



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
**«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. И. МЕЧНИКОВА»**  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России)



СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ  
6-й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
**«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ  
ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК  
В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ  
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ»,  
ПОСВЯЩЕННОЙ  
100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ  
ПРОФЕССОРА В.В. СОКОЛОВСКОГО**

20–21 ноября 2025 г.



Санкт-Петербург  
2025

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК  
В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ  
Сборник научных трудов 6-й международной конференции

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Северо-Западный государственный медицинский  
университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)



**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ**  
**6-й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ**  
**«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ**  
**ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК**  
**В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ**  
**И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ»,**  
**ПОСВЯЩЕННОЙ 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ**  
**РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА**  
**В. В. СОКОЛОВСКОГО**

**Санкт-Петербург**  
**20–21 ноября 2025 года**

*Под редакцией Л. Б. Гайковой, Н. В. Бакулиной*

**Санкт-Петербург**  
**2025**

УДК 54+57+61

ББК 24.28.5

С56

**Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине:** сборник научных трудов 6-й Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.В. Соколовского. 20–21 ноября 2025 г. / под ред. Л.Б. Гайковой, Н.В. Бакулиной. — СПб. : Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2025. — 424 с.

**ISBN 978-5-89588-704-2**

**Редакционная коллегия:** д.м.н., заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского доцент *Гайкова Л.Б.*; д.м.н., профессор *Глушков С.И.*; к.п.н., доцент *Иванова И.С.*; к.х.н., доцент *Попов А.С.*; к.х.н., доцент *Чухно А.С.*

Сборник научных трудов предназначен для сотрудников образовательных организаций высшего и дополнительного профессионального медицинского образования, врачей клинической лабораторной диагностики и других специальностей, сотрудников научно-исследовательских институтов и лабораторий, обучающихся медицинских вузов по программам специалитета, магистратуры, ординатуры, аспирантуры, сотрудников органов и учреждений, подведомственных Минздраву России и Роспотребнадзору, должностных лиц органов исполнительной власти, курирующих вопросы укрепления общественного здоровья и оказания медицинской помощи населению и других заинтересованных лиц. Материалы публикуются в авторской редакции.

УДК 54+57+61

ББК 24.28.5

#### **Проблемное поле конференции:**

- Актуальные вопросы физической, коллоидной, аналитической, органической и неорганической химии природных и биологически активных соединений, применение химии в медицинской практике.
- Актуальные вопросы биологической и медицинской химии.
- Инновационные технологии в клинической лабораторной диагностике.
- Современные достижения в доклинических и клинических исследованиях.
- Проблемы теории и практики химико-биологического образования в медицинском вузе.

**ISBN 978-5-89588-704-2**

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2025

## **СОДЕРЖАНИЕ**

<i>Павлова Р.Н., Гайковая Л.Б., Соколова Е.А.</i>	
ВИКТОР ВЛАДИМИРОВИЧ СОКОЛОВСКИЙ: ЧЕЛОВЕК, УЧЕНЫЙ И ПЕДАГОГ (к 100-летию со дня рождения)	13
<b>АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИМИИ ПРИРОДНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, А ТАКЖЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ</b>	<b>27</b>
<i>Гигилев А.С., Коротченко Н.М.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЦИНКМОДИФИЦИРОВАННОГО ГИДРОКСИАПАТИТА В ОТНОШЕНИИ E. COLI	27
<i>Калмыкова А.А., Кустова Т.П., Калмыков П.А.</i>	
РАЗРАБОТКА АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ	31
<i>Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И РАЗМЕРОВ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ, СОЛЮБИЛИЗИРОВАННЫХ РНК	36
<i>Марков А.Л., Ермаченков Р.Э., Юдников Д.М., Сергеева В.А., Агаев М.М., Басевич А.В.</i>	
МОНИТОРИНГ ОБРАТНОГО БРОМАТОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ АЛКИЛФЕНОЛОВ НА ПРИМЕРЕ ТИМОЛА	41
<i>Пашуто С.Е., Романовская Т.Н.</i>	
ПОЛУЧЕНИЕ КАУЧУКА ИЗ МЛЕЧНОГО СОКА ФИКУСА И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ НАТУРАЛЬНОГО КАУЧУКА	47
<i>Попов А.С., Одегов Е.С.</i>	
ПРОЦЕССЫ ЗОЛЬ-ГЕЛЬ ТРАНСФОРМАЦИИ И АБЛЯЦИИ ПОЛИСИЛИКАТОВ В СВЕТЕ ДОСТУПНОСТИ КРЕМНИЯ ДЛЯ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ	53

<i>Семенюк Я.А., Китаевская С.В.</i>	
МОДИФИКАЦИЯ ВОЛНОВОЙ ФУНКЦИИ МОЛЕКУЛЫ ВОДЫ ПРИ ИЗОТОПНОМ ЗАМЕЩЕНИИ АТОМА ВОДОРОДА	58
<i>Сычинская К.А., Ермаков С.С.</i>	
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ АРГИНИНДЕИМИНАЗЫ С ПОМОЩЬЮ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОГО АММИАЧНОГО СЕНСОРА НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТА МЕДИ (II), ПОКРЫТОГО ПОЛИМЕРНОЙ МЕМБРАНОЙ	64
<i>Чухно А.С., Шерстнёв В.В., Ерастов С.В., Патрина Е.С.</i>	
СОЗДАНИЕ БИОПОЛИМЕРНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ БЕЛКОВ, АЛЬБУМИНА И КАЗЕИНА, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ	70
<i>Шалгуев В.И., Обухова И.А., Соболева Н.Г.</i>	
АНАЛИЗ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ НЕКОТОРЫХ БЕЛКОВ МЕТОДОМ КРУГОВОГО ДИХРОИЗМА	76
<b>АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ</b>	82
<i>Павлова Р.Н., Антонова Ж.В., Тюнина Н.В., Бейшебаева Ч.Р.</i>	
РЕАЛИЗАЦИЯ ИДЕЙ В.В. СОКОЛОВСКОГО В ИССЛЕДОВАНИЯХ КАФЕДРЫ БИОХИМИИ И ДРУГИХ КОЛЛЕКТИВОВ	82
<i>Авилова Т. М., Горюнова М.В., Даниленко В.Е., Карамнова В.С.</i>	
ЭКЗОСОМЫ: РОЛЬ В МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ И ВЛИЯНИЕ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ	89
<i>Аласов Р.А. оглы, Власова Ю.А.</i>	
БИОФОТОННАЯ ЭМИССИЯ КЛЕТОК	96
<i>Бейшебаева Ч.Р., Голованова Н.Э., Вохмянина Н.В., Прелова В.Э., Астратенкова И.В.,</i>	
ПРОЯВЛЕНИЕ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОСИТЕЛЕЙ С АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА <i>MCM6</i>	101

<i>Васильева Н.Г., Козлова-Козыревская А.Л., Мицкевич Е.Н., Огейко В.Г.</i>	
СИНЕРГИЯ АНТИБИОТИКОВ С ВЕЩЕСТВАМИ, ПОДАВЛЯЮЩИМИ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ	108
<i>Кряжев Д.В.</i>	
АНТИФУНГАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА КОРЫ БЕРЕЗЫ	113
<i>Лапшин А.А., Вольхина И.В.</i>	
ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА КОФИЛИНА-1 НА РАЗВИТИЕ ПАМЯТИ	119
<i>Малиновский А.В.</i>	
ПРЕВРАЩАЕТСЯ ЛИ ГЛИЦИН В ТРЕОНИН ПРИ НЕКЕТОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИЦИНEMИИ?	124
<i>Малиновский А.В.</i>	
ОБЛАДАЕТ ЛИ ТРЕОНИН ПЕЛЛАГРОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ?	132
<i>Назаров И.Р., Деркач К.В., Зорина И.И., Шпаков А.О.</i>	
СТИМУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ TRPV3m, АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА, НА ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У СТАРЕЮЩИХ КРЫС, В ТОМ ЧИСЛЕ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ	142
<i>Печальнова А.С., Шпакова Е. А., Деркач К.В., Сорокоумов В.Н., Зорина И.И., Романова И.В., Шпаков А.О.</i>	
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА С АКТИВНОСТЬЮ ИНДУКТОРА ОВУЛЯЦИИ	149
<i>Позняк Е.Р., Михальцова А.Л.</i>	
АНТИБИОТИКИ: МОЩНОЕ ОРУЖИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА	155
<i>Садовина А.С., Попова О.В.</i>	
ВЛИЯНИЕ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПЕРОКСИДАЦИЮ ЛИПИДОВ В ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ КРЫС И НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МЕМБРАНЫ <i>IN VITRO</i>	159

<i>Соловьева М.А., Васина Л.В., Галкин М.А., Шемчук О.С.</i>	
ВЛИЯНИЕ ЛИПОСОМ НА ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЕКРЕТОРНОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А <sub>2</sub> ЯДА ГАДЮКИ НИКОЛЬСКОГО ( <i>VIPERA NIKOLSKII</i> ) НА МОДЕЛИ КЛЕТОК МЕЛНОМЫ ЧЕЛОВЕКА SK-MEL-2	166
<i>Чайка Н.А.</i>	
ГОМОЦИСТЕИНEMIA И РАЗВИТИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ	172
<i>Шабалина А.А., Попова О.В.</i>	
ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ ПЛАТИНОВОЙ ГРУППЫ С ДИАМИНОКАРБЕНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ НА НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ КРЫС <i>IN VITRO</i>	177
<i>Яроватая М.А., Юшкова Е.И., Цыганов В.С., Митина В.</i>	
ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОУГЛЕВОДНОГО «ПЕРЕКУСА» НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЛОСТИ РТА	183
 <b>ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ</b>	
<i>Гайковая Л.Б., Козлов А.В., Карпич С.А., Асатрян Т.Т., Стюоф И.Ю., Качанова Е.В., Зенина М.Н., Глушков С.И.</i>	190
ИННОВАЦИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ	190
<i>Асатрян Т.Т., Борзых С.А., Гайковая Л.Б., Зенина М.Н., Степанян А.Ю., Адамян А.С.</i>	
УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ МИНКОВСКОГО-ШОФФАРА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭОЗИН-5-МАЛЕИМИДА	198
<i>Бахтиенко С.Д., Саломатина С.С., Скряга С.А., Усатенко А.И., Шишова Е.С., Бородин Д.Д.</i>	
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАТФОРМ БУДУЩЕГО В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ	204

<i>Зенина М.Н., Асатрян Т.Т., Карпич С.А., Качанова Е.В., Гайковая Л.Б.</i>	
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ: ИНТЕГРАЦИЯ ЦИФРОВОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ	210
<i>Матьяш Е.В., Ермаков С.С., Приходько И.В.</i>	
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ГРАДУИРОВКИ СЕНСОРОВ НА АММИАК	214
<i>Пантин А.В., Ермаков С.С.</i>	
РАЗРАБОТКА ИМПЕДАНСНЫХ БИОСЕНСОРОВ НА ОСНОВЕ ЗОЛОТЫХ ВСТРЕЧНО-ШТЫРЕВЫХ ЭЛЕКТРОДОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА	222
<i>Рыднова Л.В., Зенина М.Н., Стюоф И.Ю., Бессмельцев С.С., Козлов А.В.</i>	
ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВОГО ПРОФИЛЯ МОЧИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИЛИНДРУРИЕЙ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ	231
<i>Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Еремеев Р.Б.</i>	
СРАВНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА МОЧИ И КРОВИ	235
<i>Шафигуллина З.Р., Малеваная Е.В., Стрельникова Е.Г., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В.</i>	
ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКОГО СИНДРОМА И БОЛЕЗНИ КУШИНГА	240
<b>СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ</b>	<b>248</b>
<i>Баннова А.Е.</i>	
ГУМАННЫЕ СПОСОБЫ ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА У КРОЛИКОВ. ПОЛОВОЗРЕЛЬЕ ЖИВОТНЫЕ	248
<i>Галькович К.Р., Соснин Д.Ю.</i>	
АЗООСПЕРМИЯ И БЕЛКИ СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ	251

<i>Гырля В.В., Вирко В.А., Емельянов В.Н., Димаков Н.В.</i>	
ИНТЕГРАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЙ	
ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ	
И ФАРМАКОГЕНОМИКИ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ	
ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ:	
ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ОСНОВ К КЛИНИЧЕСКОЙ	
ПРАКТИКЕ	256
<i>Журавлева М.В.</i>	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ	
ОСТЕОГЕНЕЗА У ЭМБРИОНОВ ХОМЯКОВ	
В КОНТЕКСТЕ ИССЛЕДОВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ	
ТОКСИЧНОСТИ	264
<i>Косякова Г.П., Мамина Н.Ш., Савельева А.А.</i>	
СОЛИ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ КАК ФАРМАКОТЕРАПИЯ	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА	272
<i>Макавеева К.А., Карабаналова У.С.,</i>	
<i>Попова А.С., Киркина Е.Г.</i>	
ОСОБЕННОСТИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ И НЕЙТРОФИЛЬНОЙ	
ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ	
ЛЕЙКЕМИИ ЧЕЛОВЕКА HL-60 ДЛЯ ПОСТАНОВКИ	
МЕТОДИКИ ОПСОНОФАГОЦИТАРНОГО АНАЛИЗА	278
<i>Масагутова Р.Ф., Косякова Г.П.,</i>	
<i>Русановский В.В., Савельева А.А.</i>	
ВВЕДЕНИЕ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ	
ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ С АЛКОГОЛЬНОЙ	
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ И ИССЛЕДОВАНИЕ	
ВЛИЯНИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ МУЗЫКА И HYPERPOP	
НА НИХ И НА СТУДЕНТОВ ВО ВРЕМЯ ФИЗИЧЕСКИХ	
НАГРУЗОК	285
<i>Никольская А.М.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСТНАТАЛЬНОГО	
РАЗВИТИЯ КРОЛИКОВ В ПЕРСПЕКТИВЕ ОЦЕНКИ	
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	290

<i>Соломенников А.В., Арсениев Н.А., Татаркин В.В., Серебряков Е.А., Подъезжих С.А.</i>	
ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ НА БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ КРОВИ ПРИЗНАКОВ НАРАСТАНИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ	294
<i>Спасенкова О.М., Болотова В.Ц., Кириллова Н.В.</i>	
ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА И L-ОРНИТИНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ	305
<i>Трунин Е.М., Соломенников А.В., Серебряков Е.А., Подъезжих С.А., Арсениев Н.А.</i>	
ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ДИНАМИКИ РАЗМЕРА ПЕЧЕНОЧНЫХ ВЕН НА СТРУКТУРУ СООТНОШЕНИЙ БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ ПЛАЗМЫ	311
 <b>ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ХИМИКО- БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ</b>	
<i>Антонова Ж.В., Соколова Е.А., Степанова Н.П., Павлова Р.Н., Соколова М.Н., Крылова Л.С.</i>	324
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ СОЦИОКУЛЬТУРНОЙ АДАПТИРОВАННОСТИ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА	324
<i>Витязева О.В.</i>	
ФОРМИРОВАНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО СОЗНАНИЯ СТУДЕНТОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ХИМИИ	332
<i>Данилова М.Е., Эверетт М.У.</i>	
ИНТЕГРАЦИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ: ДНК- БАРКОДИНГ В ПОДГОТОВКЕ СТУДЕНТОВ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА	336

Жадаев А.Ю., Леонтьев А.А.	
ФОРМИРОВАНИЕ ЛИЧНОСТНОГО ИНТЕРЕСА	
У ОБУЧАЮЩИХСЯ НА ВНЕКЛАССНОМ МЕРОПРИЯТИИ	
«УДИВИТЕЛЬНЫЙ МИР ХИМИИ»	342
Иванова И.С., Попов А.С., Чухно А.С.	
РАБОЧАЯ ТЕТРАДЬ КАК СРЕДСТВО РАЗВИТИЯ	
ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И	
САМОСТОЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ НА ПРАКТИЧЕСКИХ	
ЗАНЯТИЯХ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ОБЩАЯ ХИМИЯ»	346
Игошева З.В., Пиманова Н. А., Кукаев Н.А.	
РОЛЬ «ЭСТАФЕТНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»	
В ФОРМИРОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ	
КОМПЕТЕНЦИЙ	355
Легошина О.Е.	
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ТЕХНОЛОГИИ	
«МИРОВОЕ КАФЕ» НА УРОКЕ ХИМИИ	360
Литвинова Т.Н., Литвинова М.Г.	
МНОГОУРОВНЕВАЯ ИНТЕГРАЦИЯ — НЕОБХОДИМОЕ	
УСЛОВИЕ И ИНСТРУМЕНТ КАЧЕСТВЕННОЙ ХИМИЧЕСКОЙ	
ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА	364
Магомедова М.А., Газимагомедова М.М., Абдуллаева А.М.	
ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ХИМИКО-	
БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ	
В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ	371
Малышева П.А., Новик И.Р., Ковлер Л.Д.	
ЭКСКУРСИЯ КАК ФОРМА ОРГАНИЗАЦИИ ИЗУЧЕНИЯ	
ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ	377
Наумова Л.А.	
КОРРЕКТИРОВКА РАБОЧЕЙ ПРОГРАММЫ КУРСА ХИМИИ	
ПРИ ОБУЧЕНИИ СПЕЦИАЛИСТОВ	381
Новик И.Р., Новик В.Ю., Магницкая М.Ю., Иванова С.М.	
РАЗВИТИЕ ИНЖЕНЕРНОГО МЫШЛЕНИЯ СТУДЕНТА	
ПОСРЕДСТВОМ БИЛИНГВАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ	
ХИМИИ В ВУЗЕ	385
Распутина Е.И.	
ФОРМИРОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ	
МАТЕМАТИЧЕСКОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ СТУДЕНТОВ-	
МЕДИКОВ НА ОСНОВЕ СЮЖЕТНЫХ ЗАДАЧ	396

<i>Суханов С.В.</i>	
РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ОТВЕТ ВЫЗОВАМ КЛИПОВОГО МЫШЛЕНИЯ	
ПОДРОСТКОВ	401
<i>Суханов С.В., Новик И.Р.</i>	
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА ШКОЛЬНИКОВ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ИНДИВИДУАЛЬНОМУ	
ПРОЕКТУ В 10–11 КЛАССЕ	407
<i>Сямтомова О.В., Михайлова Н.В., Губаева Р.А., Великова М.В., Лобanova О.А., Машек О.Н.</i>	
ОТРАЖЕНИЕ ВОСПИТАТЕЛЬНОГО КОМПОНЕНТА В РАБОТЕ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ	
ЕСТЕСТВЕСТВОНАУЧНЫХ ДИСЦИПЛИН	414
<i>Удалкин И.С., Иванова И.С.</i>	
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИДАКТИЧЕСКОЙ ИГРЫ «ЯЩЕРИЦА-АК» ПО ТЕМЕ «АМИНОКИСЛОТЫ»	
КАК СРЕДСТВО АКТУАЛИЗАЦИИ ЗНАНИЙ ПО ХИМИИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА	419

## **УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

Сборник научных трудов 6-й Международной научно-практической конференции «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине», посвящённой 100-летию со дня рождения профессора Соколовского Виктора Владимировича, заведующего кафедрой биохимии с курсом биоорганической химии ЛСГМИ с 1969 по 1986 г.

Основным научным интересом Виктора Владимировича Соколовского было изучение биохимических механизмов действия токсичных веществ, космофизических воздействий, лазерного облучения, электромагнитных полей, вибрации, шума, продуктов микробиологического синтеза и др. на тиолдисульфидную систему, как ключевое звено антиоксидантной защиты в механизме неспецифической резистентности и адаптации организма к экстремальным факторам окружающей среды. Особое внимание В.В. Соколовский уделял космофизическим факторам. Обнаруженная им зависимость скорости реакции окисления унитиола нитритным ионом от уровня солнечной активности легла в основу новых представлений о космической регуляции жизни на Земле — регуляция (изменение) окислительно-восстановительного состояния среды, в том числе организма человека и животных. В.В. Соколовский совместно с группой геофизиков НИИ Арктики и Антарктики и ИЗМИРАНа — филиала института земного магнетизма и радиоволн РАН является автором открытия «Явление внешне обусловленных регулярных флуктуаций скорости окислительно-восстановительных реакций». В.В. Соколовским опубликовано более 110 научных работ, 3 монографии, 3 сборника научных работ, 3 учебно-методических пособия; под его руководством выполнены 16 кандидатских и 1 докторская диссертация.

В этом году в сборнике большинство статей посвящены биохимическим вопросам. В соответствии с этим сборник научных трудов состоит из разделов, посвященных актуальным вопросам биологической и медицинской химии, включая статьи о В.В. Соколовском и о работах его учеников, современным достижениям в доклинических исследованиях, инновационным технологиям в клинической лабораторной диагностике, а также проблемам и новым методам преподавания в медицинском вузе. Обсуждаемые темы и статьи, представленные в сборнике, будут полезны, как студентам, обучающимся в медицинских вузах, клиническим ординаторам КЛД, так и аспирантам, молодым ученым, научным сотрудникам, преподавателям химии и биохимии, а также специалистам в различных областях знаний.

Желаю всем интересно провести время при прочтении статей сборника научных трудов!

С уважением, д-р мед. наук, доцент  
заведующая кафедрой клинической лабораторной  
диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского,  
*Гайкова Лариса Борисовна*

**УДК 577.1.(076)**

**Павлова Р.Н., Гайковая Л.Б., Соколова Е.А.**  
Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова  
Санкт-Петербург  
RNP.apr2020@yandex.ru

**ВИКТОР ВЛАДИМИРОВИЧ СОКОЛОВСКИЙ: ЧЕЛОВЕК,  
УЧЕНЫЙ И ПЕДАГОГ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ  
РОЖДЕНИЯ)**

*В статье приведены биографические сведения о В.В. Соколовском, основные результаты его научных исследований, участие в педагогическом процессе и воспитании молодого поколения.*

**Ключевые слова:** Соколовский В.В., тиолдисульфидная система, неспецифическая резистентность, космическая регуляция окислительно-восстановительного состояния среды.

*Pavlova R.N., Gaikovaya L.B., Sokolova E.A.  
North-Western State Medical University named after  
I.I. Mechnikov  
St. Petersburg*

**SOKOLOVSKIY VIKTOR VLADIMIROVICH: MAN,  
SCIENTIST AND TEACHER (FOR THE 100<sup>th</sup> ANNIVERSARY  
OF HIS BIRTH)**

*The article contains biographical information about V.V. Sokolovsky, the main results of his scientific research, participation in the pedagogical process and education of the younger generation.*

**Keywords:** Sokolovskiy V.V., thiodisulphide system, non-specific resistance, cosmic regulation of the oxidative-restorative state of the environment.

Виктор Владимирович Соколовский родился 5 мая 1925 г. в г. Севастополе. В 1949 г. закончил факультет подготовки старших врачей полков Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова ВМА), г. Ленинграда.



