнейшими иммуногенами для Т-лимфоцитов, участвуя в стимуляции экспрессии поверхностных антигенов карциномы, что увеличивает подверженность опухолевых клеток-мишеней ЕК-лизису [4].

Цинк значительно усиливает активность ЕК, особенно при низких соотношениях ЕК:клетки-мишени. Цинк стимулирует высвобождение ИЛ-2, ФНО-α, которые повышают активность противоопухолевых киллеров [4].

Известны также антагонистические взаимодействия между катионами (II) цинка и кадмия в плане влияния на ЕК. В частности, ионы цинка предотвращали снижение ЕК-активности, развивавшееся под влиянием кадмия [4]. Механизм этого процесса следующий:

1. Цинк выполняет мессенджерные функции и способен активировать протеинкиназу С и снимать эффекты блокаторов этого фермента.

2. Цинк, являясь конкурентным антагонистом ионов кальция и магния, блокирует транскрипционные факторы Fas, c-myc и стимулирует ген bcl-2, что способствует торможению эндонуклеаз и предупреждает апоптоз ЕК.

3. Цинк стимулирует экспрессию в ЕК высокоаффинных рецепторов к ИЛ-2 и трансферрину, лиганды которых являются дифференцировочными сигналами.

Обнаружена способность соединения цинка (II) с глюконовой кислотой оказывать индуцирующее действие на продукцию цитокинов Il-1β, Il-6, IFN-γ, α-TNF. Так показано, что уровень цитокинов в сыворотке крови иммунодефицитных мышей после двухнедельного введения глюконата цинка увеличивался относительно контроля без лечения: Il-1β на 15,4%, Il-6 – на 68,8%, IFN-γ – на 66,2%, α-TNF – на 81,4% [2].

Выявлено, что введение ионов цинка потенциирует резистентность к опухолям,

т.к. цинк поддерживает экспрессию тех рецепторных детерминант, которые участвуют в оптимизации ЕК-лизиса, т.е. делают опухолевые клетки подверженным к лизису [4].

Цинк является кофактором металлопротеазы, участвующей в ферментативном превращении рецепторов на ЕК и других лимфоцитах, участвующих в кооперативных межклеточных взаимодействиях и взаимоотношениях с внеклеточным матриксом. Данная металлопротеаза ингибируется хелатором цинка – 1,10-фенантролином.

Кроме того, цинк является важнейшим кофактором тимулина, стимулирующего ЕК, а также регулирует активность суперантигенов [3]. Суперантигены обеспечивают поликлональную активацию лимфоцитов и также повышают противоопухолевую резистентность.

В то же время, избыток цинка может привести к лизису мишеневых клеток, поэтому именно оптимум содержания цинка обеспечивает поддержание активного ЕК-опосредованного иммунного ответа. Соединения цинка подавляет рост BL-6 клеток меланомы за счет повышения синтеза BL-6-ώ-6-ненасыщенных жирных кислот активизации ПОЛ. Механизм противоопухолевого действия цинка является дозозависимым и полимодальным, т.е. опосредованным через различные эффекторные пути [3].

Также возможны механизмы иммуномодулирующего действия глюконата цинка через активацию NF-κB нуклеарного фактора транскрипции [2].

Поскольку проблема дефицита цинка в рационе и в организме людей является общественной, обнаружена причинная связь акцидентальной инволюции тимуса, снижения концентрации тимулина и ИФНа с одной стороны и нарастания дефицита цинка с возрастом с другой, то коррекция возрастного дефицита цинка имеет громадное значение в свете вторичной профилактики злокачественных новообразований. Снижение ЕК-активности, обусловленное дефицитом цинка, обнаружено также у больных синдромом Дауна и муковисцидозом. Вышесказанное позволяет констатировать необходимость целенаправленной коррекции баланса цинка в организме при самых разнообразных состояниях для оптимизации противоопухолевой резистентности организма [3].

Таким образом, катионы цинка (II) могут оказывать модулирующее действие как на ЕК, так и на опухолевые клетки, что показывает необходимость адекватного применения микроэлементной терапии с использованием ионов цинка в лечении больных со злокачественными новообразованиями, а также в профилактике возникновения неоплазий.

Список литературы

1. Князева О.А., Усачев С.А., Уразаева С.И. Роль соединений глюконовой кислоты с 3d-металлами в коррекции индуцированного иммунодефицита у мышей // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 88-93.

2. Князева О.А., Уразаева С.И., Саптарова Л.М., Газдалиева Л.М. Иммуномодулирующее действие глюконата цинка // Научный взгляд в будущее. – 2017. – Т. 6, вып. 5. – С. 24-26.

3. Кудрин А.В., Скальный А.В. С. Микроэлементы в онкологии. Часть 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет. 2001. – С.34-35

4. Жаворонков А.А., Кудрин А.В. Микроэлементы и естественная киллерная активность // Арх.патол.- 2008. №6. С.62-67.

5. Селективные ингибирующие эффекты цинка на клеточную пролиферацию в карциноме плоскоклеточного рака пищевода через Orai1 / С. Чой, Ч. Цуй, Я. Ло [и др.] //Журнал FASEB(Federetion of American Societies For Experimental Biology) , 2017; fj.201700227RRR DOI: 10.1096 / fj.201700227RRR.

6. Leslie C Costello, Renty B Franklin. Cytotoxic/tumor suppressor role of zinc for the treatment of cancer: an enigma and an opportunity. Журнал Expert Review of Anticancer Therapy, 2012 г.

УДК 618.19:616-006

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЛИПАЗЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Габитова А.А., Абдуллина Д.А., Дэкслер Э.Е., Янгиров Р.Р., Саптарова Л.М.
Научный руководитель: Князева О.А.
ФБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, e-mail: rectorat@bashgmu.ru.

Рак молочной железы – это злокачественная опухоль, возникающая в клетках железистой ткани женской груди. На ранних стадиях (1-й и 2-й) протекает бессимптомно и не причиняет боли. Рак молочной железы встречается и у более молодых женщин. Нами была поставлена задача: исследование липазы в сыворотке крови у больных с раком молочной железы (n=20). Липаза- фермент, способствующий гидролитическому распаду жиров. Вырабатываются в поджелудочной железе и входят в состав панкреатического сока. Не большое количество липазы циркулирует в кровяном русле. Когда происходит повреждение поджелудочной железы, как при панкреатите, или панкреатический проток блокируется камнем или опухолью, липаза начинает в больших количествах попадать в кровоток, а затем и в мочу. Регуляция роста и пролиферации клеток осуществляется множеством сигнальных механизмов, в том числе опосредованных факторами роста, доступностью питательных веществ и энергии (внутриклеточной АТФ). Сигнальные пути инсулина активируются при доступности питательных веществ, в то время как сигнальный путь АМФ-зависимой протеинкиназы (АМРК) запускается при энергетическом голодании клеток. В организме инсулин стимулирует синтез жиров, белков и гликогена, а АМРК, напротив, подавляет данные биосинтетические процессы. Активация АМРК способствует увеличению захвата глюкозы и повышению чувствительности к инсулину в скелетных мышцах при их сокращении. В печени и жировой ткани инсулин и АМРК подавляют экспрессию ферментов глюконеогенеза, а также активацию гормон-чувствительной липазы. Инсулин может стимулировать опухолевый рост в результате своего прямого воздействия на эпителиальные ткани.

Ключевые слова: рак молочной железы, активность липаза

LIPASE ACTIVITY IN BOVINE BREAST CANCER

Gabitova A.A., Abdullina D.A., Dexler E.E., Yangirov R.R., Saptarova L.M.
Scientific Advisor: Knyazeva O.A.
FBOU VO BGMU Minzdrava Rossii, Ufa, e-mail: rectorat@bashgmu.ru.

Breast cancer is a malignant tumor arising in the cells of the glandular tissue of the female breast. In the early stages (1st and 2nd) are asymptomatic and do not cause pain. Breast cancer occurs in younger women. We were set the task of the study of lipase in the serum of patients with breast cancer Lipase – the enzyme that promote hydrolytic breakdown of fats. Produced in the pancreas and part of the pancreatic juice. Not a large amount of lipase circulates in the bloodstream. When there is damage to the pancreas, as in pancreatitis, or pancreatic duct is blocked by stone or tumour, lipase starts in large amounts to enter the bloodstream and then into the urine. Regulation of growth and proliferation of cells is carried out by numerous signaling mechanisms, including those mediated by growth factors, nutrients and energy (intracellular ATP). Signaling pathways of insulin are activated by availability of nutrients, while the signaling pathway AMP-dependent protein kinase (AWRC) run by the energy starvation of the cells. In the body, insulin stimulates the synthesis of fats, proteins and glycogen, and the AWRC, in contrast, inhibits biosynthetic processes data. Activation AWRC increases the capture of glucose and increase insulin sensitivity in skeletal muscles during their contraction. In the liver and adipose tissue insulin and AWRC suppress the expression of enzymes of gluconeogenesis and the activation of hormone-sensitive lipase. Insulin can stimulate tumor growth through its direct effects on epithelial tissue.

Keywords: breast cancer, the activity of lipase

Рак молочной железы (РМЖ) – это злокачественная опухоль, возникающая в клетках железистой ткани женской груди. Рак молочной железы на ранних стадиях (1-й и 2-й) протекает бессимптомно и не причиняет боли. При наличии факторов риска рак молочной железы встречается и у более молодых женщин. Без своевременной терапии рак груди имеет свойство к росту и распространению в другие органы, т.е. дает метастазы. Обычно рак молочной железы обнаруживают до явного появления непосредственных симптомов опухоли – либо на маммографии, либо женщина чувствует появление уплотнения в груди. Любое новообразование необходимо пунктировать для выявления раковых клеток, для гистологического исследования.

Причины возникновения рака молочной железы

1. Генетическая предрасположенность.

Онкология молочной железы чаще всего возникает у женщин, чьи родственники были подвержены тому же заболеванию. Прежде всего, речь идет о матери и/или сестре, если она есть. В случае, если рак у одной из ближайших родственниц был выявлен, диагностику онкологии стоит проводить с раннего возраста.

2. Начало менструаций до 12 лет и прекращение после 55 лет.

Согласно статистике, наиболее часто рак молочной железы возникает у женщин с высоким уровнем эстрогенов. Чем дольше длятся менструальные циклы, тем больше и уровень женских гормонов и тем выше риск. Отсутствие родов и беременностей можно отнести к тому же фактору риска.

3. Наличие рака половых органов (в том числе вылеченного).

Прямая связь между женскими половыми органами и молочной железой делает свое дело: злокачественная опухоль шейки матки, матки и других органов чаще всего вызывает и рак груди.

4. Курение, злоупотребление алкоголем.

Канцерогены, содержащиеся в алкоголе и продуктах горения табака, снижают защитные силы организма и способны привести к раку. К подобным факторам можно отнести и радиационное воздействие, плохую экологическую обстановку в регионе и т.д.

5. Сахарный диабет, гипертония, ожирение.

6. Прием экзогенных гормонов на протяжении 10 лет и более.

Выявлено, что при длительном употреблении подобных препаратов для контрацепции или в терапевтических целях риск появления рака выше.

7. Травмы, мастит.

Более высокий риск – у тех, кто перенес заболевание или травму молочной железы.

Даже если нет ни одного фактора риска из перечисленных выше, полностью исключить вероятность возникновения этого заболевания невозможно. И единственным способом, позволяющим снизить ущерб, является только ранняя диагностика онкологии.

Своевременная диагностика рака молочной железы поможет обнаружить заболевание на ранней стадии. Онкологи советуют посещать маммолога один раз в два года в возрасте от 35 до 50 лет, с 50 лет лучше проводить обследование ежегодно.

Материалы и методы

Нами были проведены исследование липазы в сыворотке крови у больных с раком молочной железы (n=20). В ходе исследовании выявлено, что у 62% больных повышена активность липазы. Норма активности липазы крови 13-60 Ед/мл.

Результаты и обсуждение

Липаза – один из нескольких ферментов, которые вырабатываются в поджелудочной железе, входят в состав панкреатического сока, расщепляет жиры и небольшое количество липазы циркулирует в кровяном русле. Когда происходит повреждение поджелудочной железы, как при панкреатите, или панкреатический проток блокируется камнем или опухолью, липаза начинает в больших количествах попадать в кровоток, а затем и в мочу. В печени и жировой ткани инсулин и АМРК подавляют экспрессию ферментов глюконеогенеза, а также активацию гормон-чувствительной липазы.

Заключение и выводы

Повышение активности липазы в крови может иметь место при разрушении жировой ткани – при раке молочной железы.

Липаза представляет собой фермент, способствующий гидролитическому распаду жиров. Как известно, любой энзим не обеспечивает протекание той или иной реакции, а лишь многократно ускоряет данный процесс.

Список литературы

1. Князева О.А. Конформационные изменения С3 компонента комплемента при инкубации плазмы крови больных раком молочной железы и «группы онкологического риска // Вятский медицинский вестник. 2007. №4. С. 54-56.

2. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. С. 284.

3. Князева О.А., Уразаева С.И., Саптарова Л.М., Газдалиева Л.М Иммуномодулирующее действие глюконата цинка. Научный взгляд в будущее. – 2017 . Т. 6, С. 24-26.

4. Коротяев А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология, СПб: СпецЛит, 2002. С.45-57.

5. «Руководство по лабораторным методам диагностики». – Кишкун А.А. – М.: 2009.

6. «Биологическая химия». – Николаев А.Я. – М.: 2004.

УДК 618.19:616-006.66

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гареев Д.А., Александрова Д.А., Талипова Х.М., Халилова Ю.И., Шарифьянова Э.А.

Научный руководитель: Князева О.А., проф., д.б.н.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: bashgmu@gmail.com

Белок С3 системы компонента комплемента в структуре альфа-цепи имеет тиоэфирную связь, благодаря которой он присоединяется к акцепторным молекулам, происходит перестройка молекулы и образуется ее конформационная форма С3(Н2О). В свою очередь, она запускает активацию комплемента по альтернативному пути. При раке молочной железы (РМЖ) белок С3 претерпевает модификационные перестройки, вызванные появлением большего количества нуклеофилов, способствующих образованию С3(Н2О). Исследование было проведено при участии 22 пациенток отделения маммологии Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы в возрасте от 50 до 70 лет, а также 12 практически здоровых женщин, принятых за контрольную группу. Определение уровня С3(Н2О) проводили в процессе инкубации сыворотки венозной крови. В результате исследования выявлено, что уровень С3(Н2О) в сыворотке крови у больных РМЖ через 3, 5, 7, 9 часов практически не отличался от того же показателя у здоровых женщин, и только через 11 часов инкубации в 1,5 раза превышал контроль, что может быть дополнительным критерием не только в диагностике РМЖ, но и в оценке риска его развития. Также выявлены корреляционные зависимости между гемоглобином, скоростью оседания эритроцитов и содержанием тромбоцитов. Проведен анализ литературы, связанной с диагностикой и лечением заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, терапия, С3 системы компонента комплемента.

MOLECULAR ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF BREAST CANCER

Gareev D.A., Alexandrova D.A., Talipova H.M., Halilova U.I., Sharifyanova E.A.

Scientific Advisor: Knyazeva O.A., prof., Grand Ph. D. Biol. Sci.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: bashgmu@gmail.com

The C3 protein of the complement system in the structure of the alpha chain has a thioether bond, due to which it joins the acceptor molecules, the molecule is rearranged and its conformational form C3 (H2O) is formed. In turn, it starts the activation of complement on the alternative path. In breast cancer, the C3 protein undergoes modification changes caused by the appearance of a larger number of nucleophiles that promote the formation of C3 (H2O). The study was conducted with the participation of 22 patients from the department of mammology of the Republican Clinical Oncology Center in Ufa at the age of 50 to 70 years, as well as 12 practically healthy women taken for a control group. The determination of the level of C3 (H2O) was carried out during the incubation of serum of venous blood. As a result of the study, it was found that the level of C3 (H2O) in the serum in patients with breast cancer at 3, 5, 7, 9 hours practically did not differ from the same index in healthy women, and only after 11 hours of incubation was in 1.5 times more than control. This may be an additional criterion not only in the diagnosis of breast cancer, but also in assessing the risk of its development. As a result of the study, correlations between hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate and platelet count were revealed. We analyzed the literature related to the diagnosis and treatment of breast cancer.

Keywords: breast cancer, therapy, C3 complement system.

На сегодняшний день онкологические заболевания являются вторыми после сердечно-сосудистых среди причин смертности в мире. Стрессы, неблагоприятная экологическая обстановка, чрезмерное питание или, напротив, недоедание – все это является катализаторами развития опухолевых болезней, а в некоторых случаях выступает и их причинами.

Самый распространенный рак среди женщин – рак молочной железы. Ежегодно в мире регистрируют от 800 тыс. до 1 млн. новых случаев заболеваний раком груди (диаграмма 1).

Материалы исследования и методы

В связи с распространенностью данного заболевания, мы решили изучить рак молочной железы и провести исследование среди 22 пациенток отделения маммологии Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы в возрасте от 50 до 70 лет. Изучались данные из истории болезни, а также исследовались биохимические показатели крови, например, такой, как содержания конформационной формы белка С3 компонента комплемента С3(Н2О).

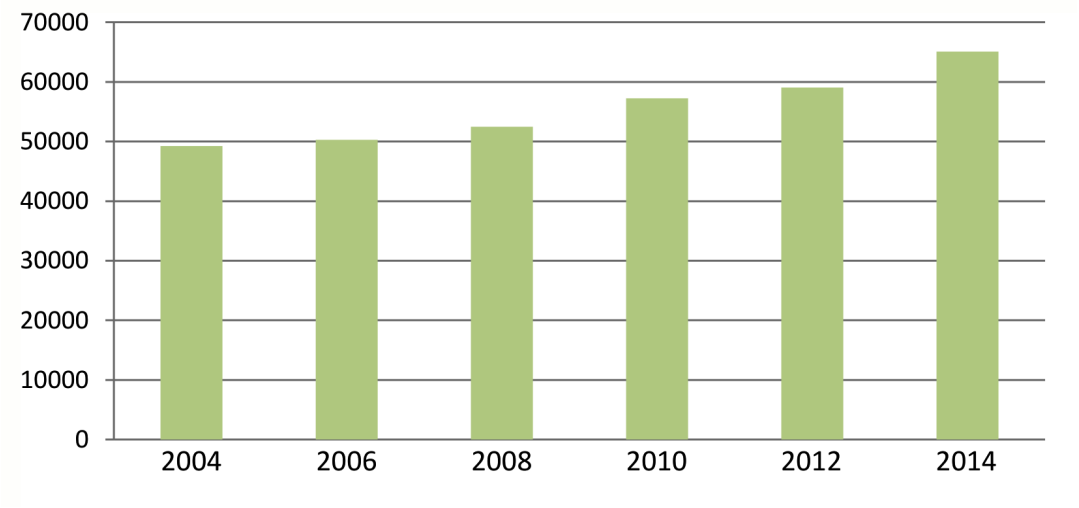


*Диаграмма 1. Абсолютное число зарегистрированных больных с диагнозом РМЖ в 2004-2014гг. в России**

Примечание: *по данным ВОЗ на 2014 год

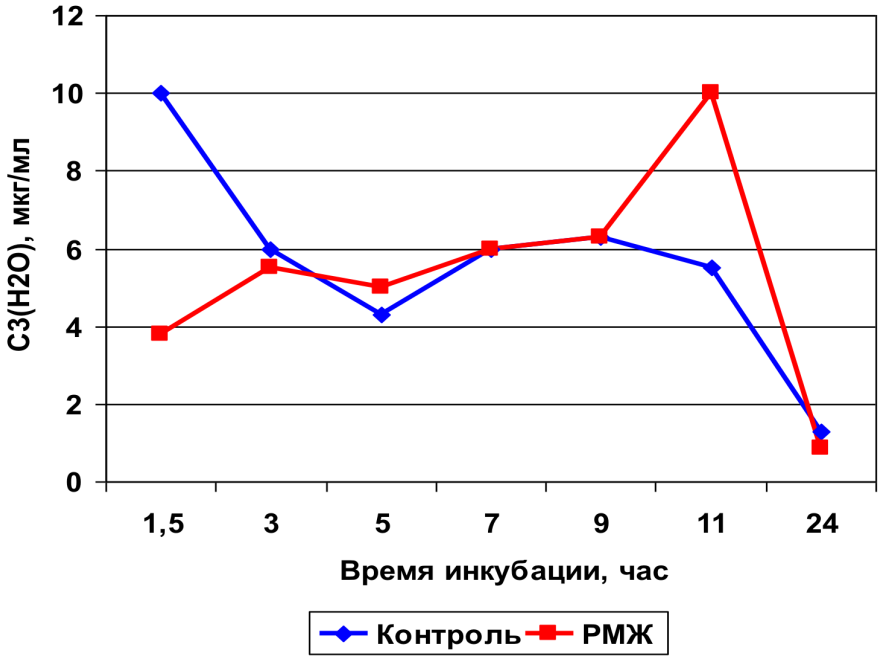


Диаграмма 2. Корреляция уровня C3(H2O) компонента комплемента у больных РМЖ и практически здоровых женщин в зависимости от времени

Белок C3 – центральный компонент системы комплемента. Его особенностью является наличие внутримолекулярной тиоэфирной связи в α-цепи, благодаря которой он способен ковалентно присоединяться к акцепторным молекулам. В результате происходит перестройка молекулы и образуется ее конформационная форма – $C3(H_2O)$, инициирующая активацию комплемента по альтернативному пути.

При неопластических процессах белок C3 претерпевает модификационные изменения, вызванные появлением большего (по сравнению со здоровыми донорами) количества различных нуклеофилов, способствующих его конформационному переходу и образованию производной формы – $C3(H_2O)$.

Определение уровня $C3(H_2O)$ проводили в процессе инкубации сыворотки венозной крови больных: РМЖ (n=22)

и 12 практически здоровых женщин, принятых за контроль. Каждую пробу крови брали на 0,1 М раствор ЭДТА (pH 7,4) в соотношении 4:1. Затем плазму отделяли центрифугированием при 300g, инкубировали при 37°С в течение 1,5; 3; 5; 7; 9; 11; 24 часов, замораживали и хранили при –70°С. Размораживание проб производили одновременно, непосредственно перед постановкой эксперимента. Уровень С3(H_2O) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью специфических моноклональных антител (МКА). В качестве нижних антител использовали мышиные анти С3 МКА – H11C3, верхних – G10, взаимодействующие с антигенной детерминантой, экспонированной только на С3(H_2O). Антитела были получены в ГНЦ НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург.

Результаты и обсуждение

При РМЖ через 3, 5, 7, 9 и 11 часов инкубации уровень С3(H_2O) практически не отличался от контрольного и только к 11 часам примерно в 1,5 раза превышал контроль ($p<0,001$) (диаграмма 2).

Помимо этого, мы изучили корреляционные зависимости между собой таких показателей, как гемоглобин крови, скорость оседания эритроцитов и содержание тромбоцитов (диаграмма 3, диаграмма 4). Выявленные корреляции соответствуют физиологическим параметрам, но также, в свою очередь, могут быть показательными для диагностики рака молочной железы.

Также мы провели небольшой литературный обзор по молекулярно-биологическим и биохимическим основам возникновения и развития рака молочной железы, а также по диагностике данного заболевания.

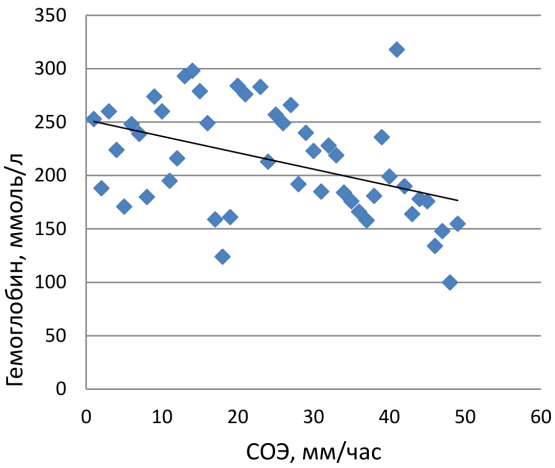


Диаграмма 3. Корреляционная зависимость между количеством тромбоцитов и СОЭ у больных РМЖ

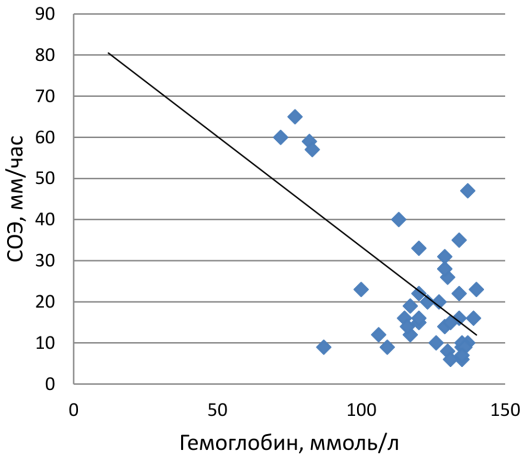


Диаграмма 4. Корреляционная зависимость между СОЭ и уровнем гемоглобина крови у больных РМЖ

Рак молочной железы на 20% генетически детерминированный признак. Генетическими факторами предрасположенности к данному заболеванию считают гены BRCA1 и BRCA2.

Белок P-21 активированная киназа (PAK4) является стимулятором трансформации эпителиальных клеток и образования опухолей в молочной железе, то есть является онкогенным белком при карциноме груди. Высокая экспрессия PAK4 связана с более крупным размером опухоли, метастазами в лимфатических узлах и раком продвинутой стадии. Более того, она связана с низкой выживаемостью. В связи с этим, в качестве препаратов для лечения рака молочной железы могут использоваться ингибиторы PAK4, что приводит в конечном счете к прекращению роста и развития опухоли.

Изучено и действие производных хинолина на РМЖ путем изменения целостности клеточных мембран опухолевых клеток, ингибирования клеточного цикла и стимуляции их апоптоза, что указывает на его потенциальное применение в терапии рака.

CD73, известный как экто-5'-нулеотидаза, играет критическую роль

в развитии рака, включая метастазы. Сверхэкспрессия CD73 способствует росту и метастазированию карциномы груди. Тиамулин, являющийся ингибитором CD73, также, как выяснилось, может успешно применяться для лечения рака молочной железы.

Помимо прочего, для больных, у которых опухоль экспрессирует специфический ген HER2, предназначена таргентная терапия. Применяют препарат трастузумаб, представляющий собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, относящиеся к IgG_1, производные ДНК подкласса, блокирующие активность гена HER2 в клетках опухоли молочной железы и замедляющий канцерогенез [3].

Показано также, что при хранении сыворотки крови РМЖ происходит аномальное изменение профиля гидролиза С3 компонента комплемента [1, 4], коррекция которого возможна при использовании в качестве вспомогательных средств иммуномодуляторов, таких как эфирные масла и глюконаты биогенных металлов [2].

Вывод

Диагностика рака молочной железы может основываться не только на анатомических данных, связанных с изменениями на данных маммографии, а также выявленных патологических изменений в процессе пальпации, но также и на биохимических показателях сыворотки крови, на таких, как конформационная форма С3 компонента комплемента. В определенной степени на основании этого можно не только диагностировать рак молочной железы, но также и оценивать риски его развития.

Ознакомившись с научной литературой, мы также пришли к выводу, что карцинома груди имеет большой спектр различных механизмов терапевтического лечения.

Список литературы

1. Князева О.А. Конформационные изменения С3 компонента комплемента при инкубации плазмы крови больных раком молочной железы и «группы онкологического риска». Вятский медицинский вестник. 2007, №4. С. 54-56.

2. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия. Академическое издательство «Lap Lambert». 2011, 284 с.

3. Информация о раке. Бетезда: Национальный институт рака. США. 2017.

4. Князева О.А., Сакаева Д.Д., Тиготин И.В. Конформационные изменения С3 компонента комплимента при хранении крови больных лимфогранулематозом и здоровых людей. Вопросы онкологии. 2000, Т. 46, № 1. С. 58-60.

УДК 571.27:[546.73+616-006]

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ГЛЮКОНАТА КОБАЛЬТА (II) КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ

Гареева А.И., Киреева Е.А., Князева О.А.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: adeli-gar@yandex.ru

Эксперимент проводили на 48 особях 2,5-3-месячных белых лабораторных мышей массой 25-30 г, у 36-ти из которых индуцировали иммунодефицит путем однократного внутрибрюшинного введения циклофосфамида (50 мг/кг). Оценивали влияние глюконата Co (II) на антиоксидантную систему и ключевые молекулы гуморального иммунитета (IgG и IgG-C1q) в печени и крови иммуносупрессированных мышей. Показано, что после двухнедельной терапии глюконатом кобальта (II) у животных замедлялись процессы перекисного окисления липидов, активность ключевых антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы) повышалась, или, напротив, снижалась (супероксиддисмутазы). Введение глюконата кобальта (II) приводило также к изменению ключевых показателей гуморального иммунитета: повышению концентрации IgG на 25%, и комплексов C1q-IgG -на 18,5%. Полученные результаты свидетельствуют об антиоксидантных и иммуномодулирующих свойствах глюконата кобальта (II), что можно рассматривать, как один из механизмов его противоопухолевого действия.

Ключевые слова: мыши, иммунодефицит, циклофосфамид, глюконат кобальта, ПОЛ, антиоксидантные ферменты, IgG, комплексы IgG-C1q.

ANTIOXIDANT AND IMMUNOMODULATING PROPERTIES OF GLUCONATE OF COBALT (II) AS POSSIBLE MECHANISM OF ITS ANTI-TUMOR ACTION

Gareeva A.I., Kireeva E.A, Knyazeva O.A.

Bashkir State Medical University , Ufa, e-mail: adeli-gar@yandex.ru

The experiment was performed on 48 individuals of 2.5-3-month-old white laboratory mice weighing 25-30 g, in 36 of which inducible immunodeficiency was induced by single intraperitoneal administration of cyclophosphamide (50 mg / kg). The influence of Co (II) gluconate on the antioxidant system and key molecules of humoral immunity (IgG and IgG-C1q) in the liver and blood of immunosuppressed mice was assessed. It was shown that after two-week therapy with cobalt (II) gluconate, the processes of lipid peroxidation were slowed down in animals, the activity of key antioxidant enzymes (glutathione peroxidase and glutathione transferase) increased, or, on the contrary, decreased (superoxide dismutase). The introduction of cobalt (II) gluconate also led to a change in key indicators of humoral immunity: an increase in IgG concentration by 25%, and complexes of C1q-IgG – by 18.5%. The obtained results testify to the antioxidant and immunomodulating properties of cobalt (II) gluconate, which can be considered as one of the mechanisms of its antitumor effect.

Keywords: mice, immunodeficiency, cyclophosphamide, cobalt gluconate, lipid peroxidation, antioxidant enzymes, IgG, IgG-C1q.

Кобальт (Co) является почти повсеместным микроэлементом в царствах животных и растений и играет важную роль в поддержании биологической функции в качестве компонента витамина B_{12} и других кобаламинов [9]. Производные данного витамина являются коферментами ряда жизненно важных ферментов – рибонуклеозидтрифосфатредуктазы, метилтрансферазы, метилмалонил-CoA-мутазы, а также некоторых пирофосфатаз, пептидаз и аргиназы. Есть сведения о том, что кобальт может влиять на активность ферментов, в частности, аденилатциклазы и ряда других, а также на ферменты метаболизма гема [7]. Однако введение чрезмерного количества Co и его ионов (II) оказывает вредное воздействие на организм человека, вызывая окислительный стресс, снижение восстановленного глутатиона, активацию гексозомонофосфатного шунта и повреждение ДНК в результате чего происходит дисфункция и гибель клеток [9]. В то же время имеются доказательства, что органические соединения кобальта оказывают благоприятное влияние на иммунитет, повышая фагоцитарную активность лейкоцитов [6]. Есть данные о том, что чувствительность к кобальту у людей может регулироваться Т-лимфоцитами и кобальт может непосредственно взаимодействовать с белками иммунной системы, такими как иммуноглобулины и Fc-рецепторы. В опытах in vitro показано, что ионы кобальта (II) снижают пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, способствуют высвобождению цитокинов IL-2, IL-6 и IFN-гамма, активируют плацебоподобный рецептор 4 (TLR4), который обычно реагирует на действие бактериального липополисахарида (TLR4 LPS). Показано, что при индуцировании воспаления

происходит активация TLR4 LPS, экспрессия хемокинов CXCL10, IL-8 в макрофагах, которые привлекают лейкоциты и активированные Т-клетки [3,9]. Также в литературе имеются данные о том, что комплексные соединения кобальта обладают отчетливыми антипролиферативными свойствами, ингибируя пролиферацию Т- и В-клеток селезенки in vitro [5].

Однако молекулярные механизмы такого разнообразного действия кобальта до конца не раскрыты и требуют дальнейших углубленных исследований, что является актуальным.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на 48 особях 2,5-3-месячных белых лабораторных мышей массой 25-30 г, у 36-ти из которых индуцировали иммунодефицит путем однократного внутрибрюшинного введения циклофосфамида (50 мг/кг) [2,3]. Влияние глюконата Co (II), синтезированного в Институте биоорганической химии УНЦ РАН, изучали в сравнении с двумя группами мышей, которым вводили иммуностимулирующий препарат «Ликопид» (0,17 мг/кг) и глюконат кальция (50 мг/кг). Контролем, относительно которого оценивали результаты, служила группа иммунодефицитных мышей «без лечения», им вводилась дистиллированная вода. Эта группа сравнивалась с группой «контроль-интактные».

Пероральное введение всех препаратов начиналось через 24 часа после инъекции циклофосфана и далее ежедневно в течение 14 дней в дозе 1/10 LD_{50} [3]. На 15-е сутки животных умерщвляли методом цервикальной дислокации и в гомогенате печени определяли активность ключевых антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионтрансферазы (ГТ). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА). В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-наборов определяли уровень IgG и комплексов C1q-IgG [1,2,3]. Статистическую обработку результатов проводили с применением программы «Microsoft Excel». Статистически значимыми принимали значения при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Показано (диаграмма 1), что в печени иммуносупрессированных мышей наряду со значительной активацией ПОЛ (увеличение уровня МДА в 5,4 раза), происходило снижение активности антиоксидантных ферментов. Наиболее глубокое снижение активности наблюдалось у ГПО – в 11,2 раза и СОД – в 5,2 раза. Активность каталазы снижалась примерно в 1,8, а ГТ – в 1,7 раз.

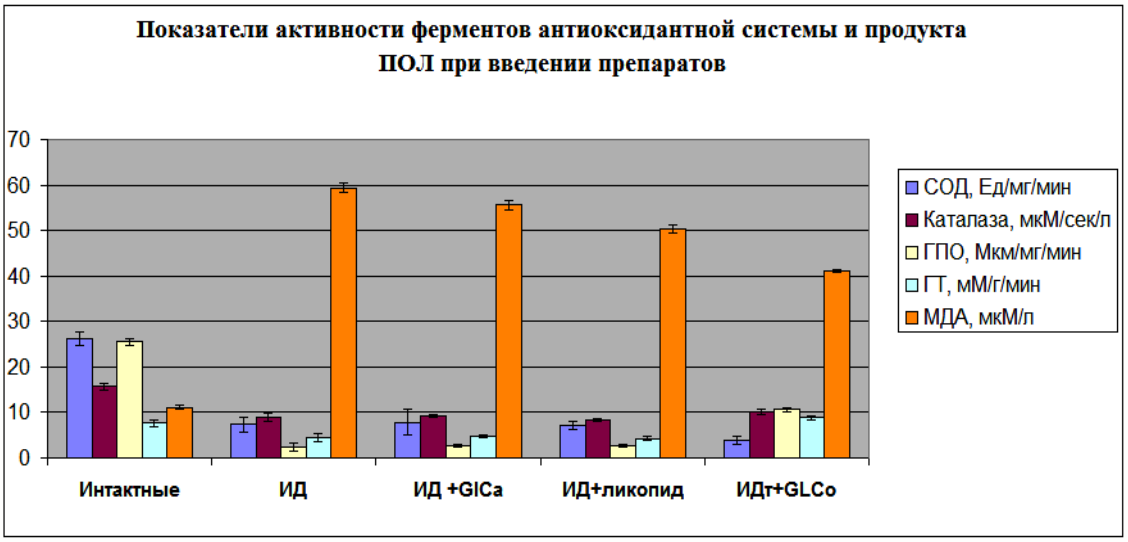


Диаграмма 1.

Примечание: Интактные – группа здоровых мышей; ИД – группа мышей с иммунодефицитом без лечения; ИД+GlCa – группа иммунодефицитных мышей, которым вводили глюконат кальция; ИД+ликопид – группа иммунодефицитных мышей, которым вводили ликопид; ИД+GlCo – группа иммунодефицитных мышей, которым вводили глюконат кобальта.

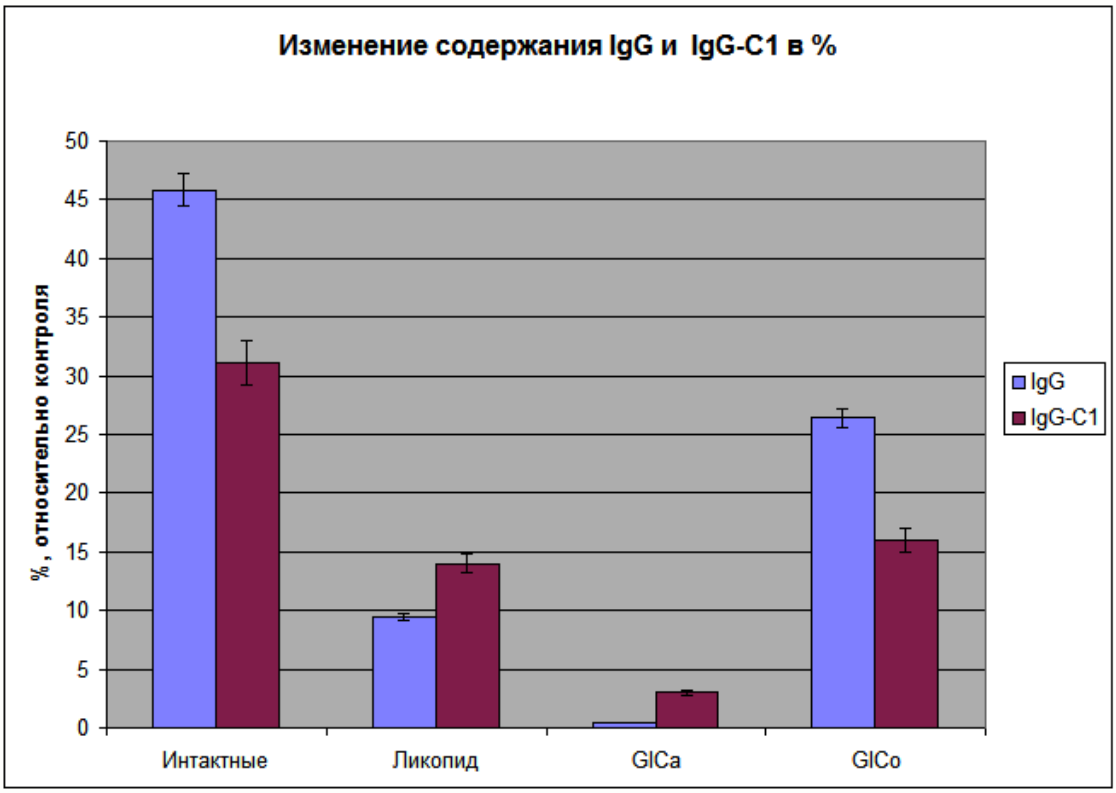


Диаграмма 2.

Примечание: Показатели группы «Иммунодефицит без лечения» приняты за ноль. По оси абсцисс обозначения групп мышей: 1 – интактные; 2 – группа иммуносупрессированных мышей, которым вводили ликопид; 3 – группа иммуносупрессированных мышей, которым вводили GlCa; 4 – группа иммуносупрессированных мышей, которым вводили глюконат кобальта.

Двухнедельная терапия глюконатом кобальта (II) приводила к следующим эффектам: повышение активности ГПО в 4,4 раза, ГТ – около 2 раз, а также замедление процессов ПОЛ, выражавшееся в уменьшении в 1,4 раза уровня МДА – основного показателя образования радикалов в гепатоцитах. В то же время наблюдалось снижение в 1,9 раза активности СОД. Этот антиоксидантный фермент инактивирует радикал супероксиданион, превращая его в пероксид водорода, который является субстратом для глутатионпероксидазы и каталазы. Значение СОД может снижаться при длительной интоксикации на фоне истощения антиокислительных систем организма, что может привести к последующей генерализованной активации ПОЛ. Угнетение активности СОД может быть также следствием повышенного уровня молекул H_2O_2, выделяемых инфекционными агентами [8,9], или компенсаторным явлением, способствующим накоплению радикалов $OH^{\cdot}$ и O_2^-, служащим для повышения защитного потенциала клеток, т.к. при иммуносупрессии в них происходит снижение функциональных резервов. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об антиоксидантных свойствах глюконата кобальта, что подтверждается и литературными данными [7].

Введение глюконата кобальта (II) приводило также к изменению ключевых показателей гуморального иммунитета: к повышению концентрации IgG на 25%, и комплексов C1q-IgG -на 18,5% (диаграмма 2), что указывает на его иммуномодулирующие свойства.

Заключение и выводы

Ранее на мышах BALB/c было показано противоопухолевое действие глюконата кобальта [4]. Поэтому иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства глюконата кобальта можно рассматривать, как один из возможных механизмов его противоопухолевого действия.

Список литературы

1. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Особенности взаимодействия субкомпонента-комплемента C1q с IgG при неопластических процессах // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 4. – С. 231-234.

2. Князева О.А. Взаимодействие комплемента с иммуноглобулинами G и конформационные изменения компонента C3 при неопластических процессах. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук / Институт биофизики клетки Российской академии наук. Пущино, 2008. – 46 с.

3. Князева О.А., Усачев С.А., Уразаева С.И. Роль соединений глюконовой кислоты с 3d-металлами в коррекции индуцированного иммунодефицита у мышей // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 88-93.

4. Князева О.А., Конкина И.Г., Усачев С.А. К вопросу о биохимических механизмах противоопухолевого действия глюконатов 3d металлов. В книге: Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России. – 2016. – С. 171.

5. Колесникова О.П., Мирскова А.Н., Адамович С.Н., и др.//Скрининг иммуноактивных и противоопухолевых свойств комплексов триэтаноламина с солями биомикроэлементов // Бюллетень СО РАМН. 2009. №6. С.73-79.

6. Курхалюк Н.,Ткаченко А. Модуляторы каналов K-ATP в предотвращении окислительного стресса и улучшение антиоксидантной способности в сердце крысы с различной устойчивостью к гипоксии при обработке кобальтом// Журнал ветеринарных исследований. – 2016. – Т. 60. – №2. – С. 195-206.

7. Мирзаахмедова К. Т., Абдусаматов А. А., Набиев А.Н. Влияние иммуномодулина и соединений фитина на показатели перекисного окисления липидов при экспериментальном токсическом гепатите // Сиб. мед. журн. – 2009 – №5. – Т.88 – С.122-123.

8. Lawrence H, Deehan D and all. The immunobiology of cobalt: Demonstration of a potential etiology for inflammatory pseudotumors after metal-on-metal replacement of the hip// Bone and Joint Journal. – 2014. – 69B(9). – P.1172-1177.

9. US Department of Health and Humans Services Toxico logical Profile for Cobalt. – 2004 – C.486.

УДК 612.017

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИОНОВ 3D-МЕТАЛЛОВ НА ДИФФЕРЕНЦИАЦИЮ РАКОВЫХ КЛЕТОК И ИММУНИТЕТ

Гизатуллин М.К., Саптарова Л.М., Князева О.А.

ФБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, e-mail: rectorat@bashgmu.ru.

В статье рассматриваются возможные механизмы влияния ионов 3d-металлов на дифференциацию раковых клеток на примере стволовых клеток, выделенных из жировой ткани, и иммунную систему. Считается, что ионы металлов, попав в клетку, участвуют в реакциях, влекущих за собой изменения в биологических структурах. После прохождения билипидного слоя и взаимодействия с лигандом, они направляются к ядру и при совпадении геометрической комплементарности, взаимодействуют с ДНК. Исходя из предположения того, что механизм действия на клетку у всех металлов сходен, предполагается, что ионы 3d-металлов действуют по аналогии с механизмом действия ионов платины и свинца. Так, при их взаимодействии с иммунными клетками, главным образом, с CD4+T-лимфоцитами, активируется фактор NF-kB. Антитела к субъединицам p65 и p50 (белкам фактора транскрипции, отвечающим за механизм иммунного ответа и апоптоза) блокируют индуцируемую активацию фактора. Функциональную активацию свинцом экспрессии генов не наблюдали в отношении генов, кодирующих NF-kB в четырех различных линиях Т-клеток, с предварительной генетической модификацией соответствующих участков ДНК.

Ключевые слова: ионы металлов, раковые клетки, иммунитет

POSSIBLE MECHANISMS OF THE ACTION OF IONS 3D METALS ON THE DIFFERENTIATION OF CANCER CELLS AND IMMUNITY

Gizatullin M.K., Saptarova L.M., Knyazeva O.A.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: rectorat@bashgmu.ru.

The possible mechanisms of the influence of 3d-metal ions on the differentiation of cancer cells on the example of stem cells isolated from adipose tissue and the immune system are considered in the article. It is believed that the metal ions, hitting the cell, participate in reactions that entail changes in biological structures. After passing through the bilipid layer and interacting with the ligand, they are directed to the nucleus and, when the geometric complementarity coincides, interact with the DNA. Proceeding from the assumption that the mechanism of action on the cell for all metals is similar, it is assumed that 3d-metal ions act by analogy with the mechanism of action of platinum and lead ions. So, in their interaction with immune cells, mainly with CD4 + T-lymphocyte.

Keywords: ions of metals, cancer cells, immunity

В последние годы опухолевые заболевания стали настоящим «бичом», поскольку наблюдается постоянная тенденция к росту смертности от раковых заболеваний. Имеющиеся противоопухолевые препараты в той или иной мере оказывают подавляющее действие на иммунитет, что снижает эффективность процесса лечения. Поэтому поиск химических веществ, обладающих как противоопухолевой активностью, так и иммунотропными свойствами, является чрезвычайно актуальной задачей медико-биологических наук.

Соединения 3d-металлов (двухвалентных металлов Mn, Fe, Co, Cu и Zn) с глюконовой кислотой наряду с иммунокорригирующими свойствами обладают противоопухолевой и цитотоксической активностью [1,2,3]. Однако механизмы их действия на опухолевую клетку пока не раскрыты.

Цель данной работы: рассмотреть механизмы влияния ионов 3d-металлов на дифференциацию стволовых клеток, как возможных предшественников опухолевых, и иммунную систему.

Существует несколько теорий, касающихся клеток-родоначальников опухолей.

Основные из них:

• Стохастическая теория утверждает, что любая клетка данной опухоли может при метастазировании, трансплантации или переносе в условиях in vitro стать родоначальницей новой опухоли.

• Иерархическая теория утверждает, что такими свойствами обладает лишь небольшая часть клеток опухоли, так называемые раковые стволовые клетки. Согласно иерархической теории, в пределах опухоли сосуществуют несколько типов клеток с разными свойствами, и в этом смысле она устроена подобно нормальным тканям, где в большинстве случаев регенерация, рост и восстановление паренхимы происходят путем ассиметричного деления резидентных или циркулирующих стволовых клеток и дифференцировки части дочерних клеток [7].

Обе теории допускают возможность возникновения опухоли из одной единственной клетки-прародительницы, т.е. клональность опухолей.

В литературе [4] описаны возможные механизмы действия ионов металлов на иммунитет: 1 – через специфические рецепторы, которые могут быть локализованы на цитоплазматической мембране, например, CD3 – к ионам Zn; рецепторы к ионам кальция и магния; через мембранные каналы и транспортеры (например, переносчики Zn, Fe, калиевые каналы); через рецепторы, локализованные на внутриклеточных компартментах, например, на митохондрии (Zn, Fe, Se); 2 – путем влияния на активность ферментов, например, многие ионы мететаллов являются компонентами каталитического центра ферментов (митохондриальная Mn-супероксиддисмутаза иммуноцитов; Zn-фингерные белки, регулирующиеуровень транскрипции других внутриклеточных белков). Также металлы воздействуют на активность ферментов путем конкурентного ингибирования или аллостерической активации (Zn-конкурентный ингибитор Ca, Mg- зависимая эндонуклеаза); 3 – через влияние на активность, депонирование и стабилизацию гормонов; 4 – через влияние на белки- переносчики (например, альбумин, трансферрин, церулоплазмин); 5 – путем воздействия на презентацию, внутриклеточный процессинг и деградацию антигенов;

6 – продукцию иммуноглобулинов (Zn, Be); 7 – на процессы хемотаксиса, адгезии, фагоцитоза и др.

Всасывание металлов в желудочно-кишечном тракте происходит с различной интенсивностью, может значительно возрастать в присутствии фосфатидных жирных кислот, в комплексе с которыми металлы проникают в лимфу. Метаболический контроль за всасыванием 3d-металлов осуществляется путем изменения их валентности и взаимодействия с лигандами [5].

Проникновение ионов 3d-металлов в клетку на примере Na^+ и K^+

Основу клеточной оболочки составляет биологическая мембрана, представляющая собой двойной слой липидов, пронизанная местами ионофорными каналами. Простейшие молекулы липидов представляют собой длинный алкильный радикал (алкановый «хвост») и фосфатную группировку («головка») на конце. Катион металла Na^+/ K^+, попав к стенке клетки, реализует обычно один из двух путей проникновения в клетку. Во-первых, по ионофорной трубке, взаимодействуя с атомами кислорода полиэфирной стенки, катион, как по рельсам, может попасть внутрь клетки.

Если радиус катиона и его природа не позволяют ему проникнуть в отверстие канала, существует другой способ попадания металла в клетку. Молекулы углеводов, а также некоторые лекарственные препараты дают гидрофобные липорастворимые комплексы, которые просачиваются сквозь мембрану клетки. В настоящее время практически для всех металлов Периодической системы известны такие прочные гидрофобные липорастворимые комплексы. В частности, например, так проникает внутрь клетки диметил ртути. Эта молекула неполярна, имеет гидрофобные метильные группы и, благодаря этому просачивается сквозь мембрану.

Какова же судьба металла в клетке? Можно предположить, что ион металла, попав в клетку, останется инертным по отношению к органическим молекулам, составляющим ее основу. Однако от этого предположения приходится сразу отказаться, так как все основные типы биологических молекул, входящие в состав клетки, являются великолепными лигандами для ионов металлов.

По сути дела, для любого металла в клетке обнаруживаются соответствующие ему лиганды. Не будем даже пытаться рассмотреть образующиеся соединения, однако отметим, что в зависимости от природы металла образуются комплексы существенно различной прочности.

Дальнейшая судьба ионов металлов в клетке

Допустим, что механизм действия на клетку у всех металлов сходен, то если рассмотреть платину как один из переходных металлов, можно предположить, что 3d-металлы будут оказывать аналогичное влияние.

Известно, что одним из факторов риска появления злокачественных опухолей является генетическая предрасположенность. Поэтому следует рассмотреть влияние металла на нуклеиновые кислоты – в первую очередь ДНК.

После прохождения билипидного слоя и образования лиганда, ион металла направляется к ядру и, при полном совпадении геометрической комплементарности, взамодействует с ДНК.

Известны соединения платины, являющиеся эффективными противораковыми

препаратами [7]. Все они относятся к плоскоквадратным цис-изомерам. Очень интересно, что аналогичные соединения с транс-конфигурацией терапевтическим действием не обладают, что указывает на существование жесткой геометрической комплементарности между структурой платинового препарата и структурой, реагирующей с ним биологической молекулы.

Сходный механизм можно наблюдать при взаимодействии ионов свинца с иммунными клетками [6]. Ядерный фактор kB (NF-kB) является представителем группы структурно подобных и эволюционно стабильных белков у млекопитающих типа Rel (c-Rel), Rel A (p65), Rel B, NF-kB1 (p50 и его предшественник p105) и NF-kB2 (p52 и его предшественник p100). Они играют основную роль в запуске и координации молекулярных механизмов приобретенных и врожденных иммунных реакций на уровне транскрипции. Свинец в физиологических концентрациях активирует NF-kB, главным образом, в CD4+Тлимфоцитах. Антитела к субъединицам p65 и p50 (белкам фактора транскрипции, отвечающим за механизм иммунного ответа и апоптоза) блокируют индуцируемую свинцом активацию NF-kB, но не cRel, указывая на то, что в этом процессе участвует гетеродимер p65:p50 (NF-kB). Функциональную активацию свинцом экспрессии генов не наблюдали в отношении генов, кодирующих NF-kB в четырех различных линиях Т-клеток, с предварительной генетической модификацией соответствующих участков ДНК [6].

Список литературы

1. Князева О.А., Конкина И.Г., Усачев С.А., Уразаева С.И., Муринов Ю.И. Влияние глюконатов 3d-металлов на функциональное состояние фагоцитарного звена иммунитета. В книге: Тезисы докладов X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. 2015. С. 140.

2. Князева О.А., Конкина И.Г., Усачев С.А., Уразаева С.И., Муринов Ю.И. Влияние глюконатов 3d-металлов на функциональное состояние фагоцитарного звена иммунитета. В книге: Тезисы докладов X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой 2015. С. 140.

3. Князева О.А., Уразаева С.И., Саптарова Л.М., Газдалиева Л.М. Иммуномодулирующее действие глюконата цинка. Научный взгляд в будущее. 2017. Т.6.

4. № 5. С. 24-33.

5. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. – М.:

6. ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 544 с.

7. Саптарова Л.М., Камилов Ф.Х., Князева О.А., Когина Э.Н. Накопление тяжелых металлов в печени крыс в процессе хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой. Вестник Башкирского университета. 2017. Т. 22. № 1. С. 90-92.

8. Inorganic lead activates NF-kappa B in primary human CD4+ T-lymphocytes / D. Pyatt [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – Vol. 227. – P. 380–385.

9. Изоляция и характеристика раковых стволовых клеток из солидных опухолей человека НИИ ИБМХ им. В.Н Ореховича http://www.ibmc.msk.ru/ru/departments/197

УДК 616.155.392

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

Загретдинова Д.Р., Газдалиева Л.М.
Научный руководитель: Князева О.А.
ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет», e-mail: bx-bgmu@mail.ru

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) относится к опухолям, первично возникающим в костном мозге в результате трансформации чаще В-, реже Т-лимфоцитов и последующей их моноклональной пролиферацией. При ХЛЛ на фоне пролиферации лимфоидной ткани происходит нарушение превращения В-лимфоцитов (95-98% всех ХЛЛ) в плазматические клетки. Несмотря на выраженный лимфоцитоз, содержание иммуноглобулинов (Ig) в крови при ХЛЛ снижено вплоть до агаммаглобулинемии. Но даже при нормальном и повышенном уровне Ig у больных ХЛЛ нарушено антителообразование, часты инфекционные осложнения, аутоиммунные процессы, анемия, тромбоцитопения, а также повышен риск возникновения других опухолевых заболеваний. Правильно подобранная иммунокорригирующая терапия способствует повышению эффективности лечения. В зависимости от выявленных нарушений для коррекции подавленного звена иммунитета в комплексе с цитостатической терапией применяются иммунокорригирующие препараты. Разработка и применение новых иммунокорригирующих препаратов при хроническом лимфолейкозе требуют дальнейшего изучения их влияния на иммунный статус больного для получения наиболее продуктивного лечения.

Ключевые слова: иммунокорригирующие препараты, хронический лимфолейкоз, лейкоцитоз, лимфоцитоз.

THE USE OF IMMUNOCORRECTIVE TOOLS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Zagretdinova D.R., Gazdalieva L.M.
Scientific adviser: Knyazeva O.A.
Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: bx-bgmu@mail.ru

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) refers to tumors that primarily arise in the bone marrow as a result of transformation more often B-, less often T-lymphocytes and their subsequent monoclonal proliferation. With CLL against the background of proliferation of lymphoid tissue, there is a disruption in the conversion of B-lymphocytes (95-98% of all CLL) into plasma cells. Despite the pronounced lymphocytosis, the content of immunoglobulins (Ig) in the blood in CLL is reduced down to agammaglobulinemia. But even with a normal and elevated Ig level, antibody formation is violated in CLL patients, infectious complications, autoimmune processes, anemia, thrombocytopenia are frequent, and the risk of other tumors is increased. Correctly selected immunocorrective therapy contributes to the effectiveness of treatment. Depending on the revealed disorders, immunocorrecting drugs are used to correct the suppressed immune link in combination with cytostatic therapy. The development and use of new immunocorrecting drugs for chronic lymphocytic leukemia require further study of their effect on the immune status of the patient for obtaining the most productive treatment.

Keywords: immunocorrecting drugs, chronic lymphocytic leukemia, leukocytosis, lymphocytosis.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) относится к опухолям, первично возникающим в костном мозге в результате опухолевой трансформации чаще В-, реже Т-лимфоцитов и последующей их моноклональной пролиферацией. ХЛЛ впервые описан в 1845 году, а в середине 60-х гг. охарактеризован Galton и Dameshek как заболевание, сопровождающееся пролиферацией аномальных лимфоцитов. ХЛЛ составляет 30% всех регистрируемых случаев лейкозов в Европе и Америке, значительно реже выявляется в Азии. Частота встречаемости заболевания – 2,7-3,0 на 100 тысяч населения. Болеют в основном лица старше 50 лет, мужчины в два раза чаще, чем женщины. В детском и юношеском возрасте заболевание встречается крайне редко. Заболеваемость ХЛЛ наблюдается в 2 раза чаще у представителей белой расы, чем негроидной. Большинство случаев ХЛЛ составляет В-клеточная форма (95%). На долю Т-клеточной формы приходится около 5% от всех наблюдений ХЛЛ, в основном регистрируемых в странах Азии.

При ХЛЛ на фоне пролиферации лимфоидной ткани происходит нарушение превращения В-лимфоцитов (95-98% всех ХЛЛ являются В-клеточными) в плазматические клетки. Несмотря на выраженный лимфоцитоз, содержание иммуноглобулинов (Ig) в крови при ХЛЛ снижено вплоть до агаммаглобулинемии. Но даже при нормальном и повышенном уровне Ig у больных ХЛЛ нарушено антителообразование, часты инфекционные осложнения, аутоиммунные процессы, анемия, тромбоцитопения, а также повышен риск возникновения

других опухолевых заболеваний. Отмечается сдвиг изоэлектрического спектра IgG в щелочную сторону в процессе нарастания тяжести ХЛЛ [3].

ХЛЛ представляет актуальную проблему наиболее распространенных лейкозов, сопровождающихся иммунодефицитом [5]. Снижение иммунной активности возникает из-за угнетения функции тканей иммунной системы путем поражения клеток, участвующих в защите организма от чужеродных агентов, в результате длительной борьбы с патологическим процессом [11]. Угнетение клеточных и гуморальных факторов иммунитета под влиянием прогрессирующего заболевания вследствие иммунодепрессивного действия лечения химиотерапией, способствует возникновению различных инфекционных осложнений, которые значительно затрудняют течение заболевания и сокращают продолжительность жизни больных. Наличие у больных ХЛЛ выраженной иммунной недостаточности делает актуальной проблему адекватного мониторинга иммунокорригирующих средств [2].

Одним из ведущих звеньев в патогенезе ХЛЛ является накопление долгоживущих, но очень редко делящихся иммунологически некомпетентных В-лимфоцитов [8]. Иммунокомпетентные клетки обусловливают системные нарушения иммунитета и иммунного гомеостаза, проявляющиеся появлением аутоантител к мембранным структурам лимфоцитов, к нарушению продукции центральными и периферическими лимфоидными органами медиаторов межклеточного взаимодействия, регуляторных пептидов и других биологически активных веществ [1]. Иммунный статус больных ХЛЛ характеризуется системной иммунодепрессией, усугубляющейся по мере прогрессирования заболевания, что подтверждается угнетением Т-клеточного иммунитета, за счет активного снижения содержания и функции Т-хелперов, уменьшением уровня иммуноглобулинов A, M, G, ослаблением фагоцитарной активности, понижением клеточных киллеров и антителозависимой клеточной цитотоксичности [7]. Цитостатическая терапия циклофосфаном оказывает подавляющее влияние на пролиферацию участвующих в иммунном ответе лимфоцитарных клеток, преимущественно на В-лимфоциты, снижением иммуноглобулинов класса М и антителозависимой клеточной цитотоксичности [4]. Характерная особенность используемых для лечения иммуномодуляторов заключается в том, что их действие проявляется только на фоне угнетения иммунитета. Повышают общую сопротивляемость организма, число Т-и В-лимфоцитов, усиливает реакцию клеточного иммунитета и фагоцитоз. Так же некоторые препараты усиливают процессы регенерации и кроветворения, что следует учитывать при подборе лекарственного средства [10]. Установлено, что под действием некоторых иммуностимулирующих препаратов (Тактивин, тималин) происходит увеличение синтеза цитокинов (IL-1, IL-2 и IL-4). Некоторые иммуностимулирующие препараты (пирогенал, продигиозан) оказывают значительное влияние на стимуляцию эндогенных иммунных систем организма, в частности образование интерферонов. При изолированной цитостатической терапии супрессия иммунитета усугубляется. Наиболее распространенные препараты принимающие больные с ХЛЛ: т-активин, миелопид, продигиозан, тимоген в комплексной терапии с циклофосфаном обладают иммуномодулирующим эффектом, но по силе воздействия на специфические и неспецифические факторы иммунитета отличаются друг от друга [2]. Т-активин, преимущественно, оказывает влияние на Т-звено иммунитета. Происходит увеличение Т-лимфоцитов в 2,6 раза. Эти изменения сопровождаются повышением количества Т-хелперов и снижением Т-супрессоров, что приводит к увеличению иммунорегуляторного индекса в 4 раза. Иммуномодулирующее действие препарата тимуса нормализирует и функциональную активность Т-клеток в реакции торможения миграции лейкоцитов, стимулируя данный показатель в 4 раза. Следует отметить, что тактивин оказывает положительное влияние на естественное киллерное звено, выражающееся в увеличении количества и антителозависимой клеточной цитотоксичности. Миелопид в основном увеличивает антителопродукцию. Выявлено значительное повышение уровня IgM, IgA, IgG. Возможно, за счет стимуляции антителогенеза, повысилась в 3,9 раза антителозависимая клеточная цитотоксичность [2]. Отмечается положительная динамика в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов. Функциональная активность Т-хелперов в реакции торможения миграции лейкоцитов повышается в 3,3 раза. Кроме этих эффектов, установлено активирующее влияние миелопида на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов [8]. Тимоген активирует клеточные факторы иммуногенеза, пролиферацию предшественников Т-лимфоцитов, нормализует активность

Т-хелперов и Т-киллеров. Повышает неспецифическую резистентность организма, как и продигиозан. Это выражается в увеличении фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, усилении продукции супероксидного радикала [6]. Установлено положительное влияние комплексного лечения с применением продигиозана и на Т-хелперное звено иммунитета. Происходит повышение в 2 раза иммунорегуляторного индекса и в 2,9 раза лимфокинсинтезирующей способности лимфоцитов. Иммуномодулятор полиоксидоний применяют при иммунодефицитных состояних, связанных с бактериальными инфекциями [10]. Полиоксидоний активирует фагоцитирующие клетки и естественные киллеры,а также продукцию цитокинов. Изучение клеточных и гуморальных факторов защиты показалывает, что применение иммунокорригирующих препаратов в комплексе с циклофосфаном значительно уменьшает иммуносупрессию и улучшает функцию всех иммунокомпетентных клеток и неспецифических факторов защиты в среднем на 3 месяца [6].