Рис. 1. В.В. Соколовский (1925–1918)



Рис. 2. В.В. Соколовский, 1949 г.

С 1949 по 1969 г. служил в Советской Армии. 1949–1950 г.: старший врач танково-самоходного полка Ленинградского

военного округа. 1951–1952 гг.: слушатель спецкурса Военной академии химической защиты (ВАХЗ), который окончил в 1952 г., получив специализацию по биологической химии.

1953–1957 гг.: младший научный сотрудник Центрального научно-исследовательского военно-технического института Советской Армии, Москва. 1957–1965 г.: старший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории № 1 ВМА им. С.М. Кирова, г. Ленинград.

В 1957 г. защитил кандидатскую диссертацию о биохимических механизмах острого токсического отека легких. После защиты был назначен на должность старшего научного сотрудника Научно-исследовательской лаборатории № 1 ВМОЛА, которую занимал до 1965 года. Здесь принял участие в поисках эффективных реактиваторов ацетилхолинэстеразы, ингибираванной фосфороганическими ядами.

1965–1968 гг.: заведующий биохимической лабораторией филиала № 5 Института биофизики МЗ СССР, г. Ангарск. В течение трех лет В.В. Соколовский руководил научно-исследовательской группой, занимающейся исследованием новых видов химических соединений, используемых в качестве окислителей ракетного топлива. По результатам этих исследований написана монография и вышел ряд значимых публикаций [1–3].

В 1966 г. защитил докторскую диссертацию о биохимических механизмах острых ингаляционных отравлений элементарным фтором.

1968–1969 г.: и. о. профессора, заведующий курсом биохимии медицинского факультета Мордовского госуниверситета, г. Саранск.

Профессор по специальности «биологическая химия» с 1971 г.

1969–1986 гг.: заведующий кафедрой биохимии ЛСГМИ и одновременно научный руководитель биохимического отдела Центральной научно-исследовательской лаборатории ЛСГМИ.

1986 г.: выход на пенсию.

1995–2015 гг.: ведущий научный сотрудник Института аналитического приборостроения РАН.

Член проблемной комиссии по медицинской химии при Министерстве здравоохранения (МЗ) СССР 1978 по 1986 г.

Член проблемной комиссии по биохимии МЗ РСФСР 1978 по 1986 г.

Член Научного Совета по медицинской химии при Президиуме Академии медицинских наук СССР, в котором курировал раздел «Биохимические механизмы адаптации к экстремальным факторам окружающей среды».

Награжден медалями «За боевые заслуги», «За безупречную службу в Вооруженных силах» 2-й степени, «Ветеран труда». Награжден знаком «Отличник здравоохранения».

В 1970–1980-е годы, в период работы В.В. Соколовского в ЛСГМИ институт вел активное сотрудничество с различными промышленными предприятиями города и области по разработке предельно-допустимых концентраций ряда химических веществ и допустимых параметров действия различных физических факторов. Кафедра биохимии активно участвовала в этих хоздоговорных работах, что способствовало накоплению большого экспериментального материала по изменению состояния антиоксидантной системы при действии различных химических и физических факторов. Накопленный материал показал участие тиолдисульфидной (ТДС) окислительно-восстановительной системы в ответной реакции организма как на действие окислителей, так и химических веществ другой природы, а также на действие физических факторов: шума, низкоинтенсивного лазерного излучения, электромагнитных полей. Изменения ТДС также выявлены в клинике стволовых вазо-инсулярных пароксизмов, в остром периоде черепно-мозговой травмы, при развитии поздних токсикозов беременности и послеabortном сепсисе. Базируясь на фактах участия тиолдисульфидной системы в ответе не только на действие окислителей, но и факторов иной природы, а также участие ТДС в развитии ряда патологических состояний В.В. Соколовским была сформулирована экспериментально обоснованная концепция о роли тиолдисульфидной системы как ключевого звена антиоксидантной защиты в биохимическом механизме неспецифической резистентности и адаптации организма к экстремальным факторам окружающей среды [4].

Результаты исследований опубликованы в сборниках: «Атеросклероз и мембранныя проницаемость» /под. ред. проф. П.С. Хомуло, проф. В.В. Соколовского, труды ЛСГМИ — 1974; и трех сборниках под редакцией В.В. Соколовского: «Тиоловые

соединения в биохимических механизмах патологических процессов» — труды ЛСГМИ — 1979; «Антиоксиданты и адаптация» — труды ЛСГМИ — 1984; «Флуктуации состояния биохимических систем» — труды ЛСГМИ — 1986.

Основываясь на важной роли ТДС в процессах жизнедеятельности В.В. Соколовский предложил способ количественной оценки редокс-состояния организма — тиолдисульфидное отношение (ТДО) крови [5].

Предложенный способ оценки АОС нашел применение в клинических исследованиях при ряде заболеваний и экстремальных состояний.

Также В.В. Соколовским выдвинута гипотеза о роли редокс-состояния живой системы в характере (типе) ответа на слабое воздействие и о роли редокс-состояния в формировании биологических ритмов [6].



**Рис. 3.** В.В. Соколовский с сотрудниками ЦНИЛ ЛСГМИ, 1995 г. (слева направо: Т.А.Махова, О.И. Иванова, В.В. Соколовский, Т.М. Соколовская, Л.Б. Гайковая)

В.В. Соколовский писал: «Наиболее плодотворным в творческом отношении я считаю период своей работы на кафедре биохимии ЛСГМИ (1969–1986 гг.), так как именно здесь сформировалось связанное с интересами гигиены и экологии направление научных исследований, нацеленных на изучение роли

*антиоксидантной системы и ее тиолдисульфидного звена в биохимическом механизме неспецифической резистентности и адаптации организма к действию химических, физических и биологических факторов окружающей среды, провоцирующих развитие окислительного стресса. Наиболее существенным результатом этих исследований стало заключение о том, что тиолдисульфидная система как ключевое звено антиоксидантной защиты играет важную роль в биохимическом механизме неспецифической резистентности и адаптации организма к экстремальным факторам окружающей среды».*

В этот период на кафедре велась интенсивная научная работа. Виктор Владимирович умел заразить сотрудников своими идеями, так, что у некоторых эксперимент затягивался до полуночи, например, В.М. Тимофеева и В.А. Кулеба заканчивали исследования действия окислителей на разные виды АТФ-аз около 1 часа ночи и домой добирались на такси. В.Г. Макаров, В.С. Сорокина и Р.Н. Павлова неоднократно оставались на ночь, исследуя суточный ход изменения HS-групп у животных и колебаний HS-групп унитиола. В.Н. Колмаков очень долгое время определял состояние проницаемости эритроцитарных мембран предложенным им методом мочевинного гемолиза утром и вечером. И это работали сотрудники, уже имевшие дипломы кандидатов наук. Кафедра жила дружно, на праздники часто сочинялись стихи и песни о жизни кафедры, например, мы хором пели на 50-тилетие Виктора Владимировича, сочиненный В.Н. Колмаковым «Соколовский хор в Сангиге».

.....И любил он SH-группы,  
Даже метод предложил  
К кафедральной нашей труппе  
Им дорогу проложил...

Комплекс желчи и липиды,  
Вечно юный инсулин,  
И какие только виды  
Не видал холестерин.

SH-группы, SH-группы SH-группы,  
Тру-ля-ля,  
Клетка без тиольной группы  
Не годится никуда

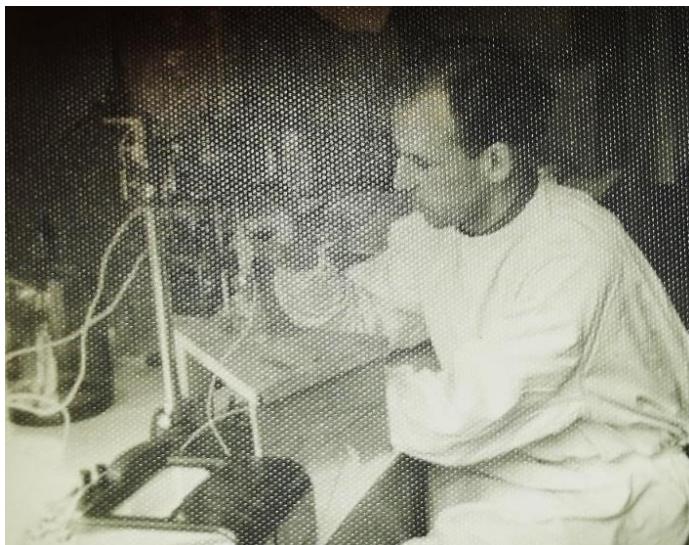


Рис. 4. Кафедра биохимии ЛСГМИ, 1975 г.

Особое место в работах В.В. Соколовского занимает проблема космобиологических связей, интерес к которой возник у него в начале 70-х годов, когда при поиске причин «артефакта при эксперименте» им была обнаружена зависимость скорости реакции окисления унитиола нитритным ионом от уровня солнечной активности. В периоды повышения солнечной активности на поверхности Солнца появляются активные области. Из этих областей выбрасываются в космическое пространство корпускулярные частицы и потоки излучений разного характера, которые достигают Земли и оказывают воздействие на живые и неживые системы.

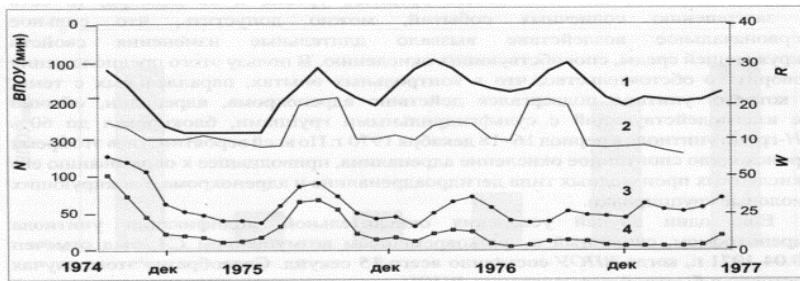
Обнаруженное сотрудниками кафедры резкое уменьшение времени полуокисления унитиола в один из дней по сравнению с предыдущими днями очень заинтересовало В.В. Соколовского, так как повторенный несколько раз эксперимент с вновь приготовленными реактивами дал тот же результат. Тогда В.В. Соколовский сел и сам провел определение и получил то же самое. Прочитав в газете сообщение о повышении солнечной активности (СА) в этот день, Виктор Владимирович сказал «а ну-ка проверим завиральную идею» и остался титровать весь день и ночью. К утру время полуокисления унитиола стало увеличиваться и на следующий день к вечеру почти

восстановилось. Это послужило основанием для организации с 1970 года ежедневного определения времени полуокисления унитиола (ВПОУ).



**Рис. 5.** В.В. Соколовский титрует тиоловые группы (1966 г.)

Полученные ряды определений ВПОУ использовали для корреляционного анализа с различными гелиофизическими параметрами и В.В. Соколовским был предложен унитиоловый тест для оценки действия гелиофизических факторов на окислительно-восстановительные процессы [7].



Динамика изменений ВПОУ и солнечной активности в 1974–1977 гг.

1 – ВПОУ в минутах; 2- интенсивность радиоизлучения Солнца на частоте 204 МГц;  
3- числа Вольфа; 4 – общее количество хромосферных вспышек за месяц

**Рис. 6.** Динамика изменения ВПОУ и солнечной активности 1974–1977 гг.

Параллельно определению ВПОУ на кафедре биохимии и биоорганической химии в 1970–1986 г.г. проводились исследования ряда биохимических систем и анализировались корреляции колебаний их величин с флюктуациями солнечной активности. В результате установлена корреляция СА и:

- унитиолового теста (Соколовский В.В., Павлова Р.Н., 1976);
- скорости окисления адреналина (Тимофеева В.А., 1976);
- состояния резистентности эритроцитов (Колмаков В.Н., 1986)
- активности АТФ-азы (Павлова Р.Н., Родионова Л.П., 1984);
- скорости полимеризации акрилонитрила (Зайцева Н.К., 1984,);
- концентрации билирубина крови (Шварцвальд Е.П., Екимцева Г.В., 1986).

Высокая степень ответственности за полученные результаты способствовала проверке и перепроверке полученных данных. Увидев, что у аспирантки (Павловой Р.Н.) в сентябре 1975 г. активность АТФ-азы мозга крыс снизилась в два раза по сравнению с маев, В.В. Соколовский попросил ст. н.с. ЦНИЛ Л.П. Родионову повести определение активности АТФ-азы эритроцитов барана в этот же период (в сентябре) и, к удивлению Лары Петровны, она также получила резкое снижение активности АТФ-азы эритроцитов барана (табл. 1).

При анализе результатов эксперимента, попадающего на периоды повышенной солнечной активности, удалось обнаружить, что в периоды гелиофизических флюктуаций происходит не только количественное изменение активности показателей, но и изменяется характер ответной реакции на физическое или химическое воздействие — появление разнонаправленной ответной реакции на воздействие фактора при тех же, кроме гелиофизической обстановки, условиях эксперимента.

Впоследствии исследования были продолжены В.В. Соколовским и группой геофизиков НИИ Арктики и Антарктики и филиала института магнетизма и радиоволн РАН.

### Таблица 1

Активность АТФ-азы мозга крыс и эритроцитов барана и состояние солнечной активности в разные периоды 1975 г

Дата	Активность общей АТФ-азы мозга крыс (мкг Р/мг белка * час)	Активность общей АТФ-азы эритроцитов барана (мкг Р/мг белка * час)	Величина ВПОУ	Число хромосферных вспышек
Май	39,5 ± 4,0	-	290,0±10,7	30
Июнь	-	31,5± 4,2	316,0±25,7	25
Сентябрь	10,7 ± 3,8	10,9± 9,7	118,0±26,5	80
Ноябрь	26,7 ± 13,9	-	218,0±33,0	60

Определение унитиолового теста и других биохимических показателей проводились в экологически чистых условиях Антарктики в год максимальной и год минимальной солнечной активности. Выполнению этой работы во многом способствовала преданность и вера в своего Виктора Владимировича Соколовской Татьяны Михайловны, которая проводила определение ВПОУ дома, вставая в 5 часов утра для титрования, чтобы определение ВПОУ проходило одновременно с сотрудниками экспедиции (Горшковым Э.С., а позднее Ивановым В.В.). В результате анализа полученных ранее и этих рядов данных скорости окисления унитиола было установлено, что наряду с вариабельной солнечной активностью, постоянное влияние на редокс-состояние ТДС *in vitro* и *in vivo* оказывают флюктуации гравитационного поля, связанные

с взаимодействием масс Солнца, Луны и Земли. Это исследование имело статус открытия [8].

В.В. Соколовский в своих записях отмечал: «Представления о биохимическом механизме действия космогеофизических агентов обратили нас к одному из важных вопросов, поставленных А.Л. Чижевским 80 лет назад. Обсуждая причины возникновения и развития массовых инфекционных заболеваний в периоды высокой солнечной активности, А.Л. Чижевский неоднократно высказывал предположение о возможном снижении в такие периоды сопротивляемости организма болезнетворному началу [9]. Эта гипотеза в свете результатов наших многолетних исследований находит теперь теоретическое обоснование и практическое подтверждение».

В заключении своей последней монографии (Редокс реакции в космобиологии, 2014) В.В. Соколовский написал: «**Накопленные нами данные позволяют полагать, что окислительно-восстановительные реакции и тиолдисульфидная редокс-система, по всей вероятности, является ключевой физико-химической основой неспецифической резистентности и опосредования космобиологических воздействий**» [10, 11]. Изменения скорости реакции окисления сульфидильных групп сопровождаются изменениями концентрации восстановленных и окисленных тиолов и тиолдисульфидного равновесия. Изменение редокс-состояния ТДС, в свою очередь, приводит к модификации пространственной структуры белков и их специфической биологической активности. **Способность ТДС реагировать на внешнее воздействие изменением своего редокс состояния и оказывать тем самым влияние на сопротивляемость организма окислительному стрессу свидетельствует о присущих ей сенсорно-регуляторных функциях**».

Виктор Владимирович Соколовский уделял много времени и педагогической деятельности. В учебный процесс по биохимии были внесены занятия по изучению действия ингибиторов на активность ферментов, подготовлен издан практикум к лабораторным занятиям по биохимии и биоорганической химии. Все сотрудники, работающие В.В. Соколовским, среди его деловых и моральных качеств отмечали высокую степень ответственности за постановку и ход эксперимента аспирантов и

сотрудников, за полученные результаты и публикации. О высочайшей ответственности и высоких моральных качествах свидетельствует история, имевшая место в Ангарске, которую рассказала Татьяна Михайловна Соколовская. «После проверки на животных одного из антитотов против БОВ, перед клиническим этапом проверки В.В. Соколовский и Илья Барышников (будущий директор института биофизики) проверили его действие на себе: ввели себе антитот и свои головы поместили в рукавах лабораторной вытяжки, в воздух которой впустили БОВ. Антитот сработал — исследователи остались живы и без тяжелого отравления».

В.В. Соколовский неоднократно выступал перед студентами и делился своими воспоминаниями о войне и блокаде. В своих воспоминаниях и размышлениях о войне В.В. Соколовский задается вопросом:

*«Что помогло людям выжить в блокированном немцами Ленинграде, в уникальных по своему сочетанию условиях существования, каждое из которых имело экстремальный характер?*

Это — совесть. Если совесть, действительно голос Бога в душе человека, то этот голос звучал достаточно громко и внятно.

— Любовь. Любовь родителей и детей, любовь родных и друзей.

— Чувство сострадания и милосердия к ближнему.

— Уважение к себе и другому человеку.

— Гражданский патриотизм как любовь к Родине и народу, ощущение нерасторжимой связи с ними.

— Надежда на победу над врагом и вера в нее.

— Осознанная или внезапно проявившаяся в какой-то момент готовность к самопожертвованию».

В период работы на кафедре биохимии ЛСГМИ под руководством В.В. Соколовского были выполнены и защищены 16 кандидатских и 2 докторские диссертации.

**К основным научным достижениям относятся:**

- разработка унитиолового теста оценки действия гелиофизических факторов на биологические объекты;
- формулировка концепции окислительно-восстановительного механизма неспецифической резистентности организма к действию факторов окружающей среды химической и физической, в том числе гелиофизической природы, и ведущей роли тиолдисульфидной редокс системы в этом механизме;
- разработка метода гистохимического определения тиоловых групп;
- разработка метода полуколичественного определения рибонуклеиновой кислоты в нервных клетках;
- разработка метода цитофотометрического определения активности ацетилхолинэстераз в нервно-мышечных синапсах;
- разработка метода количественного определения тиолдисульфидных групп в крови и других тканях обратным амперометрическим титрованием;
- предложение способа оценки неспецифической резистентности организма по величине тиолдисульфидного отношения в крови;
- предложение способа лечения поздних токсикозов беременных (1979) и ишемического инсульта (2001) путем внутримышечного введения смеси унитиола и аскорбиновой кислоты.

Основываясь на значимости научных исследований В.В. Соколовского, его вклада в воспитание молодого поколения студентов и аспирантов, на основании доклада заведующей кафедрой биологической и общей химии Л.Б. Гайковой на заседании Ученого Совета СЗГМУ им. И.И. Мечникова 27.12.2019 и ходатайстве о присвоении кафедре биологической и общей химии имени В.В. Соколовского, был издан приказ № 2406-О от 1.12.2019 «О присвоении кафедре биологической и общей химии имени В.В. Соколовского».

### **Список литературы**

1. Соколовский В.В. Гистохимические исследования в токсикологии Л.: Медицина, 1971. 174 с.
2. Соколовский В.В., Павлова Л.М. Тиоловые системы эритроцитов и образование метгемоглобина // Биохимия. 1960. Т. 25, вып. 4. С. 603–606.
3. Соколовский В.В. О гемолитическом действии тиоловых ядов // Цитология. 1962. Т. 4. С. 460–465.
4. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции на экстремальные воздействия / В.В. Соколовский // Вопросы медицинской химии. 1988. Т. 34, вып. 6. С. 2–11.
5. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма. СПб.: МАПО, 1996. 30 с.
6. Соколовский В.В., Галль Л.Н. Два полярных типа ответа живой системы на слабое воздействие — два редокс состояния — две конформации макроструктуры белка // Тез. IV Международного конгресса «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». СПб., 2006. С. 131.
7. Соколовский В.В. Ускорение окисления тиоловых соединений при возрастании солнечной активности / В.В. Соколовский // Проблемы космической биологии. М.: Наука. 1982. Т. 43. С. 194–197.
8. Горшков Э.С., Шаповалов С.Н., Соколовский В.В., Троицhev O.A., Корнишина M.H. Явление внешне обусловленных регуляриных флуктуаций скорости окислительно-восстановительных реакций // Научные открытия. М.: Издательство РАН, 2004. № 2 (Диплом № 226). С. 3–6.
9. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. М.: Мысль, 1976. 367 с.
10. Горшков Э.С. Редокс реакции в космобиологии / Э.С. Горшков, В.В. Иванов, В.В. Соколовский, СПб.: Издательство Политехнического университета, 2014. 194 с.
11. Соколовский В.В. Тиолдисульфидная система в реакциях организма на факторы окружающей среды / В.В. Соколовский. СПб.: Наука, 2008. 112 с.

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИМИИ ПРИРОДНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, А ТАКЖЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

УДК 546.05; 579.61; 615.28

Гигилев А.С.<sup>1</sup>, Коротченко Н.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет,

Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Томский государственный университет,

Томск, Россия

korotch@mail.ru

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЦИНКМОДИФИЦИРОВАННОГО ГИДРОКСИАПАТИТА В ОТНОШЕНИИ Е. COLI

Синтезированы образцы гидроксиапатита, модифицированного ионами цинка. Методом рентгенофазового анализа идентифицированы фазы. Проведена оценка антибактериальных свойств серии образцов гидроксиапатита, модифицированного ионами цинка. Все образцы проявляют антибактериальные свойства в отношении *Escherichia coli*.

**Ключевые слова:** гидроксиапатит, фосфаты кальция, биотестирование

Gigilev A.S.<sup>1</sup>, Korotchenko N.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University,  
Saint Petersburg

<sup>2</sup>Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

## STUDY OF THE ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF ZINC-MODIFIED HYDROXYAPATITE IN RELATION TO E. COLI

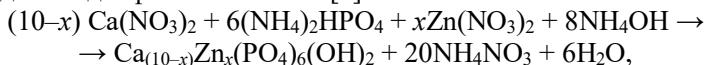
*Hydroxyapatite samples modified with zinc ions were synthesized. The phases were identified using X-ray phase analysis. The antibacterial properties of a series of zinc-modified hydroxyapatite samples were assessed. All samples exhibited antibacterial properties against *Escherichia coli*.*

**Keywords:** hydroxyapatite, calcium phosphates, biotesting

Большой интерес сегодня вызван к материалам на основе гидроксиапатита (ГА) за счет их высокой биосовместимости.