Таким образом, правильно подобранная иммунокорригирующая терапия в комплексе лечебных мероприятий при ХЛЛ способствует повышению эффективности лечения. Для коррекции подавленного звена иммунитета в комплексе с цитостатической терапией применяются, в зависимости от выявленных нарушений, иммунокорригирующие препараты. Комплексная оценка иммунного статуса больных ХЛЛ позволяет выявить различную избирательность действия иммунокорригирующих препаратов на фоне цитостатической терапии. Разработка и применение новых иммунокорригирующих препаратов ХЛЛ требуют дальнейшего изучения их влияния на иммунный статус больного и для получения наиболее продуктивного лечения.

Список литературы

1. Ефетов К.А., Князева О.А. Использование моноклональных антител для определения комплементфиксируюшей активности иммуноглобулинов G человека в норме и при хроническом лимфолейкозе // Украинский биохимический журнал. – 1994. – Т. 66. №6. – С. 106-111.

2. Вагапова Д.Р. Значение комплексной оценки клеточных и гуморальных факторов защиты в диагностике хронического лимфолейкоза и подборе иммунокорригирующих средств // Авторефераты диссертаций электронной библиотеки Российской Федерации. Башкирский гос. мед. ун-т. Уфа. – 1996. – С. 3-19.

3. Князева О.А., Вахитов В.А. Исследование молекулярных механизмов снижения комплементфиксирующей функции lgG при хроническом лимфолейкозе с помощью моноклональных антител. // В сборнике: Современные проблемы естествознания на стыках наук Уфа, – 1998. – С.120-122.

4. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. // LAP LAMBERT Academic Publishing Германия,- 2011. – С. 284.

5. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия // Москва , – 2015. – С.200-210.

6. Бакиров А.Б., Царева Е.Г., Азнабаева Л.Ф., Вагапова Д.Р., Кильсенбаева Ф.А. Иммунологические показатели у больных хроническим лимфолейкозом. // Тезисы докладов I съезда иммунологов России. Новосибирск, – 1990. – С. 29.

7. Б.А. Бакиров, Д.О. Каримов, А.Б. Бакиров, Т.В. Викторова. Клинико-генетические особенности хронического лимфолейкоза. // Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, – 2016. – С. 25.

8.Bakirov A.B., Nikulitcheva V.l., Vagapova D.R. Immune status data in patients with chronic lumphoid leukaemia // International journal of immunorehabilitation. – 1994, -N 1, – supplement. -P. 44.

9.Chemoimmunotherapy Versus Targeted Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia: When, How Long, How Much, and Brown JR, Hallek MJ, Pagel JM // Meeting library, ASCO University – 2016. – P.21-28.

10. Машковский М.Д. Лекарственный средства // Москва 2017. С.726-732.

11. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. // Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. – 2008. – P.111.

12. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. // J Clin Oncol – 2012. – P.30.

УДК 618.19:616-006

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ижбулдина Э.В.
Научные руководители: Саптарова Л.М., Князева О.А.
ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: fininha@mail.ru

В статье представлены материалы по исследованию взаимосвязи количественного показателя онкомаркеров в крови пациентов с диагнозом рак молочной железы. Обследовано 148 человек, средний возраст которых составил 47 лет. Была обнаружена зависимость количества содержания CA 15.3 и РЭА в крови от степени заболевания. На ранних стадиях данный анализ является не информативным вследствие низкой чувствительности приведенных антигенов. Так же повышение их уровня в анализах не является показателем наличия злокачественной опухоли, это возможно вследствие многих воспалительных процессов, что говорит о низкой специфичности. Диагностической ценностью данных онкомаркеров является контролирование эффективности лечения на основе сбора анализов на протяжении длительного времени, прогнозирование исхода для пациентов с распространенным раком молочной железы.

Ключевые слова: биохимический анализ крови; рак молочной железы, CA 15.3; РЭА.

BIOLOGICAL MARKERS IN BREAST CANCER

Izhbuldina E.V.
Scientific Advisors: Saptarova L.M., Knyazeva O.A.
Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: fininha@mail.ru

The materials on the examination of the correlation between quantity of markers and breast cancer in the blood are presented in this article. 148 patients with an average age of 47 years were examined. The dependence of the amount of CA 15.3 and CEA in the blood on the degree of cancer was found. In the early stages, this analysis is not informative due to the low sensitivity of these antigens. Also, an increase in their level in analyzes is not an indicator of the presence of a malignant tumor, it is possible due to many inflammatory processes, which indicates a low specificity. The diagnostic value of these oncomarkers is the control of the effectiveness of treatment based on the collection of analyzes over a long period of time, predicting the outcome for patients with advanced breast cancer.

Keywords: biological markers; breast cancer; CA 15.3; CEA.

Актуальность темы

Рак молочной железы является самым распространенным видом опухолей среди женского населения. Ежегодно в мире регистрируется более одного миллиона случаев заболеваемости. В течение последних нескольких десятков лет наметилась устойчивая тенденция к росту больных этим видом рака, что связано с развитием инфраструктуры большинства стран. С 1985 года он занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин, составляя 31,2% [8].

Проблема своевременного диагностирования рака молочной железы заключается в бессимптомном развитии. По статистике, больше половины больных сами случайно обнаруживают у себя опухоль, которая чаще всего относится к распространенной стадии. Небольшие опухоли до 2 см и расположенные глубоко в ткани молочной железы практически не поддаются клинической диагностике [1].

Основными методами диагностики рака молочной железы являются ультразвуковое исследование и маммография. Но они оказываются неэффективными при выявлении некоторых непальпируемых форм и рака in situ [7]. Обнаружение онкомаркеров является важным этапом в процессе постановки верного диагноза еще на ранних стадиях.

Тем не менее, количество маркеров, используемых для диагностики рака молочной железы весьма ограничено.

Раковый эмбриональный антиген (РЭА) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 175-200 кДа. У взрослых людей РЭА продуцируется в крайне малом количестве эпителиальными клетками молочной железы, бронхов и кишечного тракта, а метаболизируется в печени. В норме сыворочный уровень РЭА не превышает 3 нг/мл. Повышенная концентрация этого антигена в крови наблюдается у больных при карциномах молочной железы, головы и шеи, пищеварительного тракта и дыхательных путей. Очень высокие начальные концентрации РЭА до оперативного лечения могут указывать на метастазирование в регионарные лимфатические узлы [9].

Раковый антиген 15.3 (CA 15.3) представляет собой муциноподобный гликопро-

теин с молекулярной массой 300 кДа. Этот маркер используется для обнаружения и мониторинга течения рака молочной железы, контроля над эффективностью противоопухолевой терапии, выявления рецидива (часто в комбинации с РЭА). Референсные значения – не выше 25 Ед/мл у здоровых небеременных женщин. Повышенные концентрации СА 15.3 обнаруживаются при карциноме молочной железы, при этом, доброкачественные новообразования не повышают его [9].

Кроме того, в литературе имеются данные о других биологических маркерах. Так, показано, что при инкубации плазмы крови больных раком молочной железы происходит значительное изменение профиля гидролиза С3 компонента комплемента в его конформационную форму С3(H_2O), коррелирующее со степенью распространенности процесса [3,6]. Также есть работы, доказывающие, что при неопластических заболеваниях происходят изменения во взаимодействии между иммуноглобулинами G и субкомпонентом первого фактора комплемента C1q [4,5].

Цель работы. Изучить зависимость между биологическими онкомаркерами РЭА и СА 15.3 и раком молочной железы.

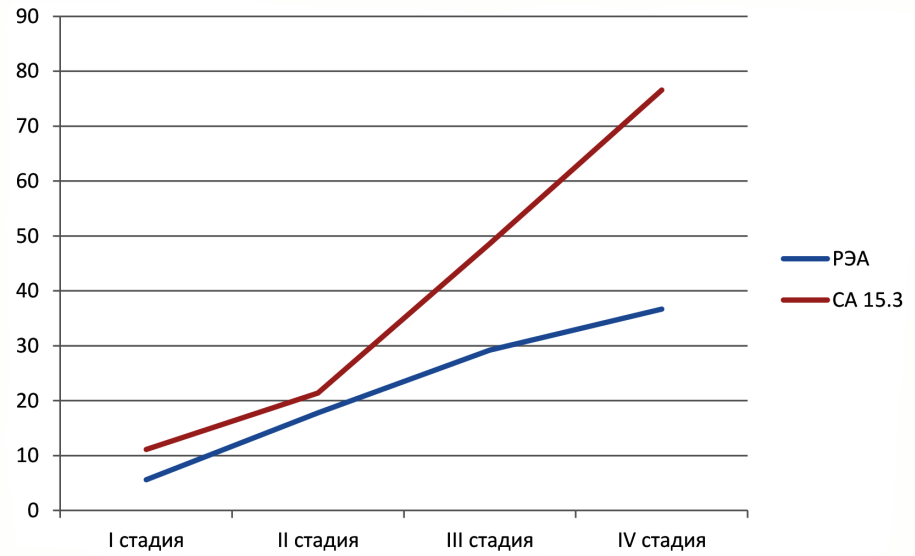
Материалы и методы

Исследование было выполнено на базе Республиканского Клинического Онкологического Диспансера города Уфы. Проведено изучение основных показателей анализа крови на наличие онкомаркеров больных раком молочной железы I-IV стадии, проживающих на территории г. Уфы и Республики Башкортостан. Средний возраст обследуемых составил 47 лет. При первичном поступлении у женщин брали кровь для проведения анализа на наличие онкомаркеров. Венозную кровь получали из локтевой вены натощак. Забор крови осуществлялся в пробирки. После ретракции сгустка пробы центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10 минут, затем сыворотку отбирали в микрокюветы и использовали для исследования.

Результаты и обсуждение

В результате тестирования 148 пациентов с опухолью молочной железы было обнаружено, что онкомаркер РЭА был повышен лишь у 5,6% пациентов с I стадией и 17,8% – со второй. Относительное резкое увеличение показателей наблюдалось на III и IV стадиях до 29,2% и 36,7% соответственно. Это говорит о крайне низкой чувствительности данного маркера не только на ранних стадиях, но и поздних.

Онокомаркер СА 15.3 был повышен у 11,1% пациентов с I стадией и 21,4% – со II. Значительное возрастание маркера наблюдалось на III и IV стадиях, составляя 48,6% и 76,6% соответственно (см. табл.). Данные показатели свидетельствуют о более высокой чувствительности антигена СА 15.3 к опухолевым клеткам рака молочной железы.



Графическое изображение соотношения концентраций онкомаркеров у пациентов с разной стадией рака молочной железы

Соотношение концентраций онкомаркеров у пациентов с разной стадией рака

	I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
РЭА	1	5,6	5	17,8	21	29,2	11	36,7
CA 15.3	2	11,1	6	21,4	35	48,6	23	76,6

Для более наглядного представления соотношения концентрации онкомаркеров у пациентов с различными стадиями ракового заболевания молочной железы представлены на графике (см. рис.).

Так же повышенная концентрация CA 15.3 может возникнуть в результате опухолей других локализаций (раке прямой кишки, легких, яичников, шейки матки и эндометрия), доброкачественных образованиях молочных желез, гепатитах и циррозе печени, у здоровых женщин в период беременности. Концентрация РЭА часто повышается при аденокарциномах различной локализации, заболеваниях печени, болезни Крона [2], что указывает на не абсолютную специфичность данных маркеров.

Таким образом, определение CA 15.3 и РЭА является неэффективным анализом на ранних стадиях заболевания раком молочной железы. Диагностическая ценность анализа на CA 15.3 возрастает при одновременном определении РЭА, что используется для прогнозирования течения болезни, возникновении рецидивов и выживаемости пациентов после операции. Предоперационные концентрации обоих маркеров наиболее информативны с биохимическими данными крови, гормональным статусом и т.д.

Все выше сказанное требует дальнейших исследований в поисках новых более чувствительных и специфических онкомаркеров.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения России. 2012. – 260 с.

2. Комарова Л.Е. Опухоли женской репродуктивной системы/ Комарова Л.Е., Опухоли женской репродуктивной системы – 2008. – 3.- С. 20-23.

3. Князева О.А. Конформационные изменения С3 компонента комплемента при инкубации плазмы крови больных раком молочной железы и «группы онкологического риска // Вятский медицинский вестник. – 2007. № 4. – С. 54-56.

4. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. – 284 с.

5. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Особенности взаимодействия субкомпонента комплемента C1q с IgG при неопластических процессах // Иммунология. – 2007. – № 4. – С. 231-233.

6. Князева О.А., Сакаева Д.Д., Камилов Ф.Х. Особенности конформационных изменений С3 компонента комплемента в процессе его спонтанного гидролиза при неопластических процессах // Иммунология. – 2007. – № 5. – С. 268-272.

7. CA 15-3 is predictive of response and disease recurrence following treatment in locally advanced breast cancer/ D. Alazawi [et al.] // BMC Cancer. – 2006. – Vol. 6. – P. 220–226

8. Наука и жизнь [Электронный ресурс]: многопредмет. науч. журн. – Электрон. журн. – А. Лушникова: ГУ Рос. онкологический науч. центр им. Н. Н. Блохина, 2007 – режим доступа к журн.: https://www.nkj.ru/archive/articles/10218/

9. Онкомаркеры молочной железы [Электронный ресурс]: – Режим доступа: http://elisa-montessory.ru/rak-zhkt/onkomarker-sa-15-3-chto-jeto-takoe.html.

УДК 618.19:616-006

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ильтинбаева Х.И., Курманова С.А.
Научные руководители: Князева О.А., Саптарова Л.М.
ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: ihadiya@mail.ru

Рак молочной железы – злокачественная опухоль железистой ткани молочной железы. В мире это наиболее частая форма рака среди женщин, поражающая в течение жизни от 1/13 до 1/9 женщин в возрасте от 13 до 90 лет. Химические канцерогены как полициклические ароматические углеводороды (бензопирен, диметилбензантрацен), ароматические амины, нитрозамины, алкилирующие агенты, природные вещества (дактиномицин, афлатоксин B1), неорганические вещества (хром, бериллий, асбест, свинец, кадмий). Рост и развитие клетки в нормальных и опухолевых линиях начинаются с воздействия на клетку факторов роста (ФР). ФР вызывают фосфорилирование белков либо непосредственно при взаимодействии с рецептором, являющимся тир-ПК-азой (ИФР-1, ИФР-2, инсулин), либо за счет включения аденилатциклазного или фосфатидилинозитольного каскадов и активации протеинкиназ. Метаболиты эстрогенов могут напрямую вызывать повреждения ДНК. Подтвержден неблагоприятный вклад оральной контрацепции и гормональной заместительной терапии. Фактором развития РМЖ является также наследственная предрасположенность.

Ключевые слова: рак, молочная железа, гормоны.

BIOCHEMICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER

Iltinbaeva K.I., Kurmanova S.A.
Scientific advisers: Knyazeva O.A., Saptarova L.M.
Bashkir state medical University, Ufa, e-mail: ihadiya@mail.ru

Breast cancer is a malignant tumor of glandular tissue of the breast. In the world this is the most common form of cancer among women, striking for life from 1/13 to 1/9 of women in the age from 13 till 90 years. Chemical carcinogens like polycyclic aromatic hydrocarbons (benzopyrene, dimethylbenzanthracene), aromatic amines, nitrosamines, alkylating agents, natural substances (dactinomycin, aflatoxin B1), Inorganics (chromium, beryllium, asbestos, lead, cadmium). The growth and development of cells in normal and tumor lines begin with the effects on cell growth factors (GF). FR cause protein phosphorylation either directly interact with the receptor are Tyr-PC-Asa (IGF-1, IGF-2, insulin) or through the inclusion of adenylate cyclase or phosphatidylinositol cascades and the activation of protein kinases. Metabolites of estrogen can directly cause DNA damage. Confirmed adverse contribution of oral contraception and hormonal replacement therapy. The factor in the development of breast cancer is also a genetic predisposition.

Keywords: cancer, breast, hormones.

Рак молочной железы (РМЖ) является серьезной медицинской и социальной проблемой для большинства развитых стран мира. Несмотря на значительные достижения последних 25 лет в понимании биологии и клиники заболевания, а также кардинальные изменения в подходе к лечению, проблема продолжает оставаться высокоактуальной [6].

Что сегодня известно о причинах и механизмах развития рака молочной железы? Молочная железа является гормонально-зависимым органом: как нормальное ее развитие и функция, так и возникновение патологических изменений в ней, происходят под влиянием определенных гормонов [1]. При этом развитие рака молочной железы связано не столько с увеличением или уменьшением концентрации отдельных гормонов в крови, сколько с нарушением ритма их выделения, с изменениями в нормальном соотношении этих гормонов в организме, с нарушением гормональной регуляции биохимических процессов в клетках и тканях молочной железы. Эти дисгормональные расстройства, как правило, протекают незаметно для больных, но могут держаться годами.

Канцерогенез – это многоступенчатый процесс накопления изменений в геноме клеток, приводящий к появлению асоциальных клеток, характеризующихся морфологическим, функциональным, биохимическим атипизмом, автономным ростом, «ускользанием» клеток от гуморальных и нервных влияний [2].

Представления о молекулярно-клеточных механизмах онкогенной трансформации клеток претерпели значительную эволюцию на протяжении ряда последних десятилетий.

Как известно, инициирующими факторами малигнизации клеток различной мор-

фофункциональной организации являются разнообразные по природе канцерогены химической, физической, биологической природы, в том числе вирусы, гормоны и генотоксические продукты их метаболизма. Рассмотрим подробнее негенетические аспекты канцерогенеза [6].

На сегодняшний день известны такие химические канцерогены как полициклические ароматические углеводороды (бензопирен, диметилбензантрацен), ароматические амины, нитрозамины, алкилирующие агенты, природные вещества (дактиномицин, афлатоксин B1), неорганические вещества (хром, бериллий, асбест, свинец, кадмий) [3].

В печени большинство из этих веществ проканцерогены – соединения, не взаимодействующие с генетическим аппаратом клеток. После дополнительной метаболической модификации они превращаются в канцерогены, способные реагировать с молекулами нуклеиновых кислот и белков, нарушать работу регуляторных механизмов клеток и вызывать рост опухолей. Трансформация клеток под действием канцерогенов получила название химического канцерогенеза [2].

Роль гормонов и факторов роста в развитии опухолей

Рост и развитие клетки в нормальных и опухолевых линиях начинаются с воздействия на клетку факторов роста (ФР). Взаимодействуя с рецепторами, расположенными на поверхности клеток, или с внутриклеточными рецепторами, они стимулируют в клетке каскад событий, приводящих к активации генов, ответственных за синтез белков, обеспечивающих рост и деление клеток [3].

Действие факторов роста на клетку

ФР связываются с рецепторами либо на поверхности мембраны, либо внутри клетки. А – ФР вызывают фосфорилирование белков либо непосредственно при взаимодействии с рецептором, являющимся тирПК-азой (ИФР-1, ИФР-2, инсулин), либо за счет включения аденилатциклазного или фосфатидилинозитольного каскадов и активации протеинкиназ. Фосфорилированные белки активируют транскрипционные факторы, вызывающие синтез новых мРНК и белков. Б – ФР входит в клетку, в комплексе с внутриклеточным рецептором поступает в ядро, активируя транскрипцию генов, стимулирующих рост клетки, Гены, которые кодируют ФР (I), белки-рецепторы (II), трансдукторы сигналов (III) и транскрипционные факторы (IV), называют протоонкогенами. При изменении структуры I, II, III, IV протоонкогены становятся онкогенами и вызывают аномальный рост: 1 – G-белок; 2 – ферменты, синтезирующие вторичные посредники: аденилатциклаза, фосфолипаза С, гуанилатциклаза [4].

Пролиферативный эффект эстрогенов на эпителий молочной железы описан более 10 лет назад. Но только недавно оказалось, что это не единственный механизм их воздействия: оказывается, некоторые метаболиты эстрогенов могут напрямую вызывать повреждения ДНК. Считается, что в среднем для превращения нормальной клетки в опухолевую требуется от трех до семи независимых случайных событий. Эстрогены принимают участие в канцерогенезе и являются обязательным элементом развития рака молочной железы, они обеспечивают развитие и рост поврежденной клетки [5].

В некоторых случаях эстрогенную перегрузку (раннее менархе или поздняя менопауза), по крайней мере, частично можно объяснить генетической вариабельностью. Однако обычно источником гиперэстрогении являются факторы, имеющие отношение к современному образу жизни: малое количество родов, поздние первые роды, ограничение продолжительности кормления грудью, переедание и недостаток физической нагрузки и т. д. Неблагоприятный вклад оральной контрацепции и гормональной заместительной терапии был неоднократно подтвержден, но полного единодушия в этом вопросе до сих пор нет [4]. Роль экзогенных эндокринных дизрупторов в настоящее время также в процессе изучения. Результаты исследований связи диетических добавок и риска рака также оказались неубедительны. Вопреки убеждению некоторых пациентов, психологический стресс не ассоциирован с РМЖ. Недавние сообщения свидетельствуют о связи между травмами молочной железы и последующим развитием рака. Предметом оживленной дискуссии какое-то время являлся вопрос о вирусной природе некоторых РМЖ, однако, в результате, ученые склонились дать отрицательный ответ на этот вопрос [1]. Вторая группа факторов, предрасполагающих к РМЖ – это факторы, опосредующие дефицит средств поддержания геномной стабильности. Отметим две линии аргументов: во-первых, все известные гены предрасположенности к РМЖ задействованы в распознавании или репарации повреждений ДНК. Во-вторых,

существуют очень убедительные исследования, которые демонстрируют связь между риском РМЖ и конститутивной хромосомальной нестабильностью [5].

Заключение

Анализ этиологической и молекулярной гетерогенности РМЖ служит основой для лучшего понимания механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии. Однако оживленные дискуссии вокруг молекулярной таксономии РМЖ направлены не столько на развитие описательного аспекта этой классификации, сколько на то, чтобы оптимальным образом внедрить достижения молекулярной таксономии в стандарты лечения больных [6]. Современный клиницист, принимая решение о выборе терапии, все чаще нуждается в информации о молекулярно-биологических особенностях данной опухоли, свойствах генома раковой клетки, работе репаративных систем, апоптоза, активации сигнальных каскадов. Таким образом, молекулярная классификация и анализ паттернов экспрессии становится мощным инструментом индивидуализации терапии и предсказания ее эффективности.

Список литературы

1. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4-1. – С. 146;

2. В. Левшин. Журнал «Вместе против рака», 1999, С. 14;

3. Clemons M. and Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 276.

4. Gerber B. et al. Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 2003. – Vol.79. – P. 265.

5. McPherson K. et al. ABC of breast diseases. Breast cancerepidemiology, risk factors, and genetics // Brit. Med. J. – 2000. – Vol.321. – P. 628 – 634.

6. Рак молочной железы – Куликов Е.П. – Учебное пособие С. 10 – 15

УДК 612.017:616-006

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЕ, ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ 3D-МЕТАЛЛОВ

Князева О.А., Абдуллина А.Д., Султанов Р.А., Абдуллин Д.Д.
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: alinaabdullina@mail.ru

3d- металлы представляют собой уникальную группу микроэлементов, имеющих тесное взаимодействие с процессами онкогенеза, апоптоза, иммуногенеза и иммунопатологических процессов.Обширный круг патологических состояний связан с дисбалансом или дефицитом 3d-элементов в организме человека. В данной работе рассматриваются роль и механизмы действия 3d-металлов в противоопухолевой коррекции иммунной системы. Также приведены некоторые результаты исследования влияния соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой на гуморальное и клеточное звено иммунной системы белых лабораторных мышей с индуцированным иммунодефицитом.Делается вывод о том, что иммунная система, как многокомпонентная многоуровневая структура с динамичной популяцией клеток, наиболее подвержена воздействию 3d-металлов, которые выполняют важную роль в регуляции активности метаболических систем и геномного аппарата клетки, оказывают иммуномодулирующее и противоопухолевое действие, представляя интерес как корректоры иммунитета.

Ключевые слова: мыши, 3d-металлы, иммунная система, противоопухолевая защита

THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN TUMOR PROTECTION, THE POSSIBILITY OF CORRECTION BY MEANS OF 3D-METALS

Knyazeva O.A., Abdullina A.D., Sultanov R.A., Abdullin D.D.
Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: alinaabdullina@mail.ru

3d-metals represent a unique group of microelements that have close interaction with the processes of oncogenesis, apoptosis, immunogenesis and immunopathological processes. An extensive range of pathological conditions is associated with imbalance or deficiency of 3d elements in the human body. In this paper, we consider the role and mechanisms of 3d-metal action in the antitumor correction of the immune system. Some results of the study of the effect of 3d-metal compounds with gluconic acid on the humoral and cellular links of the immune system of white laboratory mice with induced immunodeficiency are also given.It is concluded that the immune system, as a multicomponent multilevel structure with a dynamic population of cells..

Keywords: mice, 3d-metals, immune system, antitumor protection

В последние два десятилетия громадное количество информации о микроэлементах произвело переворот в нашем понимании молекулярных механизмов обмена микроэлементов и их роли в процессах роста, пролиферации и смерти клеток.

3d- металлы представляют собой уникальную группу микроэлементов, которые имеют тесное взаимодействие с процессами онкогенеза, апоптоза, иммуногенеза и иммунопатологических процессов.

Обширный круг патологических состояний связан с дисбалансом или дефицитом 3d-элементов в организме человека:

Дефицит Mn- способствует развитию аллергии, анемии, явлений авитаминоза B1, блокировке материнского инстинкта.

Дефицит Fe – подавлению синтеза антител, снижению уровня гемоглобина.

Дефицит Co – анемии, развитию заболеваний кожи и волос (в том числе их поседение)

Дефицит Cu – не усвоению железа, затяжному течению ЯБЖ, порокам восстановления миелиновой оболочки нервных волокон.

Дефицит Zn – развитию атеросклероза, остеопороза, А-авитаминоза, шизофрении, эпилепсии, простатита, алкоголизма, появлению новообразований.

Канцерогенные свойства Cd^{2+}, Ni^{2+} и других металлов связаны с их способностью замещать ионы цинка в «фингерных белках» клеточных ядер, транскрипционных ядер, транскрипционных факторах и гормон-связующих белках, что нарушает внутриклеточную трансдукцию сигналов и экспрессию генов. Дисбаланс цинка в составе «фингерных белков» вызывает активацию протоонкогенов.

Цинк – эссенциальный кофактор эндонуклеаз, осуществляющих сайт-специфическую деградацию ДНК, в том числе генов, поврежденных различными мутагенами и канцерогенами. Кроме того, цинк является кофактором процессов репарации и регенерации вследствие своих антиоксидантных свойств в токсикологических моделях и стабилизации проницаемости цитоплазматических мембран, поврежденных продуктами ПОЛ.

Дефицит цинка сам по себе или в сочетании с дефицитом 13-цис-ретиноевой кислоты может приводить к развитию рака пищевода в процессе химической экспозиции различным канцерогенам [9].

Вместе с тем, поступление в клетки цинка в концентрациях значительно превышающих физиологические уровни (более 200 мг/л) способствует усилению роста трансплантированных опухолей и канцерогенеза, а в концентрация ниже 7 мг/л цинк подавляет канцерогенез и рост опухоли. Цинк накапливается в опухолях головного мозга при болезни Альцгеймера. Низкие дозы цинка, напротив, на модели окклюзии средней мозговой артерии у крыс продемонстрировали нейропротективный эффект [7].

Физиологические дозы пищевого цинка (5-15 мг/сут) необходимы растущему мозгу, т.к. его адекватное поступление с пищей – обязательное условие для становления и функционирования всех звеньев иммунитета, формирования когнитивной функции и нормальной работы ЦНС.

Медь (Cu) выступает важнейшим индуктором «экстраклеточной СОД» – церулоплазмина. Церулоплазмин – гидрофобный белок, хорошо контактирует с жидкокристаллической фазой цитоплазматических мембран и обеспечивает их защиту от свободнорадикальных продуктов ПОЛ. Дефицит меди вызывает усиление ПОЛ, в результате развивается генотоксический синдром (иммунодефицит и возрастание частоты спонтанного опухолеобразования) [8].

Марганец (Mn) является жизненно необходимым МЭ. Способен ускорять процесс транскрипции путем активации РНК-полимеразы, влияет на обмен фосфолипидов клеточных мембран (Mn-СОД) [1].

Микромолярные концентрации марганца значительно повышают активность аденилатциклазы лимфоцитов, а так же усиливают ингибирующее влияние аденозина на аденилатциклазу. Стимуляция аденилатциклазы ведет к повышению внутриклеточного пула цАМФ, что запускает механизм протоонкогенной активации генов c-jun, c-fos, и c-junb, участвующих в экспрессии гена интерлейкина-2 (пептид, медиатор воспаления и иммунитета), что в свою очередь индуцирует естественные киллерные клетки (лимфоциты, обладающие литическими свойствами по отношению к различным клеткам-мишеням) [6]. Эти процессы соответствуют лишь ранним этапам дифференцировки ЕКК, на поздних стадиях – увеличение уровня цАМФ тормозит активность ЕКК. В больших концентрациях марганец блокирует протеинкиназу А и тормозит внутриклеточную систему мессенджеров.

Железо(Fe) -широко распространенный в организме человека элемент. Низкое содержание железа в организме ведет к ослаблению функций иммунной системы: снижается насыщенность тканей гранулоцитами и макрофагами, угнетается фагоцитоз, ответ лимфоцитов на стимуляцию антигенами, а также образование антител. Основная причина иммунной недостаточности при дефиците железа заключается в низкой активности ферментов, белков, рецепторного аппарата клеток, в состав которых входит железо.

Снижение уровня железа в организме вызывает резкое угнетение цитотоксической функции клеток-киллеров. Понижается продукция макрофагами интерферона. Так, у крыс, содержавшихся на железодефицитной диете, активность киллеров составляла 13,4% ±1,5% (при нормальной диете – 19,0%±1,9%), в то время как у получавших высокое содержание железа в пище 25,5%±1,9% [Hallguist N., Sherman A., 1989].

Соединения железа ингибируют функции аллореактивных цитотоксических Т-лимфоцитов в широком диапазоне доз (от 1 до 30 ммоль), а при более высоких концентрациях функция ЦТЛ угнетается на 60%. При хронической передозировке препаратов железа ощутимо угнетается популяция Т-хелперов и наблюдается ее дефицит. Т.е. острая цитотоксикация железом подавляет функцию ЦТЛ, а хроническая передозировка его влияет на иммунорегуляцию. Оба эффекта предрасполагают их носителя к опухолеобразованию и инфекциям.

Fe-зависимый цитохром Р-450 является одним из микросомальных элементов, участвующих при гидроксилировании различных ксенобиотиков (канцерогенных веществ, органических соединений тяжелых металлов и т.п.).

Нами получены результаты положительного влияния глюконатов 3d-металлов (Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II), Zn(II)) на показатели гуморального звена иммунной системы белых мышей. Так показано, что двухнедельное пероральное введение глюконатов 3d-металлов (Mn, Co, Cu, Zn) в дозе 1/10 LD50 иммунодефицитным мыщам вызывает значительное повышение уровня IgG и комплексов C1q-IgG. Наибольшее повышение концентрации IgG и C1q-IgG наблюдалось при введении глюконата цинка [4]. Известно, что цинк обладает двойственным

влиянием на канцерогенез. Так, поступление в клетки цинка в концентрациях превышающих физиологические уровни (более 200 мг/л) способствует усилению роста опухолей и канцерогенеза, а в концентрациях ниже 7 мг/л цинк подавляет канцерогенез и рост опухоли [2].

Также в литературе есть данные о том, что соединения марганца, введенные экспериментальным мышам, стимулируют синтез α- и β-интерферонов, активируя естественную киллерную активность против опухолевых клеток [10].

Нами получены также убедительные результаты по стимулированию глюконатами 3d-металлов фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов крови лабораторных мышей с индуцированным иммунодефицитом [5].

Таким образом, иммунная система, как многокомпонентная многоуровневая структура с динамичной популяцией клеток наиболее подвержена воздействию 3d-металлов, которые выполняют важную роль в регуляции активности метаболических систем и геномного аппарата клетки, оказывают иммуномодулирующее и противоопухолевое действие, представляя интерес как корректоры иммунитета.

Список литературы

1. Авцын А.П. и др. «Микроэлементозы человека: Этиология, классификация, органопатология» 1991.

2. Кудрин А.В. «Микроэлементы в иммунологии и онкологии» 2007.

3. Князева О.А., Абдуллина А.Д., Султанов Р.А. [и др.] « Влияние глюконатов металлов переменной валентности на продукцию антител у мышей на фоне иммунодефицита» // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. LII-LIII междунар. науч.-практ. конф. № 2-3(47). – Новосибирск: СибАК, 2016. – С. 148-154.

4. Князева О.А., Усачев С.А., Уразаева С.И. Роль соединений глюконовой кислоты с 3d-металлами в коррекции индуцированного иммунодефицита у мышей // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 4. – с. 88-93;

5. Князева О.А., Конкина И.Г., Усачев С.А. К вопросу о биохимических механизмах противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов. В книге: Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM. 2016. С. 171

6. Новикова В.М. «Растворимые формы дифференцировочных антигено гемопоэтических клеток» 1996.

7. Kitmaura Y. «Protective effect of zinc against ischemic neuronal injury in a middle cerebral artery occlusion model.– 2006

8. Massie H.R. et all «Effect of dietary boron on the again process» 1995

9. Newberne P.M., Schrager Th., 1983

10. Smialowicz R. J., Rogers R. R., Riddle M. M. Stott G., A. Immunologic effects of nickel. I. Suppression of cellular and humoral immunity // Environ. Res. – 1984. – Vol.33, No 2. – P.413-427.

УДК 616-006-08

ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Никитина О.Г., Валиахметова А.Р., Газдалиева Л.М.
Научный руководитель: Князева О.А.
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: valiakhmetova.aliya@mail.ru

Химиотерапия – это прогрессирующий способ лечения онкологических заболеваний. Препараты, использующиеся при лечении, имеют определенное направленное действие на пролиферирующие клетки опухоли и нормальные ткани. Их эффективность зависит от фазы клеточного цикла, в которой находится новообразованная клетка. В зависимости от своего действия, природы данные препараты делятся на алкилирующие , ферментные и гормональные, а также антиметаболиты. Действуя по- разному ,в зависимости от специфики, каждый из них способствует подавлению роста раковых клеток , а также приобретению иммунитета у неповрежденных клеток. К антиметаболитам, применяемым в качестве противоопухолевых средств, относят структурные аналоги фолиевой кислоты (метотрексат), пуринов (меркаптопурин, тиогуанин и др.), пиримидинов (фторурацил, тегафур, цитарабин и др.),ингибиторы ангиогенеза, гормональную терапию, ингибиторы ароматазы. Эти методы лечения вызывают апоптоз и нормальных клеток, что является основной причиной токсических реакций . Активирование апоптоза опухолевых клеток – привлекательная цель для исследователей, разрабатывающих методы лечения опухолей.

Ключевые слова: онкология, химиотерапия, алкилирующие агенты, антиметаболиты, гормональная терапия

THE USE OF CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CANCER PATIENTS

Nikitina O.G., Valiakhmetova A.R.,Gazdalieva L.M.
Scientific adviser: Knyazeva O.A.
Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: valiakhmetova.aliya@mail.ru

Chemotherapy is a progressive way to treat cancer. The drugs used in the treatment have a definite directed effect on proliferating tumor cells and normal tissues. Their effectiveness depends on the phase of the cell cycle in which the newly formed cell is located. Depending on their effect, the nature of these drugs are divided into alkylating, enzymatic and hormonal, as well as antimetabolites. Acting differently, depending on the specifics, each of them helps suppress the growth of cancer cells, as well as the acquisition of immunity in intact cells. Antimetabolites used as antitumor agents include structural analogues of folic acid (methotrexate), purines (mercaptopurine, thioguanine, etc.), pyrimidines (fluorouracil, tegafur, cytarabine, etc.), angiogenesis inhibitors, hormone therapy, aromatase inhibitors. These treatments cause apoptosis and normal cells, which is the main cause of toxic reactions. Activating apoptosis of tumor cells is an attractive goal for researchers developing methods of treating tumors.

Keywords: oncology, chemotherapy, alkylating agents, antimetabolites, hormone therapy

Актуальность темы

Проблема онкологии в медицине одна из самых важных. Опухоли устойчиво занимают второе место после сердечно – сосудистых заболеваний. В рейтинге причин смертности людей в развитых странах. Они вызывают ужас и страх у населения, в связи со сложившимся мнением о неизлечимости опухолевых заболеваний.[6]

В 2016 году в Российской Федерации было выявлено 599 348 (в 2015 г. – 589 341) случаев злокачественных новообразований (в том числе: 273 585 у пациентов мужского, 325 763 пациентов женского пола). Прирост данного показателя по сравнению с 2015 годом составил 1,7%. На конец 2016 года. контингент всех больных онкологическими заболеваниями в России составил 3 518 842 чел. (2015 г. – 3 404 237), т.е. 2,4% населения страны. Ведущими локализациями в общей структуре онкологической заболеваемости в 2016 году являются: злокачественные новообразования молочной железы (18,3%), тела матки (7,1%), ободочной кишки (5,8%), предстательной железы (5,8%), лимфатической и кроветворной ткани (5,7%), шейки матки (5,1%), почки (4,5%), прямой кишки (4,4%), щитовидной железы (4,4%), желудка (4,0%) и трахеи, бронхов, легкого (3,9%) (суммарно 69,0%). Больные с опухолями кожи без меланомы составляют 11,7%. (по данным Всемирной организации здравоохранения)Основными методами лечения онкологических заболеваний являются:

- хирургический
- химиотерапия
- лучевая терапия

Химиотерапия злокачественных новообразований – это один из современных высокотехнологичных методов лечения различных видов злокачественных новооб-

разований посредством введения в организм человека специальных химических веществ или лекарственных препаратов, так называемых противоопухолевых (антинеопластических) химиотерапевтических агентов. Лекарственные препараты, используемые в химиотерапии, включают алкилирующие агенты, повреждающие ДНК, антиметаболиты, которые ингибируют синтез нуклеиновых кислот, антибиотики, гормоны , а также природные соединения, оказывающие разнообразные эффекты.[5]

Алкилирующие антинеопластические препараты – это химиотерапевтические противоопухолевые цитостатические лекарственные препараты, чей механизм действия принципиально основан на присоединении алкильной группы к ДНК и, как следствие, нарушении структуры ДНК.

Биохимический механизм действия алкилирующих агентов основан на том, что они образуют связи с основаниями в молекуле ДНК, тем самым нарушая репликацию. Боль- шинство алкилирующих агентов (циклофосфан, цисплатин, карбоплатин) имеют две функциональные группы, каждая из которых может взаимодействовать с основаниями ДНК, образуя внутриклеточные и межцепочечные поперечные сшивки в двойной спирали ДНК. Это приводит к тому, что при репликации не происходит расхождение цепей молекулы ДНК. Эти связи могут формироваться на любой стадии клеточного цикла, благодаря чему действие алкилирующих агентов неспецифично в отношении фаз клеточного цикла. Примерами алкилирующих агентов являют такие препараты, как циклофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил и мехлоретамин. [1] **Антиметаболиты** это цитостатические противоопухолевые химиотерапевтические лекарственные препараты, чей механизм действия основан на ингибировании (конкурентном антагонизме) определенных биохимических процессов, критически необходимых для размножения злокачественных опухолевых клеток, то есть для процесса деления, митоза, репликации ДНК [8].

В свою очередь, ингибирование процесса деления клеток приводит к запуску процесса апоптоза (программируемой клеточной смерти), а на макроуровне – к некрозу опухоли и ремиссии онкологического заболевания.

К антиметаболитам, применяемым в качестве противоопухолевых средств, относят структурные аналоги фолиевой кислоты (метотрексат), пуринов (меркаптопурин, тиогуанин и др.), пиримидинов (фторурацил, тегафур, цитарабин и др.).[8]

Метотрексат – противоопухолевое средство из группы антиметаболитов – антагонистов фолиевой кислоты. Он связывается с активным каталитическим центром и ингибирует активность фермента дигидрофолатредуктазы, восстанавливающего дигидрофолат до активной формы – тетрагидрофолата, который является коферментом и играет роль переносчика одноуглеродных групп (метильная, метиленовая, метенильная и др.) во многих ферментативных реакциях. Нехватка тетрагидрофолата приводит к нарушению синтеза тимидилата, пиримидиновых нуклеотидов, аминокислот серина и метионина, в результате чего происходит ингибирование синтеза ДНК, РНК и белка. Поскольку метотрексат оказывает действие в S-фазе клеточного цикла, он наиболее активен в отношении тканей с высокой скоростью пролиферации клеток, таких как опухолевая ткань, костный мозг, клетки слизистой оболочки ЖКТ, мочевого пузыря и др. Метотрексат обладает широким спектром противоопухолевой активности. Основными показаниями к его назначению являются лейкозы, лимфомы, хорионэпителиома матки, рак молочной железы, рак легких, рак яичника, мочевого пузыря .[9]

Флударабин – фторированный аналог аденина (фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента видарабина). В организме быстро дефосфорилируется до 2-фтор-арабинофуранозиладенина, который захватывается клетками. Внутри клетки фосфорилируется дезоксицитидинкиназой до активного трифосфата. Этот метаболит ингибирует рибонуклеотидную редуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и эпсилон), ДНК-праймазу, ДНК-лигазу и блокирует синтез ДНК. Кроме того, противоопухолеый эффект частично обусловлен связыванием РНК-полимеразы II и торможением синтеза белка. Широко применяется для лечения лимфопролиферативных заболеваний (в т.ч. В-клеточный хронический лимфолейкоз, неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности).[9]

Аналоги пуринов (меркаптопурин, тиогуанин и др.) нарушают биосинтез пуриновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот – аденозин−5›-монофосфата (АМФ) и гуанозин−5›-монофосфата (ГМФ) [9]

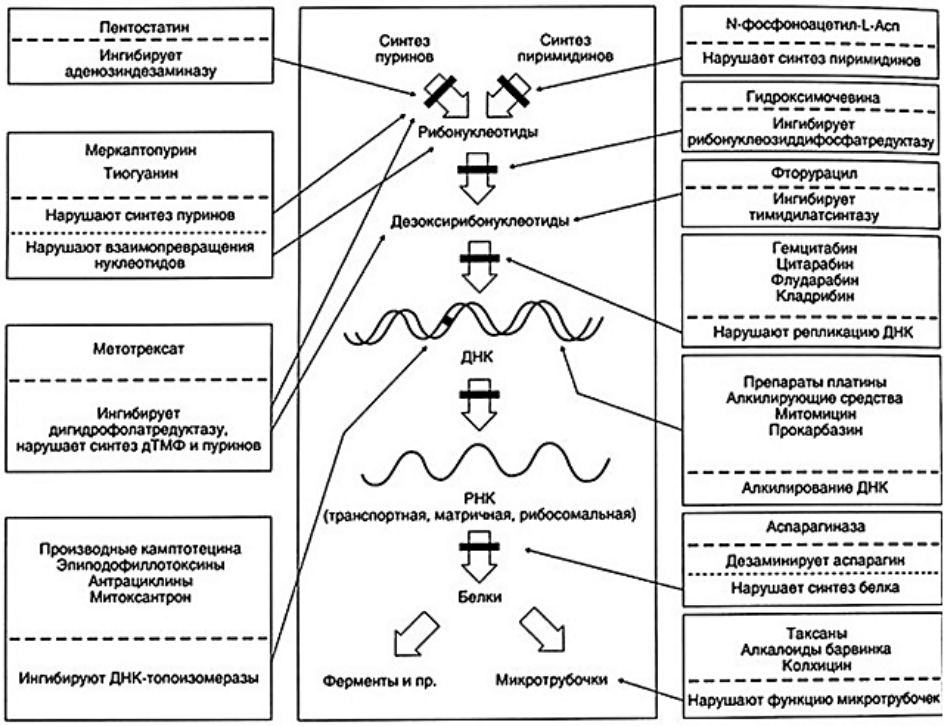
5-фторурацил – (антиметаболит урацила) Ингибирует процесс деления клеток путем блокирования синтеза ДНК (вследствие угнетения активности фермента тимидилат-

синтетазы) и образования структурно несовершенной РНК (вследствие внедрения фторурацила в ее структуру). 5-фторурацил – основное лекарственное средство, применяемое для лечения рака желудка и колоректального рака. Кроме того, 5-фторурацил используется для лечения рака молочной железы, яичников, опухолей головы и шеи.

Ингибиторы ангиогенеза проявляют мощную противоопухолевую активность. Исходя из того факта, что опухолевые клетки практически никогдп не вторгаются в ткани , богатые коллагеном , группа исследователей во главе с Д. Фолкманом(США) в течении почти30 лет исследовала антиангиогенные свойства коллагена . Исследования успешно завершились выделением эндостатина – небольшой фракции коллагена XVII с молекулярной массой 20кДА. К настоящему времени описано более 30 различных ингибиторов ангиогенеза , но эндостатин остается самым эффективным средством, резко снижающим рост опухоли и ее массу. После нескольких циклов такой терапии опухоль теряла способность увеличиваться в размерах. Отличительной и привлекательной особенностью терапии ангиостатиками является то , что они действуют не на опухолевые клетки, а на здоровые эндотелиальные клетки со стабильными генами. Такие клетки не способны быстро приобретать устойчивость к применяемому препарату. [6]

Гормональная терапия. Хотя в процессе злокачественной трансформации нарушаются некоторые механизмы, контролирующие рост и дифференцировку тканей, но ряд опухолей все же не ускользает полностью из-под регуляторного влияния организма, сохраняя рецепторы гормонов и нейромедиаторов на поверхности или внутри клеток. К ним прежде всего относят опухоли, происходящие из гормонзависимых тканей: молочной железы, матки, яичников, гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, предстательной железы и некоторых других. Гормональная терапия иногда назначается в дополнение к основной терапии – как правило, после – в попытке предотвратить развитие вторичного рака (адъювантная терапия)

Предотвратить рост и развитие опухолевых клеток гормонзависимых тканей можно путем блокирования половых гормонов. Ингибирование гормонов возможно на нескольких стадиях, например: на стадии действия гонадотропин- рилизинг гормона на переднюю долю гипофиза; либо ингибируя синтез стероидных гормонов на стадии превращения тестостерона в эстрадиол под действием фермента ароматазы (Фемара, Аримидекс); либо за счет присоединения антагонистов к рецепторам стероидных гормонов (тамоксифен, фазлодекс) [5].



Антигормоны

антигормоны блокируют способность раковых клеток взаимодействовать с гормонами, которые способствуют росту вашего рака. Хотя эти препараты не снижают производство гормонов в организме, но они блокируют способность вашего рака использовать эти гормоны. Антигормоны включают торемифен, антиэстрогены (Fareston) для рака молочной железы, и антиандрогены **флутамид**(Eulexin) и **бикалутамид** (Casodex) для рака простаты.

Ингибиторы ароматазы

ингибиторы ароматазы (АИ) целевого фермента, которые производят эстроген у женщин в постменопаузе, тем самым уменьшая количество эстрогена доступного в качестве топлива для опухолей. АИ используются только у женщин в постменопаузе, поскольку препараты не могут предотвратить выработку эстрогена у женщин, которые еще не прошли через менопаузу. Утвержденные АИ включают **летрозол** (Фемара), **анастрозол** (Аримидекс) и **экземестан** (Aromasin). Но еще в стадии определения полезны ли АИ для мужчин с раком. [7]

Лютеинизирующего гормона-рилизинг гормона (LH-RH) агонисты и антагонисты LH-RH -агонисты – иногда называемые аналоги – и LH-RH антагонисты могут снизить уровень гормонов в организме, изменяя механизмы в мозгу, которые управляют производством гормонов. Агонисты LH-RH, по существу, химическая альтернатива хирургии удаления яичников для женщин, или яичек у мужчин. В зависимости от типа рака, вы можете выбрать этот вариант, если вы надеетесь иметь детей в будущем и хотите избежать хирургической кастрации. В большинстве случаев действие этих препаратов являются обратимыми.

Примеры агонистов LH-RH, включают:

1. Леупролид (Lupron, Viadur, Eligard) для рака простаты

2. Гозерелин (Золадекс) для молочной железы и рака простаты

3. Triptorelin (Trelstar) для яичников и рака простаты

Один антагонист LH-RH в настоящее время одобрен для мужчин с раком простаты – Абареликс (Plenaxis) – он также проходит клинические испытания для использования у женщин с раком молочной железы [3]. Индукция апоптоза химиотерапией и лучевой терапией- важный механизм, при помощи которого происходит разрушение опухолевых клеток. К сожалению, эти методы лечения вызывают апоптоз и нормальных клеток, что является основной причиной токсических реакций (к примеру, облысение). Тем не менее, активирование апоптоза опухолевых клеток – привлекательная цель для исследователей, разрабатывающих методы лечения опухолей. Дальнейшее развитие таких исследований, методик способствует улучшению состояния пациента, а это в свою очередь , помогает вселять надежду на возможность победы человека над этой патологией. [6]

Список литературы

1. ”Oxford Handbook of Oncology” Jim Cassidy Professor of Oncology, Institute of Medical Sciences, Aberdeen Donald Bissett Consultant Clinical Oncologist, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen and Roy AJ Spence OBE Consultant Surgeon, Belfast City Hospital; Honorary Professor, Queen’s University, Belfast; Honorary Professor University of Ulster, 2002- 83-111 P., 157- 169 P.

2. Frederick O. Stephens, Karl Reinhard Aigner/“Basics of Oncology” second edition, 2015- 94-104 P.

3. Philip J. DiSaia, William T. Creasman/Clinical Gynecologic Oncology 7th Edition 2007,91-94 P.

4. Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина., М.: ГЭОТАР- Медиа,2003. ISBN 5-9231-0254-4 – 739-747 стр.

5. Патологическая биохимия / Таганович А.Д. , Олецкий Э.И., Котович И.Л./ – М.: Издательство БИНОМ, 2015-319 стр.

6. Абелев Г.И., Копнин Б.И, / Биохимия рака / Москва,2000 -68-79 стр.

7. Craig A. Almeida, Sheila A. Barry/Cancer : Basic Science and Clinical Aspect – 2010-135-163P.

8. Вышковский Г. Л. Антиметаболиты. Описание фармакологической группы // Регистр лекарственных средств России. – М.: РЛС-МЕДИА, 2007. – 224 с.

9. Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer. Ed. By Margeret A. Knowles, Inc/ Net Library Published. -2005. – Oxford University Press- 61-78 P.

УДК 618.19:616-006

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ИОНОВ ЖЕЛЕЗА (II) И ГЕМОГЛОБИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нугуманова А.Ф., Сулейманова А.А., Маршинская А.А., Саптарова Л.М.
Научный руководитель: Князева О.А.
ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Анемия часто встречается при злокачественных заболеваниях, в частности у большинства пациентов, получающих химиотерапию. В статье обсуждаются причины развития анемии у онкологических больных и методы ее лечения. Проведено количественное определение ионов железа (II) в сыворотке крови 30 больных раком молочной железы. колориметрическим методом с феррозином без депротеинизации, использованием наборов реагентов («Вектор-Бест-Агидель») и гемоглобина в крови гемиглобинцианидным методом. Выявлено, что содержание ионов железа у больных раком молочной железы анемия тяжелой и средней тяжести достигает 82%, а легкая – 18%, по содержанию гемоглобина анемия тяжелой и средней тяжести достигает 86%, а легкая – 14%. В статье также обсуждаются причины развития анемии у онкологических больных и рассматриваются методы ее лечения.

Ключевые слова: анемия, гемоглобин, онкология, железо (II)

ASSESSMENT OF THE CONTENT OF IRON IONS (II) AND HEMOGLOBIN IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH BREAST CANCER

Nugumanova A.F., Suleymanov A.A., Martinska A.A., Saptarova L.M.
Research supervisor: Knyazeva O.A.
IN FGBOU Bashkir state medical University, Ufa, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Anemia is often found in malignant diseases, in particular in most patients receiving chemotherapy. The article discusses the causes of anemia in cancer patients and methods of its treatment, quantitative determination of iron ions (II) in the serum of 30 patients with breast cancer. colorimetric method with ferrozine without deproteinization, using sets of reagents («Vector-best-Agidel») and of hemoglobin in the blood hemiglobincyanide method. It was found that the iron ion content in patients with breast cancer severe and moderate anemia reaches 82%, and light – 18%, the hemoglobin content of severe and moderate anemia reaches 86%, and light – 14%.The article also discusses the causes of anemia in cancer patients and discusses ways to treat it.

Keywords: anemia, hemoglobin, oncology, iron (II)

Содержание ионов железа в сыворотке крови является важным критерием в диагностике ряда заболеваний, связанных с нарушением его метаболизма в организме, и, в первую очередь, в дифференциальной диагностике анемий различного происхождения [1].

Многие специалисты в области онкологии воспринимают железодефицитную анемию как естественное продолжение основного диагноза, не придавая существенного значения снижению в организме гемоглобина. Если анализ крови показывает, что гемоглобин ниже 100 г/л, то порой такой показатель рассматривается как вариант нормы. Мало того, даже 80 г/л не вызывает у них обеспокоенности. Все это происходит от непонимания того, какие негативные последствия влечет за собой железодефицитная анемия.

Иммунная система, которая функционирует в активном режиме, заставляет организм ускоренно производить цитокины. Под их влиянием угнетается функция эритропоэза, одновременно с этим происходит:

— супрессия дифференцировки предшественников клеток эритроцитов,

— нарушение утилизации железа,

— беспорядочное продуцирование эритропоэтина.

Воспалительные процессы укорачивают время существования эритроцита с четырех месяцев до двух. Опухоли также провоцируют различные кровотечения и кровоизлияния, системная коагулопатия которых – это прямой путь к развитию анемии разной степени тяжести, особенно часто она проявляется при множественной прогрессирующей миеломе – частота доходит до 90%. Также анемия часто диагностируется у тех больных, кто страдает заболеваниями почек и шейки матки [6].

Одним из самых распространенных методов лечения онкологических заболеваний является химиотерапия и лучевая терапия, которые значительно снижают уровень гемоглобина крови.

Цель исследования: Провести количественное определение ионов железа (II)

и гемоглобина в крови больных раком молочной железы и проанализировать полученные результаты.

Материал и методы

Нами было проведено количественное определение ионов железа (II) в сыворотке крови у онкологических больных (n=30) с диагнозом рак молочной железы с помощью набора реагентов («**Вектор-Бест-Агидель**»). Данный метод основывается на том, что связанное с трансферрином железо отщепляется в кислой среде в виде трехвалентного железа, и затем восстанавливается до двухвалентного в присутствии аскорбиновой кислоты. Двухвалентное железо образует с ферроэином окрашенный комплекс фиолетового цвета, интенсивность окраски которого прямо пропорциональна концентрации железа в пробе и измеряется фотометрически при длине волны 560 (540 – 600) нм.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было показано, что у больных раком молочной железы анемия тяжелой и средней тяжести проявляется в 82%, а легкая – в 18%. У 24 больных с раком молочной железы содержание железа в сыворотке крови составляло 3,0-5,5 мкмоль/л., а у 6 больных – 5,9-7,8 мкмоль/л. В сыворотке здоровых доноров содержание железа составляет 9-31 мкмоль/л [2].

Показано также, что у всех больных раком молочной железы содержание гемоглобина было ниже нормы: у 26 больных от 43,0 до 65 г/л, а у четырех – 70-98 г/л. Нормальные величины содержания гемоглобина в крови составляют 120 -150 г/л.

Такие результаты связаны, по-видимому, с тем, что клетки коркового слоя почек блокируют продуцирование эритропоэтина. Высокую нефротоксичность проявляют производные платины, которые используются в химиотерапии и одновременно провоцируют развитие анемии. В качестве лечения для трети пациентов проводится гемотрансфузия.

В условиях протекания злокачественного заболевания анемия усугубляет работу всех органов и систем организма, она развивается как из-за самой болезни, так и вследствие назначенной лекарственной терапии. Установлена прямая связь между эффективностью химиотерапии и уровнем гемоглобина на начало ее курса. Согласно литературным данным [6], больные раком молочной железы с анемией к началу терапевтического курса, достигали лечебного эффекта в 57%. Те же, у которых анемии не было, получали 79%-ный эффект. Относительный риск смерти у онкологических больных при анемии увеличивается до 70%.

Причины анемии при раке могут быть различными: нарушение всасывания железа и его обмена, незначительная, но хроническая кровопотеря, нарушение всасывания меди, кобальта и витаминов, участвующих в кроветворении; угнетающее воздействие злокачественной опухоли на красный костный мозг, уменьшение содержания эритроцитов в крови онкологических больных и сокращение продолжительности их жизни, уменьшение концентрации гемоглобина в крови в результате нарушения его синтеза или ускорения распада, а так же использование эритроцитов крови в качестве питательного субстрата для опухоли [7].

В случае нормальной концентрации гемоглобина в крови, онкобольные страдают от недостатка кислорода из-за того, что способность гемоглобина связывать кислород и отдавать его тканям нарушается. Это является результатом изменения структуры гемоглобина при злокачественных новообразованиях.

У онкологических больных скрытый или явный дефицит железа обнаруживается постоянно, особенно, он выражен при метастазировании опухоли, причем тем в большей степени, чем дальше от основного очага метастазы локализуются.

Это можно объяснить тем, что у больных со злокачественными опухолями:

1 – затруднено всасывание железа, особенно если кислотность желудочного сока низкая;

2 – нарушен транспорт железа кровью и доставка его тканям, например, трансферрин меньше насыщен железом, особенно при раке молочной железы;

3 – затруднено выведение железа из мест депонирования (печень и селезенка погибших от рака людей зачастую перегружены железом;

4 – железо поглощается опухолевыми клетками тем значительнее, чем больше масса самой опухоли, и чем более она злокачественна, так как тканевое дыхание – основной потребитель железа в клетке, в раковых клетках происходит слабее, а также потому, что злокачественные клетки с помощью трансферрина маскируются от иммунной системы.

Раковые клетки накапливают ферритин (белок, депонирующий железо), причем иногда в таких количествах, что он может

играть роль маркера. По его содержанию, например, можно отличать злокачественное поражение молочной железы от доброкачественного. Обнаруживаются и другие изменения, например, конформация белков иммунной системы, которые также можно использовать в качестве маркеров раннего развития онкозаболевания [3, 4].

Железодефицитная анемия предрасполагает к развитию рака, поэтому мы рассматривали методы лечения и помощь пациентам, столкнувшихся с данной проблемой.

Препараты на основе эритропоэтина, а также гемотрансфузия дают положительные результаты при лечении анемии, однако невозможность использовать эти методы постоянно существенно ограничивает их применение. К примеру, эритропоэтин можно использовать только один раз за весь цикл химиотерапии.

Если недостаток железа вызывает железодефицитную анемию, то его избыток – отравление организма, накапливается в печени и поджелудочной железе [5].

Свободное железо, не связанное с гемоглобином, ускоряет окислительные процессы, которые очень неблагоприятны для здоровья. Избыток свободного железа усугубляет повреждения, наносимые свободными радикалами. Исследование, проведенное на восьми тысячах человек, показало, что, чем выше содержание железа в крови, тем больше риск рака, в особенности мочевого пузыря и пишевода. Также было показало, что после климакса у людей с высоким уровнем железа в крови, подверженность предраковым полипам в толстой кишке в пять раз выше, чем у тех, у которых уровень железа ниже. Другое исследование опровергло гипотезу о том, что железо, поступая в организм, повреждает структуру ДНК [8], что указывает на необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Для избежания избытка железа в организме, необходимо употреблять такие пищевые продукты и напитки, как чай, пшеничная каша, бобы и др., которые тормозят поглощение организмом железа и ограничивают его способность стимулировать реакции свободно-радикального окисления. Кроме того, клетчатка обладает антиканцерогенным действием.

Таким образом, правильная диета в сочетании с приемом органических соединений железа в пределах суточной потребности, может помочь в профилактике онкологических заболеваний.

Список литературы

1. Долгов В., Морозова В., Марцишевская Р. и др. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей. – М.: Лабинформ, Центр, 1995.-С. 224

2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М. Изд. «МЕДпресс-информ», 2004.- С. 920

3. Князева О.А. Конформационные изменения С3 компонента комплемента при инкубации плазмы крови больных раком молочной железы и «группы онкологического риска // Вятский медицинский вестник. – 2007. – №4. – С. 54-56.

4. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. – 284 с.

5. Саптарова Л.М., Камилов Ф.Х., Князева О.А., Когина Э.Н. Накопление тяжелых металлов в печени крыс в процессе хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой // Вестник Башкирского университета. -2017. – Т. 22, №1. -С. 90-91.