Функциональные материалы на основе ГА находят основное применение в медицине в качестве заменителей костной ткани. И поэтому к материалам на его основе предъявляются определённые требования — биорезорбируемость, прочность, упругость, высокое значение площади удельной поверхности и др. Помимо физико-химических свойств синтетический ГА может обладать еще и антибактериальными свойствами — бактерицидными или бактериостатическими — за счет введения в кристаллическую структуру определённых ионов, выполняющих такие функции. В качестве модифицирующих ионов выбраны ионы цинка [1, 2]. Помимо того, что данный ион вполне проявляет антибактериальные свойства, он также участвует в биохимическом процессе выработки коллагена, необходимого для формирования натуральной костной ткани [3–5].

Цинкмодифицированный гидроксиапатит ( $ZnGA$ ) получали методом жидкофазного синтеза [6]:



где  $x$  от 0,1 до 0,9 моль.

Рентгенофазовый анализ показывает, что основная фаза во всех образцах — гидроксиапатит  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  гексагональной сингонии; с увеличением количества (от 0,1 до 0,9 моль) вводимого в процессе синтеза иона цинка увеличивается доля фазы  $\beta$ -трикальцийфосфата  $Ca_3(PO_4)_2$ . И поэтому материалы, полученные при допировании гидроксиапатита ионами цинка, обладают не такой низкой растворимостью как сам ГА, что в свою очередь увеличит скорость формирования костной ткани.

Проведены исследования образцов  $ZnGA$  методом Коха. В качестве тест-объекта использованы бактерии кишечной палочки (*Escherichia coli*). Описание эксперимента:

1. Выращивание маточной культуры бактерий. Спустя 24 часа проведен высев на плотные питательные среды для установления исходной численности бактерий.

2. 1 мл жидкой культуры бактерий переносили в колбу с тестируемым образцом. В качестве контроля использовали культивирование бактерий на стандартной среде без добавления образцов.

3. Инкубирование проводили в течение 24 часов при температуре +37 °C.

4. Спустя 24 часа проведен высев образцов на плотные питательные среды. С каждой колбы проведен посев из трех разведений на 4 чашки Петри с плотной питательной средой.

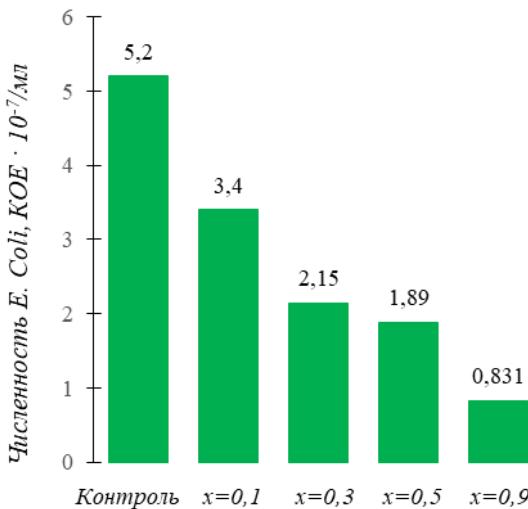
5. Чашки инкубировали в термостате в течение 24 часов при температуре +37 °C.

6. Спустя 24 часа проведен учет количества выросших бактериальных колоний на плотной питательной среде в чашках Петри.

Количество колоний образующих единиц (КОЕ) в 1 мл культуры в контроле —  $(5,20\pm0,417) \times 10^7$ . Произведен расчет количества колонии образующих единиц (КОЕ) в 1 мл культуры с образцами, рассчитаны доверительные интервалы для 95% уровня значимости, произведен расчет статистической значимости различий численностей бактерий в разных вариантах эксперимента.

Все синтезированные образцы серии ZnГА проявили антибактериальную активность (рис. 1), но различной интенсивности. Образец ZnГА ( $x = 0,1$ ) не оказал подавляющего воздействия на численность кишечной палочки. Образцы ZnГА ( $x = 0,3; 0,5$ ) проявили некоторую антибактериальную активность, уменьшив численность кишечной палочки. Следует отметить, что из всей данной серии образец ZnГА ( $x = 0,9$ ) проявил наибольшую антимикробную активность, существенно снизив численность бактерий —  $(8,31\pm0,091)\times10^6$  КОЕ/мл.

Введение ионов цинка в структуру гидроксиапатита не подтверждено имеющимися методами, но результаты исследований показывают, что такие материалы обладают улучшенными антибактериальными свойствами, необходимыми для практического применения в медицине.



**Рис. 1.** Гистограмма численности бактерий *E. coli*

#### Список литературы

1. Yu W. Evaluation of zinc-doped mesoporous hydroxyapatite microspheres for the construction of a novel biomimetic scaffold optimized for bone augmentation / W.Yu, T.W. Sun, C. Qi, Z. Ding, H. Zhao, S. Zhao. et al. // Int. J. Nanomed. 2017. Vol. 12. P. 2293–2306.
2. Luo X. Zinc in calcium phosphate mediates bone induction: in vitro and in vivo model / X. Luo, D. Barbieri, N. Davison, Y. Yan, J.D. De Bruijn, H. Yuan // Acta Biomater. 2014. Vol. 10. P. 477–85.
3. Islam M.T. Hossain KMZ. Bioactive calcium phosphate-based glasses and ceramics and their biomedical applications: a review / M.T. Islam, R.M. Felfel, E.A. Abou Neel, D.M. Grant, I. Ahmed // J. Tissue Eng. 2017. Vol. 8.
4. Qiao Y. Stimulation of bone growth following zinc incorporation into biomaterials / Y. Qiao, W. Zhang, P. Tian et al. // Biomaterials. 2014. Vol. 35. P. 6882–6897.
5. Wang Y.W. Superior Antibacterial Activity of Zinc oxide/graphene Oxide Composites Originating From High Zinc Concentration Localized Around Bacteria / Y.W. Wang A. Cao, Y. Jiang, X. Zhang et al. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2014. Vol. 6. P. 2791–2798.
6. Коротченко Н.М., Шнайдмиллер А.А., Гигиев А.С. Состав и физико-химические свойства медь-модифицированного гидроксиапатита, полученного жидкофазным методом в условиях микроволнового воздействия // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2022. № 26. С. 60–71. DOI: 10.17223/24135542/26/4.

**УДК 547.466:543.544**

**Калмыкова А.А.<sup>1,2</sup>, Кустова Т.П.<sup>1</sup>, Калмыков П.А.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», г. Иваново, Россия*

<sup>2</sup>*АО «Генериум», пос. Вольгинский, Россия  
a.kalmykova@generium.ru*

## **РАЗРАБОТКА АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ**

*В работе представлены результаты разработки аналитической методики определения свободных аминокислот (гистидина, аргинина, глицина, метионина) на примере препаратов рекомбинантных моноклональных антител с высокой концентрацией целевого белка методом ОФ ВЭЖХ с УФ детектированием дериватов аминокислот с дабсилхлоридом.*

**Ключевые слова:** аминокислоты, дериватизация, ДАБС-Cl, высокоэффективная жидкостная хроматография, биопрепараты.

*Kalmykova A.A.<sup>1,2</sup>, Kustova T.P.<sup>1</sup>, Kalmykov P.A.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*Ivanovo State University, Ivanovo, Russia*

<sup>2</sup>*JCS «Generium», Volginsky, Russia*

## **DEVELOPMENT OF AN ANALYTICAL METHOD FOR DETERMINING AMINO ACIDS IN MEDICINAL BIOLOGICAL PRODUCTS**

*The paper presents the results of developing an analytical method for determining free amino acids (histidine, arginine, glycine, methionine) using recombinant monoclonal antibody products with a high concentration of the target protein using RP HPLC with UV detection of amino acid derivatives with DABS-Cl.*

**Keywords:** amino acids, derivatization, DABS-Cl, high-performance liquid chromatography, biological products.

*В настоящей работе представлены результаты определения свободных аминокислот методом предколоночной дериватизации с дабсилхлоридом и дальнейшим разделением дериватов при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии.*

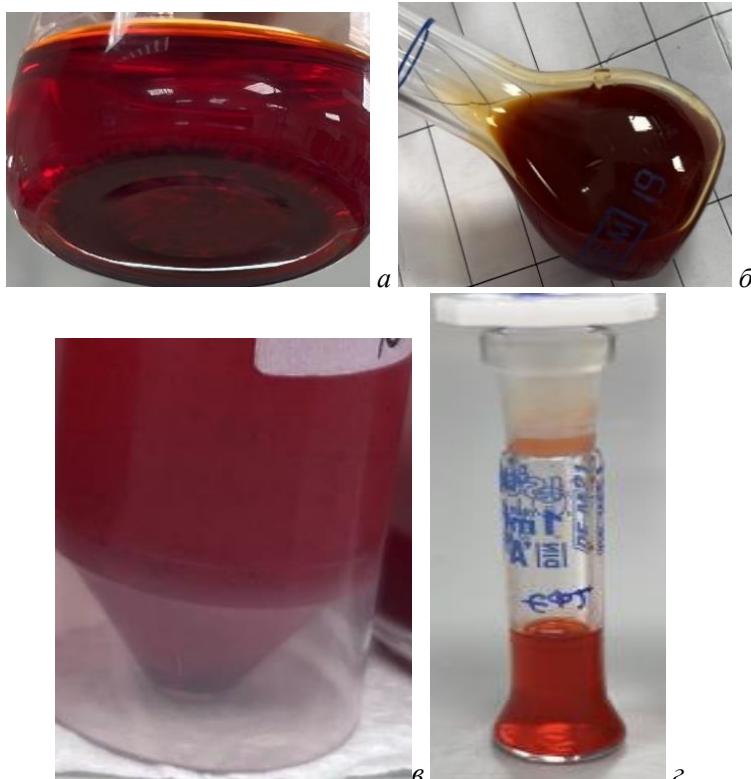
Поиск новых путей качественного и количественного определения свободных аминокислот в биопрепаратах является актуальной задачей. Известные имеющиеся подходы зачастую неприменимы к таким объектам ввиду сложности матрицы определяемого аналита, поскольку целевой белок биопрепарата также состоит из аминокислотных последовательностей.

Фармакопея Европейского Экономического союза (ЕАЭС) предлагает 12 способов детекции аминокислот, 7 из которых предполагают проведение предколоночной дериватизации аминокислот [9].

Детекция аминокислот затруднительна ввиду отсутствия хромофорных групп у некоторых аминокислот (например, глицина). Дериватизация обеспечивает высокую чувствительность определения аминокислот с использованием для анализа доступных оптических детекторов. В качестве дериватизирующих агентов используют различные соединения, способные реагировать с функциональными группами аминокислот (по концевым атомам азота, либо с карбоксильной группой). Наиболее реакционноспособным центром в аминокислотах является первичная и вторичная аминогруппы, а характерной реакцией является реакция конденсации.

Дериваты аминокислот не всегда являются стабильными соединениями, например, продукты реакции аминокислот с самым распространенным дериватизирующим агентом — ортофталевым альдегидом — стабильны всего около 2 минут. В нашей методике мы остановили свой выбор на дериватизирующем агенте — дабсилхлориде (ДАБС-Cl).

Использование ДАБС-Cl позволяет детектировать весь ряд аминокислот, поскольку вещество вступает в реакцию конденсации как по первичной, так и по вторичной аминогруппам, а полученные дериваты детектируются большинством UV-Vis детекторов (около 436 нм).



**Рис. 1.** Растворы ДАБС-Cl (1 мг/мл) в различных растворителях: *а* — ацетонитрил; *б* — изопропанол; *в* — ацетон; *г* — 2,2,2-трифторэтанол

Для проведения предколоночной дериватизации эмпирическим путем был подобран подходящий растворитель для ДАБС-Cl. Согласно литературным данным, ДАБС-Cl растворим в ацетоне при кипячении (несколько часов), в ацетонитриле при нагревании и перемешивании (не указано время), в спиртах [1, 2]. Нами воспроизведены данные подходы для приготовления рабочих растворов ДАБС-Cl с концентрацией 1 мг/мл. Однако, ни один из способов приготовления не дал приемлемых результатов. Полной растворимости добиться не удалось, использование взвесей в ВЭЖХ системах невозможно вследствие возможного выхода из строя прибора.

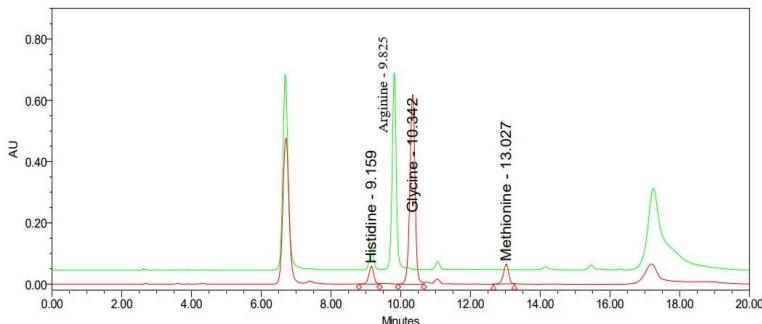
Альтернативный универсальный и доступный растворитель диметилсульфоксид дает требуемое растворение, однако не приводит к реакции конденсации с аминокислотами вследствие параллельной реакции ДАБС-Cl с ДМСО [3]. Эмпирическим путем установлено, что необходимая концентрация ДАБС-Cl (1 мг/мл) может быть легко достигнута в высокополярном растворителе 2,2,2-трифторметаноле (рис. 1).

Реакцию дериватизации проводили на модельных растворах аминокислот, растворенных в слабощелочном стабилизирующем растворе с pH около 9,0. При этом удалось достичь полного протекания реакции при коротком времени выдержки при умеренном нагревании.

После окончания процесса дериватизации пробу разводили стоп-раствором и нейтрализовали щелочную реакцию раствора до слабокислой, что положительным образом влияет на ресурс хроматографической колонки. Состав раствора подбирался таким образом, чтобы избежать высыпания белка в органическом растворителе и в то же время не допустить выпадения осадка ДАБС-Cl в водном компоненте, поскольку ДАБС-Cl не растворим в воде.

В качестве стандартных растворов использовали водные растворы аминокислот с соответствующей концентрацией, коррелирующей с концентрацией аминокислот в испытуемом растворе.

Разделение смеси дериватов проводили методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) с использованием колонки из нержавеющей стали (Диасфер-110-C18, 4,6×250 мм (размер частиц 5 мкм)). В качестве подвижных фаз использовали ацетатный буфер и изопропанол. В результате получены условия разделения дериватов аминокислот: гистидина, аргинина, глицина, метионина в градиентном режиме (20 мин) (рис. 2).



**Рис. 2.** Пример хроматограмм стандартных растворов дериватов аминокислот

Таким образом, нами предложен усовершенствованный подход к качественному и количественному определению аминокислот (гистидина, аргинина, глицина, метионина) в препаратах рекомбинантных моноклональных антител с высокой концентрацией целевого белка методом предколоночной дериватизации аминокислот с дабсилхлоридом и последующим разделением дериватов с помощью ОФ ВЭЖХ с УФ детектированием. Метод демонстрирует высокую селективность, стабильность и прецизионность результатов.

#### Список литературы

1. Stocchi V., Palma F., Piccoli G., Biagiarelli B., Magnani M., Masat L., Cuccharini L. Analysis of amino acids as DABS-derivatives with a sensitivity to the femtomole level using RP-HPLC narrow-bore columns // Amino Acids. 1992. № 3. P. 303–309.
2. Schneider H.J. Amino Acid Analysis Using DABS-CL // Chromatographia. 1989. T. 28. № 1/2. P. 45–48.
3. Senning A. Reactions of dimethyl sulphoxide with sulphur electrophiles // Chem. Commun., 1967. P. 64.

**УДК 544.77.022.533**

**Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б.**

Санкт-Петербургский государственный химико-  
фармацевтический университет

Санкт-Петербург

lisovskij.dmitrij@pharminnotech.com

**ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ  
И РАЗМЕРОВ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ,  
СОЛЮБИЛИЗИРОВАННЫХ РНК**

*В работе изучено влияние ионной силы, кислотности, способа гидратации липида, относительной концентрации РНК на электрокинетический потенциал и размеры липидных наночастиц, загруженных РНК.*

**Ключевые слова:** липосомы, РНК, солюбилизация, электрокинетический потенциал.

**Lisovsky D.S., Dmitrieva I.B.**

Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University.

Ministry of Health of the Russian Federation

Saint Petersburg

**STUDYING OF ELECTROKINETIC PROPERTIES AND  
SIZES OF LIPID NANOPARTICLES WITH SOLUBILIZED  
RNA**

*The influence of ionic strength, acidity, lipid hydration method, RNA relative concentration to zeta-potential and sizes of lipid nanoparticles have been studied.*

**Keywords:** liposomes, RNA, solubilization, electrokinetic potential.

**Введение.** Липосомы являются перспективными контейнерами для адресной доставки лекарственных препаратов внутрь организма. Успех липосом связан, в первую очередь, с их уникальным строением. В основе липосом лежит липидный бислой, образованный молекулами фосфолипидов, полярные группы которых находится на поверхности липидного бислоя, а гидрофобные домены — внутри бислоя [1]. Такая структура практически в точности повторяет строение липидного бислоя клеточных мембран эукариот, в добавок, липосомы получают из того же набора липидов, что входят в состав клеточных мембран

[2]. Это обуславливает биосовместимость липосом как агента для доставки лекарств.

В частности, липосомы могут быть использованы для доставки таких термолабильных и химически нестабильных веществ, как рибонуклеиновая кислота (РНК). На сегодняшний день существуют исследования, посвящённые применению РНК как потенциальной лекарственной субстанции для терапии различных патологий [3–4].

**Целью** исследования являлось изучение влияния физико-химических факторов на электрохимические потенциалы липидных наночастиц, загруженных РНК.

**Задачи** исследования: изучение изменений электрохимических свойств липидных наночастиц при варьировании различных факторов: ионной силы раствора, pH, относительной концентрации РНК, способа гидратации липида; изучение влияния добавки РНК на размеры частиц.

Ранее авторским коллективом было изучено влияние физико-химических факторов на размеры [5], электрохимические потенциалы незагруженных липидных наночастиц [6], проводились работы по изучению устойчивости липидных дисперсий как коллоидной системы [7]. Данное исследование является логическим продолжением вышеописанных работ.

### **Экспериментальная часть**

**Материалы и методы.** В качестве сырья для синтеза липидных наночастиц использовался лецитин соевый Леципро-90С, поставщик ООО «ПРОТЕИН». В работе использовали рибонуклеиновую кислоту из дрожжей марки «Ч».

Для эксперимента готовили 2 серии растворов — буферные системы, содержащие РНК и аналогичные растворы сравнения, не содержащие РНК. Для нивелирования влияния ионной силы на характеристики наночастиц в качестве растворителя использовали 0,001 М раствор хлорида калия в качестве индифферентного электролита. Для изучения влияния ионной силы на солюбилизацию РНК ряд растворов был приготовлен в дистиллированной воде и 0,01 М KCl.

Для получения липидной дисперсии использовали методы простого растворения и метод регидратации тонких плёнок (РТП). При использовании метода простого растворения навеску липида растворяли при перемешивании в буферном растворе, содержащем РНК до получения однородной дисперсии. При

использовании метода РТП навеску липида, растворённую в петролейном эфире упаривали на роторно-плёночном испарителе (IKA PV 10 basic) досуха, затем гидратировали буферным раствором. Приготовление растворов осуществляли при температуре  $(40\pm2)$  °С.

pH растворов доводили до нужного значения добавлением по каплям 0.1 н. соляной кислоты, либо 0.1 н. гидроксида натрия. Контроль pH проводили потенциометрически с использованием pH-метра Mettler Toledo F-20.

Измерение электрохимических потенциалов проводили методом лазерного микроЭлектрофореза с использованием прибора Malvern Zetasizer Nano. Средний размер частиц определяли спектрофотометрическим методом в диапазоне длин волн 300–700 нм на спектрофотометре СФ-2000 с использованием эмпирических уравнений Геллера для обработки результатов.

**Результаты и их обсуждение.** При сравнении растворов незагруженных частиц с различным pH было установлено, что электрохимические потенциалы поверхности частиц лежат в отрицательной области, а зависимость  $\zeta$ -потенциала от pH не достигает нуля. Из этого следует, что изоэлектрическая точка для данного образца лецитина лежит в сильноокислой области. Отрицательный знак электрохимического потенциала говорит об отрицательном заряде поверхности мембранны липидной наночастицы, что обусловлено наличием в структуре липида групп, диссоциирующих по кислотному типу с отщеплением протона.

Электрохимические потенциалы загруженных РНК липидных наночастиц имеют большее значение по сравнению с незагруженными, что может быть объяснено «экранированием» заряда мембранны ионной атмосферой из РНК, при наличии солюбилизации на поверхности наночастицы.

С ростом pH наблюдалось уменьшение размеров как загруженных липидных наночастиц, так и незагруженных. С ростом pH происходит увеличение степени диссоциации слабого электролита в составе липида, это приводит к увеличению  $\zeta$ -потенциалов по абсолютной величине и увеличению сил отталкивания между частицами, что способствует образованию наночастиц меньшего размера. Данная зависимость наблюдалась и в работе [6].

При увеличении ионной силы наблюдается уменьшение величины электрокинетического потенциала поверхности мембраны, что связано с эффектами выталкивания — разрушения сольватных оболочек вокруг мембраны и с подавлением диссоциации липидов, входящих в состав мембран. Данные факторы объясняют также и увеличение размеров липидных наночастиц с ростом ионной силы [5].

Для загруженных липидных наночастиц варьирование ионной силы раствора не оказывает значимого влияния на  $\zeta$ -потенциалы поверхности частиц, в связи с чем можно заключить, что процесс солюбилизации РНК в липидные наночастицы не зависит от солевого фона раствора.

При изменении метода гидратации липида с простого растворения на метод РТП происходит образование более крупных наночастиц, при этом сколько-нибудь значимого изменения  $\zeta$ -потенциалов не наблюдалось, в связи с чем можно заключить, что изменение способа гидратации липида не оказывает влияния на движущие силы процесса солюбилизации РНК. Полученные данные согласуются с работами [5-7].

При возрастании концентрации РНК наблюдается рост электрокинетических потенциалов поверхности липидных наночастиц. В области высоких концентраций  $\zeta$ -потенциалы стабилизируются на постоянном значении, оставаясь неизменными при дальнейшем увеличении концентрации РНК, что может говорить о достижении системой состояния насыщения. Так как поверхность липидной наночастицы заряжена отрицательно, при отрицательном заряде молекул РНК можно говорить о наличии специфического механизма солюбилизации РНК, отличного от обычного кулоновского взаимодействия. С ростом концентрации РНК увеличивается и размер липидных наночастиц, что связано с увеличением толщины ионной атмосферы из солюбилизированного РНК вокруг поверхности частицы.