6. А.М. Гарина, Р.Ю. Насырова. Рак молочной железы ЭФ. Онкология, гематология и радиология. Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011 №2. -С. 28-31

7. «О чем говорит гемоглобин. Формула крови» (A.A. Nikolchenko)2011.-С.1-96

8. Thomas L ed. Clinical Laboratory Diagnostics. 1st ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998.

УДК 577.151.62:616-006

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ГЛЮКОНАТА МАРГАНЦА КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ

Овсюк Д.Н., Уразаева С.И., Чумак В.А., Князева О.А.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Марганец является жизненно важным микроэлементом, так называемым биометаллом, который может изменять степень окисления с Mn^{+2} на Mn^{+3}, выступать кофактором антиоксидантных ферментов, способен катализировать работу пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы и аргиназы. В крови марганец транспортируется в виде свободных ионов или в комплексе с -глобуллином и активно захватывается в печени, также возможна транспортировка с трансферрином в другие органы и ткани. Проникновение ионов марганца в гепатоциты осуществляется различными белками-транспортерами: транспортер DMT-1, транспортеры цинка (ZIP8, ZIP14), дикарбоксилатный транспортер, трансферриновые рецепторы (TfR); а также через кальциевые каналы. Ионы марганца могут оказывать цитотоксическое, генотоксическое действие. Получены данные о стимулирующем действии глюконата Mn(II) на показатели гуморального и клеточного звеньев иммунной системы белых мышей. Результаты экспериментального исследования на иммунодефицитных мышах свидетельствуют о подавлении глюконатом марганца процессов перекисного окисления липидов и стимулирующем действии на глутатионпероксидазу – ключевой антиоксидантный фермент, что может явиться пусковым механизмом торможения процесса опухолевого роста клеток.

Ключевые слова: мыши, иммунодефицит, глюконат марганца, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты, противоопухолевое действие.

MANGANESE GLUCONATE ANTIOXIDANT PROPERTIES AS SUPPOSITIOUS MECHANIZM OF ANTITUMOR ACTIVITY

Ovsyuk D.N., Urazaeva S.I., Chumak V.A., Knyazeva O.A.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Manganese is a vital microelement and so-called biometal, which can change the degree of oxidation from Mn^{+2} to Mn^{+3}, acts as a cofactor of antioxidant enzymes, it can catalyze the work of pyruvate carboxylase, phosphoenolpyruvate carboxylase and arginase. In the blood, manganese is transported as free ions or in combination with -globulin and is actively captured in the liver, transport with transferrin to other organs and tissues is also possible. Penetration of manganese ions into hepatocytes is carried out by various transport proteins: DMT-1 transporter, zinc transporters (ZIP8, ZIP14), dicarboxylate transporter, transferrin receptors (TfR); as well as through calcium channels. Manganese ions can have a cytotoxic, genotoxic effect. Data on the stimulating effect of Mn (II) gluconate on the indices of the humoral and cellular links of the immune system of white mice are obtained. The results of the experimental study on immunodeficient mice testify to the suppression of lipid peroxidation by gluconate of manganese and the stimulating effect on glutathione peroxidase, a key antioxidant enzyme, which may be a trigger mechanism for inhibition of tumor cell growth.

Keywords: mice, immunodeficiency, manganese gluconate, LP, antioxidant enzymes, antitumor activity.

Актуальность

Марганец является важным микроэлементом, который может обладать как отрицательными (обладает свойствами цитотоксичности и генотоксичности), так и положительными эффектами. Из-за способности изменять степень окисления с Mn+2 на Mn+3, марганец может выступать кофактором определенных антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (MnСОД), пируваткарбоксилазы, различных трансфераз, гидролаз и киназ. Данные ферменты играют важную роль в метаболизме макронутриентов, а также в работе эндокринной, пищеварительной и репродуктивной систем организма [6]. Оксид и сульфат марганца – основные неорганические формы, присутствующие в пище. Другие формы Mn, включающие карбонат, цитрат, глюконат, гидроксипролинат марганца, используются как биологически активные добавки. Химическая форма (Mn органический и неорганический), степень окисления (Mn^{+2} и Mn^{+3}) – факторы, влияющие на биодоступность марганца. Исследования на коровах установили, что биодоступность органического марганца выше неорганического (в сыворотке крови максимальная концентрация марганца, после приема органической формы была выше в 1,4 раза, чем после аналогичного приема неорганической соли марганца) [9]. При больших концентрациях в крови, марганец обладает токсическими свойствами: обнаруживается дисфункция митохондриального дыхания, генерация ак-

тивных форм кислорода (АФК), нарушения дофаминэргической, глутаматэргической и ГАМК-эргической систем организма. Получены данные о стимулирующем действии глюконата Mn(II) на показатели гуморального и клеточного звеньев иммунной системы белых мышей [2]. В то же время получены результаты на мышах, свидетельствующие об антиканцерогенном действии этого соединения [1].

Цель исследования: оценить процесс всасывания ионов марганца и влияния его соединения с глюконовой кислотой на проантиоксидантную систему, как возможный механизм противоопухолевого действия.

Материалы и методы

Исследовательская работа проводилась на кафедре биологической химии БГМУ. Эксперимент проводился на 50-ти 2,5-месячных лабораторных мышах массой 25-30 г, которым однократно внутрибрюшинно вводился циклофосфан (50 мг/кг). Влияние синтезированного глюконата Mn (ИОХ УНЦ РАН) изучалось в сравнении с двумя группами: введение иммуностимулирующего препарата «Ликопид» (0,17 мг/кг) и глюконата Ca^{+2} (50 мг/кг). Контролем, относительно которого оценивали результаты, служила группа иммунодефицитных мышей «без лечения», им вводилась дистиллированная вода. Эта группа сравнивалась с группой «контроль-интактные». Пероральное введение всех препаратов начиналось через 24 часа после инъекции циклофосфана и далее ежедневно в течение 14 дней. Глюконат марганца вводился в дозе 1/10 $LD_{50/.}$ На 15-е сутки животные умерщвлялись методом цервикальной дислокации, и в гомогенате печени определялась активность ключевых антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионтрансферазы (ГТ). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивалась по содержанию малонового диальдегида (МДА). Статистическая обработка результатов проводилась с применением программы «Microsoft Excel». Статистически значимыми принимали значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всасывание марганца начинается в проксимальном отделе тонкой кишки, здесь он абсорбируется энтероцитами в форме Mn^{+3} путем связывания с белком трансферрином [8]. Всасывание марганца возможно только в ионной форме, различия в абсорбционной способности глюконата и гидроксипролината марганца обусловлены разницей скорости высвобождения иона Mn^{+2} из комплекса под действием ферментов желудочно-кишечного тракта [12]. Происходит эндоцитоз образовавшегося комплекса Mn^{+3}-трансферрин, после чего трансферриновый рецептор (TfR) способствует образованию эндосомы и проникновению комплекса внутрь клетки. Внутри эндосомы Mn^{+3} под действием фермента ферроредуктазы переходит в Mn^{+2}. Ионы Mn^{+3} являются реакционноспособными, провоцируют образование АФК, вызывают оксидативный стресс, поэтому трехвалентный марганец практически не обнаруживается в цитоплазме клеток [11]. Транспортер бивалентных металлов-1 (DMT-1) является основным переносчиком марганца (80%), он входит в состав образовавшейся эндосомы и выводит ионы Mn^{+2} в цитозоль [7]. В цитоплазме энтероцитов ионы марганца практически не используются, а их высокая концентрация вызывает экспрессию генов, кодирующих синтез экспортеров марганца: АТФазы-13A2, SLC30A10, ферропортина и секреторной Ca^{2+}-АТФазы-1. В клетках двенадцатиперстной кишки наибольшую активность проявляет ферропортин. При высоких концентрациях марганца повышается активность АТФазы-13A2: улавливается избыток Mn^{+2}, который связывается в комплекс Mn^{+2}-DMT-1 и выводится из клетки по типу экзоцитоза (защитный механизм) [7, 10, 13].

В крови марганец транспортируется в виде свободных ионов или в комплексе с β_1-глобуллином и активно захватывается в печени, также возможна транспортировка с трансферрином в другие органы и ткани [5]. Проникновение ионов марганца в гепатоцит осуществляется различными белками-транспортерами: транспортер DMT-1, транспортеры цинка (ZIP8, ZIP14), дикарбоксилатный транспортер, трансферриновые рецепторы (TfR); а также через кальциевые каналы [4]. Марганец у человека входит в состав фермента митохондриальной СОД, необходимого для защиты митохондрии от действия супероксид аниона. Марганец способен катализировать работу ферментов пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы и аргиназы [11]. Марганец обладает стимулирующим действием на синтез антител (IgG) [1].

При исследовании гомогената печени мышей в трех экспериментальных группах показано, что при иммунодефиците происходит резкое повышение ПОЛ – в 5,4 раза

и снижение активности антиоксидантных ферментов: СОД – в 5,3, каталазы – в 1,6, ГПО – в 11,2, ГТ – в 1,7 раз. После введения глюконата марганца эта картина улучшалась: происходило снижение уровня МДА в 1,5 раз и повышение ключевого антиоксидантного фермента ГПО – в 4,4 раза.

Заключение

Таким образом, марганец в зависимости от формы (органические комплексы, неорганические соли) и способа введения, может оказывать как положительное, так и цитотоксическое, генотоксическое действие. При повышении его концентрации в клетке происходит экспрессия генов, кодирующих синтез экспортеров марганца: АТФазы-13А2, SLC30A10, ферропортина и секреторной Ca^{2+}-АТФазы-1.

Результаты экспериментального исследования свидетельствуют о подавлении глюконатом марганца процессов перекисного окисления липидов и стимулирующем действии на глутатионпероксидазу – ключевой антиоксидантный фермент, что может явиться пусковым механизмом торможения процесса опухолевого роста клеток.

Список литературы

1. Князева О.А., Усачев С.А., Уразаева С.И. Роль соединений глюконовой кислоты с 3d-металлами в коррекции индуцированного иммунодефицита у мышей // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 4. – с. 88-93.

2. Князева О.А., Конкина И.Г., Усачев С.А. К вопросу о биохимических механизмах противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов. В книге: Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM. 2016. С. 171

3. M. Baker, C. Simpson, L. Sheppard, B. Stover, L. Sheppard, H. Checkoway, B. Racette, N. Seixas, Blood Manganese as an ExposureBiomarker: State of the Evidence, J. Occup.Environ. Hyg. 11 (2014) 210-217.

4. P. Chen, S. Chakraborty, S. Mukhopadhyay, Manganese homeostasis in the nervous system, Journal of Neurochemistry, 134 (2015) 601-310.

5. C. Davis, L. Zech, J. Greger, Manganese metabolism in rats: an improved methodology for assessing gut endogenous losses. Proc Soc Exp Biol Med. 202 (1993) 103-8.

6. J. Freeland-Graves, T. Mousa, N. Sanjeevi, Nutritional Requirements for Manganese. In L. Cosat MA. Issues in Toxicology: Manganese in Health and Disease, Cambridge: The Royal Society of Chemistry, London. (2015) 34-75.

7. S. Gruenheid, F. Canonne-Hergaux, S. Gauthier, D. Hackam, S. Grinstein, P.Gros, The Iron Transport Protein NRAMP2 is an Integral Membrane Glycoprotein that Colocalizes with Transferrin in Recycling Endosomes, J. Exp. Med. 189 (1999) 831-41.

8. T. Gunter, K. Gunter, J. Malecki, R. Gelein, W. Valentine, M. Aschner, D. Yule, Manganese Transport via the Transferrin Mechanism, Neurotoxicol. 34 (2013) 118-140.

9. J. Hall, H. Winger, P. Hole, R. Samford, Investigation of the Bioavailability of Manganese from Organic vs. Inorganic Supplements, Proceed. Western Section Am. Soc. Anim. Sci. 58 (2007) 358-63.

10. D. Leyva, P. Chen, C. Zogzas, SLC30A10 is a cell surface-localized manganese efflux transporter, and parkinsonism-causin mutations block its intracellular trafficking and efflux activity, Neuroscience, 34 (2014) 14079-14095.

11. K. Tuschl, P. Mills, P. T. Clayton, Manganese and the brain, Int. Rev. Neurobiol., 110 (2013) 277-312.

12. E. Yenice, C. Mizrak, Effects of Organic and Inorganic Forms of Manganese, Zinc, Copper, and Chromium on Bioavailability of These Minerals and Calcium in Late-Phase Laying Hens, Biological trace element research,167 (2015) 300-307.

13. Z. Yin, H. Jiang, E. Lee, M. Ni, K. Erikson, D. Milatovic, A. Bowman, M. Aschner, Ferroportin is a Manganese-Responsive Protein that Decreases Manganese Cytotoxicity and Accumulation, J. Neurochem. 112 (2010) 1190-8.

УДК 616.155.392

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Петрова С.А., Газдалиева Л.М

Научный руководитель: Князева О.А.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: bx-bgmu@mail.ru

Основное внимание в работе акцентируется на изучении ХЛЛ. Несмотря на прогресс в лечении и диагностики данного заболевания, хронический лимфолейкоз остается неизлечимым, поэтому так важно вовремя диагностировать ХЛЛ и осуществлять терапию, чтобы избежать серьезных осложнений и продлить жизнь. В данной статье проведен анализ диагностики хронического лимфолейкоза, а также ее аспекты. В работе рассмотрены вопросы изменения биохимических показателей при данном заболевании. Главная роль принадлежит исследованию общего анализа крови и пунктата костного мозга. Показано, при каких характерных признаках возможна постановка такого диагноза, как хронический лимфолейкоз. Проанализирована стадийность хронического лимфолейкоза и характерные состояния для каждой из стадий данного заболевания. Выявлены маркеры, при обнаружении которых можно судить о появлении хронического лимфолейкоза.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, лимфоцитоз, лейкоцитоз.

BIOCHEMICAL ASPECTS OF DIAGNOSIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Petrova S.A., Gazdalieva L.M.

Research supervisor: Knyazeva O. A.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: bx-bgmu@mail.ru

The main attention is focused on the study of CLL. Despite the progress in the treatment and diagnosis of this disease, chronic lymphocytic leukemia remains incurable, so it is important to diagnose CLL in time and carry out therapy to avoid serious complications and prolong life. This article analyzes the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia, as well as its aspects. The paper deals with the changes of biochemical parameters in this disease. The main role belongs to the study of the General analysis of blood and bone marrow punctate. It is shown, in which the characteristic signs of a possible formulation of such a diagnosis, such as chronic lymphocytic leukemia. The stages of chronic lymphocytic leukemia and characteristic conditions for each stage of the disease were analyzed. The markers were found, in the detection of which can be judged on the appearance of chronic lymphocytic leukemia.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, lymphocytosis, leukocytosis.

Актуальность темы

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным среди заболеваний кроветворной системы человека. В Европе и Северной Америке ХЛЛ очень распространенный вид лейкоза. На долю ХЛЛ приходится примерно тридцать процентов от всех видов лейкозов. Ежегодная заболеваемость составляет три случая на сто тысяч человек, увеличиваясь для лиц старше шестидесяти пяти лет до двадцати, а старше семидесяти – до пятидесяти случаев на сто тысяч человек. Больные ХЛЛ – это люди обычно старшей возрастной группы, которые имеют множество сопутствующих заболеваний с различной степенью недостаточности функции систем органов, которые затрудняют лечение основного заболевания [6]. Однако, в последние годы наметилась тенденция к увеличению больных молодого возраста. Чаще всего ХЛЛ можно встретить у мужчин, соотношение больных мужского и женского пола составляет два к одному. Осложнения инфекционной природы чаще всего являются главной причиной, приводящей к смерти больных с этим заболеванием [2]. Смертность от инфекций составляет от тридцати до пятидесяти процентов от всех случаев со смертельным исходом. Несмотря на прогресс в лечении и диагностики данного заболевания, ХЛЛ остается неизлечимым, поэтому так важно вовремя диагностировать ХЛЛ и осуществлять терапию, чтобы избежать серьезных осложнений и продлить жизнь.

Хронический лимфолейкоз, или хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – злокачественное клональное лимфопролиферативное заболевание, которое характеризуется накоплением атипичных CD5/CD23-положительных В-лимфоцитов в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке. В проявлении ХЛЛ важную роль играют наследственность и нарушения иммунологической реактивности. Клетка-предшественница лимфопоэза является источником опухоли. Чаще всего суб-

стратом опухоли являются В-лимфоциты, но бывают и Т-лимфоциты. Свойственен абсолютный лимфоцитоз в периферической крови (по данным гемограммы) и костном мозге (по данным миелограммы)[7]. На ранних стадиях лимфоцитоз может являться единственным проявлением заболевания. Больные могут жаловаться на так называемые «конституциональные симптомы» – хроническую усталость, сниженную работоспособность, повышенную потливость, спонтанную потерю веса. Свойственно генерализованное увеличение лимфатических узлов – внутригрудных и внутрибрюшных. Обнаруживается при ультразвуковом или рентгенологическом исследовании, периферические лимфоузлы доступны для прощупывания. Достигают больших размеров, образовывают мягкие или плотноватые конгломераты. Сдавление внутренних органов обычно не наблюдается. На поздних стадиях ХЛЛ может наблюдаться увеличение печени и селезенки. Данная патология может проявляться чувством тяжести либо дискомфорта в области левого подреберья, феноменом раннего насыщения пищей. За счет того, что увеличивается количество опухолевых клеток в костном мозге и вытесняется нормальный гемопоэз, на поздних стадиях наблюдается анемия, снижение тромбоцитов, иногда встречается пониженный уровень нейтрофильных гранулоцитов. Поэтому больные могут жаловаться на общую слабость, головокружения, точечные кровоизлияния, экхимозы и спонтанную кровоточивость. Анемия и тромбоцитопения также могут иметь аутоиммунного происхождения. Для заболевания свойственно выраженное подавление иммунитета, которое затрагивает в большей степени гуморальный иммунитет (гипогаммаглобулинемия). Поэтому имеется предрасположенность к инфекциям, например, рецидивирующим простудным заболеваниям.

Интересным клиническим проявлением заболевания может быть гиперреактивность на укусы насекомых [1]. В развитии хронического лимфолейкоза выделяют три стадии:

1.Начальная – умеренное увеличение лимфоузлов, умеренная спленомегалия, характерные изменения периферической крови и костного мозга (лимфоидная пролиферация).

2.Развернутая (выраженные клинико-гематологические проявления): увеличение лимфатических узлов и селезенки, типичные изменения периферической крови и костного мозга, иммунные нарушения.

3. Терминальная – слабость организма, истощение, невосприимчивость к проводимому лечению, развитие тяжелых осложнений, достаточно выраженная анемия, существенное увеличение лимфатических узлов и спленомегалия(увеличение селезенки).

Кроме данной стадийности заболевания выделяют такие клинические варианты ХЛЛ как: доброкачественная и прогрессирующая формы болезни. При доброкачественной форме можно увидеть несущественное увеличение количества лимфоцитов в крови, очаговый (не диффузный) рост лимфоидной ткани в костном мозге, незначительное увеличение количества пролимфоцитов. При прогрессирующей форме количество лимфоцитов в крови достаточно увеличено, в костном мозге имеется диффузная лимфоидная пролиферация[2].

Диагностика хронического лимфолейкоза

Главная роль принадлежит исследованию общего анализа крови и пунктата костного мозга. Первым лабораторным признаком ХЛЛ может являться лейкоцитоз с относительным и абсолютным лимфоцитозом. Морфологически лимфоциты не отличаются от нормальных. Пролимфоцитов обычно не более двух процентов.

Имеется редкий вариант хронического лимфолейкоза, где пролимфоцитов больше десяти процентов, но меньше 55% (при количестве пролимфоцитов больше 55% диагностируется пролимфоцитарный лейкоз). Течение данного варианта заболевания намного агрессивнее и приближается к пролимфоцитарному лейкозу [3]

Можно увидеть тени Боткина-Гумпрехта – это разрушенные ядра лейкемически измененных лимфоцитов (Во время приготовления мазка лимфоциты больного хроническим лимфолейкозом могут раздавливаться и повреждаться, что обуславливает появление «теней Боткина-Гумпрехта»). При прогрессировании нарастает лейкоцитоз и лимфоцитоз, анемия и тромбоцитопения. Анемия и тромбоцитопения могут иметь аутоиммунный характер, это подтверждается обнаружением антител и положительной реакцией на глюкокортикостероиды [5]

Диагностическое значение имеют обнаружение более тридцати процентов лимфоцитов в миелограмме (если аспират не разведен периферической кровью) и лимфоидная инфильтрация костного мозга по данным трепанобиопсии. Характер инфильтра-

ции костного мозга имеет прогностическое значение: нодулярное и интерстициальное поражение более благоприятно, чем диффузное.

При хроническом течении лимфолейкоза отсутствуют патогномоничные изменения биохимических показателей. Однако, может часто наблюдаться увеличение содержания мочевой кислоты (при лейкоцитозе), количества общей ЛДГ, которая отражает объем опухолевой массы и является неблагоприятным прогностическим показателем, а также гипогаммаглобулинемия, коррелирующая с частотой инфекционных осложнений.

Первым маркером, который имеет корреляцию с мутационным статусом, стал CD38+. Пороговый уровень экспрессии CD38+ на лимфоцитах в периферической крови при ХЛЛ составляет тридцать процентов. Выявлена прямая зависимость между отсутствием мутаций IgVH-генов и экспрессией тирозинкиназы ZAP-70, липопротеинлипазы (LPL) и металлопротеазы (ADAM29). Кроме вышеуказанных факторов, имеется не менее десятка других прогностических факторов, к которым можно отнести, например, мутацию гена BCL6, экспрессию гена BCL2, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), β2-микроглобулин в сыворотке крови, экспрессию цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

У больных можно увидеть снижение иммуноглобулинов G, M и A. В первую очередь для диагностики и дифференциального диагноза имеет определение иммунофенотипа. Характерный иммунофенотип при В-клеточном хроническом лимфолейкозе: CD5+, CD19+, CD20+, CD22± , CD79a+, CD23+, CD43+, CDllct, CD10-, циклин D1-. В большинстве случаев негативны FMC7 и CD79b.

При проведении иммунофенотипирования рекомендуется оценивать экспрессию CD38, ZAP-70 и CD52. Экспрессия CD38 и/или ZAP-70 коррелирует с обнаружением «u-CLL» и является плохим прогностическим показателем. Маркер CD52 – «мишень» для лечения моноклональным анти-CD52 антителом (Campath-1) [3].

Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования при хроническом лимфолейкозе. При рутинном цитогенетическом исследовании изменения кариотипа человека обнаруживаются более чем у половины больных ХЛЛ, при FISH-анализе – у 80%. К наиболее распространенным аномалиям относятся трисомия хромосомы 12 (20% случаев), делеция хромосом llq (20%), 13q и 14q (50%), 6q21 (5%) или 17p13 (локус p53 – 10% случаев). При изменениях кариотипа, особенно множественных, прогнозом является осложнение состояния пациента.

Диагноз В-клеточного хронического лимфолейкоза правомочен при наличии таких признаков как:

1) абсолютный лимфоцитоз периферической крови более 10 * 10^9/л;

2) при световой микроскопии лимфоциты имеют нормальную морфологию (меньше 10% атипичных лимфоцитов);

3) характерный иммунофенотип;

4) лимфоцитарная инфильтрация костного мозга (более 30% лимфоцитов при исследовании миелограммы, лимфоидная метаплазия костного мозга в трепанобиоптате)[4].

Дифференциальный диагноз проводится с заболеваниями, сопровождающимися увеличением лимфатических узлов и лимфоцитозом. К ним относятся другие лимфопролиферативные заболевания (неходжкинские лимфомы, волосатоклеточный лейкоз), вирусные (краснуха, корь, цитомегаловирус, ВИЧ-инфекция, герпес, инфекционный мононуклеоз) и такие бактериальные инфекции как токсоплазмоз, туберкулез.

Клиническая картина при реактивных и опухолевых лимфаденопатиях и лимфоцитозах не имеет главного значения для диагностики, но следует учитывать ряд некоторых гематологических показателей (во всех случаях отсутствуют тени Гумпрехта, при вирусных инфекциях возможно появление небольшого количества плазматических клеток, для неходжкинских лимфом и волосатоклеточного лейкоза свойственен полиморфизм лимфоцитов и другой иммунофенотип) [3].

Проведение дифференциальной диагностики и постановка окончательного диагноза хронического лимфолейкоза основаны на результатах гистологического исследования лимфатического узла и трепанобиосии костного мозга, анализа миелограммы, иммунофенотипа лимфоцитов, данных серологических и культуральных обследований (для исключения инфекционных заболеваний).

Инструментальная диагностика направлена обчно на выявление изменений в селезенке и печени. Для этого обычно применяется ультразвуковое исследование [5].

Вывод

Анализ возможностей терапии и диагностики на протяжении времени показывает, что хронический лимфолейкоз из неизлечимого заболевания превратился в заболева-

ние, которое очень часто при своевременном обнаружении можно успешно лечить, продлевая жизнь и благополучие больных, поддерживая качество жизни пациента. Ранняя диагностика заболевания имеет большое значение в этом вопросе. Большое значение для диагностики и дифференциального диагноза имеет определение иммунофенотипа.

Постановка данного диагноза может быть осуществлена при обнаружении: 1) абсолютный лимфоцитоз периферической крови более 10 • 10^9/л; 2) при световой микроскопии лимфоциты имеют нормальную морфологию (меньше 10% атипичных лимфоцитов); 3) характерный иммунофенотип;

Характерный иммунофенотип при В-клеточном хронический лимфолейкоз: CD5+, CD19+, CD20+, CD22± , CD79a+, CD23+, CD43+, CDllct, CD10-, циклин D1-. Обычно негативны FMC7 и CD79b. При проведении иммунофенотипирования рекомендуется оценивать экспрессию CD38, ZAP-70 и CD52.

4) лимфоцитарная инфильтрация костного мозга (более тридцати процентов лимфоцитов при исследовании миелограммы, лимфоидная метаплазия костного мозга в трепанобиоптате).

Список литературы

1. Бахтина В.И., Демко И.В., Кравченко С.К., Протопопова Е.Б. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3.;

2. Воробьев, А.И. Опухоли лимфатической системы / А.И. Воробьев, А.М. Кременецкая, Д.В. Харазишвили // Гематология и трансфузиология. 2000. – Т. 45, № 3

3. Доронин, В.А. Современные аспекты патогенеза и диагностики хронического лимфолейкоза (обзор литературы) / В.А. Доронин // Клин. лаб. диагностика. 2003. – № 4

4. Кузнецова, Е.С. Ковригина, Ю.Н. Токарев // Гематология и трансфузиология. 1996

5. Самойлова, Р.С. Иммунофенотипирование в диагностике хронических лимфопролиферативных заболеваний / Р.С. Самойлова, Т.И. Булычева //Клин, лаб; диагностика. 2003. – №11

6. Чиссов В.И., 1999; Окороков А.Н., 2001; Bloomfield C.D. et al., 1993; Rozman C. et al., 1995

7. https://studopedia.su/12_92323_hronicheskiy-limfoleykoz.html

УДК 615.277.3

МЕХАНИЗМЫ АНТИКАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ИОНОВ МЕДИ

Сабирова Г.И., Закирова Э.Р., Князева О.А.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: sabivaguz@mail.ru

Ионы меди необходимы для функционирования многих Cu-зависимых ферментов, составляющих антиоксидантную систему защиты организма. Полученные в работе результаты свидетельствуют о корригирующем действии глюконата меди (II) на продукцию цитокинов у мышей линии BALB/c с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14. Снижение содержания провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6 свидетельствует о его противовоспалительных свойствах, а повышение уровня TNF-α и IFN-γ – о противоопухолевом и иммуномодулирующем действии. Предполагаемый механизм действия глюконата меди (II) – индукция ядерного фактора каппа-B, которая регулируется с помощью цитокинов IL-1β, IL-6, TNF-α и IFN-γ. Дальнейшее углубленное исследование биохимических механизмов его действия может быть перспективным для использования в качестве антиканцерогенного препарата в противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: глюконат меди (II), линейные мыши BALB/c, миелома Sp 2/0 Ag14, цитокины, антиканцерогенное действие.

MECHANISMS OF ANTICARCINOGENIC ACTION OF COPPER IONS

Sabirova G.I., Zakirova E.R., Knyazeva O.A.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: sabivaguz@mail.ru

The copper ions necessary for the functioning of many Cu-dependent enzymes that constitute the antioxidant protection system of the body. The obtained results indicate a corrective effect of the gluconate of copper (II) on cytokine production in mice of line BALB/c-grafted with myeloma Sp 2/0 Ag14. The decrease in the content of proinflammatory cytokines IL-1β and IL-6 indicates its anti-inflammatory properties, and the increase in TNF-α and IFN-γ on antitumor and immunomodulatory action. The presumed mechanism of action of the gluconate of copper (II) – induction of nuclear factor Kappa-B, which is regulated by cytokines IL-1β, IL-6, TNF-α and IFN-γ. Further in-depth study of biochemical mechanisms of its action may be promising for use as anticancer drug in anticancer therapy.

Keywords: copper gluconate (II), linear mice BALB/c, myeloma Sp 2/0 Ag14, cytokines, anti-carcinogenic action.

Медь (Cu) является одним из важнейших микроэлементов как для людей, так и для животных. В организме человека она существует в двух формах: Cu(I) и Cu(II). Ее способность легко захватывать и переносить электроны объясняет важность и необходимость в окислительных процессах и в удалении свободных радикалов из организма. Ионы меди необходимы для функционирования многих Cu-зависимых ферментов, таких как лизилоксидаза, цитохром С оксидаза, тирозиназа, дофаминовая β-гидроксилаза, α-амидирующая монооксигеназа пептидилглицина, моноаминоксидаза, церулоплазмин, супероксиддисмутаза и других ферментов, представляющих антиоксидантную систему защиты организма.

В опытах in vitro было обнаружено, что добавление глюконата меди в питательные среды повышает содержание Cu^{2+} в раковых клетках по сравнению с окружающей нормальной тканью [9]. Показано, что ионы меди в сочетании с дисульфирамом (ингибитором фермента ацетальдегиддегидрогеназы), действуют как ингибиторы протеасом [7], индуцируют окислительный стресс, уменьшают активность NFƙB (Nuclear factor kappa Binding) и повышают чувствительность раковых клеток к химиотерапевтическим агентам [9]. Ядерный фактор каппа-B – это универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов апоптоза, иммунного ответа и клеточного цикла, состоит из 5 различных белков (NF-kB1 (p50), NF-kB2 (p52), RelA (p65), RelB и C-Rel) и активируется цитокинами: иммуностимулирующим интерлейкином-1β (Il-1β) и фактором некроза опухоли (TNFα) – провоспалительным многофункциональным цитокином, стимулирующим продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-гамма, активирующим лейкоциты, а также Т- и В-клеточными митогенами, двуцепочечной ДНК, ЛПС и др. Это ключевой регулятор для многочисленных генов, белков-мишеней адгезии и белков острой фазы, которые участвуют в процессах роста, апоптоза, воспалительного и иммунного ответа. При этом нарушение регуляции NF-ƙB способно вызвать воспаление, различные аутоиммунные заболевания, развитие вирусных инфекций, рака.

Показано, что ионы ряда металлов, из которых Cu^{2+} является наиболее активным, могут усиливать противоопухолевую активность дисульфирама [8,10,11,12,13,15].

Лабораторные исследования на животных доказали, что ионы меди обладают антиоксидантными свойствами [9] и могут иметь некоторые противоопухолевые эффекты [6], однако роль меди в канцерогенезе еще не ясна и требует новых исследований.

Цель исследования: оценить уровень цитокинов IL-1β, IL-6, IFN-γ и TNF-α в сыворотке крови мышей с привитой миеломой после двухнедельного перорального введения глюконата меди.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на 2,5-3-х месячных линейных мышах BALB/c (46 особей массой 22-25 г). За сутки до начала эксперимента животным внутрибрюшинно инъецировали суспензию клеток миеломы штамма Sp 2/0 Ag14 ($0,5\times10^6$ кл/мышь). Затем мышам опытной группы ежедневно, в течение двух недель вводили перорально глюконат меди Cu(II) в дозе 1/10 LD_{50} [2,3]. На 15-е сутки у животных забирали кровь из хвостовой вены и отделяли путем центрифугирования сыворотку, в которой методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-наборов (АО «ВЕКТОР-БЕСТ») определяли уровень цитокинов: Il-1β, Il-6, IFN-γ, α-TNF. Результаты статистически обрабатывали с помощью программы STATISTICA 8.0. Для оценки различий между группами использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, преимущество которого состоит в том, что он позволяет выявлять различия между малыми выборками. Метод определяет, достаточно ли мала зона перекрещивающихся значений между ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же во второй выборке. При этом, чем меньше значение критерия Манна-Уитни, тем больше вероятность, что различия между значениями параметра в выборках достоверны.

Результаты и обсуждение

Нарушение баланса в системе цитокинов рассматривается как важный механизм развития многих патологических процессов. При злокачественном росте с цитокинами взаимодействуют две системы: «неоплазма–цитокины» и «иммунная система–цитокины» [1]. При этом опухолевые клетки могут продуцировать цитокины и экспрессировать соответствующие рецепторы. В опухолевом процессе большую роль играют IL-1β и TNFα. Продуцировать TNFα способны многие опухолевые клетки. При росте опухоли уровень содержания TNFα в крови может повышаться как за счет его продукции опухолевыми клетками, так и в результате усиленного выделения макрофагами [5]. Известно, что провоспалительный цитокин Il-6 активно подавляет апоптоз опухолевых клеток и одновременно стимулирует процессы ангиогенеза; его увеличение в тканях опухоли и крови рассматривается как прогностически неблагоприятный признак [4]. Интерфероны (IFN-γ) представляют одну из самых быстро реагирующих систем иммунологической защиты, точный механизм их противоопухолевого действия не известен [14].

Результаты определения уровня цитокинов представлены в таблице (см. табл.).

Влияние глюконата меди на уровень цитокинов в сыворотке крови линейных мышей BALB/c с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14

Цитокины	Мыши		
	1 группа	2 группа	3 группа
	«Контроль-интактные», пкг/мл	«Контроль-миелома», пкг/мл	«Миелома + CuGl», пкг/мл
Il-1β	0,1 ± 0,02	0,9 ± 0,0*3	0,3 ± 0,02**
Il-6	0,4 ± 0,05	1,25 ± 0,15*	0,6 ± 0,05**
IFN-γ	5,0 ± 0,4	7,5 ± 0,6*	11,7 ± 1,2**
α-TNF	25 ± 2,3	17,9 ±1,6*	36,5 ± 4,5**

Примечание: * – отличия между группами 1 и 3 достоверны, $p < 0,05$; ** – отличия между группами 2 и 3 достоверны, $p < 0,05$.

При сравнении полученных результатов выявлено, что у мышей с привитой миеломой уровень цитокинов в сыворотке крови значимо изменялся по сравнению с интактными животными: IL-1β, IL-6 и IFN-γ повышался в 9,0, 3,1 и 1,5 раза соответственно, а уровень TNF-α снижался примерно в 1,4 раза. Двухнедельное пероральное введение глюконата меди оказывало существенное влияние на данные показатели. Так, по сравнению с группой «контроль-миелома», уровень IL-1β снижался в 3 раза, IL-6 – в 2,1 раз, а IFN-γ и TNF-α, напротив, повышался в 1,6 и 2 раза соответственно.

Следует отметить, что содержание провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6, значительно снизившееся у мышей с привитой миеломой под влиянием терапии с использованием глюконата меди (II), может указывать на его противовоспалительное действие. В то же время повышение уровня TNF-α и IFN-γ – на иммуномодулирующие и противоопухолевые свойства.

Заключение и выводы

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о корригирующем действии глюконата меди (II) на продукцию цитокинов у мышей линии BALB/c с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14. Снижение содержания провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6 указывает на его противовоспалительные свойства, а повышение уровня TNF-α и IFN-γ – на противоопухолевое и иммуномодулирующее действие.

Предполагаемый механизм действия глюконата меди (II) – индукция ядерного фактора каппа-B, которая регулируется с помощью цитокинов IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ.

Использование глюконата меди (II) может быть перспективным в противоопухолевой терапии.

Список литературы

1. Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Генинг Т.П. и др. Динамика изменений уровня цитокинов (TNFα, IFNγ, IL-1β) и их роль в развитии полимодальных локальных и дистантных эффектов при прогрессирующих формах рака яичника // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12. №4. – С.43-49.

2. Князева О.А., Усачев С.А., Уразаева С.И. Роль соединений глюконовой кислоты с 3d-металлами в коррекции индуцированного иммунодефицита у мышей // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 4. – с. 88-93.

3. Князева О.А., Конкина И.Г., Усачев С.А. К вопросу о биохимических механизмах противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов. В книге: Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM. 2016. С. 171.

4. Кузякина Л.В., Снарская Е.С., Дорофеев А.Е. и др. Особенности цитокинового спектра крови у больных с базалиомами кожи: патогенетические и клинические аспекты // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5. №3. – С.21-26.

5. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNFα и патология // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. №3. – С.4-10.

6. Araya M, Olivares M, Pizarro F, Mйndez Ma, Gonzбlez M, Uauy R(2005). Supplementing copper at the upper level of the adult dietary recommended intake induces detectable but transient changes in healthy adults. J Nutr. 135:2367-2371.

7. Chen D, Cui Q.C, Yang H, Dou Q.P(2006). Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity. Cancer Res 66: 10425-33.

8. Diez M, Arroyo M, Cerdan FJ,(1989). Serum and tissue trace metal levels in lung cancer. Oncology. 46:230–234. [PubMed]

9. Georgewill Udeme Owunari, Siminialayi Iyeopu Minakiri. (2014). Disulfiram and Copper Gluconate in Cancer Chemotherapy; a Review of the Literature. Cancer Research Journal. Vol. 2, No. 5, 2014, pp. 88-92. doi: 10.11648/j.crj.20140205.12

10. Habib FK, Dembinski TC, Stitch SR.(1980). The zinc and copper content of blood leucocytes and plasma from patients with benign and malignant prostates. Clin Chim Acta.104:329–335. [PubMed]

11. Huang YL, Sheu JY, Lin TH (1999). Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. Clin Biochem. 32:131–136. [PubMed]

12. Nayak SB, Bhat VR, Upadhyay D,(2003). Copper and ceruloplasmin status in serum of prostate and colon cancer patients. Indian J Physiol Pharmacol. 47:108–110. [PubMed]

13. Rizk SL, Sky-Peck HH (1984). Comparison between concentrations of trace elements in normal and neoplastic human breast tissue. Cancer Res. 44:5390–5394. [PubMed]

14. Trinchierri G. Function and clinical use of interleukin-12 // Curr. Opin. Hematol. – 1997. – Vol. 4. №1. – P.59-66.

15. Turecky L, Kalina P, Uhlikova E,(1984). Serum ceruloplasmin and copper levels in patients with primary brain tumors. Klin Wochenschr. 62:187–189. [PubMed].

УДК 571.27:616-006.03

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Самохвалова В.Р.

Научный руководитель: Князева О.А.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: valya-s-98@mail.ru

Моноклональные антитела (Мка) могут распознавать эпитопы, присутствующие на поверхности клеток, отражающие самые ранние биохимические изменения, предшествующие неопластическому процессу, что является перспективным для диагностики онкологических заболеваний. Мка получают с помощью гибридомной технологии путем слияния спленоцитов иммунизированной мыши с клетками мышиной миеломы. Для диагностики и терапии онкологических заболеваний используют химерные антитела, в которых собственный Fc-фрагмент заменен на Fc-фрагмент человеческого антитела, что существенно снижает их иммуногенность в организме человека. Существует метод получения Мка без гибридом, при котором связывают антитело и кодирующий его ген, используя фаг-дисплейные библиотеки, содержащие более 10 миллиардов фрагментов антител с уникальной специфичностью. Потребность в большом количестве Мка привела к значительным объемам производства и улучшению подходов их разработки.

Ключевые слова: рак, моноклональные антитела, молекулярная диагностика, иммуноглобулины, фаговый дисплей.

MODERN VIEW ON THE DIAGNOSIS OF CANCER WITH THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES

Samokhvalova V.R.

Research supervisor: Knyazeva O.A.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: valya-s-98@mail.ru

Monoclonal antibodies (MABs) recognize epitopes present on the cell surface, reflecting the earliest biochemical changes preceding neoplastic process, which is promising for the diagnosis of cancer. Ma are obtained via post-fusional technology by fusing splenocytes from immunized mice with murine myeloma cells. For diagnosis and therapy of cancer using chimeric antibodies, which own the Fc-fragment is replaced by the Fc-fragment of human antibody, which significantly reduces their immunogenicity in the human body. There is a method of obtaining Ma without a hybrid, which bind the antibody and its encoding gene using a phage-display library containing more than 10 billion fragments of antibodies with unique specificity. The need for a large number of Ua led to significant production volumes and improved approaches of their development.

Keywords: cancer, monoclonal antibodies, molecular diagnostics, immunoglobulins, phage display.

Рак становится второй ведущей причиной смерти в мире. Эффективная стратегия для ранней диагностики заболевания является ключевым фактором для снижения смертности и заболеваемости. Разработка эффективных моноклональных антител (Мка) – основа для обнаружения антигенов и небольших молекул, высвобождающихся из раковых клеток, которые способствуют повышению современной диагностики рака в медицине [1,2].

Несмотря на то, что технология Мка все еще находится на стадии разработки, последние достижения в области подготовки рекомбинантных методов антигена и инженерии антител резко расширили применение этой технологии в диагностике рака. По сравнению с другими методами, анализы, основанные на Мка могут обеспечивать пространственное, временное, точное и количественное измерение для диагностики заболевания [3]. Изучение онкологической иммунологии обеспечило диагностические и терапевтические приборы с помощью сывороточных аутоантител, биомаркеров и экзогенных моноклональных антител [2,3].

К сожалению, иммунная система не всегда способна распознать или уничтожить опухоль. Клетки новообразований к тому же имеют целый список способов маскировки. Применение Мка делает раковые клетки видимыми для иммунных клеток, которые убивают переродившиеся клетки. Иногда использование Мка может предотвратить появление онкологического заболевания, заранее научив организм бороться с определенным типом рака [4].

Мка секретируются иммунными клетками, происходящими от единственной антителообразующей клетки, поэтому они направлены только против определенного эпитопа

иммуногенного вещества, так называемой «антигенной детерминанты». Для получения Мка (рис.1) спленоциты иммунизированной мыши гибридизируют с клетками миеломы. При таком слиянии возникают гибридные клетки, так называемые гибридомы.

Рис.1

Культивируют полученные гибридомы в питательной среде, затем отбирают клоны, дающие положительный ответ к заданному антигену (рис.2).

Рис.2

Отобранные клоны нарабатывают in vitro и in vivo. Часть клеток замораживают в жидком азоте и так хранят, пока они не потребуются, а часть используют для терапевтических и диагностических целей (рис.3).

Рис.3

Мышиные антитела плохо подходят для использования в клинической практике, так как они вызывают иммунный ответ в организме, поэтому используют химерные Мка мыши, в которых собственный Fc-фрагмент заменен на Fc-фрагмент человеческого антитела, что существенно снижает их иммуногенность в организме человека [4].

Следующие данные подтверждают, что сигнал от антимышиных IgG обусловлен антителами в опухоли, а не наличием иммунных клеток в ткани (рис.4, 5)

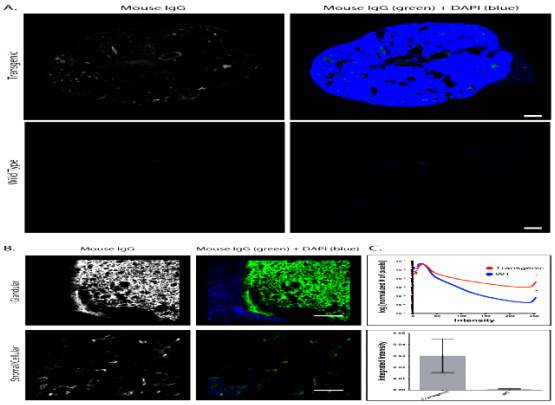


Рис.4. Рак молочной железы мыши

Показано, что флуоресцентная маркировка мышиного IgG в неопластической молочной ткани статистически выше, чем в молочной ткани здоровой мыши [5].

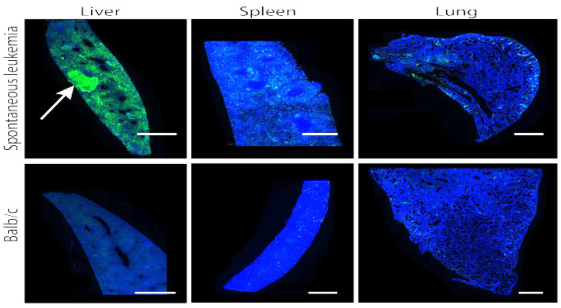


Рис.5. Рак печени, селезенки, легких

Показано, что в тканях этих органов, обработанных антимышиным IgG, больше антител в опухолевой ткани, чем в тканях здоровой мыши.

Чтобы создавать антитела без использования гибридом, нужно связать между собой антитело и кодирующий его ген, выбрав из фаг-дисплейной библиотеки антитело, специфичное к данной молекуле, затем клонировать его ген в бактерии и получать нужное количество антител. Винтер и соавторы встроили в геном бактериофага нуклеотидную последовательность Fab-фрагмента антитела, объединив его с частью гена по-

верхностного белка. Это позволило экспрессировать на поверхности каждой вирусной частицы несколько копий гибридного белка, сохраняющего специфичность к своему антигену и проводить селекцию нужного антитела из библиотеки [7]. Современные библиотеки содержат более 10 миллиардов фрагментов антител с уникальной специфичностью. Пример успешного применения фаг-дисплейных библиотек – создание Мка, специфичных к различным конформациям белка убиквитина. В клетке встречаются полимеры убиквитина, связанные через боковые цепи разных остатков лизина (рис.6). С их помощью исследователям удалось проследить за быстрыми изменениями модификаций адаптерных белков в сигнальном каскаде, инициированном рецептором фактора некроза опухолей на поверхности клетки. Lys48-связанные полимеры «помечают» белки, предназначенные для деградации в протеасомах, а Lys63-связанные цепи играют важную роль во многих клеточных процессах, например, способствуют образованию сигнальных платформ рецепторов, включая рецептор фактора некроза опухолей [8].

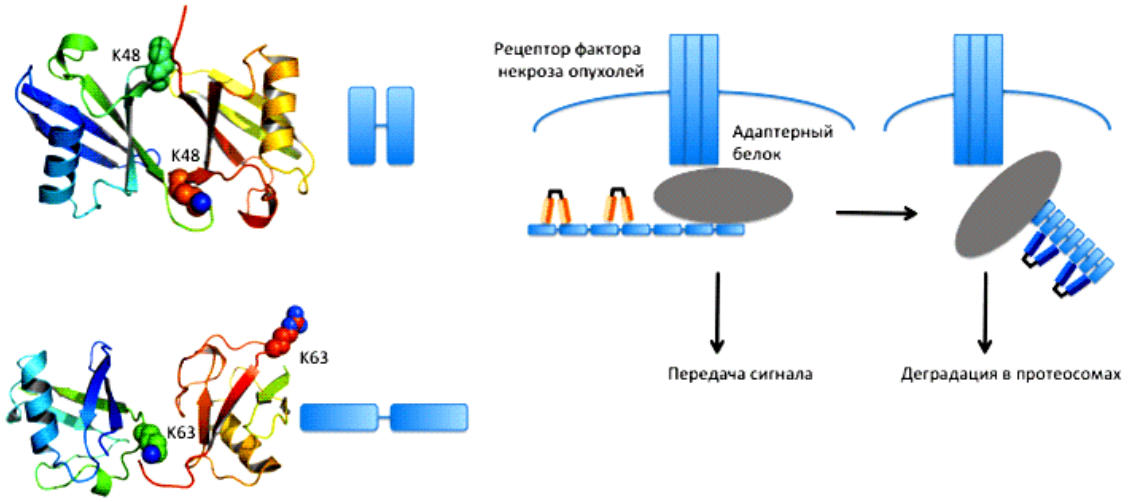


Рис.6. Роль К63 и К48-связанных полимеров убиквитина в передаче сигнала от рецептора фактора некроза опухолей

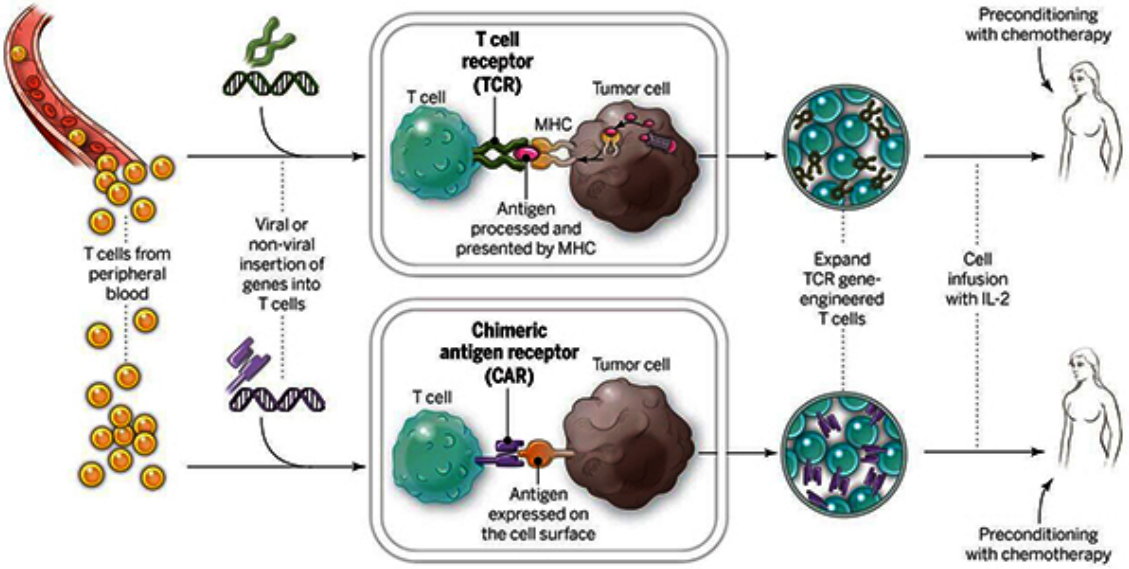


Рис.7. CAR Т-клеток и TCR Т-клетки предназначены для получения специальных рецепторов на их поверхности. Затем они нарабатываются в лаборатории и возвращаются пациенту

Недавно появился новый подход, так называемый адаптивный перенос клеток (ACT), использующий иммунные клетки пациентов для лечения рака (рис. 7) [9].

Существует потребность в разработке эффективных методов лечения, совмещающих использование Мка со стандартной химиотерапией. Все лейкозные клетки экспрессируют несколько поверхностных антигенов, поддающихся терапии, включая CD20, CD22 и CD19. Мка избирательно взаимодействуют с поверхностными антигенами и минимизируют токсичность . При добавлении к первой химиотерапии ритуксимаба, антитела, направленного против CD20, эффективность лечения больных лейкемией значительно возрастает [10].

В настоящее время потребность в большом количестве Мка привела к значительным объемам их производства, а также к улучшению подходов их разработки [11].

Таким образом, моноклональные антитела могут распознавать эпитопы, присутствующие на поверхности клеток, отражающие самые ранние биохимические изменения, предшествующие неопластическому процессу, что является перспективным для диагностики онкологических заболеваний.

Список литературы

1. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. – 284 с.

2. Zhang X, Soori G., Dobleman T. The application of monoclonal antibodies in cancer diagnosis // Expert Review of Molecular Diagnostics. – 2014. – V. 14. – P. 97-106.

3. Bhutani D, Vaishampayan UN: Monoclonal antibodies in oncology therapeutics: present and future indications. Expert Opin Biol Ther. 2013, 13: P.269-282.

4. Jarboe J, Gupta A, Saif W: Therapeutic human monoclonal antibodies against cancer. Methods Mol Biol. 2014, 1060: 61-77. 10.1007/978-1-62703-586-6_4.

5. Published online: May 2013 Nanooncology: The future of cancer diagnosis and therapy

6. Avnesh S. Thakor MD, PhD, Sanjiv S. Gambhir MD, PhD 2013

7. Even-Desrumeaux K, Fourquet P, Secq V, et al. Single-domain antibodies: a versatile and rich source of binders for breast cancer diagnostic approaches, Mol Biosyst , 2012, vol. 8 (pg. 2385-94)

8. Adler MJ, Dimitrov DS. Therapeutic antibodies against cancer, Hematol Oncol Clin North Am , 2012, vol. 26 (pg. 447-81)

9. CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers, 2017.

10. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia.Blood.-2015.P- 125(26):4010-4016.

11. BCC Research Biologic therapeutic drugs: technologies and global markets. Wellesley: BCC Research, LLC-2013 Jan. P-142.

УДК [618.19+618.14]:616-006

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ГРУППЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА – ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Саптаров Ю.Н. Когина Э.Н., Яхина Л.В., Саптарова Л.М.

Научный руководитель: Князева О.А.

ФБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, e-mail: rectorat@bashgmu.ru.

На протяжении нескольких лет наблюдались женщины, составляющие группу риска по раку молочной железы и шейки матки: с диагнозом лейкоплакия (n=10), дисплазия и неоплазия (n=12), а также больные раком молочной железы (n=14) и шейки матки (n=12). Исследование сывороток крови больных на выявление вируса папилломы человека в сравнении со здоровыми донорами (n=12).проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Показано, что количество выявленных случаев папилломавирусной инфекции (ВПЧ) типа 16 и 18 в группе онкологического риска составили 57%, 42% (больные с диагнозом лейкоплакия) и 71%, 42% (больные с диагнозом дисплазия и неоплазия), соответственно. При раке шейки матки показатели увеличивались на 18% и 4% (ВПЧ 16), 20% (ВПЧ 18), при раке молочной железы – на 18% и 4% (ВПЧ 16) и 33% (ВПЧ 18). Выявление вируса папилломы типов 16 и 18 можно использовать в качестве биологических маркеров ранних стадий заболеваний раком молочной железы и шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; типы ВПЧ 16, 18; рак молочной железы; рак шейки матки

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH CANCER RISK – POSSIBLE CAUSE OF CERVICAL CANCER AND BREAST CANCER

Saptarov Yu.N. Kogina E.N., Yakhina L.V, Saptarova L.M.

FBOU VO BGMU Minzdrava Rossii, Ufa, -email: rectorat@bashgmu.ru

For several years, women were at risk for breast and cervical cancer: diagnosed with leukoplakia (n = 10), dysplasia and neoplasia (n = 12), as well as patients with breast cancer (n = 14) and cervical cancer (n = 12). The study of blood serum of patients for detection of human papillomavirus in comparison with healthy donors (n = 12) was performed with the help of polymerase chain reaction (PCR). It was shown that the number of detected cases of HPV type 16 and 18 in the cancer risk group was 57%, 42% (patients with leukoplakia diagnosis) and 71%, 42% (patients with dysplasia and neoplasia), respectively. Cervical cancer rates increased by 18% and 4% (HPV 16), 20% (HPV 18), breast cancer by 18% and 4% (HPV 16) and 33% (HPV 18). The detection of the papilloma virus types 16 and 18 can be used as biological markers of early stages of breast and cervical cancer.

Keywords: human papillomavirus; HPV types 16, 18; breast cancer; cervical cancer

Вирус папилломы человека (ВПЧ) принадлежит к роду вирусов папиллом семейства Papoviridae. На сегодняшний день известно уже более 500 типов ВПЧ. Вирус инфицирует только пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя, а создание и формирование вирусных частиц происходит в верхних слоях эпителия. ВПЧ имеют видоспецифические, некоторые типоспецифические антигены, и они не культивируются в клеточных системах. Практически все люди в какой-то мере за свою жизнь сталкиваются с ВПЧ: бородавки на лице, теле, руках и ступнях.

Основным путем заражения является половой. Возможно заражение ВПЧ новорожденных – при родах, что является причиной возникновения ларингеального папилломатоза у детей и аногенитальных бородавок у младенцев. Так же заражение может быть бытовым путем. Возможно самозаражение при бритье, эпиляции. Вирус папилломы человека способен существовать некоторое время в общественных местах (бани, бассейны, спортзалы) и проникать в организм человека через ссадины и царапины на коже.

Вирусы папиллом, попав в организм, инфицируют эпителии базального слоя, в основном поражая переход многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий. Репликация и развитие вируса продолжаются по иере созревания эпитеальных клеток и продвижения их к поверхности эпителиального пласта [9].

В зараженной клетке вирус существует в двух формах – эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой и интросомальной – интегрированной (вирус встраивается в геном клетки), которую определяют как злокачественную форму. При интергрированной форме происходит индукция мутаций, приводящая

к селекции клона клеток с мутантной ДНК, содержащей ДНК вируса. Под воздействием пока невыясненных факторов происходит размножение клона мутантных клеток, что клинически проявляется ростом опухоли. Например, при попадании вируса в организм с ослабленным иммунитетом под его действием происходит процесс деления и роста инфицированных клеток, который может привести к развитию онкологического заболевания.

Для ВПЧ инфекции характерно скрытое (латентное) течение. Инкубационный период колеблется от 1 месяца до нескольких лет. В зависимости от иммунного состояния в большинстве случаев происходит самоизлечение и человек может одновременно заражаться несколькими типами папилломавирусов. Различают три основные группы ВПЧ: неонкогенные (типы 1,2,3,4,7,10 и др.), онкогенные низкого риска (5,6,7,8,11,12,14,15 и др.) и онкогенные высокого риска (16,18,31,33 и др).

Учитывая, что онкологические заболевания молочной железы и рака шейки матки у женщин по статистике стоит на втором месте, часто наблюдаются у молодых женщин, была поставлена **цель**: исследовать сыворотку крови на вирус папилломы человека типов 16 и 18 при раке молочной железы и шейки матки и у женщин, составляющую группу онкологического риска по этим заболеваниям.

Материал и методы

Наиболее распространенными и чувствительными из молекулярных методов являются полимеразная цепная реакция (ПЦР) (polimeraze chaih reaction- PCR) и метод захвата гибридов(Hybrid Capture –HC). Эти методы позволяют выявить латентные, субклинические и клинические формы папилломавирусной инфекции. В ряде случаев при развитии дисплазии и рака вирус элиминирует из клеток или встраивается в геном и становится недоступным для молекулярных методов диагностики [9]. Применяются так же цитологические и гистологические методы исследования. Наблюдаются цитологические признаки папилломавирусной инфекции-койлоцитарная атипия.

На протяжении нескольких лет наблюдались женщины, составляющие группу риска по раку молочной железы и шейки матки: с диагнозом лейкоплакия (n=10), дисплазия и неоплазия (n=12), а также больные раком молочной железы (n=14) и шейки матки (n=12). Исследование сывороток крови больных на выявление вируса папилломы человека типов 16 и 18 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве сравнения исследовалась сыворотка здоровых доноров (n=12).

Результаты

При исследовании сыворотки крови пациенток, составляющих группу риска по раку молочной железы и шейки матки с диагнозом лейкоплакия, дисплазия, неоплазия, а также больных с раком шейки матки и молочной железы с помощью ПЦР, у них был выявлен папилломавирус типа 16 и 18. Полученные результаты представлены в таблице (таб. 1). Показано, что количество выявленных случаев папилломавирусной инфекции (ВПЧ) типа 16 и 18 в группе онкологического риска составили 57%, 42% (больные с диагнозом лейкоплакия) и 71%, 42% (больные с диагнозом дисплазия и неоплазия), соответственно.

При раке шейки матки по сравнению с группами онкологического риска, количество выявленного ВПЧ 18 увеличивалось на 33%, раке молочной железы – на 20%.

Выявленные случаи папилломавирусной инфекции (ВПЧ) у больных групп онкологического риска, раком шейки матки и молочной железы

Типы ВПЧ	Здоровые доноры (n =12) %	Больные с диагнозом лейкоплакия (n =10) %	Больные с диагнозом дисплазия, неоплазия (n =12) %	Больные раком шейки матки (n =12) %	Больные раком молочной железы (n =14) %
ВПЧ 16	0	57	71	75	75
ВПЧ 18	0	42	42	62	75

Количество ВПЧ 16 становилось больше на 18% по сравнению с больными лейкоплакией и на 4% – дисплазией и неоплазией. При цитологических исследованиях у 81% больных были обнаружены цитологические признаки папилломавирусной инфекции (ВПЧ)- присутствие койлоцитарной атипии.

Таким образом, выявление вируса папилломы типов 16 и 18 можно использовать в качестве биологических маркеров ранних стадий заболеваний раком молочной железы и шейки матки.

Список литературы

1. Князева О.А. Конформационные изменения С3 компонента комплемента при инкубации плазмы крови больных раком молочной железы и «группы онкологического риска // Вятский медицинский вестник. 2007. №4. С. 54-56.

2. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. С. 284.

3. Князева О.А., Уразаева С.И., Саптарова Л.М., Газдалиева Л.М Иммуномодулирующее действие глюконата цинка. Научный взгляд в будущее. – 2017 . Т. 6, С. 24-26

4. Коротяев А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология, СПб: СпецЛит, 2002. С.45-57

5. Левин Д. В. Лечение инфекции ВПЧ: настоящее и будущее (обзор зарубежной литературы). // Инфекции, передаваемые половым путем, 2004, №4. С.106-112.

6. Иващенко М.Д., Серебряков М.Ю., Тищенко М.С. «Препараты аллоферона в лечении папилломавирусных инфекций».

7. Мальцева Л. И., Фаррахова Л. Н., Кучеров В. А.,Стовбун С. В., Сафронов Д. Ю. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия. Российский вестник акушера-гинеколога 2012. № 2. С. 78-80.

8. Сакаева Д.Д., Князева О.А. Изменения С3 компонента комплемента под влиянием полихимиотерапии у больных раком молочной железы // Иммунология. 2002. Т. 23, № 3. С. 172-174.

9. Baseman J.G. and Koutsky L.A. 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal of Clinical Virology, 32(1): 16-24.

10. Шабалова И.П., Касонян К.Г. Цитологическая диагностика заболеваний шейки матки

11. de Villiers E.M., Fauquet C, Broker TR, Bernard HU., and zur Hausen H. 2004. Classification of papillomaviruses. Virology, 324(1): 17-27. Есть английское резюме.

12. Wu R. Sun S., Steinberg B.M. 2003. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium. Molecular Medicine, 9(3/4), 77-84.

УДК [618.19+618.14+618.11]:616-006

ОНКОМАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАКЕ ЯИЧНИКОВ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Хазиева А.И., Шайхлисламова А.Б., Газдалиева Л.М.
Научный руководитель: Князева О.А.
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: white-9797@mail.ru

Онкомаркеры – это соединения (белковой, пептидной, гормональной, ферментативной структуры) синтезируемые раковыми клетками, или клетками нормальных тканей как ответная реакция на развитие рака. Они обнаруживаются в крови или моче больных раком и некоторыми другими заболеваниями, концентрация в сыворотке зависит от развития злокачественного процесса. Существуют три вида злокачественных опухолей яичников: герминогенные, стромальные и эпителиальные. Онкомаркеры, используемые для диагностики рака яичников: CA125, остеопонтин, РЭА, растворимые пептиды семейства мезотелина (SMRP), секреторный белок эпидидимиса человека 4 (HE4), ингибин B, калликреины, продукты гена MUC1, тканевой полипептидный антиген (TPA), PAI-1, ХГЧ(β-ХГЧ), АФП. Плоскоклеточный рак шейки матки встречается в 90% случаях от всех злокачественных заболеваний шейки матки. Для выявления рецидивов и оценки эффективности лечения используется антиген плоскоклеточного рака (SCCA), цитокертины и РЭА. SCCA чувствителен на 80% для 3 и 4 стадиях, и менее чем на 50% – для 1 и 2. Для диагностики рака молочной железы используются онкомаркеры uPA, PAI-1, CA15-3. Необходимо изучение и определение новых онкомаркеров.