### **Заключение**

1. Взаимодействие РНК с липидными наночастицами, определяющее процесс солюбилизации, отличается от простого кулоновского и происходит за счёт специфического взаимодействия, которое может осуществляться за счёт образования химической связи, за счёт сил Ван-дер-Ваальса или других причин.

2. Варьирование способа гидратации липида, кислотности или ионной силы раствора не изменяет движущую силу солюбилизации РНК.

3. Липидные наночастицы, загруженные РНК, имеют большие размеры по сравнению с незагруженными.

### **Список литературы**

1. Peng Liu, Guiliang Chen, Jingchen Z. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules*. 2022. Vol.27. P.1-23. DOI: 10.3390/molecules27041372.

2. Hamdi Nsairat, Dima Khater, Usama Sayed [et al.] Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*. 2022. V.8, I.5. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09394.

3. Leif Carlsson, Jonathan C. Clarke, Christopher Yen [et al.] Biocompatible, Purified VEGF-A mRNA Improves Cardiac Function after Intracardiac Injection 1 Week Post-myocardial Infarction in Swine. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*. 2018. Vol.9. P.330-346. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.04.003.

4. Великий Д.А., Гичкун О.Е., Шевченко А.О. МикроРНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018. № 63(7). С.403-409. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-403-409>.

5. Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Влияние физико-химических факторов на средний размер липидных наночастиц соевого лецитина в водных растворах. *Бутлеровские сообщения С*. 2024. Т.8. №3. Id.12. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-8-116/ROI-jbc-RC/24-8-3-12.

6. Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Влияние кислотности и ионной силы на средний размер липосом из фосфатидилхолина. Раздел: Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине. *Сборник научных трудов 5-й Международной конференции, посвященной 155-летию со дня рождения профессора Е.С. Лондона*. Санкт-Петербург, 5-6 декабря 2024 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 2024. С.81-88. EDN GXАНСJ.

7. Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Изучение агрегационной и седиментационной стабильностей водных дисперсий лецитина соевого при изменениях внешних условий. *Бутлеровские сообщения С*. 2025. Т.10. №2. Id.17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-82-6-137/ROI-jbc-RC/25-10-2-17.

**УДК 543.062**

**Марков А.Л., Ермаченков Р.Э., Юдников Д.М.,**

**Сергеева В.А., Агаев М.М., Басевич А.В.**

**Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет**

**Санкт-Петербург**

**andrey.markov@spcpu.ru**

## **МОНИТОРИНГ ОБРАТНОГО БРОМАТОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ АЛКИЛФЕНОЛОВ НА ПРИМЕРЕ ТИМОЛА**

*В данной работе изучен процесс обратного броматометрического определения тимола с точки зрения получаемых результатов, а также состава реакционной массы, исследованный при помощи средств газовой хроматографии.*

**Ключевые слова:** тимол, количественное определение, обратная броматометрия, газовая хроматография.

**Markov A.L., Ermachenkov R.E., Yudnikov D.M.,**

**Sergeeva V.A., Agaev M.M., Basevich A.V.**

**Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University**

**Saint Petersburg**

## **MONITORING OF THE REVERSE BROMATOMETRIC TITRATION OF ALKYLPHENOLS USING THYMOL AS A MODEL COMPOUND**

*The present study investigates the reverse bromometric determination of thymol, with particular reference to the results obtained and the composition of the reaction mass, as investigated using gas chromatography.*

**Keywords:** thymol, quantitative determination, reverse bromatometry, gas chromatography

Одним из общепринятых (фармакопейных) методов количественного определения фенолов является обратная броматометрия. Таким образом количественно определяют содержание фенола и резорцина согласно ГФ РФ XV. В случае алкилфенолов, например, тимола ГФ РФ XV регламентирует проведение прямой броматометрии.

Существуют исследования, посвященные изучению процесса бромирования алкилфенолов. Так, представлено исследование обратного броматометрического титрования крезолов, показывающее пригодность данного метода для получения

приемлемых результатов [1]. Аналогичный вывод относительно алкилфенолов делает и коллектив авторов исследования [2]. Публикация [3] отражает результаты количественного определения большого количества фенолов методом обратной броматометрии. Согласно данной публикации, фенолы были разделены на «ведущие себя нормально в реакции бромирования» и «ведущие себя аномально в реакции бромирования».

Аномальность результатов количественного определения может быть связана с протеканием конкурирующей с реакцией электрофильного замещения в бензольное кольцо реакции окисления. Отметим также, что большая часть аномальных результатов связана именно с бромированием алкилфенолов.

Нестехиометричность при реализации данного метода для фенолов и алкилфенолов может быть изучена с использованием метода газовой хроматографии, поскольку алкилфенолы и их бромпроизводные являются летучими.

В настоящей работе предлагается провести изучение процесса бромирования алкилфенолов в процессе их количественного определения методом обратного броматометрического титрования на примере тимола.

**Цель** работы — газохроматографический мониторинг состава реакционной массы при проведении обратного броматометрического титрования тимола.

**Задачи:**

1. Провести обратное броматометрическое титрование тимола.
2. Разработать методику пробоподготовки для испытуемых растворов.
3. Провести газохроматографический контроль состава испытуемых растворов.

*Использованные реагенты:* тимол (CAS 89-83-8) 99%, Acros Organics; калия бромат (CAS 7758-01-2) 99,00%, НеваРеактив; калия бромид (CAS 7758-02-3) 99,00%, НеваРеактив; калия йодид (CAS 7681-11-0) 99,00%, НеваРеактив.

*Титрование тимола.* Обратное броматометрическое определение тимола проводили аналогично с методикой, представленной в ГФ РФ XV ФС.2.1.0042.15 «Фенол».

*Методика экстракции продуктов реакции.* К содержимому колбы для титрования добавляют 20 мл гексана, промывают

стенки колбы и переносят раствор в делительную воронку. После расслоения сливают водный слой, промывают органический слой 100 мл воды, делят слои и собирают органический слой. Полученный экстракт помещают в виалу хроматографическую, объемом 1 мл и анализируют методом газовой хроматографии.

*Газовая хроматография.* Хроматографический анализ выполнялся на аппаратно-программном комплексе газового хроматографа ЗАО СКБ «Хроматэк» Кристалл 5000.2 с пламенно-ионизационным детектором. Анализ проводился на хроматографической колонке HP-5MS UI (Agilent, США), 30 м×0,25 мм с толщиной неподвижной жидкой фазы ((5%-фенил)-метилполисилоксан) 0,25 мкм. В качестве газа-носителя использовался гелий. Количественное определение исследуемых компонентов проводили по методу внутренней нормализации. Условия хроматографического разделения представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Условия хроматографического разделения

Параметр	Значение
Температура испарителя	250 °C
Деление потока	100
Режим газа-носителя	Постоянный поток
Поток	1,5 мл/мин
Детектор	Пламенно-ионизационный
Температура детектора	300 °C
Температурная программа термостата	110 °C => 4 °C/мин => 200 °C (5 мин)
Время анализа	27,5 мин
Объем вводимой пробы	0,1 мкл

Результаты обратного броматометрического титрования тимола с учетом результатов холостого титрования представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Результаты обратного броматометрического титрования тимола

Параметр	Значение
Содержание тимола в образце, %	100,5
Стандартное отклонение, %	1,3
Относительное стандартное отклонение, %	1,3
Доверительный интервал, %	0,8

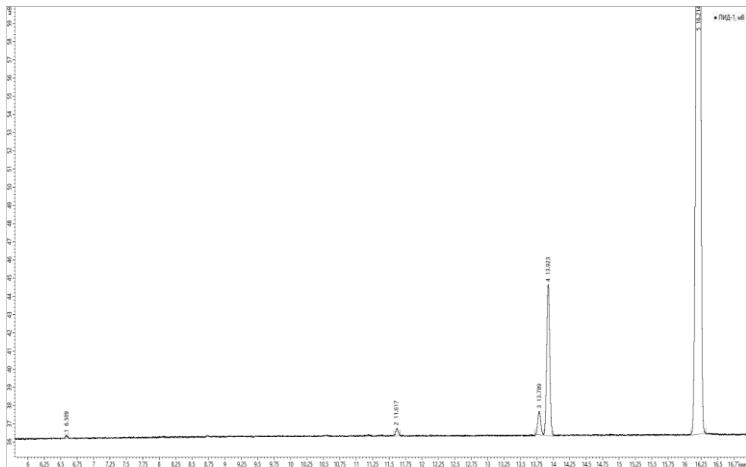
Статистическая обработка результатов титрования свидетельствует о приемлемости полученных данных, что подтверждает данные, представленные в исследовании [3], в котором заявляется о нормальности процесса бромирования тимола. Однако, поскольку тимол представляет из себя алкилфенол, и, следовательно, существует вероятность нестехиометрического протекания данной реакции, было предложено провести изучение процесса протекания целевой реакции в реакционной массе в течение времени выдержки раствора перед титрованием. С этой целью был составлен план эксперимента, заключающийся в фиксировании результатов титрования по истечении времени выдержки от 1 до 20 минут с последующей экстракцией продуктов реакции и анализом экстракта методом газовой хроматографии. Результаты титрования представлены в таблице 3.

**Таблица 3.** Результаты обратного броматометрического титрования при изменении времени выдержки раствора

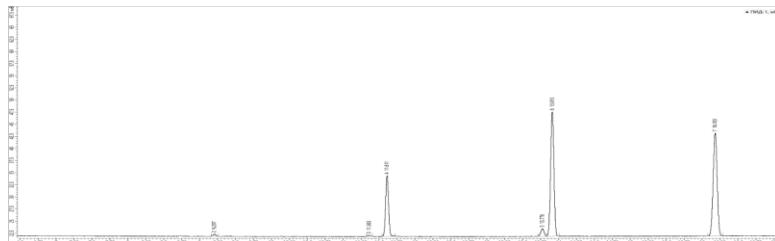
Время выдержки, мин	Содержание тимола, %
1	109±3
5	102±2
10	100,5±0,6
15	100,3±0,9
20	100,4±0,6

Завышение содержания тимола в первые 5 минут протекания реакции можно объяснить низкой скоростью образования 2,4-дигромтимола. С целью верификации данного предположения были проведены экстракции из полученных растворов, которые были проанализированы методом газовой хроматографии.

Хроматограммы экстрактов из реакционной массы после выдержки 1, 10 и 20 минут приведены на рисунках 1–3.

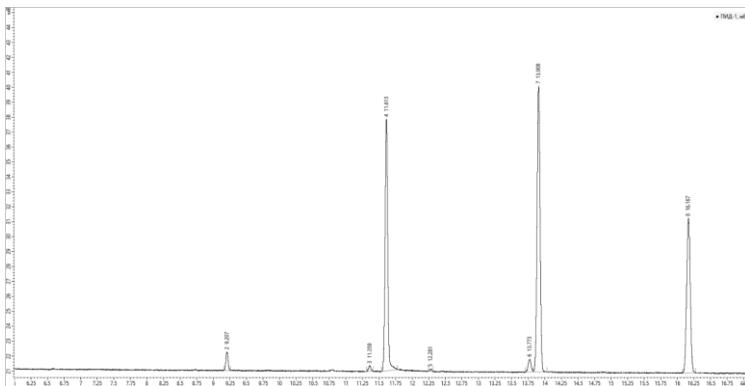


**Рис. 1.** Хроматограмма экстракта из реакционной массы при времени выдержки 1 минута



**Рис. 2.** Хроматограмма экстракта из реакционной массы

Время удерживания тимола в приведенных выше хроматографических схемах составляет 6,39 минут, таким образом, исходное вещество представлено только на хроматограмме на рисунке 1.



**Рис. 3. Хроматограмма экстракта из реакционной массы при времени выдержки 20 минут**

Поскольку реакция электрофильного замещения в бензольное кольцо будет протекать быстрее возможных реакций окисления исходного вещества и продуктов реакции бромом, вероятнее всего пик компонента с временем удерживания 16,28 минут является пиком 2,4-дибромтимола. Остальные пики на хроматограмме, вероятнее всего, являются продуктами его окисления, включающими в себя производные тимохинона как одного из основных продуктов окисления тимола [4]. Представленные данные требуют дальнейшего уточнения при помощи ГХ-МС анализа, однако, очевидно, что при наличии избытка брома бромирование алкилфенолов происходит нестехиометрично и приводит к образованию большого количества побочных продуктов.

### **Заключение**

Таким образом, нами подтверждена нестехиометричность реакции бромирования алкилфенолов в избытке брома при проведении их количественного определения на примере тимола, несмотря на приемлемые результаты титрования, получаемые воспроизводимо. Данные результаты требуют дальнейшего изучения данного вопроса и уточнения структуры соединений, представленных на хроматограммах методами ГХ-МС.

Также стоит отметить, что процедура проведения прямого броматометрического титрования тимола, согласно ГФ РФ XV требует уточнения — титрование необходимо проводить медленно во избежание локального образования избытка брома

по причине нестехиометричности бромирования алклифенолов в избытке брома.

#### **Список литературы**

1. Amin, D., and K. Y. Saleem. «Titrimetric determination of cresols» // International journal of environmental analytical chemistry. No 17.3-4 (1984). P. 275–278.
2. Aichenegg, P., and H. G. Haynes. «The determination of o-cresol, 4-chloro-2-methylphenol and 2-methylphenoxyacetic acid by quantitative bromination» // Journal of Applied Chemistry. No 4.3 (1954). P. 137–140.
3. Sprung, Murray M. «Bromination of phenols by means of bromide-bromate solution» // Industrial & Engineering Chemistry Analytical Edition. No 13.1 (1941). P. 35–38.
4. Günay, Tuğçe, et al. «Oxidation of thymol and carvacrol to thymoquinone with  $\text{KHSO}_5$  catalyzed by iron phthalocyanine tetrasulfonate in a methanol–water mixture» // Catalysis Letters. No 146.11 (2016). P. 2306–2312.

**УДК 678.47**

**Пашуто С.Е., Романовская Т.Н.**

ГУО «Средняя школа № 11 г. Новополоцка»

Новополоцк, Республика Беларусь

sepashuto@gmail.com

## **ПОЛУЧЕНИЕ КАУЧУКА ИЗ МЛЕЧНОГО СОКА ФИКУСА И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ НАТУРАЛЬНОГО КАУЧУКА**

Описана история древнейшего растения-каучуконоса, изучены особенности фикуса как одного из биологических объектов. С помощью научной и научно-популярной литературы проанализирован состав молекул каучука как полимера, рассмотрены особенности химических процессов, положенных в основу промышленного получения каучука. Экспериментальным путём показана возможность выделения природного каучука из млечного сока хорошо известного нам растения — фикуса, и изучены свойства натурального каучука.

**Ключевые слова:** каучуконос, природный и синтетический каучук, строение молекул каучука, свойства натурального каучука

*Pashuto S. E., Romanovskaya T.N.  
State Educational Institution ‘Secondary School No 11  
of Novopolotsk’  
Novopolotsk, Republic of Belarus*

## **OBTAINING RUBBER FROM THE MILKY SAP OF THE FICUS PLANT AND RESEARCHING THE PROPERTIES OF NATURAL RUBBER**

The history of the oldest rubber-bearing plant is described, and *the characteristics of the ficus as a biological object are studied. With the help of scientific and popular science literature, the composition of the rubber molecule as a polymer is analysed, and the characteristics of the chemical processes underlying the industrial production of rubber are considered. Experiments have shown that it is possible to extract natural rubber from the milky sap of the well-known ficus plant, and the properties of natural rubber have been studied.*

**Keywords:** rubber plant, natural and synthetic rubber, structure of rubber molecules, properties of natural rubber

**Введение.** Предметом нашего исследования стал известный каучуконос — фикус. Что же собой представляет фикус в индийских джунглях? Это дерево тридцати метров высотой с листьями длиной до одного метра. Точное описание его дано две тысячи двести лет тому назад первым ботаником Теофрастом, который сопровождал известного завоевателя Александра Македонского в его походе в Индию и был поражён видом фикуса: «Это могучее дерево с круглою кроною и чудовищного диаметра; оно прикрывает своей тенью пространство в две стадии (300 метров). Окружность ствола обыкновенно 40, а иногда 60 шагов; листья по величине и виду равняются щиту. Из огромных горизонтально распространённых веток ежегодно спускаются в почву извилистые, плоские корни (1,5–2 метра), которые отличаются от сучьев только жёстким волосяным покровом, более бледною окраской и отсутствием листьев; они сами постепенно обращаются в стволы и образуют как бы искусственно посаженный крытый зелёный ход вокруг главного ствола. Под тенью их мог бы расположиться лагерь целый отряд конницы». Среди фикусов, иначе называемых смоковницами, различают много видов. Фикус карика имеет красивые пальчато-лопастные листья и очень вкусные сладкие плоды, содержащие 70 процентов сахара. Эти плоды известны

под названием винных ягод, смокв, фиг или инжира. К фикусам также относится маленький, стелющийся по земле или по коре деревьев кустарничек, присасывающийся корешками, появляющимися под листьями. Это фикус репенс ползучий. Среди фикусов есть лианы — «душители деревьев». Фикусы объединяются в семейство Тутовые. В это семейство входит тутовое дерево, или шелковица, листьями которого выкармливают шелковичных «червей». К семейству Тутовые относятся также бумажное дерево, из коры которого получают первосортную бумагу, и хлебное дерево, дающее соплодия до 20 килограмм весом, съедобные в печёном виде. В состав данного семейства входят также: коровье дерево, сок у которого вкусом и питательностью похож на молоко, а также ядовитое дерево анчар, или упас, красиво, но фантастически описанный А.С. Пушкиным в его стихотворении «Анчар». Из всех удивительных растений данного семейства наиболее полезным можно считать фикус, живущий в наших комнатах. Это фикус каучуконосный или «резиновое дерево». Его млечный сок содержит в своём составе каучук [4].

Издавна в восточной Индии, Индокитае, на островах Цейлоне, Яве и Борнеоaborигены собирали каучук из фикуса, растущего в джунглях. Собственно, история каучука началась, как ни странно, с детского мячика и школьной резинки. В 1493 году корабль Христофора Колумба во время второго путешествия в Америку пристал к острову, названному им Эспаньола (нынешний о. Гаити). Высадившись на берег, испанцы были удивлены весёлой игрой индейцев, похожей на наш баскетбол. Они в такт песне подбрасывали черные шары, которые, упав на землю, делали, словно живые, высокие и забавные прыжки. Взяв эти шары в руки, испанцы нашли, что они довольно тяжелы, липки и пахнут дымом. Индейцы называли сок, из которого делали мячи — «као-учу», что означало: «слезы дерева» [3].

В Европе каучук получил первое применение в 1770 году в школе под названием гуммиэластика (смолы эластичной) для стирания карандашных рисунков. Первые же попытки сделать каучуковую обувь привели только к смеху. Галоши или сапоги хорошо служили в дождь, но стоило выглянуть и припечь солнцу, как они растягивались, начинали прилипать к тротуару. В мороз же такая обувь становилась хрупкой, как стекло.

Открытие резины, полученной от нагревания каучука и серы (в резине от двух до пяти процентов серы), привело к широкому её применению. Развитие электричества, изобретение автомобиля и аэроплана превратили каучук в самый необходимый продукт. В 1919 году изобретателями было предложено уже 40 000 различных изделий из резины [1, 5, 6].

Каучук нужен всем странам, а каучуковое дерево может расти только в некоторых. Химики принялись за работу — получение искусственного каучука. Расположены молекулы каучука не как у волокнистых веществ — упорядоченными параллельными пучками, а как попало, беспорядочной грудой спутанных клубков. Здесь и кроется причина главного свойства каучука — его эластичности. При вытягивании спутанные нитевидные молекулы каучука начинают понемногу распутываться и распрямляться. Чем сильнее растягивают кусок каучука, тем прямее становятся его молекулы-нити и тем стройнее располагаются они по отношению друг к другу, пока, наконец, при очень сильном вытягивании не распрямлятся полностью и не лягут параллельно. Теперь дальнейшее вытягивание становится почти невозможным: оно скоро приведет к отрыву одной молекулы от другой, а, следовательно, и к разрыву куска. Но стоит прекратить вытягивание, как распрямившиеся было молекулы — нити вновь принимают первоначальный спутанный вид, и каучук сокращается до прежних размеров [7].

При вулканизации свойства каучука изменяются. Вулканизированный каучук нерастворим. Чем больше серы берут для вулканизации, тем больше мостиков образуется между нитевидными молекулами. Решетка становится все более частой. Резина постепенно теряет способность набухать и делается тверже и тверже. При очень большом количестве серы получается совершенно твердый продукт — эбонит [2].

Процессом вулканизации химики овладели. На очередь стала основная задача — получить синтетический (искусственный) каучук — СК. Разгадав тайну природного каучука, химики подготовили в своих лабораториях, а потом и на химических заводах такие каучуки, которые нашли себе десятки новых применений [6], немыслимых для каучука природного.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования мы экспериментальным путём выделили природный каучук из млечного сока фикуса и изучили свойства натурального каучука.

## **Эксперимент I. Получение каучука из млечного сока фикуса.**

1. Производим косой надрез коры фикуса до древесины. Под надрезом помещаем пробирку. С целью предотвращения повышения уровня густоты сока, вблизи надреза закрепляем кусочек ваты, смоченный нашатырным спиртом (раствором аммиака).

2. После того как достаточное количество сока соберётся в пробирке, добавляем по каплям уксусную кислоту и встряхиваем смесь. Образование белых хлопьев свидетельствует о выделении каучука.

3. Промываем полученные хлопья водой, используя с этой целью фильтр и стеклянную воронку, и формируем из образовавшегося каучука полоску.

## **Эксперимент II. Исследование свойств натурального каучука.**

1. С целью изучения растяжимости измерим полоску полученного нами каучука и растянем её по линейке. После каждого проделанного в дальнейшем действия (пункты 1–4) фиксируем данные полученной длины.

2. С целью изучения влияния температуры на растяжимость каучука — охладим полоску в кристаллизаторе, заполненном смесью снега с поваренной солью, и снова растянем её по линейке.

3. Поместим полоску в воду и нагреем ее до 20 °C. Снова проверяем её на растяжимость.

4. Проделаем то же самое после помещения полоски в воду, нагретую до 60 °C.

5. Испытаем каучук на растворимость в жидкостях различного происхождения. Нами были выбраны: вода — № 1, спирт — № 2, бензин — № 3, керосин — № 4, скрипидар — № 5. Возьмем небольшое количество 12 каучука и поместим их в каждую, из указанных емкостей, выбрав в качестве временного отрезка 1 сутки.

6. К оставшемуся каучуку добавим небольшое количество серы (в 20 раз меньше по отношению к объему каучука) и нагреем.