Ключевые слова: онкомаркеры, рак молочной железы(рмж), рак яичников(ря), рак шейки матки(ршм), онкологические заболевания.

ONCOMARKERS FOR BREAST CANCER, OVARIAN CANCER AND CERVICAL CANCER

Khazieva A.I., Shaikhlislamova A.B., Gazdalieva L.M.
Scientific adviser: Knyazeva O.A.
Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: white-9797@mail.ru

Tumor markers are compounds (protein, peptide, hormone, enzyme structure) synthesized by cancer cells or by cells in normal tissues as a response to the development of cancer. They are found in the blood or urine of patients with cancer and some other diseases, the concentration in the serum depends on the development of the malignant process. There are three types of ovarian cancer: germ cell, stromal, and epithelial. Tumor markers used for diagnosis of ovarian cancer: CA125, osteopontin, CEA, soluble peptides of the family mesothelin (SMRP), a secretory protein of human epididymis 4 (HE4), inhibin B, kallikrein, the MUC1 gene products, tissue polypeptide antigen (TPA), PAI-1, HCG(β-HCG), AFP. Squamous cell cervical cancer occurs in 90% cases of all malignant diseases of the cervix. For the detection of recurrence and evaluation of treatment effectiveness used is the squamous cell carcinoma antigen (SCCA), cytokeratin and CEA. SSA sensitive 80% for stages 3 and 4, and less than 50% for 1 and 2. For the diagnosis of breast cancer are used tumor markers, uPA, PAI-1, CA15-3. It is necessary to study and identification of new tumor markers.

Keywords: oncomarkers, breast cancer, ovarian cancer, cervical cancer, oncological diseases, tumor markers.

Актуальность темы

На сегодняшней день рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний женщин (16% всех случаев рака). В России данный диагноз ставят около 55 тыс. женщин ежегодно. Рак яичников находится на третьем месте по распространению вида рака после рака шейки матки. В группе риска находятся женщины старше 50 лет. Из числа выявленных больных онкологическими заболеваниями на 1 и 2 стадии развития заболевания находятся около сорока пяти процентов женщин от общего числа, 3 стадия составляет примерно 18%, и 28% – 4 стадия.

Раковая опухоль – это злокачественное новообразование, характеризующееся бесконечным делением клеток, способных инвазироваться в прилежащие ткани и метастазироваться в отдаленные органы. Для выявления и лечения болезни на ранних стадиях используются скрининг-тесты. Данные методы исследования помогают обнаружить рак до появления каких- либо симптомов. Так же к мероприятиям, способствующим выявлению заболевания относятся маммография, PAP-мазки (рак шейки матки), определение онкомаркеров.

Онкомаркеры – это соединения (белковой, пептидной, гормональной, ферментативной структуры) синтезируемые раковыми клетками, или клетками нормальных тканей как ответная реакция на развитие рака. Они обнаруживаются в крови

или моче больных раком и некоторыми другими заболеваниями, концентрация в сыворотке зависит от развития злокачественного процесса. Большая часть известных ОМ не являются идеальными, так как при некоторых патологических процессах, например при воспалительных заболеваниях печени, поджелудочной железы и легких, наблюдается незначительное повышение уровня маркера; в некоторых случаях на ранних стадиях развития болезни его определение не происходит. Для раннего определения данного заболевания в клинике так же используются онкофетальные белки. Они находится в эмбриональных тканях человека и крови в период внутриутробного развития, а после рождения исчезают или остаются в незначительных количествах. Во время развития опухоли они начинают снова синтезироваться и поступать в кровь. Например, α-фетопротеин (α-ФП) нормальный сывороточный белок зародыша, синтезируется в печени, желточном мешке и ЖКТ и выделяется в кровь. Наиболее высокая концентрация белка наблюдается в ходе эмбриогенеза и внутриутробного развития плода. После рождения его концентрация снижается, и у взрослого человека составляет 20 нг/мл. Его повышение в крови наблюдается при развитии рака печени, поэтому его определение используют для диагностики и в дальнейшем для оценки эффективности лечения. **Карциноэмбриональный антиген (КЭА)** используется для диагностики рака прямой кишки и отслеживания состояния больного в постоперационном периоде. После полного и удачного удаления опухоли концентрация КЭА снижается. При последующем повышении данного показателя у оперированных больных указывает на рецидив болезни и высокую вероятность метастазов. **Хорионический гонадотропин** (хгч), плацентарная щелочная фосфатаза и некоторые другие плацентарные белки так же используются в качестве онкомаркеров. В норме данный гормон секретируется кровь при беременности и достигает максимальной концентрации к 12 неделе. Затем его содержание снижается и остается на очень низком уровне до и после родов. β-Хорионический гонадотропин (β-ХГТ) – плацентарный гормон состоящий из α- и β-субъединиц. При опухолях яичников концентрация гормона, а в некоторых случаях только его β-субъединицы, повышается. Так как С-концевой участок β-субъединицы ХГТ иммунореактивен, то иммуно-гистохимическое обнаружение гормона служит хорошим онкомаркером в диагностике и слежении за ходом лечения наследственных и спорадических опухолей. Измерение уровня β-ХГТ в спинномозговой жидкости помогает диагностировать метастазы в мозг и в ЦНС. [6][5]

Рак яичников (РЯ)

Существуют три вида злокачественных опухолей яичников: герминогенные, стромальные и эпителиальные. Эпителиальные, в свою очередь, делятся на серозные, муцинозные и эндометриоидные. Онкомаркеры, используемые для диагностики рака яичников: CA125, остеопонтин, РЭА, растворимые пептиды семейства мезотелина (SMRP), секреторный белок эпидидимиса человека 4 (HE4), ингибин B, калликреины, продукты гена MUC1, тканевой полипептидный антиген (TPA), PAI-1, ХГЧ(β-ХГЧ), АФП. [1][5] CA125 используется в диагностических целях при наличии новообразований в полости малого таза у женщин. У около 80% женщин с эпителиальным раком яичника уровень CA125 увеличивается до 35 ед/мл и более, но на 1 стадии увеличение его концентрации встречается реже. Чаще используется HE4, который обладает более высокой чувствительностью и специфичностью. Уровень CA125 может оставаться в пределах нормы, тогда как концентрация HE4 превышает ее у большей половины пациентов. Высокая концентрация HE4 наблюдается при серозных (> 90%), эндометриоидных и светлоклеточных опухолях, а при муцинозных и герминогенных опухолях резкого изменения не наблюдается. Комплексный анализ CA125 и HE4 маркеров значительно увеличивает значимость исследования для постановки диагноза на ранних стадиях развития доброкачественных или злокачественных образований в области таза. CA125 используется во время первичного лечения как прогностический маркер, но при постоянном повышенном уровне его показатель не учитывается. При бессимптомном течении болезни, после первичной терапии и при повышенном содержании CA125 до инвазивного вмешательства необходимо его повторное исследование в сочетании с физикальным осмотром и ректовагинальным обследованием. Снижение его уровня от первичного значения до начала химиотерапии в 2 и более раз и сохранение его в течении 28 дней говорит о положительной реакции на лечение. Увеличение является предпосылкой к рецидиву, но содержание его в пределах нормы также не исключает

наличие заболевания. Ингибин В является более характерным онкомаркером, и лучше отражает эффективность химиотерапии при гранулезоклеточной опухоли яичника. Так как в норме во время менопаузы его концентрация у женщин очень низкая, то его повышение является показателем наличия опухоли яичников. Остопонтин менее чувствителен, чем CA125, но он выявляется раньше при возникновении рецидива. Онкомаркер-TPAcyk, повышение его содержания в крови наблюдается часто при серозных и муцинозных типах рака яичника 41-82% случаев и изменяется в зависимости от стадии заболевания. Значимым фактором прогнозирования заболевания пациентов с раком яичников является уровень PAI-1 и PAI-2. Уровень PAI-1 изменяется в зависимости от стадии и является показателем плохого прогноза, тогда как показатель PAI-2 – благоприятного. Увеличение ХГЧ происходит при различных опухолях, таких как рак, определение его используется как независимый фактор прогнозирования. [5][3]

Рак шейки матки (РШМ)

Плоскоклеточный рак шейки матки встречается в 90% случаях от всех злокачественных заболеваний шейки матки. Для мониторинга хода заболевания, прогнозирования доклинического выявления рецидивов и оценки эффективности лечения используется антиген плоскоклеточного рака (SCCA), цитокертины и РЭА. SCCA чувствителен на 80% для 3 и 4 стадиях, и менее чем на 50% – для 1 и 2. Концентрация изменяется в зависимости от стадии, глубины инфильтрации, размера опухоли и т.д. Высокой чувствительностью к РШМ обладают TPS и CEA. Комплексный анализ имеет большее преимущество, особенно при диагностике опухолевого процесса на ранних стадиях. У пациентов, получающих лучевую или химиотерапию, повышение SCCA говорит о неэффективности лечения. Его высокий уровень до начала лечения обуславливает начало адъювантной терапии. В 90% случаев является показателем возможного рецидива, и опережает его клиническое проявление на 2-4 месяца. [4][2]

Рак молочной железы (РМЖ)

Основными признаками рака молочной железы являются уплотнения, ретракция сосков, изменения формы железы, ретракция и местное утолщение кожи и т. д. Первичная терапия локализованных форм рака молочной железы включает в себя операции по сохранению органов и лучевую терапию или мастэктомию. Поскольку не всем пациентам с раком молочной железы может потребоваться дополнительное лечение (у 70% пациентов без метастазов в лимфатических узлах после операции и лучевой терапии отсутствуют признаки заболевания), и не у всех пациентов наблюдается положительный эффект адъювантной терапии. Контроль после первоначального лечения включает физикальный осмотр, маммографию, рентгенограмму грудной клетки и определение онкомаркеров uPA и PAI-1 являются строгими и независимыми (не зависит от состояния гормонального рецептора) прогностическими факторами при раке молочной железы. Комплексный анализ данных маркеров является более эффективным. Пациенты, у которых не затронуты лимфатические узлы, и uPA с PAI-1 на низком уровне, не нуждаются в токсической химиотерапии и имеют низкий риск рецидива. Для контроля эффективности лечения используют CA15-3. После начала химиотерапии в течение 6-12 дней может наблюдаться временное повышение уровня онкомаркеров. Повышение так же может указывать на развитие отдаленных метастазов без соответствующих симптомов (более, чем на 30%). Необходимо проводить исследование CA15-3 у пациентов с метастатическим раком молочной железы перед каждым курсом химиотерапии. РЭА является менее чувствительным маркером, чем CA15-3. Он используется при наблюдении за пациентами на поздних стадиях болезни, особенно при низком содержании CA15-3 до начала лечения. [4]

Скрининг большинства опухолевых маркеров может быть не информативен, поскольку:

1. Низкая распространенность злокачественных новообразований у бессимптомных лиц.
2. Не значительного повышения у пациентов на ранних стадиях.
3. Диагностика рака большинство маркеров имеет низкую специфичность, прогноз маркеров коррелируют с опухолевой массой.
4. Уровень большинства маркеров не достаточен для раннего выявления рецидива, поэтому необходимо дальнейшее изучение и возможное определение новых онкомаркеров, которые бы позволяли выявить раковые заболевания на ранних стадиях развития с более точным эффектом.

Список литературы

1. ”Oxford Handbook of Oncology” Jim Cassidy Professor of Oncology, Institute of Medical Sciences, Aberdeen Donald Bissett Consultant Clinical Oncologist, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen and Roy AJ Spence OBE Consultant Surgeon, Belfast City Hospital; Honorary Professor, Queen’s University, Belfast; Honorary Professor University of Ulster -2002 – p. 73-77

2. Frederick O. Stephens, Karl Reinhard Aigner, “Basics of Oncology” second edition – 2015 – p.236-242

3. Bast, R.C., P. Ravdin, D.F. Hayes, and others. «2000 Update Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer.» Journal of Clinical Oncology – no. 6 – 2001

4. Tumor Markers – National Cancer Institute (USA) – 2011.

5. Статья об онкомаркерах на euroonco.ru

6. Биохимия: Учебник для вузов, Под ред. Е.С. Северина., 2008. – с.739-747

УДК 616-006.03

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Халикова Р.А., Шафикова М.Р., Нуркатова Н.Е.
Научный руководитель: Князева О.А.
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: halikovarenata1999@mail.ru

Онкологические заболевания являются глобальной проблемой для человечества. У нескольких десятков миллионов жителей ежегодно диагностируют рак. Именно поэтому учеными разрабатываются эффективные меры по борьбе с этим заболеванием. Одной из современных методик является иммунотерапия моноклональными антителами, которая обладает несомненной эффективностью при борьбе со злокачественными опухолями, так как действие моноклональных антител носит точечный характер, направленный против белковых молекул в опухолевых клетках. Моноклональные антитела (МАТ) – это антитела лабораторного производства, связывающиеся с конкретными антигенами, например, с рецепторами раковых клеток, и при этом отсутствующие у нормальных клеток. В настоящем обзоре представлены современные сведения о моноклональных антителах и их использовании в медицине. Освещены вопросы истории создания моноклональных антител, принципиальная схема получения моноклональных антител с метаболической селекцией гибридов, их свойства, области применения. Даны сведения об использовании моноклональных антител в реакциях, основанных на взаимодействии антигена с антителом.

Ключевые слова: моноклональные антитела, онкологичские заболевания, механизм терапевтического действия антител

MONOCLONAL ANTIBODIES IN THERAPY OF ONCOLOGICAL DISEASES

Halikova R.A., Shafikova M.R., Nurkatova N.E.
Scientific director: Knyazeva O.A.
Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: halikovarenata1999@mail.ru

Oncological diseases are a global problem for mankind. A few tens of millions of people annually diagnosed with cancer. That is why scientists are developing effective measures to combat this disease. One of the modern methods is immunotherapy by dint of monoclonal antibodies, which is very effective in the fight against malignant tumors as the action of monoclonal antibodies has point-like nature, which is directed against molecules of protein in tumor cells. Monoclonal antibodies are produced in laboratory antibodies. They bind to specific antigens, for instance, with receptors which are located cancer cell and in the same time are not present on normal cells. This review presents current information about monoclonal antibodies and their use in medicine. The questions such as the history of creation of monoclonal antibodies, the basic scheme of obtaining monoclonal antibodies with metabolic selection of hybrids, their properties, and the field of application are discussed. Information about the use of monoclonal antibodies in reactions based on the interaction of the antigen with the antibody is provided.

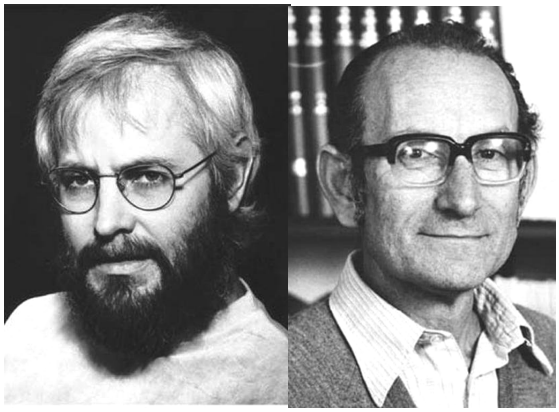
Keywords: monoclonal antibodies, oncological diseases, the mechanism of therapeutic action of antibodies

В 1970-х годах молодой немецкий иммунолог Георг Келер изучал генетическую изменчивость антител. Для исследования надо было изолировать клон антителообразующих клеток (АОК) – плазматических клеток (производных от В-лимфоцитов). Необходимо отметить, что В-лимфоциты могут жить только в организме хозяина, и в искусственной питательной среде они быстро гибнут. Их длительное культивирование вне организма невозможно. Наоборот, клетки опухоли из плазматических клеток, называющиеся плазмоцитомами или миеломами, хорошо культивируются и размножаются in vitro и их называют «бессмертными».

Георг Келер Цезарь Мильштейн

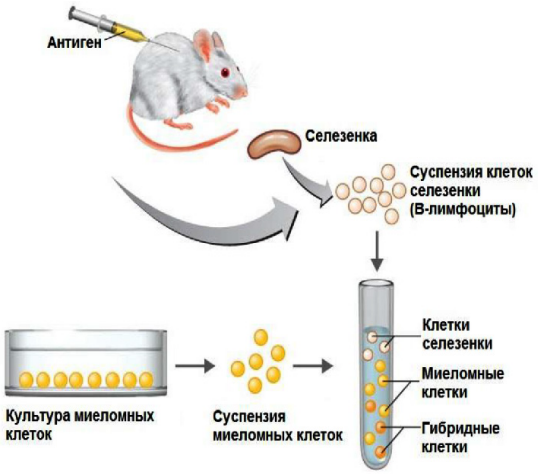
Для реализации проекта Келер поехал в Англию, в лабораторию Цезаря Мильштейна, изучавшего клоны плазмоцитом, и они вместе разработали оригинальный подход к этой проблеме: решили получить гибрид нормальной антителообразующей клеткой (АОК) и опухолевой клетки. В случае успеха такой гибрид унаследовал бы от нормальной клетки способность к синтезу антител, а от опухолевой – бессмертие и способность к неограниченному и бесконтрольному росту. Это им удалось осуществить, создав гибридомную технологию.

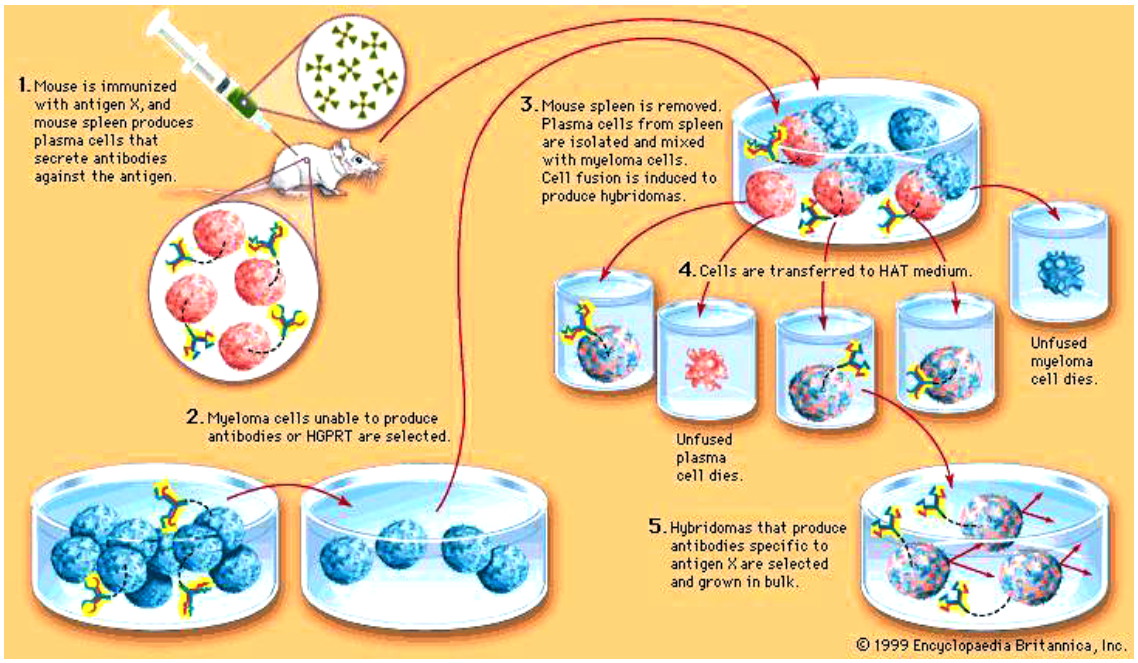
Метод гибридизации соматических клеток in vitro осуществляется путем слияния разнородных клеток. Разнородные клетки, у которых слились оболочки, образовывали гибриды, которые сохраняли способность к клеточным делениям. Таким образом, возникал истинный гибрид, потомок двух соматических клеток, или гибридома. Келер и Мильштейн получили гибридому между нормальной АОК и опухолевой, миеломной клеткой.

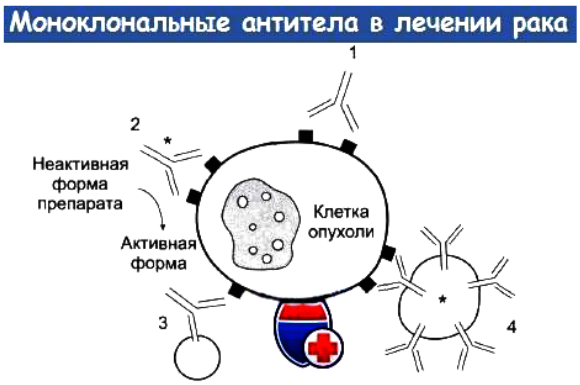


Моноклональные антитела (МАТ) – это антитела лабораторного производства, связывающиеся с конкретными антигенами, например, с рецепторами раковых клеток, и при этом отсутствующие у нормальных клеток. Для создания МАТ мышам вводят раковые клетки человека, затем клетки селезенки, продуцирующие антитела, сливают с клетками мышиной миеломы, получая гибридную клетку – гибридому, которая путем деления производит идентичные дочерние клетки или клоны – отсюда термин «моноклональные». Антитела, секретируемые различными клонами, проверяются на способность узнавать свой антиген. С помощью этих бессмертных клеток гибридом могут быть получены большие количества антител. Поскольку антитела мыши могут сами вызывать иммунный ответ у людей, в мышиных антителах часто заменяют большую часть мышиного антитела на человеческие [1,3,4].

Для получения больших объемов жидкости, содержащей моноклональные антитела, гибридомы могут быть введены внутрибрюшинно мышам реципиентам. В результате в брюшной полости вырастает солидная опухоль и накапливается асцитическая жидкость, являющаяся источником моноклональных антител. Полученные клоны можно заморозить при -70^{0}С и длительно сохранять. Их можно культивировать и накапливать антитела в культуральной среде, а можно привить мышам, где они будут расти и накапливать колоссальные количества моноклональных антител. От одной мышки можно получить антител не меньше, чем от кролика. Эти антитела не содержат посторонних антител и настолько однородны, что могут рассматриваться как чистые химические реагенты.







Таким образом, клоны-продуценты моноклональных антител (гибридомы) получают слиянием антителообразующих клеток лимфоидной ткани иммунизированного животного и клеток плазмацитомы. Полученные в результате клетки наследуют от лимфоцитов способность к секреции антител и от клеток миеломы способность к неограниченному росту in vitro [5].

В терапии опухолей используют два типа МАТ: простые (не связанные ни с какими цитотоксическими веществами) и конъюгированные – МАТ, лечебный эффект которых обусловлен присоединенными к антителу веществами (радиоактивными частицами, цитостатиками или токсинами). Механизм терапевтического действия антител можно рассмотреть на примере алемтузумаба – МАТ против антигена лимфоцитов CD52, обладающих противоопухолевым и иммуносупрессивным действием, направленного на лечение хронического лимфолейкоза и кожной Т-клеточной лимфомы. Вариабельный регион алемтузумаба соединяется с антигеном CD52 на поверхности лимфоцитов, а константный регион – с Fc-рецепторами на поверхности цитотоксических клеток, которые уничтожают мишень. Кроме того, препарат активирует систему комплемента, что приводит к образованию комплекса, разрушающего мембрану злокачественной клетки. Именно эти два механизма, а также индукция апоптоза считаются основными в действии МАТ. Характер иммунотерапии зависит от разновидности опухоли. Так, при раке легкого используется авастин – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов, нейтрализуя его [2].

Действие mAb на клетку опухоли:

1 – антитело mAb связывается с антигеном опухолевой клетки и вызывает или ее комплемент-зависимую гибель, или гибель в результате антителозависимой атаки макрофагами.

2 – с mAb связан радиоактивный изотоп, токсин или цитокин, вызывающие гибель клетки. Также с антителами может быть связан фермент, участвующий в превращении препарата в активную форму.

3 – биспецифические mAb. Один сайт связывается с опухолевой клеткой, другой – с киллерной эффекторной клеткой.

4 – антитела mAb связаны с липосомами, которые содержат химотерапевтические препараты или токсины.[6]

Разработка новых моноклональных антител и совершенствование схем терапии злокачественных опухолей с их помощью является одним из наиболее перспективных направлений в онкологии, дающих больше шансов на продление активных лет жизни онкологическим больным.

Список литературы

1. Ефетов К.А., Тэтин С.Ю., Князева О.А. Штамм гибридных культивируемых клеток животных Mus musculus L., используемый для получения моноклональных антител к IgG человека. Патент на изобретение RUS 2008350.

2. Иммунотерапия при лечении рака http://onkolib.ru/lechenie-raka/immunoterapiya/

3. Князева О.А., Ефетов К.А., Тэтин С.Ю., Троицкий Г.В. Штамм гибридных культивируемых клеток Mus musculus L.,используемый для получения преципитирующих моноклональных антител к IgG человека. Патент на изобретение RUS 2010856.

4. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. – 284 с.

5. Моноклональные антитела. Использование в диагностике заболеваний и лечебные моноклональные антитела.: Методические рекомендации для студентов лечебного, педиатрического, стоматологического и фармацевтического факультетов. / Ю.И.Будчанов. – Тверь. 2012г.- 22 с.

6. http://meduniver.com/Medical/onkologia/monoklonalnie_antitela_dlia_lechenia_raka.html MedUniver

УДК 616-006:577.1:547.96

ИЗМЕНЕНИЯ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Хамидуллина Г.Р., Хамидуллина А.Р.
Научный руководитель: Князева О.А., проф., д.б.н.
ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: elvirah1972@mail.ru

Комплемент представляет собой систему из более 20 каскадно-действующих ферментов-гидролаз, получивших обозначение от С1 до С9. Большая часть компонентов комплемента синтезируется в печени. Активация комплемента по классическому пути начинается с присоединения Clq к комплексу антиген-антитело. Альтернативный пути активации комплемента инициируется конформационной формой С3 компонента – С3(H_2O). Показано, что при хроническом лимфолейкозе, ходжкинских, неходжкинскихлимфомах и раке молочной железы снижается сила связывания между IgG и С1q, что выражается в увеличении константы диссоциации.Одной из причин данного феномена может быть посттрансляционная модификацияIgG продуктами деструкции неопластических клеток и окружающих их тканей. В процессе спонтанного гидролиза С3 компонента при инкубации сыворотки крови онкобольных (ходжкинские и неходжкинскиелимфомы, рак молочной железы) происходит изменение уровня С3(H_2O).

Ключевые слова: система комплемента, онкогематологические заболевания, С1q, С3(H_2O), IgG

THE CHANGES OF COMPLEMENT IN ONCOLOGICAL DISEASES

Khamidullina G.R., Khamidullina A.R.
Scientific adviser: Knyazeva O.A., prof., Dr. Biol. Sci.
Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: elvirah1972@mail.ru

Complement is a system consisting of more than 20 cascade-active enzymes-hydrolases, designated from C1 to C9.Most of the components of the complement synthesized in the liver. Activation of complement by the classical way begins with the accession of Clq to the complex antigen-antibody. Alternative pathway activation of complement initiates a conformational form of the C3 component C3(H2O). It is shown that in chronic lymphocytic leukemia, jackinsky, nahodkinskaya and breast cancer reduced the strength of binding between IgG and C1q, resulting in the increase of dissociation constants. One of the reasons of this phenomenon may be posttranslational modification of IgG with the products of destruction of the neoplastic cells and surrounding tissues. In the process of spontaneous hydrolysis of C3 component by incubation of the serum of cancer patients (hodgkinski and nahodkinskaya, breast cancer) there is a change in the level of C3(H2O).

Keywords: complement system, oncohematological diseases, C1q, C3(H_2O), IgG

В конце XIX столетия было установлено, что сыворотка крови содержит некий «фактор», обладающий бактерицидными свойствами. В 1896 году молодой ученый Жюль Борде, показал, что в сыворотке имеются два разных вещества, совместное действие которых приводит к лизису бактерий: термостабильный фактор и термолабильный фактор. Термостабильный фактор, как оказалось, мог действовать только против некоторых микроорганизмов, в то время как термолабильный фактор имел неспецифическую антибактериальную активность. Термолабильный фактор был назван комплементом. Термин ввел Пауль Эрлих в конце 1890-х годов. Согласно его теории, клетки, ответственные за иммунные реакции, имеют на поверхности рецепторы, что служит для распознавания антигенов. Сегодня эти рецепторы называются «антителами». Антитела связываются с определенным антигеном, также с термолабильным антибактериальным компонентом сыворотки крови. Термолабильный фактор Эрих назвал «комплементом» потому, что этот компонент крови «служит дополнением» к клеткам иммунной системы. Ученый полагал, что имеется множество комплементов, каждый из которых связывается со своим рецептором, подобно тому, как рецептор связывается со специфическим антигеном[6].

Комплемент представляет собой систему из более 20 каскадно-действующих ферментов-гидролаз, получивших обозначение от С1 до С9 (рис. 1).

Существуют три пути активации комплемента: классический, лектиновый и альтернативный (рис. 2).

1. **Классический путь** активации комплемента является основным, он **осуществляется** следующим образом:

а. Сначала **активируется фракция С1**: она собирается из трех субфракций (С1q, С1r, С1s) и превращается в фермент **С1-эстеразу** (С1qrs).

б. С1-эстераза**расщепляет фракцию С4**

в. Активная фракция C4b ковалентно связывается с поверхностью микробных клеток – здесь **присоединяет к себе фракцию C2**.

г. Фракция C2 в комплексе с фракцией C4b расщепляется C1-эстеразой с **образованием активной фракции C2b**.

д. Активные фракции C4b и C2b в один комплекс – **C4bC2b** – обладающий ферментативной активностью. Это*C3-конвертаза классического пути*.

е. C3-конвертаза **расщепляет фракцию C3**, нарабатываю большие количества активной фракции C3b.

ж. Активная фракция C3b **присоединяется к комплексу C4bC2b** и превращает его в*C5-конвертазу*(**C4bC2bC3b**).

з. C5-конвертаза **расщепляет фракцию C5**.

и. Появившаяся в результате этого активная фракция C5b**присоединяет фракцию C6**.

к. Комплекс C5bC6**присоединяет фракцию C7**.

л. Комплекс C5bC6C7 **встраивается в фосфолипидный бислой мембраны микробной клетки**.

м. К этому комплексу**присоединяется белок C8**и**белок C9**. Данный полимер формирует в мембране микробной клетки пору диаметром около 10 нм, что приводит к лизису микроба (так как на его поверхности образуется множество таких пор – «деятельность» одной единицы C3-конвертазы приводит к появлению около 1000 пор). Комплекс**C5bC6C7C8C9,**образующийся в результате активации комплемента, называется ***мемраноатакующим комплексом***(МАК).