**Таблица 1.** Результаты лабораторного анализа свойств каучука, осуществленного в ходе исследования

№ п/п	Этап анализа	Результат
1	Измерение первоначальной длины полоски каучука	Первоначальная длина полоски составляет 3,9 см
2	Определение длины полоски после охлаждения	Длина полоски — 2 см
3	Установление длины полоски после нагревания до 20 °C	Длина полоски составляет 3,7 см
4	Измерение длины полоски после нагревания до 60 °C	Длина полоски — 5,95 см
5	Испытание каучука на возможную растворимость в жидкостях различного происхождения	В жидкостях, являющихся продуктами переработки нефти (бензин — № 3, керосин — № 4, скрипидар — № 5) по истечении заданного срока (1-е сутки) каучук полностью растворяется.
6	Сплавление каучука с серой	При сплавлении происходит вулканизация каучука — образование резины

**Выводы.** Результаты исследовательской работы (см. табл. 1) позволяют сделать следующие выводы:

1. Выделение каучука на основе млечного сока фикуса возможно в условиях учебной лаборатории, что позволяет в ходе эксперимента прикоснуться к тайнам природы и более осознанно и глубоко понять процесс получения природного каучука.
2. Подробное изучение особенностей свойств природного каучука позволило осознать, что синтетический каучук имеет ряд преимуществ и химики, разгадав тайну природного каучука, подготовили в своих лабораториях, а потом и на химических заводах такие виды каучука, которые нашли себе десятки новых применений, немыслимых для каучука природного.

3. На протяжении многих лет каучук постепенно входил во все сферы человеческой жизни, и сегодня мы даже не мыслим современной жизни без резиновых изделий. Таким образом, в ходе исследования мы убедились в значимости научных открытий для промышленности, которая, в свою очередь, обслуживает жизнь современного человека.

#### **Список литературы**

1. Алексинский В.Н. Занимательные опыты по химии. М.: Просвещение, 1995.
2. Бенеш П. и др. 111 вопросов по химии для всех. М.: Просвещение, 1994.
3. Врублевский А.И. Основы химии. Школьный курс. Мн.: Юнипресс, 2009.
4. Девяткин В.В. Химия для любознательных. Ярославль: Академия развития, 2000.
5. Иванова И.С., Попов А.С., Чухно А.С. Определение pH растворов, или как избежать ошибок при изучении индикаторов // Химия в школе. 2022. № 2. С. 55-58.
6. Иванова И.С., Громов Ю.В. Использование филателистического материала во внеурочной работе по химии: учебно-методическое пособие. СПб: Издательство «Лема», 2011. 40 с.
7. Метельский А.В. Химия в экзаменационных вопросах и ответах. — Мин.: Беларусская энциклопедия, 1997.
8. Шерстнев В.В., Чухно А.С., Попов А.С. [и др.] Физико-химические свойства модифицированного бычьего сывороточного альбумина: влияние условий гелеобразования на изоэлектрическую точку и реологию // Бутлеровские сообщения. 2024. Т. 79, № 8. С. 90–102.

**УДК 546.04+661.12+662.998**

**Попов А.С., Одегов Е.С.**

*Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова*

*Санкт-Петербург  
popovas1965@mail.ru*

#### **ПРОЦЕССЫ ЗОЛЬ-ГЕЛЬ ТРАНСФОРМАЦИИ И АБЛЯЦИИ ПОЛИСИЛИКАТОВ В СВЕТЕ ДОСТУПНОСТИ КРЕМНИЯ ДЛЯ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ**

Исследована кинетика полимеризации кремниевых кислот, оценена энергия активации процессов ионизации, изучен процессы поверхностного сноса вещества (абляции), предложена математическая модель процесса золь-гель трансформации. Найдено, что при незначительных колебаниях

внешних условий золь-гель трансформация может заканчиваться непредсказуемым образом.

**Ключевые слова:** силикагель, кремниевая кислота, кинетика полимеризации, энергия активации, модель Лотки-Вольтерры, стохастическое поведение

*Popov A.S., Odegov E.S.  
North-Western State Medical University named after  
I.I. Mechnikov  
Saint Petersburg*

## SOL-GEL PROCESS AND ABLATION OF POLYSILICATES IN WIEV OF THE AVAILABILITY OF SILICON FOR LIVING ORGANISMS

*The kinetics of polymerization of silicic acids has been studied, the activation energy of ionization processes has been estimated, the processes of surface demolition of matter (ablation) have been studied, and a mathematical model of the sol-gel transformation process has been proposed. It has been found that with minor fluctuations in external conditions, the sol-gel transformation can end in an unpredictable way.*

**Keywords:** *silica gel, silicic acid, polymerization kinetics, activation energy, Lotka-Volterra model, stochastic behavior*

**Цель исследования** — изучение полимеризации силикагелей в широком диапазоне плотностей растворов натрий силиката, концентраций серной кислоты, и температуры. Построение математической модели золь-гель трансформации на основе анализа процессов отверждения и последующего обезвоживания или, наоборот, разжижения отверженных полимеров на протяжении от 1 до 15 суток.

Силикагели как полимерные формы оксида кремния представляют значительный интерес в качестве фармацевтических субстанций: они могут использоваться как источники кремния, доступного для организма, так и в качестве технологических ингредиентов. Процессы извлечения кремния из окружающей среды и отверждения силикагелей также интересны для эволюционной биохимии — построение кремнийсодержащих опорных тканей у растений и скелетов у животных и их минерализации. Такие организмы как радиолярии, стеклянные губки и диатомовые водоросли

концентрируют кремний, как биогенный элемент, в больших количествах. Показано, что биодоступность кремния необходима для правильного развития и устойчивости к заболеваниям и вредителям [1]. Биологическая доступность кремния так же актуальна для медицины: концентрация кремния коррелирует с эластичностью сосудов, функционированием иммунной системы, состоянием кожных покровов, заболеваниями опорно-двигательного аппарата [2]. Актуальность работы также состоит в том, что в цитируемых работах систематически отсутствуют данные по области сравнительно больших плотностей натрий силиката и очень низких значений pH [3].

**Материалы и методы [4].** Использовался натрий силикат — жидкое стекло, плотностью 1,54 и серная кислота 1,86 г/мл. Натрий силикат разбавлялся водой до плотности от 1,10 до 1,30 г/мл. Полимеризация кремниевых кислот проводилась в процессе быстрого прибавления при интенсивном перемешивании натрий силиката (10 мл) с избытком 4M серной кислоты (20 мл) в термостате при 25 °C. Время стеклования  $t$  измерялось в минутах от начала смешивания до потери текучести гелем, при котором поверхность вещества не растрескивалась при переворачивании в вертикальном положении. pH смеси измерялся потенциометрически и варьировался от -0,2 до 3,0, в зависимости от концентрации исходного силиката. Абляция вещества: после стеклования материал выдерживался на воздухе 24 часа, поверхность окрашивалась, образец заливался дистиллированной водой для замедления синерезиса геля, изменения интенсивности окраски измерялись денситометром через 24, 48 и 72 часа.

**Результаты [4].** Вязкость в системе нарастает внезапно и увеличивается до максимальной за 50–60 секунд. При интенсивном перемешивании геля в некоторых случаях происходит его диссипация с обратным переходом в золь в период от 1 до 15 суток. После полимеризации в течение 24 часов образуется стеклоподобный материал, он не обладает текучестью и раскалывается подобно стеклу. Количественные данные приведены в таблице 1.

**Таблица 1.** Время стеклования  $t$ , мин. Значком \* помечены варианты, в которых обнаружена диссипация геля с обратным переходом его в золь

Плотность, г/мл	20 °C	25°C	30°C	40°C	50°C
1,215	16,59	14,45*	11,09	7,28 *	5,31 *
1,241	1605	14,62	12,05	8,01*	5,14 *
1,262	16,57	15,05	11,20 *	7,95	5,20 *
1,273	16,59	14,98	11,65	7,46 *	5,18
1,285	16,60	14,86	11,07	7,58 *	5,36 *

Найдено, что зависимость времени стеклования  $t$  от температуры  $T$  описывается уравнением Аррениуса [3]. В работе вычислена эффективная энергия активации  $E_a$  от 30,5 кДж/моль (для pH -0,2) до 35,7 кДж/моль (для pH 3,0), следовательно, с ростом концентрации протонов энергия активации снижается. Выявлено, что предэкспоненциальный множитель  $t_0$  в уравнении Аррениуса увеличивается с увеличением кислотности. При постоянной концентрации ионов водорода и ионной силе скорость гелеобразования  $1/t$  описывается квадратичным уравнением  $1/t = Mc(\text{SiO}_4^{2-})^2$ .

Обнаружено хаотическое поведение в системе поликремниевая кислота — вода, зависящая от характера перемешивания нелинейным образом.

Для анализа полученных фактов использована консервативная модель Лотки-Вольтерры [5, 6], в которой скорость появления частиц золя при полимеризации и скорость их слипания в коньюгаты (фрагменты геля) описывается следующими параметрами:

$x$  — количество частиц золя,  $y$  — количество крупных коньюгатов (частиц геля),  $t$  — время.

$\alpha$  — коэффициент, учитывающий появление новых частиц золя.

$\gamma$  — коэффициент распада коньюгатов.

Произведения  $xy$  — это число столкновений частиц золя и коньюгатов

$\beta xy$  — поглощение частиц золя коньюгатами

$\delta xy$  — распад коньюгатов

Решение системы дифференциальных уравнений

$$dx/dt = \alpha x - \beta xy$$

$$dy/dt = \gamma y + \delta xy$$

приводит к существенно различным результатам в зависимости от количества частиц золя и коньюгатов. В

относительно разбавленных растворах система приходит к равновесному состоянию, но в более концентрированных системах становится хаотичной, то есть микроскопические изменения условий полимеризации приводят или к образованию стеклоподобного материала, или к его диссипации.

**Выводы.** Установлено, что первой стадией механизма гелеобразования является процесс протонирования силикат-аниона, эта стадия является лимитирующей скоростью процесса в целом. Далее образуется молекула орто-кремниевой. Квадратичная зависимость от концентрации силикат-иона свидетельствует, что на третьей стадии происходит процесс димеризации, тримеризации и, как результат, полимеризации, аналогичный реакции поликонденсации [7, 8].

Попытка использования уравнений математической модели Лотки-Вольтерры только качественно описывает стохастическое поведение гелей в течение от 1 до 15 суток, поэтому необходимо продолжить поиск количественного математического описания полимеризации кремниевой кислоты.

#### Список литературы

1. Martin, Keith R. Chapter 14. Silicon: The Health Benefits of a Metalloid // Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases/ Astrid Sigel; Helmut Sigel; Roland K.O. Sigel. Springer, 2013. Vol. 13. P. 451–473.
2. Jugdaohsingh, R. Silicon and bone health // The Journal of Nutrition, Health and Aging: Vol. 11, no. 2. P. 99–110.
3. В. И. Ноздря В.И., Ефимов Н.Н., Роднова В.Ю., Хлебников В.Н. // Башкирский химический журнал. 2016. Т. 23. № 4, с. 31–41.
4. Одегов Е.С., Попов А.С. // Мечниковские чтения-2025, СПб:, Из-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2025. С. 60–61.
5. Leconte M.; Masson, P.; Qi, L. (2022). «Limit cycle oscillations, response time, and the time-dependent solution to the Lotka-Volterra predator-prey model». // Physics of Plasmas, 2022. Vol. 29, no 2. P. 22–30.
6. Evans, C. M.; Findley, G. L. (1999). «A new transformation for the Lotka-Volterra problem». Journal of Mathematical Chemistry. 1999. Vol. 25. P. 105–110.
7. Ivanova I. S., Popov A.S. Correlation of different bioindicators in the analysis of the toxic effects of various aluminum salts // Sviridov Readings. 2021. Минск: Белорусский государственный университет, 2021. Р. 82.
8. Шабанова Н.А., Саркисов П.Д. Основы золь-гель технологии нанодисперсного кремнезема. М.: ИКЦ «Академкнига», 2004. 208 с.

УДК 663.6

Семенюк Я.А., Китаевская С.В.

ГУО «Средняя школа №26 г. Бреста»

Брест, Республика Беларусь

yano4kaaa.aaaa@mail.ru

## МОДИФИКАЦИЯ ВОЛНОВОЙ ФУНКЦИИ МОЛЕКУЛЫ ВОДЫ ПРИ ИЗОТОПНОМ ЗАМЕЩЕНИИ АТОМА ВОДОРОДА

Проанализированы колебательные спектры молекул  $H_2O$  и  $HDO$ . Для теоретического понимания отличий в спектрах рассматривается в валентном приближении детерминант Слэтера, описывающий электронную конфигурацию основного состояния молекулы  $H_2O$ . Симметрия волновой функции нарушается при изотопном замещении водорода на дейтерий в  $HDO$ , что приводит к изменению мод нормальных колебаний, даны количественные расчеты этих изменений.

**Ключевые слова:** колебательные спектры, детерминант Слэтера, моды нормальных колебаний

Semeniuk Y.A., Kitaevskaya S.V.

State Educational Institution «Secondary school No. 26 of Brest»

Republic of Belarus, Brest

## MODIFICATION OF WAVE FUNCTION FOR WATER MOLECULE IN THE PROCESS OF HYDROGEN ATOM ISOTOPIC SUBSTITUTION

The vibrational spectra of  $H_2O$  and  $HDO$  molecules are analyzed. For a theoretical understanding of the differences in the spectra, the Slater's determinant describing the electronic configuration of the ground state of the  $H_2O$  molecule is considered in the valence approximation. The symmetry of the wave function is disrupted by isotopic substitution of hydrogen for deuterium in  $HDO$ , which leads to a change in the modes of normal oscillations, quantitative calculations of these changes are given.

**Keywords:** vibrational spectra, Slater's determinant, modes of normal oscillations

**Введение.** Кристаллизационная вода или вода гидратации — это молекулы воды, которые присутствуют внутри кристаллов.

Вода часто участвует в образовании кристаллов из водных растворов [1]. В некоторых контекстах кристаллизационная вода — это общая масса воды в веществе при данной температуре, которая в основном присутствует в определенном (стехиометрическом) соотношении. Классически «кристаллизационная вода» относится к воде, которая содержится в кристаллической структуре комплекса металлов или соли, которая непосредственно не связана с катионом металла. При кристаллизации из воды или водосодержащих растворителей многие соединения включают молекулы воды в свои кристаллические структуры. Кристаллизационную воду, как правило, можно удалить путем нагревания образца, но кристаллические свойства часто теряются. По сравнению с неорганическими солями, белки кристаллизуются с большим количеством воды в кристаллической решетке. Содержание воды в 50% не является чем-то необычным для белков.

Соль, содержащая кристаллизационную воду, называется гидратом. Структура гидратов может быть довольно сложной из-за существования водородных связей, которые определяют полимерные структуры [2, 3]. Исторически сложилось так, что структура многих гидратов была неизвестна, и точка в формуле гидрата использовалась для указания состава без указания того, как связана вода. В соответствии с рекомендациями ИЮПАК, при обозначении химического аддукта точка посередине не должна быть окружена пробелами.[4] Примеры:  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  — пентагидрат сульфата меди (II).  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  — гексагидрат хлорида кобальта (II)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  — дигидрат хлорида олова (II) (или двухвалентного олова) Для многих солей точное связывание с водой не имеет значения, поскольку молекулы воды при растворении становятся неустойчивыми. Например, водный раствор, приготовленный из  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , и безводный  $\text{CuSO}_4$  ведут себя одинаково. Следовательно, знание степени гидратации важно только для определения эквивалентного веса: один моль  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  весит больше, чем один моль  $\text{CuSO}_4$ . В некоторых случаях степень гидратации может иметь решающее значение для результирующих химических свойств. Например, безводный  $\text{RhCl}_3$  не растворим в воде и относительно бесполезен в металлоорганической химии, в то время как  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  универсален. Аналогично, гидратированный  $\text{AlCl}_3$  является плохой кислотой Льюиса и, следовательно, неактивен в качестве

катализатора реакций Фриделя-Крафтса. И поэтому образцы  $\text{AlCl}_3$  должны быть защищены от атмосферной влаги, чтобы предотвратить образование гидратов.

Вода — необычное вещество, необходимое для жизни на нашей планете. Она является растворителем благодаря своим уникальным молекулярным свойствам. Молекула воды имеет угловую форму и полярный характер из-за различной электроотрицательности кислорода и водорода [5]. Это приводит к появлению частичных положительных и отрицательных зарядов на разных концах молекулы, что делает воду диполярным растворителем. Благодаря этому вода способна разрушать связи в растворимых веществах и образовывать связи с их молекулами или ионами, эффективно растворяя многие полярные и ионные соединения. Важную роль играют также водородные связи и высокая диэлектрическая проницаемость воды, которые способствуют распаду веществ на ионы и удержанию их в растворе. Такие свойства делают воду универсальным растворителем, жизненно важным для биологических процессов и химических реакций на Земле.

Каковы же физические и химические свойства воды? Когда мы говорим о воде, первое, что приходит на ум — способность утолять жажду, освежать и быть основой жизни. Однако за этой простотой скрывается удивительный мир физических свойств. Вода может существовать в трёх основных состояниях. При температуре ниже  $0^\circ\text{C}$  вода замерзает, превращаясь в лёд. При нагревании вода испаряется, превращаясь в невидимый пар. Молекулы пара находятся далеко друг от друга и движутся хаотично. При н. у. вода — текучая, прозрачная жидкость, принимающая форму сосуда. Молекулы пара находятся далеко друг от друга и движутся хаотично. В чистом виде вода прозрачна, не имеет цвета, вкуса и запаха. Максимальную плотность она имеет при температуре около  $4^\circ\text{C}$ . Также вода обладает высокой теплоёмкостью, из-за этого необходимо большое количество энергии для нагревания и охлаждения воды. Вода — один из лучших растворителей, известных науке. Она способна растворять огромное количество различных веществ, как полярных, так и ионных. Именно благодаря этому свойству вода переносит питательные вещества в организмах и участвует в химических реакциях. Химические свойства воды обусловлены ее молекулярной структурой и способностью вступать

в различные химические реакции. Вода может реагировать с металлами, особенно активными, выделяя при этом водород.

В чем заключаются механизмы растворения в воде: ионные, полярные и неполярные соединения? Вода является универсальным растворителем, однако различные вещества обладают разной степенью растворимости в воде. Это обусловлено природой молекул растворяемых веществ и их взаимодействие с молекулами воды. Растворение — это процесс, включающий разрушение растворенного вещества до отдельных молекул или ионов, взаимодействие молекул растворителя с частицами растворённого вещества (сольватация или гидратация) и равномерное распределение соли или молекул в растворителе. При попадании кристалла в воду, молекулы воды, ориентируясь своими дипольными моментами (отрицательным полюсом к положительному иону, положительным к отрицательному), притягиваются к ионам. Возникающие силы взаимодействуют между молекулами воды и ионами слабее, но при достаточной энергии гидратации преобладают над ионными связями кристаллической решётки, что приводит к ее разрушению. Ионы окружены молекулами воды, образуя гидратные оболочки, и переходят в раствор в виде гидратированных ионов, стабилизованных в одной среде. Данный процесс называют электролитической диссоциацией [6]. При растворении полярных соединений (например, HCl) происходит ориентация молекул воды вокруг полярных молекул растворяемого вещества. Между молекулами воды и растворяемыми молекулами возникают диполь-дипольные взаимодействия, усиливающие полярность молекулы. В некоторых случаях это приводит к ионизации ионов, что также способствует их растворению.

Где же вода применяется в качестве растворителя? Вода является универсальным растворителем, который широко применяется в различных сферах жизни и промышленности. Благодаря своим уникальным свойствам, таким как полярность молекулы и способность образовывать водородные связи, вода способна растворять большое количество веществ — ионных, полярных и некоторых органических соединений [7].

В химической промышленности вода активно используется как основа для проведения химических реакций и производственных процессов. Она помогает растворять кислоты,

соли, щелочи, спирты и сахара, а также служит для очистки газов и извлечения ценных веществ. Кроме того, вода отлично справляется с ролью теплоносителя и охладителя в производстве. В медицине и фармацевтике вода играет ключевую роль в создании лекарственных препаратов. Из неё готовят глазные капли, растворы для новорождённых и стерильные инъекционные растворы. Вода является основой для многих жидкых лекарств и используется для дезинфекции медицинского оборудования. В живых организмах вода — это среда, где протекают все жизненно важные процессы. Она переносит питательные вещества и выводит продукты обмена, участвует в химических реакциях, поддерживающих жизнь [8]. Даже в повседневной жизни вода — это растворитель для напитков и продуктов, а в сельском хозяйстве она помогает растворять удобрения и средства защиты растений [9, 10].

### **Эксперимент 1. Растворение гидроксиальдегида.**

1. Наливаем в стакан 250 мл воды комнатной температуры. Вода не должна быть слишком холодной, так как это замедлит процесс.
2. Всыпаем в стакан с водой 25 грамм сахара. Сразу можно заметить, как кристаллы сахара оседают на дне стакана.
3. Медленно помешиваем воду ложкой. На этом этапе вы увидите, как кристаллы сахара начинают подниматься со дна и распределяться по всему объему воды.
4. Продолжаем помешивать, пока все кристаллы сахара не исчезнут из поля зрения и вода снова не станет прозрачной. На этом этапе сахар полностью растворяется. Мы получаем гомогенную смесь — сахарный сироп или сахарный раствор.

**Вывод.** При перемешивании молекулы воды своими заряженными концами притягиваются к полярным молекулам сахарозы. Они «отрывают» их от поверхности кристалла и окружают со всех сторон, образуя своего рода «гидратную оболочку». Это ключевой этап растворения.

### **Эксперимент 2. Растворение углерод (IV) оксида**

1. Наливаем в стакан холодную воду. Холодная вода способствует лучшему растворению газа.
2. В воду опускаем таблетку шипучего витамина С. Мы можем наблюдать образование пузырьков. Это углекислый газ, который выделяется в результате реакции между лимонной

кислотой и гидрокарбонатом натрия, входящего в состав витамина.

3. Пузырьки газа поднимаются на поверхность и могут растворяться в воде с образованием угольной кислоты, что отображает процесс растворения газа.

**Вывод.** Эксперимент наглядно демонстрирует, что углекислый газ ( $\text{CO}_2$ ), образующийся в результате реакции, не сразу весь уходит в воздух. Часть его пузырьков растворяется в воде. Молекулы  $\text{CO}_2$  распределяются между молекулами воды, образуя физическую смесь, аналогично тому, как молекулы сахара растворяются в воде.

#### Список литературы

1. Greenwood, Norman N.; Earnshaw, Alan (1997). Chemistry of the Elements (2nd ed.). Butterworth-Heinemann.
2. Wang, Yonghui; Feng, Liyun; Li, Yangguang; Hu, Changwen; Wang, Enbo; Hu, Ninghai; Jia, Hengqing // Inorganic Chemistry. 2002. 41 (24). P. 6351–6357.
3. Maldonado, Carmen R.; Quirós, Miguel; Salas, J.M. // Inorganic Chemistry Communications., 2010. 13 (3). P. 399–403.
4. Александрова П.А. и др. Спектрофотометрический анализ содержания S-алкил производных цистеина как фактора бактерицидного действия различных форм *Allium sativum* L // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. № 6-5(120). С. 92-99. DOI 10.23670/IRJ.2022.120.6.109.
5. Попов А.С., Иванова И.С. Отнесение фотоэлектронных спектров циклических гидразинов // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 5-й Международной конференции, посвященной 155-летию со дня рождения проф. Е.С. Лондона, Санкт-Петербург, 05–06 декабря 2024 года. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2024. С. 112–116.
6. Засепина Г.Л. Физические свойства и структура воды. М.: Изд-во Московского университета. 1998.
7. Попов А.С., Иванова И.С. Стабилизация карбанионов незамещенных пяти- и шестичленных гетероциклов за счет эффекта сольватации // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 2-й ВНПК с международным участием, Санкт-Петербург, 02–03 декабря 2021 года. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. С. 96–102.
8. Попов А.С., Иванова И.С. Многовариантность окислительно-восстановительных реакций как следствие отсутствия ограничений на условия их протекания // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сборник научных трудов 4-й международной конференции, посвященной 135-летию со дня рождения проф. В.В. Лебединского, Санкт-Петербург, 07–08 декабря 2023 года. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2023. С. 117–125.

9. Ширшина Н.В. Химия: проектная деятельность учащихся. Волгоград: Учитель, 2007
10. Аксенов С.И. Вода и её роль в регуляции биологических процессов. Ижевск: Институт компьютерных исследований. 2004.

**УДК 543.552+543.9**

**Сычинская К.А., Ермаков С.С.**

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург

st107302@student.spbu.ru

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ  
АРГИНИНДЕИМИНАЗЫ С ПОМОЩЬЮ  
ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОГО АММИАЧНОГО  
СЕНСОРА НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТА МЕДИ (II),  
ПОКРЫТОГО ПОЛИМЕРНОЙ МЕМБРАНОЙ**

*Разработка основы методики определения активности фермента аргининдеиминазы с помощью вольтамперометрического сенсора. Проведение анализа бактериального штамма на предмет его пригодности для разработки противоопухолевых препаратов.*

**Ключевые слова:** аналитическая химия, электрохимические методы анализа, вольтамперометрия, ферментативная активность, методика, противоопухолевые препараты

**Sychinskaiia K.A., Ermakov S.S.**

*Saint Petersburg State University*

**DEVELOPMENT OF A TECHNIQUE FOR DETERMINING  
THE ACTIVITY OF ARGinine DEIMINASE USING A  
VOLTAMMETRIC AMMONIA SENSOR BASED ON COPPER  
(II) SULFATE COATED WITH A POLYMER MEMBRANE**

*Development of a basic methodology for determining the activity of the arginine deiminase enzyme using a voltammetric sensor. Analysis of the bacterial strain for its suitability for the development of antitumor drugs.*

**Keywords:** analytical chemistry, electrochemical methods of analysis, voltammetry, enzymatic activity, methodology, antitumor drugs

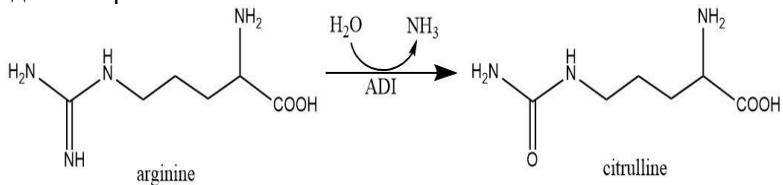
Более 40 лет назад появились первые предположения о том, что различные опухолевые клетки чувствительны к недостатку аргинина. В последние годы из-за роста количества

онкологических заболеваний возросла потребность в разработке новых противоопухолевых препаратов. В связи с этим стала актуальной разработка штаммов стрептококков, способных подавлять рост некоторых видов раковых опухолей путём расщепления L-аргинина [6, 7]. Но для определения наиболее эффективного штамма требуется оценка активности фермента аргининдеиминазы, являющегося основой этой новой терапии. И поэтому нами была разработана методика, позволяющая в короткие сроки проводить сравнительный анализ активности данного фермента в различных штаммах.

Аргининдеиминаза (ADI, EC 3.5.3.6) — это фермент, катализирующий гидролиз L-аргинина с образованием L-цитруллина и аммиака [3–5]. В последние десятилетия ADI привлекает значительное внимание в онкологии, поскольку многие опухолевые клетки являются ауксотрофными по аргинину, то есть не способны синтезировать его самостоятельно и зависят от его поступления извне. Деплеция аргинина в микроокружении опухоли с помощью ADI приводит к индукции аутофагии и, при котором органеллы и объемные белки перерабатываются лизосомальной активностью [6].

Традиционные методы, основанные на хроматографическом определении субстрата (аргинина) или продукта (цитруллина), являются трудоемкими и не всегда пригодны для мониторинга реакции в реальном времени. В связи с этим целью данной работы стала разработка экспресс-методики определения активности ADI с использованием современных электрохимических сенсоров.

В основе методики определения активности аргининдеиминазы была положена реакция ферментативного деаминирования:



**Рис. 1.** Реакция деаминирования аргинина

Определение выделившегося аммиака проводили с помощью вольтамперометрического аммиачного сенсора на основе

сульфата меди (II) покрытого полимерной мембраной типа «Nafion®». В качестве субстрата выступал непосредственно L-аргинин, продуктом реакции является цитруллин (1:1). В качестве основы использовались одноразовые трехэлектродные системы, изготовленные методом трафаретной печати (производства «Poten®», Китай). Рабочий углеродный электрод (диаметром 4 мм) модифицировали капельным методом (drop-casting):

1. На поверхность электрода наносили 5 мкл раствора CuSO<sub>4</sub> (концентрация 10<sup>-5</sup> М) и высушивали.

2. Затем наносили два последовательных слоя 0,5% раствора полимера ЛФ-4СК (аналог Nafion®) для защиты рабочей поверхности электрода от мешающих веществ, присутствующих в культуральной среде.

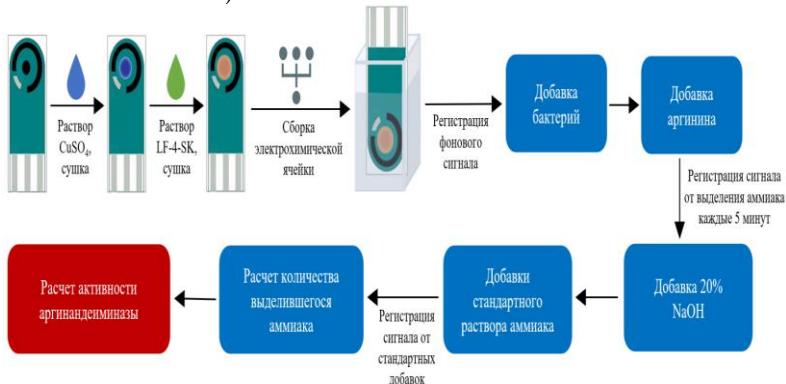
Измерения проводили с помощью потенциостата PalmSens4. Циклическую вольтамперометрию (ЦВА) выполняли в диапазоне потенциалов от -0,6 В до 0,6 В со скоростью развертки 0,05 В/с.

На первом этапе была исследована селективность сенсора — проводилась проверка влияния на фоновый сигнал различных добавок — аргинина, раствора аммиака, бульона Тодда-Хьюита с бактериями при добавлении их в фосфатный буферный раствор (pH = 5–6) и раствор, имеющий pH = 9. Начальный и конечный потенциалы составляли -0,4 В для pH = 5–6 и -0,6 В для pH = 9. Потенциал развертки составлял соответственно 0,25 В и 0,3 В. Скорость развертки 0,05 В/с. Все добавки были по 5 мкл.

Было установлено, что при pH = 5–6 и pH = 9 аргинин, бульон Тодда-Хьюита с бактериями не влияют или мало влияют на фоновый сигнал. Добавки стандартного раствора аммиака при pH = 5–6 не влияют на сигнал фона, поскольку не протекает комплексообразование с медью на электроде, а при pH = 9, добавки как в чистый фон, так и при наличии в нем бульона с бактериями, вызывают увеличение тока, причем имеющего линейную зависимость от концентрации добавленного стандартного раствора аммиака.

За счет того, что ионы меди могут образовывать устойчивые комплексы с аммиаком ( $\lg\beta_4 = 12,03$ ) возможно вольтамперометрическое детектирование выделяющегося аммиака с помощью реакции комплексообразования, лежащей

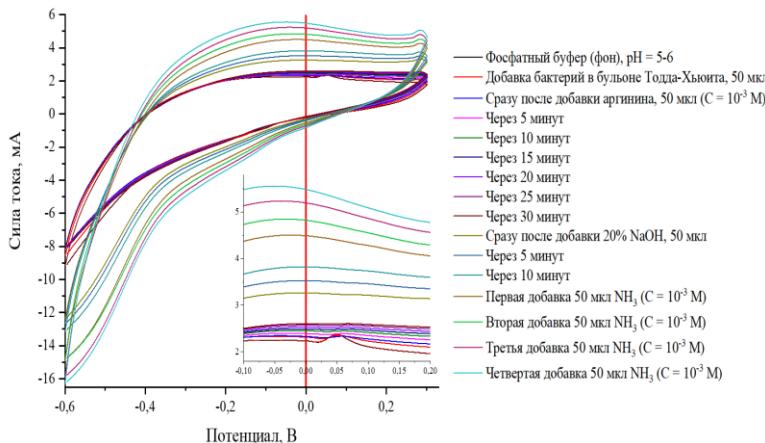
в основе работы вольтамперометрического аммиачного сенсора на основе сульфата меди (II). Но фосфатный буфер, который обеспечивает максимальную активность бактерий при  $\text{pH} = 5\text{--}6$  [3], а соответственно и фермента аргининдеiminазы, не позволяет определять малые количества аммиака, поскольку при этих  $\text{pH}$  комплексы не образуются. В качестве решения была предложена схема, по которой производятся измерения сначала при непосредственной активности бактерий, а затем после остановки реакции посредством добавок концентрированного  $\text{NaOH}$  (поскольку при  $\text{pH} > 9$  бактерии не являются жизнеспособными).



**Рис. 2.** Общая схема анализа

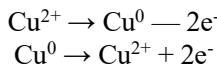
После того, как были установлены все влияния на сигнал, был проведен заключительный эксперимент. В электрохимической ячейке объемом 1 мл (чтобы предотвратить высыхание капли, так как эксперимент проводится во времени) было добавлено 800 мкл фосфатного буферного раствора, в который затем опускался модифицированный электрод, подключенный к потенциостату. Все последующие добавки проводились с помощью дозаторов по 50 мкл (раствор щелочи был добавлен в объеме 40 мкл). Этого хватило, чтобы значительно изменить  $\text{pH}$  (с 5–6 до 9–10). После того, как производилась добавка стандартного раствора аргинина вольтамперограммы снимались через каждые 5 минут, чтобы увидеть действие бактерий, а следовательно, убыль аргинина и увеличение концентрации аммиака в растворе. Отсюда и небольшой рост сигнала. После окончания повышения сигнала произвелась добавка 20%

раствора едкого натра ингибиравания действия фермента и остановки реакции. После установления сигнала производились добавки стандартного раствора аммиака для последующего построения градуировочной зависимости и расчета количества выделившегося аммиака после работы бактерий.

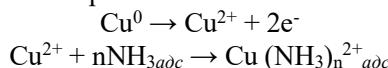


**Рис. 3. Итоговый эксперимент**

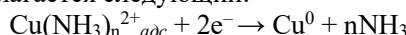
Результаты, наблюдаемые на полученных вольтамперограммах, позволяют сделать предположения о механизме электрохимической реакции и происхождении аналитического сигнала. При циклировании в буферном растворе происходит восстановление и окисление Cu<sup>2+</sup>:



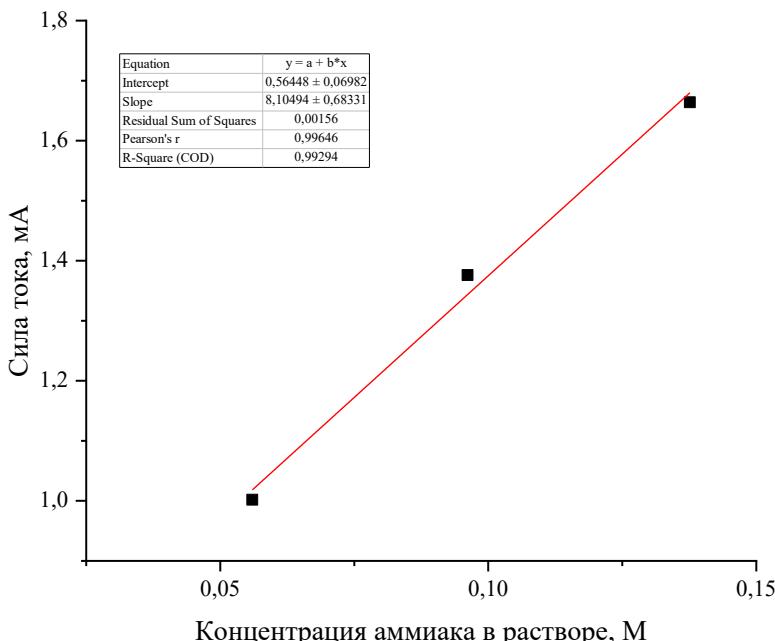
При выделении бактериями аммиака в раствор, как следствие переработки аргинина, мы видим незначительно возрастание тока. Отсюда на анодной развёртке потенциала, предполагаем, происходит комплексообразование:



На катодной ветви циклической вольтамперограммы мы наблюдаем при потенциале 0,0 мВ рост сигнала при увеличении концентрации аммиака в растворе. Механизм катодного процесса предполагается следующий:



Используя полученные данные, была построена зависимость изменения тока катодного пика (аналитического сигнала) от молярной концентрации аммиака в электрохимической ячейке. Зависимость имеет линейный характер в исследованном диапазоне концентраций аммиака ( $R^2 = 0,99$ ), точно также, как и при предварительных испытаниях. Это позволяет с высокой точностью количественно определять количество выделившегося аммиака.



**Рис. 4.** Итоговый эксперимент — градуировка по стандартным добавкам аммиака

По полученным результатам произвели расчет активности фермента аргининдеiminазы в Международных Единицах (МЕ) [1, 2]. Ток, соответствующий концентрации аммиака по прохождении 30 минут после добавки аргинина составил 2,603 мА. По градуировочной зависимости было определено значение концентрации аммиака по прохождении 30 минут — 0,2515 М. Поскольку реакция проходит в соотношении 1 к 1, то количество превращенного субстрата (аргинина) равно

количеству выделившегося продукта (аммиака) — 226,3 мкмоль. Отсюда получим, что активность фермента аргининдеiminазы составляет 7,5 МЕ.

#### **Список литературы**

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации Определение активности ферментных лекарственных средств // ОФС.
2. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. Том 1. Основы биохимии, строение и катализ. / Нельсон Д., Кокс М., 2011.
3. Chibata I., Tosa T. Transform at ions of Organ ic Compounds by Immobilized Microbial Cells. 1977.
4. Cottenceau G. [и др.]. Immobilization and treatment of Streptococcus faecalis for the continuous conversion of arginine into citruHine. 1990.
5. Jiang H. [и др.]. Characterization of a recombinant arginine deiminase from Enterococcus faecalis SK32.001 for L-citrulline production // Process Biochemistry. 2018. (64). С. 136–142.
6. Kim R. H. [и др.]. Arginine deiminase as a novel therapy for prostate cancer induces autophagy and caspase-independent apoptosis // Cancer Research. 2009. № 2 (69). С. 700–708.
7. Mossmann D. [и др.]. Arginine reprograms metabolism in liver cancer via RBM39 // Cell. 2023. № 23 (186). С. 5068–5083.e23.

**УДК 541.49.183:546.562.723:547.854.5**

**Чухно А.С.<sup>1</sup>, Шерстнев В.В.<sup>2</sup>,  
Ерастов С.В.<sup>1</sup>, Патрина Е.С.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова*

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский государственный химико-  
фармацевтический университет*

*Санкт-Петербург  
alex-chuhno@yandex.ru*

### **СОЗДАНИЕ БИОПОЛИМЕРНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ БЕЛКОВ, АЛЬБУМИНА И КАЗЕИНА, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ**

*В статье описано, как авторы, применив оригинальную методику модификации белка, получили гидрогели методом поперечной шивки, изучили их свойства и предложили направления их биомедицинского применения. В настоящее время, такие материалы востребованы в медицине и биотехнологии.*

**Ключевые слова:** биополимерный гидрогель, денатурация, гелеобразование, биодеградируемая матрица, модифицированный белок

**Chukhno A.S.<sup>1</sup>, Sherstnev V.V.<sup>2</sup>, Erastov S.V.<sup>1</sup>, Patrina E.S.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*North-Western State Medical University Named after I.I. Mechnikov*

<sup>2</sup>*Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University  
Saint Petersburg*

## **CREATION OF BIOPOLYMER HYDROGELS BASED ON MODIFIED PROTEINS, ALBUMIN AND CASEIN, FOR MEDICAL USE**

*The article describes how the authors, using an original protein modification technique, produced hydrogels using cross-linking, studied their properties, and proposed potential biomedical applications. These materials are currently in demand in medicine and biotechnology.*

**Keywords:** *biopolymer hydrogel, denaturation, gelation, biodegradable matrix, modified protein*

**Введение.** Развитие новых технологий в медицине предполагает создание новых полимерных материалов, обладающих высокой биосовместимостью и биодеградацией, а также хорошими механическими и другими свойствами. Перспективным видом таких материалов являются биополимерные гидрогели, синтезированные на основе модифицированных белков [1].

Биополимерные гидрогели можно применять для ухода за ранами, в качестве систем доставки лекарственных веществ, в тканевой инженерии. Для применения в медицине создают гидрогели на основе природных и синтетических полимеров.

Созданные на основе природных полимеров гидрогели обладают высокой биосовместимостью с организмом млекопитающих и человека, а также, возможна деградация за счёт действия ферментов макроорганизма.

На основе синтетических полимеров создают биодеградируемые и небиодеградируемые полимерные материалы. Положительными свойствами которых являются высокая механическая прочность, возможность произвольно изменять скорость деградации.

Синтетически созданные полимеры не являются аналогами, по своим свойствам, биологическим тканям. По сравнению с синтетическими полимерами, биополимеры представляют собой более сложные молекулярные комплексы с разнообразной пространственной структурой и химическим составом, которые способны принимать точно заданные трехмерные структуры, что придает им биологическую активность.

Метод химического сшивания, путем образования ковалентных связей между молекулами, применяется для получения гидрогелей на основе белка. В отличие от физических гидрогелей, химические гидрогели необратимы из-за трехмерной структуры, — сетки, скрепленной ковалентными связями. Сшивки могут образовываться с участием атомов серы, кислорода, а также некоторых органических соединений, имеющих в своей структуре кратные связи или атомы азота, — например, гетероциклические азотсодержащие соединения [2–3].

Структура и свойства белковых гидрогелей на основе модифицированного белка могут задаваться путем изменения инициатора, сшивающего агента и агента переноса цепи для управления кинетическим действием реакции полимеризации. Несмотря на простоту процесса химического сшивания и тот факт, что это один из наиболее часто используемых методов получения гидрогеля, у него все еще есть свои недостатки.

По сравнению с физическими гидрогелями химически сшитые обладают более выраженными механическими свойствами, а процесс получения затрачивает меньше времени.

Наиболее перспективными, для создания гидрогелей, по нашему мнению, могут являться белки — бычий сывороточный альбумин (белок крови крупного рогатого скота) и казеин (белок молока). Альбумин — более биосовместим, а казеин — более термоустойчив, что позволяет проводить стерилизацию готовых препаратов паром в автоклаве, и, дешев в производстве.

Мы предположили, что можно создать биополимерный гидрогель на основе белка, если сначала провести модификацию его молекул ацетилцистеином, а затем «сшить» их между собой ковалентными связями, используя азотсодержащий «сшивающий агент», — применив «поперечную сшивку» [3–5]. Разворачивание нативной структуры белка проводили, используя химические вещества (ацетилцистеин и этанол (или изопропанол)), а затем вызывали агрегацию, — обратный

процесс, — сворачивание в глобулы полипептидных цепей белковых молекул под действием физического фактора (температуры) [3, 6–7].

### Экспериментальная часть

**Целью** нашей работы являлось осуществить синтез биополимерных гидрогелей, созданных на основе модифицированных белков, — бычьего сывороточного альбумина (БСА) и казеина, — поперечносшитых ковалентными связями. А также, изучить свойства полученных биополимерных гидрогелей в сравнении друг с другом и предложить направления их биомедицинского применения.

В работе были использованы: лиофилизированные белки: бычий сывороточный альбумин (БСА) и казеин; ацетилцистеин (АЦЦ); этанол или изопропанол; официальный раствор дифенгидрамина. Растворы БСА получали путем растворения лиофилизированного белка в растворе АЦЦ. Все использованные в работе реактивы соответствовали марке ч.д.а. Все растворы готовились на бидистиллированной воде. Концентрированные растворы готовились по точной навеске, разбавленные — методом последовательного разведения.

Модификацию белков осуществляли следующим образом. Навеску БСА растворяли в 100 мл водного раствора ацетилцистеина, в количестве — 1:1 (дистиллированной воды с добавлением точной навески ацетилцистеина); перемешивание осуществлялось с помощью магнитной мешалки до полного растворения. Полученный раствор сливали в фарфоровую чашу, прогревали и упаривали на 50% по объему. К упаренному раствору модифицированного белка добавляли этанол или изопропанол (100 мл) и перемешивали. Затем повторно упаривали до 20 мл и набирали реакционную смесь в пластиковый шприц, куда добавляли 2 мл 1% официального раствора дифенгидрамина и оставляли на сутки полимеризоваться при комнатной температуре.

Казеин — белок молока, имеет мицеллярное строение, подобно альбумину, имеющему глобулярное строение, а значит, должен обладать сходными свойствами. Но, в отличие от альбумина, он более дешев в производстве и значительно более термоустойчив, что позволяет проводить стерилизацию паром в автоклаве, созданных на его основе препаратов, что даёт

преимущество перед другими биополимерами, такими как альбумин.