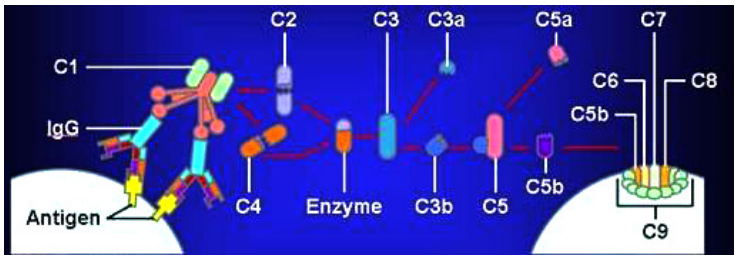


Рис.1. Схематическое изображение системы комплемента

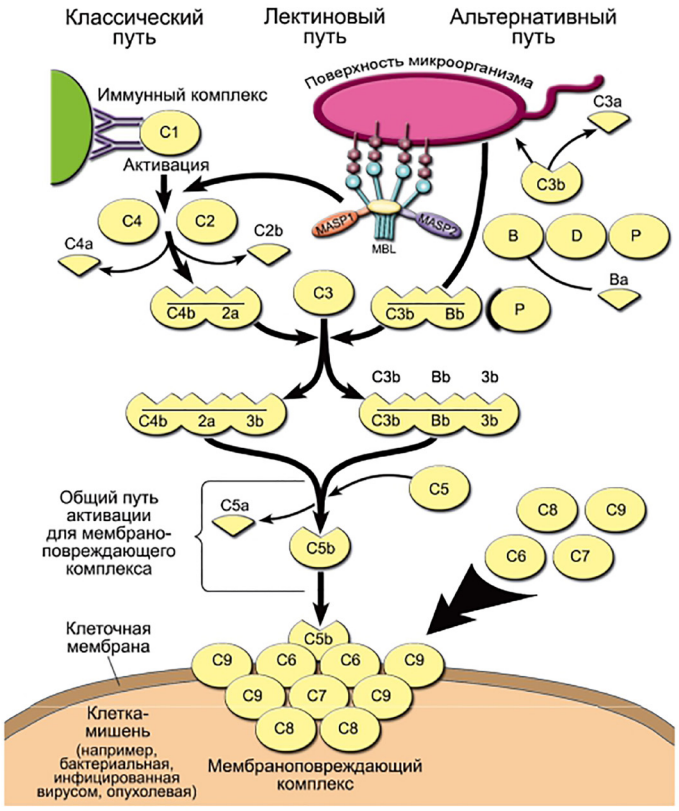


Рис 2. Мембраноатакующий комплекс

Наиболее сложное строение имеет молекула Clq (рис. 3), состоящая из 18 полипептидных цепей трех типов. Все 18 цепей своими коллагеноподобными N-концами (78 остатков аминокислот) образуют канатообразную спирально закрученную структуру, от которой расходятся в разные стороны С-концевые участки цепей (103-108 аминокислотных остатков), завершающиеся глобулярными головками. Они могут взаимодействовать с комплементсвязывающими участками Сн-доменов антител (в составе иммунного комплекса антиген-антитело, IgG или IgM), после чего начинается активация комплемента по классическому пути. Инициация может происходить и антителонезависимым образом: с C1q могут связываться и приводить к запуску классического пути реагенты клеточных стенок бактерий (липополисахариды, пептидогликаны) [5].

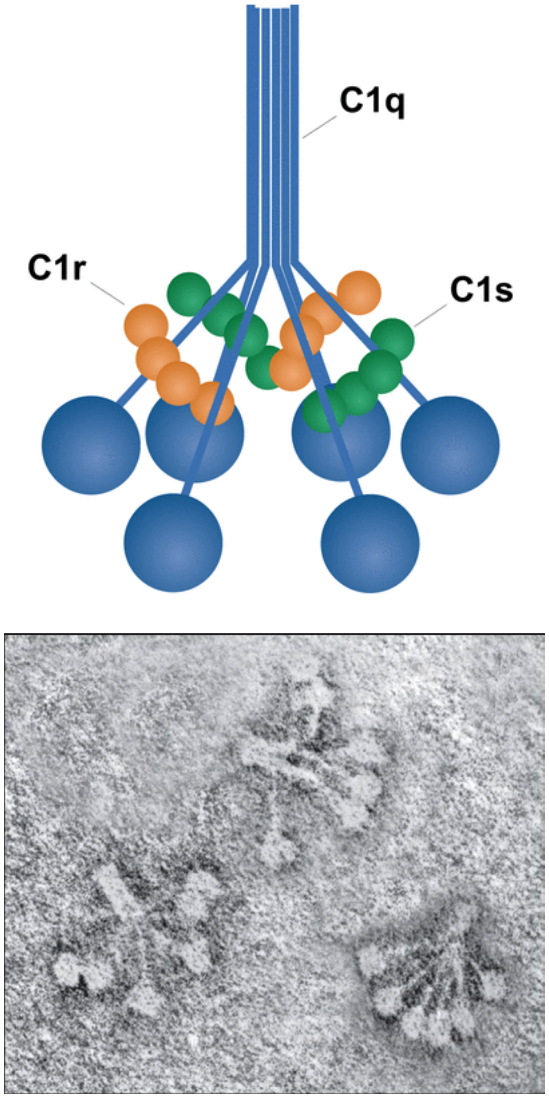


Рис. 3. Строение компонента CIq комплемента.

2. **Лектиновый путь** активации комплемента запускается комплексом нормального белка сыворотки крови – маннансвязывающеголектина (МСЛ) – с углеводами поверхностных структур микробных клеток (с остатками маннозы).

3. Альтернативный путь активации комплемента.Активацию по этому пути способны вызывать липо-, полисахариды бактериального и растительного происхождения, кроличьи эритроциты, субстанции, находящиеся на поверхности вирусов, опухолевых клеток, а также комплексы антигенов с антителами классов IgA и IgE, не имеющие эффекторных центров для связывания C1q и агрегированные миеломные белки человека: IgM, IgA, IgG и IgE[3]. Центральную роль в активации комплемента по альтернативному пути играет С3 – ключевой компонент комплемента, участвующий в обеспечении неспецифической устойчивости организма к бактериальной инфекции. Под влиянием С3 повышается проницаемость сосудистой стенки и лейкоциты перемещаются к очагу воспаления, происходит их дегрануляция, в результате чего высвобождается большое количество биологически активных веществ. Фиксация С3-компонента комплемента на клеточной стенке бактерий (опсонизация) приводит к усилению фагоцитоза. Кроме того, С3-компонент играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний: он входит в состав иммунных комплексов. Снижение уровня С3 может приводить к ослаблению опсонизирующей функции крови, фагоцитоза и цитолиза. При его расщеплении на субкомпоненты происходит конформационная перестройка молекулы и образуется гидролизная форма С3(H_2O), которая присутствует в крови при инициации комплемента по альтернативному пути[1,3].

Конечным результатом активации комплемента является сборка мембраноатакующего комплекса. Мембраноатакующий комплекс- это ионный канал (пора), в плазматической мембране бактериальной клетки. В формировании которого участвуют компоненты С3b, С5b, С6, С7,С8 и главным образом С9 (5). При этом молекулы С9последовательно присоединяются к агрегату, формируя кольцевую структуру, через центр которой могут диффундировать небольшие молекулы, такие, как воды и ионы. Осмотические силы способствуют «накачиванию» воды внутрь бактериальной клетки, которая набухает и лопается (лизирует).

Большая часть компонентов комплемента синтезируется в печени (около 90% С3,

С6, С8, фактор В и др.), а такжемакрофагами (С1, С2, С3, С4, С5). С3-компонент синтезируется в различных тканях и органах и составляет до 70% от всех белков комплемента.

Система комплемента играет важную роль в защите организма от инфекции, принимая участие в обеспечении неспецифической и иммунологической резистентности организма.

Разносторонняя биологическая активность комплемента способствует высвобождению гистамина и других вазоактивных аминов, вызывает стимуляцию окислительного метаболизма, активацию внутриклеточных процессов, инициацию направленной миграции лейкоцитов, реализацию антителозависимой клеточной цитотоксичности, потенцирование фагоцитоза, модуляцию иммунных реакций, лизис бактерий и вирусов.

Бактерии уничтожаются либо в результате прямого литического действия, либо путем фиксации на их поверхности фрагментов комплемента, которые распознаются рецепторами фагоцитов. Опухолевые клетки лизируются комплементом при активации классического пути антителами, а в ряде случаев – по альтернативному механизму.

Можно выделить основные функции комплементов:

1. микробицидная – направлена против бактерий, вирусов, грибов

2. цитолитическая – против опухолевых клеток трансплантантов, при патологии – против собственных(при дефектах регуляции и укусах насекомых или рептилий).

3. участие в воспалении – С2а, С3а, С4а, С5а

4. активация фагоцитарной реакции: хемотаксиса, опсонизации, адгезии и поглощения. Главный фрагмент –С3b, но хемотаксис стимулируется также С3а иС5а.

5. взаимодействие с другими частями мегасистемыХагемана: 12 фактор свертываемости – способен активировать систему комплемента по альтернативному пути.

Калликреин, плазмин, тромбин – активируют С3, С4, С5, В.

6. участие в регуляции иммунного ответа

7. участие в аллергических реакциях – анафилотоксины.

Показано, что при хроническом лимфолейкозе, ходжкинских, неходжкинскихлимфомах и раке молочной железы снижается сила связывания между IgGиC1q, выражающееся в увеличенииконстанты диссоциации, что может быть следствием посттрансляционной модификации IgGлигандами-катионами пептидной и липидной природы – продуктами деструкции неопластических клеток и окружающих их тканей [2, 3]. В процессе спонтанного гидролиза С3 компонента при инкубации сыворотки крови онкобольных (ходжкинские и неходжкинскиелимфомы, рак молочной железы) происходит изменение уровня гидролизной формы С3 С3(H_2O) [1]. Следует также заметить, что применение иммуномодулирующих средств (эфирные масла, соединения биогенных металлов) вызывали коррекцию данных показателей [3].

Список литературы

1. Князева О.А., Сакаева Д.Д., Камилов Ф.Х. Особенности конформационных изменений С3 компонента комплемента в процессе его спонтанного гидролиза при неопластических процессах // Иммунология. – 2007. – №5. – С. 268-272.

2. Князева О.А. Анализ комплементсвязывающей активности иммуноглобулинов G человека при неопластических процессах // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, №6. – С. 44-48.

3. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAPLAMBERTAcademicPublishing, 2011. – 284 с.

4. Интернет ресурс: http://www.chem.msu.su/rus/teaching/kolman/294.htm

5. Интернет ресурс:http://wiki-med.com/Активация_комплемента

6. Интернет ресурс: https://ru.wikipedia.org/wiki/Система_комплемента#История_понятия.

Секция «Клиническая ветеринарная гематология и гемостазиология», научный руководитель – Ермолаев В.А.

УДК 619:616.1

ГЕМОФИЛИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Глухова В.А., Ермолаев В.А.

ФГБОУ ВО Ульяновский ГАУ, Ульяновск, e-mail: arkermol59@mail.ru

На сегодняшний день такое заболевание как гемофилия встречается все чаще в ветеринарной практике. Нанося значимый ущерб для хозяйств и владельцев животных. Поэтому более глубокое изучение данного заболевания является важным. В ветеринарной практике нередко регистрируются случаи заболеваний крови различной этиологии. В зависимости от причин, вызвавших заболевание крови, их можно разделить на два типа: приобретенные – заболевания крови, развивающиеся в результате перенесенных вирусных и бактериальных инфекций, опухолей, беременностей, оперативных вмешательств, а также заболеваний печени и почек. К ним относятся: эритроцитоз, анемия, лейкоцитоз и другие; наследственные – заболевания, причинами которых являются генетические факторы. К ним относятся: наследственные гемофилии и тромбофилии. Особого внимания заслуживает редкое заболевание крови – гемофилия. Наряду с тем, что аспекты, касающиеся гемофилии человека в настоящее время являются хорошо изученными, то в ветеринарной медицине информации по гемофилии животных недостаточно для проведения эффективного лечения и профилактики заболеваемости. Данная проблема связана с тем, что среди домашних животных гемофилию регистрируют редко. Описаны отдельные случаи возникновения заболевания у лошадей, собак, крупного рогатого скота. Патогенез гемофилии обусловлен тем, что нарушена первая фаза свертывания крови – отсутствует активный плазменный компонент тромбопластин, поэтому невозможен переход протромбина в тромбин, а затем фибриногена в фибрин. Механизм возникновения и развития патологии лежит в основе классификации гемофилии: гемофилия А – недостаток антигемофильного глобулина (FVIII); гемофилия В – недостаток фактора Кристмана (FIX); гемофилия С – недостаток плазменного предшественника тромбопластина (FXI); гемофилия D – недостатком фактора Хагемана (FXII). Среди сельскохозяйственных животных наибольшее распространение имеет гемофилия вида А и В, чаще всего встречается гемофилия А и реже гемофилия В, процент видов С и D незначительный.

Ключевые слова: кровь, гемофилия, патогенез, сосуды, свертываемость.

HEMOPHILIA OF FARM ANIMALS

Glukhova V.A., Ermolaev V.A.

FSBEIHE Ulyanovsk SAU, Ulyanovsk, e-mail: arkermol59@mail.ru

To date, such a disease as haemophilia is more and more often in veterinary practice. Inflicting significant damage on households and animal owners. Therefore, a deeper study of this disease is important. In veterinary practice cases of blood diseases of various etiologies are often recorded. Depending on the causes that caused the blood disease, they can be divided into two types: acquired – blood diseases that develop as a result of transferred viral and bacterial infections, tumors, pregnancies, surgical interventions, as well as liver and kidney diseases. These include: erythrocytosis, anemia, leukocytosis and others; hereditary diseases, the causes of which are genetic factors. These include: hereditary hemophilia and thrombophilia. Special attention deserves a rare blood disease – hemophilia. Along with the fact that aspects of human hemophilia are now well-studied, in veterinary medicine information on hemophilia of animals is not enough for effective treatment and prevention of morbidity. This problem is due to the fact that among domestic animals, hemophilia is rarely recorded. Individual cases of disease in horses, dogs, cattle are described. The pathogenesis of hemophilia is due to the fact that the first phase of blood coagulation is broken – there is no active plasma component of thromboplastin, therefore, the transition of prothrombin to thrombin and then fibrinogen to fibrin is impossible. The mechanism of the onset and development of pathology underlies the classification of hemophilia: hemophilia A – a deficiency of antihemophilic globulin (FVIII); hemophilia B – lack of Christman factor (FIX); hemophilia C – lack of a plasma precursor of thromboplastin (FXI); hemophilia D – deficiency of Hageman factor (FXII). Among the agricultural animals, haemophilia of the species A and B are most prevalent, haemophilia A is most common and hemophilia B is less common, the percentage of species C and D is insignificant.

Keywords: blood, hemophilia, pathogenesis, vessels, coagulability.

Кровь – это жидкая соединительная ткань, состоящая из плазмы и форменных элементов: эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов [1-26]. Функциональная составляющая крови многогранна. Начиная с транспортной – циркулируя по замкнутой системе сосудов, обеспечивает клетки органов и тканей необходимыми для питания веществами и выведение продуктов метаболизма, заканчивая гомеостатической и гемостатической функциями – через кровь координируется и регулируется деятельность функциональных систем, поддерживается гомеостаз, характерный для каждого вида животного [1-26].

Влияние окружающей среды, условия содержания и кормления, перенесенные за-

болевания, генетические и многие другие факторы оказывают влияние на количественный и качественный состав крови. Изменения состава крови приводят к нарушению функций крови.

В ветеринарной практике нередко регистрируются случаи заболеваний крови различной этиологии.

В зависимости от причин, вызвавших заболевание крови, их можно разделить на два типа:

- приобретенные – заболевания крови, развивающиеся в результате перенесенных вирусных и бактериальных инфекций, опухолей, беременностей, оперативных вмешательств, а также заболеваний печени и почек. К ним относятся: эритроцитоз, анемия, лейкоцитоз и другие.
- наследственные – заболевания, причинами которых являются генетические факторы. К ним относятся: наследственные гемофилии и тромбофилии.

Особого внимания заслуживает редкое заболевание крови – гемофилия. Наряду с тем, что аспекты, касающиеся гемофилии человека в настоящее время являются хорошо изученными, то в ветеринарной медицине информации по гемофилии животных недостаточно для проведения эффективного лечения и профилактики заболеваемости. Данная проблема связана с тем, что среди домашних животных гемофилию регистрируют редко. Описаны отдельные случаи возникновения заболевания у лошадей, собак, крупного рогатого скота.

Однако за последнее столетие в коневодстве стран Европы и Южной Америки, заболеваемость гемофилией увеличивается. Также, согласно статистике, отмечается рост заболеваемости гемофилией у собак. Рост заболеваемости в совокупности с малой изученностью вопросов этиологии, диагностики, лечения и профилактики гемофилии обуславливают актуальность данной темы.

Цель исследования **–** изучить патологию гемофилии сельскохозяйственных животных, в частности причины возникновения заболевания и эффективные методы его лечения.

Результаты исследований

Исследование проводилось на кафедре хирургии, акушерства, терапии и фармакологии ФГБОУ ВО Ульяновский ГАУ в рамках исследовательской работы по дисциплине «Гематология».

Гемофилия (от греч. haima – кровь, philia – склонность) – наследственная болезнь, проявляющаяся склонностью к трудно останавливаемым кровотечениям из-за сниженной способности крови к свертыванию [1-26].

Исходя из анализа немногочисленных работ по гемофилии животных, можно утверждать, что одной из основных причин гемофилии у сельскохозяйственных животных является близкородственное разведение. Наследование этого заболевания обуславливается рецессивным типом и полом животного.

Патогенез гемофилии обусловлен тем, что нарушена первая фаза свертывания крови (рис.1) – отсутствует активный плазменный компонент тромбопластин, поэтому невозможен переход протромбина в тромбин, а затем фибриногена в фибрин.

Механизм возникновения и развития патологии лежит в основе классификации гемофилии:

- гемофилия А – недостаток антигемофильного глобулина (FVIII);
- гемофилия В – недостаток фактора Кристмана (FIX);
- гемофилия С – недостаток плазменного предшественника тромбопластина (FXI);
- гемофилия *D* – недостатком фактора Хагемана (FXII).

Среди сельскохозяйственных животных наибольшее распространение имеет гемофилия вида А и В, чаще всего встречается гемофилия А и реже гемофилия В, процент видов С и *D* незначительный (рис.2).

Первичным диагностическим признаком гемофилии всех видов является пониженная коагуляция крови при уколах, ушибах, порезах и других травмах. Даже незначительная травма, полученная животным в помещении содержания, способна вызвать кровоизлияния в подкожной клетчатке, мышцах, суставах, других органах и тканях. Кровоизлияния часто имеют вид обширных кровоподтеков и гематом (рис. 3).

Помимо подкожных кровоизлияний у больных животных, также наблюдаются почечные, носовые и легочные, желудочно-кишечные кровотечения. В ветеринарной практике выраженные кровотечения чаще всего наблюдаются у молодых животных [1-26].

У больных животных при гемофилии резко замедляется свертываемость крови. Данный клинический признак может сохраняться до нескольких часов, что не характерно для здоровых особей – у крупного рогатого скота кровь свертывается в течение 10 минут, лошадей – 20, свиней – 10 и собак – 5 минут.

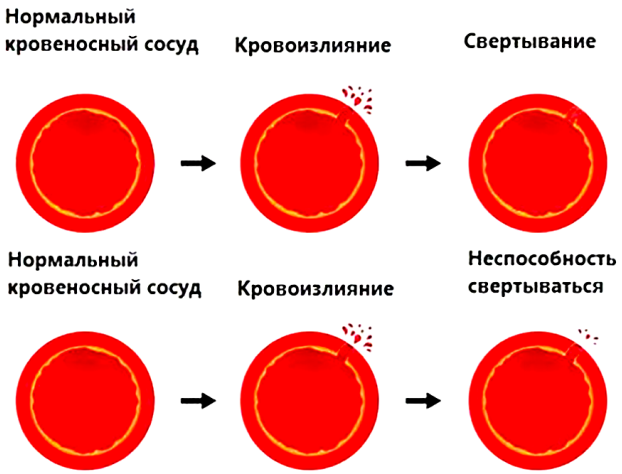


Рис. 1 Нарушение свертываемости крови при гемофилии

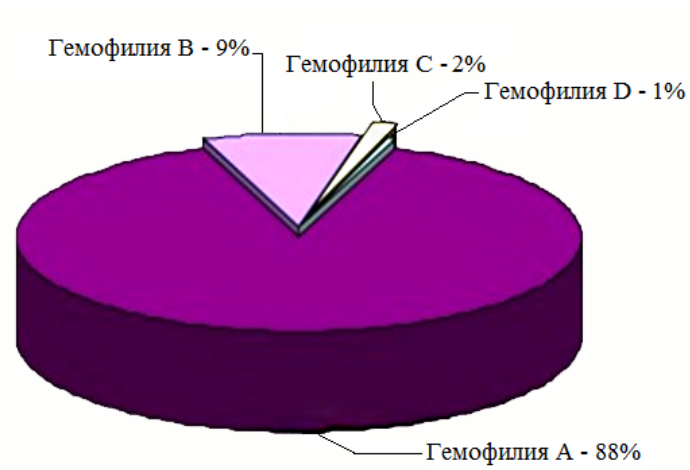


Рис. 2. Статистика заболеваемости различными видами гемофилии

Рис. 3. Клинические признаки гемофилии

Диагностирование гемофилии производится на основании комплексного обследования животного и совокупности характерных симптомов – наличие гематом, повышенной кровоточивости, наличия случаев заболеваний по линии самцов.

Дифференцируют гемофилии от гиповитаминозов К, С, Р, тромбоцитопении, апластической анемии и аллергических состояний. Решающее значение в диагностике имеют данные биохимических, морфологических исследований крови и результаты постановки аллергических проб [1-26].

Лечение гемофилии всех видов принципиально не отличается друг от друга. Применяется комплексное лечение, направленное на остановку крови, снижение проницаемости сосудов и увеличение свертываемости крови. Основополагающим моментом в терапии гемофилии является переливание свежей или лиофилизированной плазмы крови – крупным животным 2-6мл/кг (1-3л), мелким 10-5мл/кг (250-500мл).

Для остановки местных кровотечений наряду с тампонадой применяют фибриновую губку с тромбином, железа окисного хлоридом, перекисью водорода и др.

С целью снижения сосудистой проницаемости и улучшения свертываемости крови назначают кальция хлорид (лошадям, КРС– 40-50мг/кг, собакам – 40-50мг/кг 1 раз в сутки с интервалом 48 часов) и кальция глюконат (лошадям, КРС – 25-30мг/кг, собакам – 60-70мг/кг один и более раз в сутки), аскорбиновую кислоту и витамин К, а также для компенсации потерь крови внутривенно вводят 5-10%-ный раствор натрия хлорида, 20-40%-ный раствор глюкозы и другие кровезаменители [1-28].

Профилактика заболеваемости осуществляется выбраковкой самцов-производителей, по линии которых потомство болеет гемофилией. Подозреваемый в заболевании молодняк от больных родителей для воспроизводства не используют. Содержание животных должно исключать травмоопасность.

В данной работе рассмотрены основополагающие аспекты заболевания гемофилии. Проведен аналитический обзор имеющихся работ по данной тематике. Собраны статистические данные заболеваемости гемофилии разных видов. По результатам обзора следует, что в настоящее время актуальность данной патологии возрастает и требует более детального изучения, разработки новых методов лечения и профилактики заболеваемости.

Список литературы

1. Биохимические и некоторые иммунологические показатели крови у собак, при лечении инфицированных ран сорбентами природного происхождения/В. А. Ермолаев, Е. М. Марьин, С. Н. Хохлова, О. Н. Марьина//Известия Оренбургского ГАУ. 2009. -№4.-С. 174-177.

2. Ветеринарный справочник для фермеров и владельцев личных подсобных хозяйств: справочное издание / С. Н. Золотухин, В. А. Ермолаев, Д.А. Васильев, А.А. Степочкин, Н.И. Пелевина, В.П. Кондратьева, Н.П. Катмакова, Е.М. Марьин, Н.В. Силова. – Ульяновск: УГСХА, 2011. – 225 с.

3. Гематология: учебное пособие/В.А. Ермолаев, Е.М. Марьин, А.В. Сапожников, П. М. Ляшенко, А.З. Мухитов, А.В. Киреев. -Ульяновск: Ульяновская ГСХА им. П.А. Столыпина, 2016. -135 с.

4. Голиков А.Н., Базанова Н.У., Кожебеков З.К. и др. Физиология сельскохозяйственных животных. – М. Агропромиздат, 1991 – 32-33с.

5. Даричева, Н. Н. Основы ветеринарии: учебно-методический комплекс для студентов биотехнологического факультета очной и заочной форм обучения, специальности 310700 «Зоотехния», 311200 «Технология производства и переработки сельскохозяйственной продукции». Часть 1 / Н.Н. Даричева, В.А. Ермолаев. – Ульяновск: УГСХА, 2009. – 201 с.

6. Даричева, Н. Н. Незаразные болезни мелких домашних животных: учебно-методический комплекс для студентов факультета ветеринарной медицины по специальности 111201 «Ветеринария» / Н.Н. Даричева, В.А. Ермолаев. – Ульяновск: УГСХА, 2009. – 271 с.

7. Даричева, Н.Н. Основы ветеринарии. Инвазионные болезни сельскохозяйственных животных: УМК для студентов биотехнологического факультета очной и заочной форм обучения, специальности «Зоотехния», «Технология производства и переработки сельскохозяйственной продукции». Часть 2 / Н. Н. Даричева, В. А. Ермолаев. – Ульяновск: УГСХА, 2011. – 149 с.

8. Даричева, Н.Н. Физиотерапия при хирургических заболеваниях сельскохозяйственных животных: учебное пособие / Н.Н. Даричева, В.А. Ермолаев, А.В. Сапожников. – Ульяновск: УГСХА, 2007. – 113 с.

9. Ермолаев, В.А. Динамика морфологических показателей крови телят с гнойными ранами / В.А. Ермолаев, Е.Н. Никулина // Материалы Международной научно-практической конференции «Кадровое и научное обеспечение инновационного развития отрасли животноводства»// Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2010. – Т. 203. – С. 109-114.

10. Ермолаев, В.А. Гемостазиологические аспекты гнойной хирургической патологии крупного рогатого скота / В.А. Ермолаев // Актуальные проблемы ветеринарной хирургии: Мат. междунар. научно-методической конф. ВГАУ. -Воронеж, 1997. –С. 67-68.

11. Ермолаев, В.А. Исследование микробного фона ран в зависимости от времени года, локализации и фазы заживления/В.А. Ермолаев, Р.М. Юсупов//Материалы международного симпозиума «Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний». -Казань, 2005. -С. 458 -46.

12. Клинический ветеринарный лексикон/ В.Н. Байматов, В.М. Мешков, А.П. Жуков, В.А. Ермолаев. – М.: КолосС, 2009. – 327 с.

13. Лысов В.Ф., Ипполитова Т.В., Максимов В.И., Щевелев Н.С. Физиология и этология животны. – М.: КолосС, 2012 – 198-199с.

14. Ляшенко, П.М. Влияние гидрофильных мазей на гемостазиологические показатели плазмы крови у телят с гнойными ранами/П.М. Ляшенко, В.А. Ермолаев//Аграрная наука и образование на современном этапе развития: опыт, проблемы и пути их решения Материалы V Международной научно-практической конференции. – Ульяновск: УГСХА им. П.А. Столыпина, 2013. -С. 104-107.

15. Марьин, Е.М. Болезни копытец у коров различных пород / Е.М.Марьин, В.А Ермолаев // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2011. – Т. 2. № 30-1. – С. 104-105.

16. Марьин, Е.М. Природные сорбенты в лечении гнойных ран у животных: монография/ Е. М. Марьин, В. А. Ермолаев, О. Н. Марьина. – Ульяновск: УГСХА, 2010. – 141 с.

17. Никулина, Е.Н. Динамика гематологических показателей при лечении гнойных ран у телят / Е.Н. Никулина, П.М. Ляшенко, В.А. Ермолаев // Ветеринарная медицина. Современные проблемы и перспективы развития: Материалы Международной научно-практической конференции. ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов: ИЦ «Наука», 2010. – С. 315-317.

18. Никулина, Е.Н. Динамика изменения гемостазиологических показателей при лечении гнойных ран у телят/ Е.Н. Никулина, В.А. Ермолаев, П.М. Ляшенко//Известия Оренбургского государственного аграрного университета. - 2012. - Т. 4. № 36-1. -С. 78-79.

19. Никулина, Е.Н. Морфогистологические изменения тканей при лечении гнойных ран гидрофильными мазями в сравнительном аспекте/Е.Н. Никулина, П.М. Ляшенко, В.А. Ермолаев //Известия Оренбургского государственного аграрного университета. -2011. -Т.3. № 31-1. -С. 113-114.

20. Общая хирургия животных: учебник для вузов/ С.В. Тимофеев, Ю.И. Филиппов, С.Ю. Концевая, С.В. Позябин, П.А. Солдатов, С.М. Панинский, Д.А. Дервишов, Н.П. Лысенко, В.А. Ермолаев, М.Ш. Шакуров, В.А. Черванев, Л.Д. Трояновская, А.А. Стекольников, Б.С. Семенов. – М.: ООО «Зоомедлид», 2007. – 670 с.

21. Основы ветеринарии и биотехника размножения животных. Незаразные болезни животных: допущено УМО вузов РФ по агрономическому образованию в качестве учебного пособия для подготовки бакалавров, обучающихся по направлению 35.03.07 «Технология производства и переработки с.-х. продукции» / Е. М. Марьин, В.А. Ермолаев, П.М. Ляшенко, А.В. Сапожников. – Ульяновск: Ульяновская ГСХА им. П.А. Столыпина, 2015. – 364 с.

22. Применение синтетических шовных материалов в ветеринарной хирургии (обзор) / Л.В. Медведева, В.Н. Кречетова, Н.Б. Алексенко, А.В. Усикова // В книге: Аграрная наука – сельскому хозяйству. сборник статей: в 3 книгах. Алтайский государственный аграрный университет. -2016. - С. 263-267.

23. Сапожников, А.В. Клинико-морфологические показатели крови при лечении ран светодиодным излучением красного диапазона/А.В. Сапожников, И.С. Сухина, В.А. Ермолаев // «Молодежь и наука XXI века»: Материалы II Открытой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых. -Ульяновск: УГСХА, 2007. -Часть 1. - С.148-151.

24. Терентьева, Н.Ю. Акушерство и биотехника размножения животных: учебное пособие для студентов среднего профессионального образования, обучающихся по специальности 36.02.01 «Ветеринария» / Н. Ю. Терентьева, В.А. Ермолаев. – Ульяновск: УГСХА, 2017. – 194 с.

25. Терентьева, Н.Ю. Практикум по акушерству и гинекологии: учебное пособие для студентов высшего и среднего профессионального образования очной и заочной формы обучения направления 36.00.00 / Н. Ю. Терентьева, В. А. Ермолаев. – Ульяновск: УГСХА, 2017. – 214 с.

26. Экономические затраты различных способов лечения инфицированных кожно-мышечных ран у собак / Е.М. Марьин, В.А. Ермолаев, О.Н. Марьина, П.М. Ляшенко // Материалы Международной научно-практической конференции «Аграрная наука и образование на современном этапе развития: опыт, проблемы и пути их решения». – Ульяновск: УГСХА, 2009. – С. 66-67.