Реологические свойства, полученных нами биополимерных гидрогелей исследовали на ротационном вискозиметре МТ-202.1 (вискозиметр Брукфельда), при температурах 20 °C и 40 °C (20 — это комнатная температура; 40 — это температура внутренней среды живого организма млекопитающих). Затем, по полученным значениям вязкости, строили реограммы, позволяющие сделать вывод о тиксотропных и псевдопластичных свойствах гидрогелей.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ реограмм сравнения свойств альбуминового и казеинового гидрогелей показал, что и при 20 °C и при 40 °C, в обоих случаях, наблюдается явление тиксотропии, но, с увеличением температуры восстановление происходит чуть медленнее. Можно сделать вывод, что оба геля являются псевдопластичными.

Используя микроскопию, мы установили, что полученные нами гидрогели состоят из множества мелких агрегатов, — имеют пористую структуру.

Полученные нами гидрогели, благодаря входящему в их состав ацетилцистеину, способны разрушать бактериальные пленки, — это свойство ацетилцистеина уже давно успешного используется в стоматологии для удаления бактериальных биопленок из системы корневых каналов зубов. Кроме того, наличие в составе биополимерных гидрогелей ацетилцистеина, позволяет профилактировать последующее образование спаек и рубцов после заживления ран.

**Выводы.** Таким образом, в результате нами были:

1) получены биополимерные гидрогели на основе модифицированных белков, — бычьего сывороточного альбумина и казеина, — с применением метода поперечной сшивки химическим веществом.

Установлено, что:

2) при исследовании того и другого образца гидрогеля, наблюдается явление тиксотропии.

3) в обоих случаях, на высоких скоростях вращения ротора, наблюдается псевдопластичность; графики нелинейны, приближаются к прямой; при этом вязкость уменьшается.

Полученные гидрогели благодаря пористой структуре и белковому составу, способны адсорбировать из раны экссудат,

содержащий токсины микроорганизмов, а также, способны образовывать полупроницаемую полимерную пленку, изолирующую рану от попадания механических загрязнений и микроорганизмов, но пропускающую сквозь свои поры газы и пары воды, способствуя скорейшему заживлению раны. Полученные нами биополимерные гидрогели могут быть использованы для лечения труднозаживающих ран, ожогов различной этиологии и язв, путем обеспечения условий для эпителизации. В частности, биополимерный гидрогель, содержащий бычий сывороточный альбумин, сам по себе обладает антибактериальной активностью. Аминокислотный состав молекул биополимерного гидрогеля наиболее близок к белкам человека и млекопитающих животных. Кроме того, полученные нами биополимерные гидрогели, благодаря входящему в их состав ацетилцистеину, способны профилактировать возникновение спаек в местах хирургических вмешательств и образование биопленок микроорганизмами. Наиболее эффективно такие гидрогели можно будет использовать для биомедицинских целей и в ветеринарии, что, несомненно, актуально в условиях импортозамещения с целью обеспечения лекарственного суверенитета Российской Федерации.

#### **Список литературы**

1. Korecsek J. Hydrogel biomaterials: a smart future? // Biomaterials. 2007 Vol. 28, No. 34 P. 5185-5192. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.044. PMID: 17697712; PMCID: PMC2212614.
2. Лозинский В.И. Новое семейство макропористых и сверхмакропористых материалов биотехнологического назначения — полимерные криогели // Известия Академии Наук. Серия: химическая. 2008 Т.5. С. 996–1014.
3. Шерстнев В.В., Чухно А.С., Сучкова К.М., Тухватуллина Е.Р., Попов А.С., Иванова И.С., Аникина Е.И. Влияние применения поперечной спшивки азотсодержащим гетероциклическим соединением между молекулами модифицированного бычьего сывороточного альбумина на реологические свойства гидрогелей. Бутлеровские сообщения С. 2024. Т.8. №3. Id.13. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-8-90.
4. Гросберг, А.Ю. Физика в мире полимеров. / А.Ю. Гросберг, А.Р. Хохлов, О.Е. Филиппова // Высокомолекулярные соединения. 2000. Т.42. № 12. С. 2328–2352. 6 б
5. Токарева М. И., Иванцова М. Н., Миронов М. А. Гетероциклы природного происхождения в качестве нетоксичных реагентов для спшивки белков и полисахаридов // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2017. Т. 53. № 1. С. 21–35.

6. Шерстнёв В.В., Чухно А.С., Попов А.С., Иванова И.С., Сучкова К.М., Востряков Е.В. Физико-химические свойства модифицированного бычьего сывороточного альбумина: влияние условий гелеобразования на изоэлектрическую точку и реологию. Бутлеровские сообщения С. 2024 Т.8. С.90-102. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-8-90.

7. Чухно А.С., Новикова Е.К., Сучкова К.М. и др. Реологические свойства биополимерного гидрогеля на основе бычьего сывороточного альбумина как носителя биологически активных веществ для лечения заболеваний кожи. Бутлеровские сообщения С. 2024. Т. 8. № 3. Id.14. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-9-108/ROI-jbc-RC/24-8-3-14.

**УДК 57.033, 538.9**

**Шалгев В.И.<sup>1</sup>, Обухова И.А.<sup>2</sup>, Соболева Н.Г.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константина Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» Отделение нейтронных исследований Отдел исследования конденсированного состояния Лаборатория физики кристаллов

Гатчина

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет им. С.М. Кирова  
Санкт-Петербург

shalguev\_vii@pnpi.nrcki.ru

## **АНАЛИЗ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ НЕКОТОРЫХ БЕЛКОВ МЕТОДОМ КРУГОВОГО ДИХРОИЗМА**

Спектры КД в дальнем УФ-диапазоне были использованы для определения вторичной структуры белков: бычьего сывороточного альбумина, зеленого флуоресцентного белка и рибонуклеазы А. Возможно стабильность этих белков связана со стабильностью их α-спиралей.

**Ключевые слова:** круговой дихроизм (КД)

**Shalguev V.I.<sup>1</sup>, Obukhova I.A.<sup>2</sup>, Soboleva N.G.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute» Gatchina

<sup>2</sup>St. Petersburg State Forest Technical University named after S.M. Kirov St. Petersburg

## ANALYSIS OF THE SPATIAL STRUCTURE OF SOME PROTEINS USING CIRCULAR DICHROISM

*Far-UV CD spectra were used to determine the secondary structure of proteins: bovine serum albumin, green fluorescent protein, and ribonuclease A. It is possible that the stability of these proteins is related to the stability of their  $\alpha$ -helices.*

**Keywords:** circular dichroism (CD)

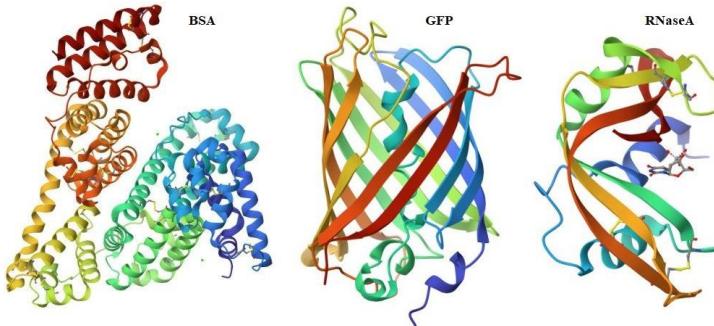
Спектроскопия кругового дихроизма (КД) используется для определения оптической изомерии и вторичной структуры молекул. Круговой дихроизм (измеряемый в молярной эллиптичности) — это разница в поглощении света с левой и правой круговой поляризацией, которую можно наблюдать в оптически активных молекулах с хиральными центрами. Белки, как правило, имеют много хиральных центров. Спектры КД в дальнем УФ-диапазоне (185–250 нм) могут быть использованы для определения вторичной структуры белка. КД является одним из наиболее чувствительных физических методов изучения структуры и мониторинга конформационных изменений белков [1, 2].

Сигнал КД формируется главным образом тремя типами хромофоров: пептидной связью, ароматическими аминокислотами и дисульфидными связями. Пептидная связь является ключевым хромофором для анализа вторичной структуры белка в дальнем ультрафиолетовом диапазоне. Амидная основа полипептидной цепи принимает характерные ориентации в различных вторичных структурах, таких как  $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -слои, что приводит к формированию уникальных спектральных характеристик КД.

Ароматические аминокислоты — триптофан, тирозин и фенилаланин — содержат ароматические кольца, поглощающие свет в ближнем ультрафиолетовом диапазоне (250–320 нм). Сигналы КД, вызываемые этими остатками, очень чувствительны к их локальному окружению и общей третичной структуре белка, что позволяет отслеживать изменения в трехмерной структуре молекулы. Кроме того, дисульфидные связи, являющиеся ковалентными связями между остатками цистеина, также вносят вклад в спектр КД.

Измерения КД проводят с использованием спектрополяриметра, который включает источник света,

монохроматор, модулятор для генерации левой и правой круговой поляризации, кювету с образцом и детектор. Спектры КД белков в дальнем ультрафиолетовом диапазоне позволяют оценить стабильность вторичной структуры.



**Рис. 1.** Исследовали спектры кругового дихроизма белков BSA (PDB ID: 3V03), GFP (PDB ID: 1GFL) и RNase A (PDB ID: 6RSA). Визуализацию молекулярной структуры и анализ последовательностей белков проводили с помощью программного пакета Molsoft ICM Pro [5]

Вторичная структура формируется за счет образования многочисленных водородных связей между атомами водорода NH-групп и атомами кислорода CO-групп разных аминокислотных остатков. Несмотря на то, что эти связи слабее ковалентных, их количество обеспечивает стабильность вторичной структуры. В  $\alpha$ -спиралях водородные связи стабильны внутримолекулярно между аминогруппой и карбонилом одной и той же цепи, тогда как в  $\beta$ -слоях эти связи образуются межмолекулярно между соседними участками полипептидной цепи. Это приводит к различиям в форме и стабилизации:  $\alpha$ -спираль обладает винтообразной формой, тогда как  $\beta$ -слой напоминает зигзагообразный лист.

Спектры КД в дальнем УФ-диапазоне связаны с различными типами вторичной структуры [8]. Анализ КД-спектров позволяет количественно оценить содержание  $\alpha$ -спиралей и  $\beta$ -слоев белков и пептидов. Альбумины являются основными белками плазмы крови, которые могут выполнять функции регуляции осмотического давления, транспорта липофильных соединений, антиоксидантную и др. Бычий сывороточный альбумин (Bovine

Serum Albumin — BSA) — глобулярный белок массой 66 кДа, содержит 585 аминокислотных остатков и составляет более половины состава белков плазмы крови. Трехмерная структура BSA состоит из трех доменов, каждый из которых сформирован шестью  $\alpha$ -спиралями [4]. BSA содержит 17 дисульфидных связей, которые придают жесткость этому белку, но позволяют значительные изменения формы и размера белка при разных условиях.

Зелёный флуоресцентный белок (Green fluorescent protein — GFP) характеризуется двумя пиками поглощения при длинах волн 395 нм (основной) и 475 нм (минорный) и пиком флуоресценции на 498 нм. Белок состоит из 238 аминокислот и имеет молекулярную массу ~27 кДа [3]. Белок представляет собой типичную  $\beta$ -складчатую структуру в виде «цилиндра» из 11  $\beta$ -слоев, внутри которого расположен  $\alpha$ -спиральный элемент, проходящий через центр. Хромофор, расположенный в центральной части «цилиндра», составленного из  $\beta$ -слоев, формируется посттрансляционной модификацией трипептида Ser65-Tyr66-Gly67 и обеспечивает уникальную флуоресценцию белка. Спектры КД GFP в ближнем ультрафиолетовом диапазоне отражают стабильность и конформацию этого структурного мотива.

Рибонуклеаза А (RNaseA) состоит из двух  $\alpha$ -спиралей, а также четырёх  $\beta$ -складчатых листов. При этом в белке четыре сульфидрильные связи, которые важны для стабильности. Две из них расположены между  $\alpha$ -спиралью и  $\beta$ -слоем и больше влияют на термическую устойчивость, чем другие две.

Измерения кругового дихроизма белков проводили с помощью спектрополяриметра JASCO J-815. Оценки спирального содержания были получены путем деконволюции спектров КД с использованием программы KDN 2.1 и набора параметров по умолчанию. Для белков BSA, GFP и RNase A [6] нами были получены следующие данные спектрального анализа кругового дихроизма (табл. 1).

**Таблица 1.** Содержание  $\alpha$ -спиралей и  $\beta$ -слоев, рассчитанное из КД-спектров белков

Белок	MW, кДа	Содержание $\alpha$ -спиралей, %	Содержание $\beta$ -слоев, %	Тип белка
BSA	66	69,7	9,1	all $\alpha$
GFP	26,9	1,7	62	all $\beta$
RNaseA	13,7	17,7	47,6	$\alpha+\beta$

После воздействия электроимпульса на белки по данным кругового дихроизма [7] у всех трех белков (GFP, BSA и RNase A) снижалось содержание  $\alpha$ -спиралей при последовательном увеличении электроимпульса, воздействующего на белок. Наиболее стабилен оказался белок RNaseA.

Как было отмечено в работе [10], повышенная конформационная стабильность альфа-спиралей является одной из главных причин высокой термостабильности белков. Анализируя данные КД для трех вышеуказанных белков, мы приходим к аналогичному выводу относительно воздействия электроимпульса на изученные белки. Итак, после воздействия электроимпульса изменение содержания  $\alpha$ -спиралей в белке, определяемое методом КД, может являться маркером конформационной стабильности белка.

Исследование «ответа» белков на электроимпульсное воздействие важно для понимания ряда биофизических процессов, в частности процесса электропорации.

#### Список литературы

1. Greenfield N. J. Using circular dichroism spectra to estimate protein secondary structure //Nature protocols. 2006. Т. 1. №. 6. С. 2876–2890.
2. Miles A. J., Janes R. W., Wallace B. A. Tools and methods for circular dichroism spectroscopy of proteins: a tutorial review //Chemical Society Reviews. 2021. Т. 50. №. 15. С. 8400–8413.
3. Ormö, M., Cubitt, A. B., Kallio, K., Gross, L. A., Tsien, R. Y., & Remington, S. J. (1996). Crystal structure of the *Aequorea victoria* green fluorescent protein. Science, 273(5280).
4. Bujacz A. Structures of bovine, equine and leporine serum albumin // Acta Crystallogr D. 2012. V. 68. P. 1278–1289.

5. Abagyan R., Totrov M. and Kuznetsov D. (1994) ICM—a new method for protein modeling and design: applications to docking and structure prediction from the distorted native conformation. *J. Comput. Chem.*, 15, 488–506.
6. Эл. ресурс BeStSel ELTE Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary: <https://bestsel.elte.hu>
7. Шалгуев В.И., Обухова И.А., Соболева Н.Г. Оценка устойчивости трех белков: бычьего сывороточного альбумина, зеленого флуоресцентного белка, рибонуклеазы А к воздействию электроимпульса методом КД-спектроскопии// Сборник тезисов докладов 5-й Международной научно-практической конференции «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине», посвященной 155 -летию со дня рождения профессора Е.С. Лондона. 5-6 декабря 2024 года, г. Санкт-Петербург, стр.120-124.
8. Kelly, S. M., Jess, T. J., & Price, N. C. (2005). How to study proteins by circular dichroism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1751(2). P. 119–139.
9. Соболева Н.Г., Ланда С.Б., Шалгуев В.И., Обухова И.А., Юнг И.А., Филатов М.В. Белки по-разному устойчивы к воздействию электрического импульса// Сборник научных трудов 4-й Международной конференции, посвященной 135-летию со дня рождения профессора В.В. Лебединского. 7–8 декабря 2023 года / под ред. Л.Б. Гайковой, Н.В. Бакулиной. Ч. 1. Стр.225-233. СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2023.
10. Якимов А.П., Афанасьева А.С., Ходорковский М.А. и др. Дизайн стабильных  $\alpha$ -спиральных пептидов и термостабильных белков в биотехнологии и биомедицине // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2016. Т. 8. № 4(31). С. 77–88.

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

УДК 577.1.(076)

*Павлова Р.Н., Антонова Ж.В., Тюнина Н.В.,  
Бейшебаева Ч.Р.*

*Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова  
Санкт-Петербург  
RNP.apr2020@yandex.ru*

## РЕАЛИЗАЦИЯ ИДЕЙ В.В. СОКОЛОВСКОГО В ИССЛЕДОВАНИЯХ КАФЕДРЫ БИОХИМИИ И ДРУГИХ КОЛЛЕКТИВОВ

*В статье приведены космобиологические исследования кафедры биохимии СЗГМУ и других коллективов, в которых использовались предложенные В.В. Соколовским подходы.*

**Ключевые слова:** Соколовский В.В., унитиоловый тест, тиолдисульфидная система, тиоловые группы, тиолдисульфидное соотношение, солнечная активность

*Pavlova R.N., Antonova Z.V., Tynina N.V.,  
Beyshebaeva C.R.*

*North-Western State Medical  
University named after I.I. Mechnikov  
St. Petersburg*

## USING IDES OF V.V. SOKOLOVSKY IN THE RESEARCHES OF THE BIOCHEMISTRY DEPARTMENT AND OTHER COLLECTIVES

*The article presents the cosmobiological studies of the Department of Biochemistry of the Northwestern State Medical University and other collectives, which used the proposed V.V. Sokolovsky approaches to the subject.*

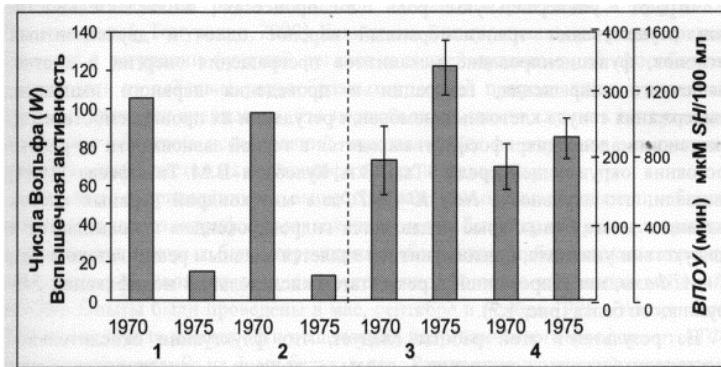
**Keywords:** Sokolovsky V.V., the unitiol test, the thiol disulfide system, the thiol groups, the thiol disulfide ratio, the solar activity

Влияние гелиофизических факторов на физические и химические процессы Земли, в том числе организм человека и

животных давно интересуют исследователей различных специальностей. В период руководства кафедрой биохимии ЛСГМИ Соколовским Виктором Владимировичем (1969–1986 гг.) сотрудники кафедры интенсивно занимались этими исследованиями. Параллельно определению ВПОУ на кафедре биохимии и биоорганической химии проводились исследования ряда биохимических систем и анализировались корреляции колебаний их величин с флюктуациями солнечной активности. В результате установлена корреляция СА и унитиолового теста (Соколовский В.В., Павлова Р.Н., 1976); скорости окисления адреналина (Тимофеева В.А., 1976); состояния резистентности эритроцитов (Колмаков В.Н., 1986) активности АТФ-азы (Павлова Р.Н., Родионова Л.П., 1984); скорости полимеризации акрилонитрила (Зайцева Н.К., 1984.); концентрации билирубина крови (Шварцвальд Е.П., Екимцева Г.В., 1986).

Среди ряда показателей сульфогидрильные группы, как наиболее реакционноспособные группы белковых и небелковых соединений хорошо коррелировали с гелиофизическими показателями [1].

После выхода Виктора Владимировича на пенсию на кафедре продолжалась работа в этом направлении. Память о человеке и его идеи живут до тех пор, пока они объединяют людей для работы [2]. Сотрудниками кафедры биохимии была обнаружена корреляция СА и активности СОД, КАТ, ГПО, Гл-6-ф ДГ, Г-S-T [3]; обнаружены вариации характера ответной реакции биологической системы при изменении космофизических факторов [4]. Обнаружена обратная корреляционная зависимость увеличения онкозаболеваний с интенсивностью солнечной активности в разные периоды солнечных циклов [5]. Тиолдсульфидное равновесие (коэффициент) используется в диагностике и определении степени тяжести ряда хирургических и гинекологических заболеваний [6].



Индексы солнечной активности: (1 – числа Вольфа, 2- число хромосферных вспышек) и 3 – ВПОУ(время полуокисления унитиола и 4- концентрация SH- групп крови людей в 1970 и 1975 гг.

**Рис. 1.** Сопоставление ВПОУ и концентрации общих SH-групп крови с числом хромосферных вспышек и числами Вольфа

При анализе результатов эксперимента, попадающего на периоды повышенной солнечной активности, удалось обнаружить, что в периоды гелиофизических флюктуаций происходит не только количественное изменение активности ферментов, например, АТФ-азы мозга крыс, но и изменение характера ответной реакции на физическое или химическое воздействие — появление разнонаправленной ответной реакции на воздействие фактора при тех же, кроме гелиофизической обстановки условиях эксперимента (табл. 1) [4].

**Таблица 1.** Изменение активности АТФ-азы мозга крыс в опытах *in vitro* при действии низкочастотного электромагнитного поля (0,5 Гц)

Дата	Исходная активность	Частота встречаемости эффекта		
		активация	отсутствие эффекта	ингибирирование
Май 1975	39,5±4,0	Нет	10%	90%
Сентябрь 1975	10,7±3,8	36%	19%	45%
Ноябрь 1975	26±13,9	18%	37%	45%

Впоследствии гелиофизические исследования были продолжены В.В. Соколовским с группой геофизиков НИИ Арктики и Антарктики и филиала института магнетизма и радиоволн РАН. Определение унитиолового теста и других биохимических показателей проводились в экологически чистых условиях Антарктиды в год максимальной и год минимальной солнечной активности. **Это исследование имело статус открытия [7].**

Из записей В.В. Соколовского: «Геофизики СПб филиала ИЗМ и Р РАН и НИИ Арктики и Антарктики Э.С. Горшков и С.Н. Шаповалов провели исследования в экологически чистых условиях Антарктиды в годы максимальной и минимальной солнечной активности: 1996-7 и 2001-2 соответственно. Используя метод определения времени полуокисления унитиола («тест ВПОУ»), авторам удалось установить, что наряду с вариабельной солнечной активностью постоянное влияние на редокс состояние тиолдисульфидной системы *in vitro* оказывают «гравитационные» флуктуации, связанные с взаимодействием масс Солнца, Луны и Земли. Иными словами, речь идет о действии физического фактора неэлектромагнитной природы. Это действие наиболее отчетливо проявляется в годы минимальной солнечной активности и должно, по-видимому, отличаться какими-то особенностями заболеваний, возникающими в этот период, например, частотой онкологических заболеваний и особенности их локализации».

В качестве примера, подтверждающего эту мысль, можно привести публикацию И.В. Геринг-Галактионовой в 1971 г. (рис. 2) по сопоставлению динамики онкологических заболеваний и солнечной активности в Туркменской ССР в 1954–1966 г\*г., в которой был показан рост онкологических заболеваний в годы минимальной солнечной активности.

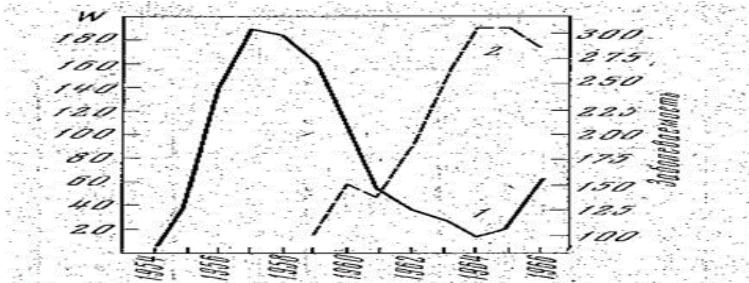
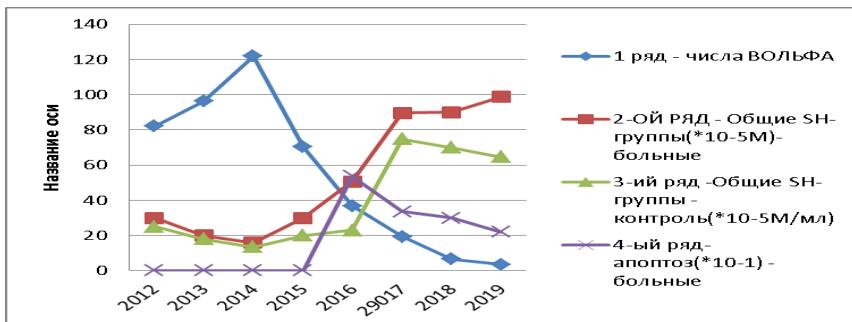


Рис. 5 Солнечная активность (1) и общая заболеваемость раком в Туркменской ССР в процентном соотношении к 1959 году. Цитировано по Геринг-Галактионова И.В. Влияют ли изменения солнечной активности на онкологическую заболеваемость. Влияние солнечной активности на атмосферу и биосферу Земли.// И.В. Геринг-Галактионова С.Н. Куприянов М.:Наука.- 1971.- С. 198-201

**Рис. 2.** Солнечная активность и общая заболеваемость раком в Туркменской ССР в 1954–1966 гг.

Продолжая космобиологическое направление исследований кафедры нами было проведено сопоставление динамики изменений чисел Вольфа с концентрацией общих HS-групп и интенсивностью апоптоза в 2015–2019 г.г. (рис. 3) и динамика заболеваемости раком щитовидной железы (рис. 4).

Можно отметить, что в циклах с высоким уровнем СА корреляция между СА и онкологическими заболеваниями отрицательная, а в период минимума солнечной активности наблюдается рост онкологической заболеваемости. Вероятно, высокий уровень СА, сопровождающийся повышением свободно-радикального окисления, способствует повышению апоптоза клеток и снижению интенсивности пролиферации, выполняя роль сдерживающего фактора.



**Рис. 3.** Динамика величины чисел Вольфа,, апоптоза и показателей SH-групп доноров и больных псориазом в период с 2012 по 2019 гг.



**Рис. 4.** Цит. по докладу: Особенности обмена йодсодержащих гормонов при раке щитовидной железы / Падорина Е.В., Яковлев Ю.М., Вольхина И.В. // Труды 5-й Международной научно-практической конференции «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине». СПб., 2024

Действие гелиофизических факторов на химические и биологические объекты, вероятно, также опосредуется через изменение физико-химических свойств воды, о чем также говорит В.В. Соколовский и многие другие исследователи [8, 9].

Исследование роли водных кластеров в формировании ответной реакции было проведено сотрудником института аналитического приборостроения РАН, Д.О. Кулешовым в 2018–2024 г.г. с использованием унитиолового теста., как модельной системы. В этой работе [10] автор на основании масс-спектрометрических исследований хода реакции предполагает, что окисление унитиола протекает межмолекулярно, с образованием олигомеров, а не внутримолекулярно.

Исходя из вышеперечисленного, пишет автор, можно предположить, что «мишеньями» действия слабых факторов при реализации унитиолового теста являются не собственно окислительно-восстановительные реакции, а процессы, связанные со структурными либо конформационными изменениями участников модельной системы, в первую очередь — с образованием и разрушением структурных образований, состоящих, предположительно, из молекул растворителей, мономеров унитиола и продуктов его окисления. Проверка этого предположения требует детального изучения строения и молекулярного состава подобных структурных образований и кинетики их образования/разрушения.

### **Список литературы**

1. Соколовский В.В. Тиолдисульфидная система в реакциях организма на факторы окружающей среды /В.В. Соколовский. СПб.: Наука. 2008. 112 с.
- 2.Ojovan M.I., Muller N.V., Shabanov V.L., Loshchinin M.V. On the way of Power Theory//European Researcher. 2024.15(2):59-91. DOI10.13187/er2024.2.59
- 3.Современные подходы к метаболической коррекции в профилактике и терапии / Под ред. доктора химических наук, профессора В.А. Дадали. СПб. 2009. 152 с.
- 4.Павлова Р.Н., Дадали В.А. Мурзина А.А Соколова Е.А. Колебания биохимических показателей при изменении гелиофизической обстановки//Лабораторные животные для научных исследований, 2020, №1 [HTTPS://DOI.ORG/10.29296/2618723X-2020-01-08](https://DOI.ORG/10.29296/2618723X-2020-01-08)
- 5.Павлова Р.Н., Бойко Н.С., Кустов И.С., Тюнина Н.В. Различия в характере корреляции онкозаболеваний и заболеваний кожи с интенсивностью солнечной активности в разные периоды солнечных циклов.(тезисы) // В сб. Трудов XIV Международного симпозиума «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». СПб.: 2018. Т. 8. С. 136.
- 6.Полушкин Ю.С., Левашков А.И., Лахин Р.Е., Пащенин А.Н., Безрукрова Е.В., Пискунович А.Л., Костючек Д.Ф., Белозерова А.К., Гайдуков С.Н., Шапкайц В.А., Белозиррова Л.А., Краснов Н.В. Перспективы использования

анализаторов тиоловых антиоксидантов в клинической практике для оценки неспецифической резистентности организма при различных критических состояниях для прогнозирования акушерских осложнений // Научное приборостроение. 2013. № 3. С. 35–41.

7. Горшков Э.С., Шаповалов С.Н., Соколовский В.В., Трошичев О.А., Корноюшина М.Н. Явление внешне обусловленных регулярных флюктуаций скорости окислительно-восстановительных реакций // Научные открытия. М.: Изд-во РАН, 2004. № 2. (Диплом № 226). С. 3–6.

8. Кисловский Л.Д. О роли воды в первичных механизмах воздействия гелиогеофизических факторов на простейшие модели живых систем// Электромагнитные поля в биосфере. М.: Наука. 1984. Т. 1. С. 240–245.

9. Слесарев В.И., Попов А.С., Вязьмин С.Ю. Астрогелиогеофизические факторы — факторы безреагентного изменения свойств воды // Тез VII Междунар. Крым. Конф. «Космос и биосфера». Судак, 2007. С. 222–223.

10. Кулешов Д.О. Уничиоловый тест в исследованиях механизмов действия слабых факторов на живые объекты. Научные труды ix международного конгресса «слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине» Проводится под эгидой 300-летия РАН посвящается памяти его основательницы — Лидии Николаевны Галль 2–4 октября 2024 г. ФГБНУ АФИ, Санкт-Петербург. С. 147–149.

**УДК 544-723**

**Авилова Т. М., Горюнова М.В., Даниленко В.Е.,  
Карамнова В.С.**

*Волгоградский государственный медицинский университет*

*Волгоград*

*mariyamariyav@gmail.com*

## **ЭКЗОСОМЫ: РОЛЬ В МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ И ВЛИЯНИЕ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ**

Экзосомы, наноразмерные внеклеточные везикулы, представляют собой ключевой механизм межклеточной коммуникации, опосредующий передачу белков, нуклеиновых кислот и липидов между клетками. Эта статья представляет собой всесторонний обзор формирования экзосом, их состава, механизмов захвата клетками-реципиентами роли в различных физиологических процессах.

**Ключевые слова:** экзосомы, межклеточная коммуникация, иммунный ответ

*Avilova T.M., Goryunova M.V., Danilenko V.E.,  
Karamnova V.S.*

*Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the  
Russian Federation  
Volgograd*

## **EXOSOMES: ROLE IN INTERCELLULAR COMMUNICATION AND IMPACT ON PHYSIOLOGICAL PROCESSES**

*Exosomes, nanoscale extracellular vesicles, are a key mechanism of intercellular communication, mediating the transfer of proteins, nucleic acids, and lipids between cells. This article provides a comprehensive overview of exosome formation, their composition, the mechanisms of uptake by recipient cells, and their role in various physiological processes.*

**Keywords:** *exosomes, intercellular communication, immune response*

**Введение.** Межклеточная коммуникация — краеугольный камень поддержания гомеостаза и обеспечения скоординированной работы многоклеточных организмов. На протяжении долгого времени основное внимание уделялось прямым контактам между клетками и передаче сигналов через растворимые факторы, такие как гормоны, цитокины и факторы роста. Однако, открытия последних лет значительно расширили наше понимание механизмов межклеточного взаимодействия, выявив важную роль внеклеточных везикул, в частности экзосом. В отличие от традиционных способов передачи сигналов, экзосомы предлагают более сложный и направленный механизм обмена информацией, заключая в себе широкий спектр биомолекул, способных модулировать функции клеток-реципиентов. Целью данной статьи является всестороннее рассмотрение экзосом как ключевых участников межклеточной коммуникации, начиная с механизмов их формирования и заканчивая их влиянием на различные физиологические процессы, что позволит глубже оценить их роль в здоровье и болезни.

**Формирование и высвобождение экзосом.** Микровезикулы (эктосомы) формируются путем отшнуровывания от плазматической мембранны. Они характеризуются размером 50–

2000 нм и наличием на поверхности интегринов, селектинов, CD40 и фосфатидилсерина на внешней стороне мембраны.

Экзосомы представляют собой наименьшую группу внеклеточных везикул, образующихся в результате сложной эндосомальной динамики. Формирование ранних эндосом происходит путем инвагинации плазматической мембраны, часто с участием ESCRT комплекса, хотя существуют и ESCRT-независимые механизмы. Последующие инвагинации приводят к образованию интраплазматических везикул (ILVs) внутри мультивезикулярных телец. Некоторые мультивезикулярные тельца сливаются с лизосомами, что приводит к деградации их содержимого, в то время как другие сливаются с плазматической мембраной, высвобождая ILVs во внеклеточное пространство в виде экзосом [1].

Состав мембран и содержимого различных групп внеклеточных везикул, а также их размеры частично или значительно перекрываются, что стимулирует постоянный поиск методов для их четкой дифференциации.

**Состав экзосом.** За последние годы накоплен большой объем данных о составе внеклеточных пузырьков, выделяемых различными типами клеток и обнаруживаемых в жидкостях организма. Состав этих пузырьков, включающий белки, липиды, миРНК и мРНК, сильно варьируется в зависимости от их происхождения и физиологического состояния клетки, из которой они образовались (здоровая или больная). Обычно, экзосомы содержат аннексины, регулирующие слияние мембран; ГТФазы Rab; молекулы адгезии и рецепторы, обеспечивающие «прикрепление» к клеткам-мишеням; и белки ESCRT (эндосомного комплекса сортировки, участвующего во внутриклеточной транспортировке белков и РНК). Важными маркерами экзосом являются трансмембранные белки CD63, CD81 и, реже, CD9, принадлежащие к семейству тетраспанинов. Кроме того, как и клетки, экзосомы несут на своей мемbrane белки главного комплекса гистосовместимости (МНС), ответственные за распознавание «своих» и «чужих» клеток, а также белки теплового шока (HSP60, HSP70, HSP90), участвующие в связывании и представлении антигенов иммунной системе [2].

**Роль экзосом в передаче сигналов между клетками.** Механизмы индуцированной экзосомами передачи сигнала до

конца не выяснены. Недавние исследования предполагают, что передача сигнала может проходить через опосредованные рецептором-лигандом взаимодействия или экзосомальную интернализацию, что в итоге приводит к секреции содержимого экзосом непосредственно в цитоплазму клетки-реципиента [3].

Наиболее распространенным механизмом интернализации экзосом является эндоцитоз. Он может быть опосредован как белок-белковым взаимодействием мембран экзосом и клетки-мишени, так и специфическими механизмами эндоцитоза. Существует несколько механизмов эндоцитоза, которые представлены ниже [4].

Макропиноцитоз-механизм поглощения, включающий в себя формирование инвагинирующей мембранный складки, от которой потом отпочковываются пузырьки во внутриклеточное пространство. Пузырьки несут в себе жидкость и различные компоненты, например, экзосомы, которые попадают в эту складчатую структуру. Сами пузырьки формируются за счет слияния мембран складок, при этом не требуется непосредственный контакт мембранны клетки с поглощаемым материалом [4].

**Фагоцитоз.** Фагоцитоз является рецептор-зависимым механизмом поглощения опсонизированных твердых частиц, при котором, после рецепторного взаимодействия формируется инвагинация клеточной мембранны, которая окружает и интернализует поглощаемые компоненты. Обычно механизм фагоцитоза срабатывает на достаточно крупные объекты, однако было показано, что с помощью него внутрь клетки могут проникать частицы в диаметре до 85 нм, что вполне совпадает с размером экзосом (94) [5].

Исследования экзосом, секретируемых различными клетками, показали их участие в метаболизме структурных (холестерин) и транспорте сигнальных (простагландин) липидов и липидоподобных соединений. Предполагается, что нарушения липидного состава экзосомальной мембранны являются этиологическим фактором в развитии ряда метаболических заболеваний, включая патологию биосинтеза липидов и метаболический синдром. В состав экзосомальных протеинов входят многие структурные клеточные белки (актин, актин-связывающий белок, тубулин, аннексины), а также

цитоплазматические и мембранные сигнальные протеины (киназы, ГТФ-азы).

**Роль экзосом в физиологических процессах.** Выделяется группа экзосом-специфичных протеинов (CD9, CD63, CD81, CD82, LAMP-2, Alix), обозначаемых как экзосомальные маркеры и, вероятно, выполняющих специфические функции в биогенезе экзосом. Например, предполагается, что направленный характер экзосомального транспорта определяется структурой и количеством особых молекул — тетраспонинов (exosomal tetraspanins) в составе поверхностной мембраны экзосом. Кроме того, специфический состав поверхностных гликопротеидов (гликокаликс) экзосом определяет эффективность их интернализации клетками.

Физиологическая роль системы экзосомального межклеточного транспорта может быть оценена лишь фрагментарно. Во-первых, секреция экзосом, или биологически активных экзосомоподобных мембранных везикул, описана у многих организмов, включая простейших, грибы, паразитов и высшие организмы. При этом наблюдается структурная гомология и функциональное сходство секретируемых мембранных везикул. Эти данные указывают на то, что система везикулярного транспорта является базисной и филогенетически устойчивой системой межклеточных коммуникаций. Во-вторых, экзосомы устойчивы к действию многих физических и биохимических факторов, стабильны в составе известных биологических сред (включая кровь, мочу, желчь, синовиальную жидкость, плевральный / перitoneальный транссудат и экссудат, бронхоальвеолярную жидкость, амниотическую жидкость и грудное молоко) и способны преодолевать естественные межтканевые барьеры. Это свидетельствует об универсальности экзосомальной системы межклеточных коммуникаций. В-третьих, описано несколько вариантов взаимодействия экзосом с клетками-реципиентами, таких как непосредственная контактная активация поверхностных рецепторов клеток-реципиентов, интернализация содержимого экзосом и взаимодействие с цитоплазматическими и ядерными сигнальными или эффекторными молекулами [6].

**Роль экзосом в иммунном ответе.** Экзосомы в диагностике противоопухолевой терапии. Благодаря функции межклеточного переноса, экзосомы способны регулировать иммунный ответ,

стимулируя либо подавляя иммунную систему. Доставляя к клеткам-мишеням биомолекулы, они влияют на их фенотип и функцию иммунной системы в целом. Опухолевые клетки секретируют намного больше экзосом, чем нормальные здоровые клетки, и опухолевые Exo вызывают иммунносупрессивный эффект: угнетают активацию ЦТЛ, создают иммунную толерантность, уклоняются от иммунного ответа, усиливают производство иммунносупрессивных цитокинов (ИЛ-10, TGF $\beta$ , ИЛ-4, простагландин Е и др). Противоположный эффект вызывают экзосомы из дендритных и лимфоидных клеток, которые активируют ЦТЛ и естественные киллерные клетки [7].

**Экзосомы как биомаркеры заболевания.** Экзосомы обладают возможностью проникать через гематоэнцефалический барьер, координируя деятельность иммунной системы в ответ на воздействия вируса. Особенно это актуально, когда идентификация самого вируса сопряжена с определенными сложностями, например, при выявлении нового вида вируса (штамма). Именно экзосомный биогенез позволит идентифицировать вирус. Поздние эндосомы мультивезикулярные тела (multivesicular bodies), содержащие внутрипросветные везикулы (intraluminal vesicles, ILVs), являются «донорами» будущих экзосом. Существует 2 последующих пути развития событий. Первый — лизосомальная деградация ILVs. Второй путь — слияние ILVs с плазматической мембраной (своего рода активация) и выход ILVs во внешнюю среду. Это и есть сформировавшиеся экзосомы. Именно в этот момент они способны выступать переносчиками как внутриклеточного, так и внеклеточного материала. Связь с белками ESCRT (endosomal sorting complex required for transport — белковый комплекс, отвечающий за транспорт в процессе эндосомальной сортировки), Alix (адаптерный белок) и TSG 101 (белок гена восприимчивости опухоли 101, Tumor susceptibility gene 101 protein), обогащенными экзосомами, позволяет также оценить транспортные возможности экзосом в рамках эндосомального пути. Оказавшись во внеклеточном пространстве, экзосомы могут связываться с соседними клетками, после чего пассивно проходят через кровь, выполняя паракринную функцию, или же в процессе фагоцитоза метаболизируются в селезенке и печени [8].

**Заключение.** Экзосомы играют ключевую роль в межклеточной коммуникации, оказывая глубокое воздействие на физиологические и патологические процессы. Механизмы формирования, состав и передача сигналов посредством экзосом являются значимыми в регуляции иммунного ответа и прогрессировании онкологических заболеваний. Особый интерес представляет терапевтический потенциал экзосом, который может быть реализован как в разработке новых диагностических инструментов (жидкая биопсия), так и в создании систем адресной доставки лекарственных препаратов.

#### **Список литературы**

1. Доронина, Т. В. Растительные экзосомы: характеристика и их потенциал для использования в дерматологической и косметологической практике / Т. В. Доронина, М. В. Кошкина, Д. И. Знатдинов // Клиническая дерматология и косметология. 2022. № 3. С. 45-52.
2. Экзосома — механизм координации и взаимопомощи клеток организма [Электронный ресурс] // Biomolecula. URL: <https://biomolecula.ru/articles/ekzosoma-mekhanizm-koordinatsii-i-vzaimopomoshchi-kletok-organizma> (дата обращения: 14.09.2025).
3. Экзосомы и инфаркт миокарда: научный и практический интерес / О. В. Хлынова, Р. А. Родионов, Н. С. Карпунина, Е. А. Шишкина // Пермский медицинский журнал. 2021. Т. 38, № 4. С. 76-84. DOI 10.17816/rmj38476-84.
4. Swanson J.A. Shaping cups into phagosomes and mastopiroosomes, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008; 9. 639-49.
5. Экзосомы: от биологии к клинике / Е. М. Самойлова, В. А. Кальсин, В. А. Беспалова [и др.] // Гены и Клетки. 2017. Т. 12. № 4. С. 7–19. DOI 10.23868/201707024.
6. Система экзосомальных межклеточных коммуникаций и ее роль в процессе метастатической диссеминации / А. В. Малек, Л. М. Берштейн, М. В. Филатов, А. М. Беляев // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, № 4. С. 430-437.
7. Савич, Ю. В. Характеристика экзосом и их потенциал для использования в диагностике и иммунотерапии онкологических заболеваний / Ю. В. Савич, Я. И. Исайкина, М. А. Новикова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2022. Т. 21, № 6. С. 29-37. DOI 10.22263/2312-4156.2022.6.29.
8. Экзосомы крови как новые биомаркеры инфекционных заболеваний / А. В. Агейкин, А. В. Горелов, Д. В. Усенко, В. Л. Мельников // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5, № 11. С. 744-748. DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-11-744-748.

**Аласов Р.А. оғлы, Власова Ю.А.**

Национальный медицинский исследовательский центр

имени В.А. Алмазова

Санкт-Петербург

alasovroal@gmail.com

## **БИОФОТОННАЯ ЭМИССИЯ КЛЕТОК**

*Работа посвящена биофотонам как ультраслабому излучению клеток, связанному с активными формами кислорода и квантовыми переходами, возможным механизмом их эмиссии. Рассматриваются их роль в межклеточной коммуникации и перспективы применения в медицине.*

**Ключевые слова:** биофотоны, синглетный кислород, митохондрии, квантовые процессы, межклеточная коммуникация

*Alasov R. A., Vlasova Yu.A.*

*V. A. Almazov NMRC of the Ministry of Health of the Russian*

*Federation*

*St. Petersburg*

## **BIOPHOTONIC EMISSION OF CELLS**

*This paper examines biophotons as ultra-weak cellular radiation associated with reactive oxygen species and quantum transitions, as well as possible mechanisms for their emission. Their role in intercellular communication and potential medical applications are discussed.*

**Keywords:** *biophotons, singlet oxygen, mitochondria, quantum processes, intercellular communication*

**Введение.** Клетки взаимодействуют друг с другом посредством частиц, молекул, но есть ли между ними связь волновой природы? Подобное действительно было замечено у эмбрионов животных, клеток растений, насекомых, бактерий. Каковы масштабы данных взаимодействий? Способны ли биофотоны найти применение в медицинской практике? Существует огромное количество вопросов, большой диапазон возможностей, связанных с данным явлением.

Впервые исследования начались А. Г. Гурвичем в 1920-х гг. Было выяснено, что **митогенетическое излучение** — это УФ излучение, однако с очень низкой длиной волны, ниже 350 нм.

Эмиссия биофотонов клетками является проявлением свободнорадикальных реакций кислорода и азота, явлениями перехода атомов из возбужденного состояния в невозбужденное, то есть переходом электронов от одного уровня в другое, тем самым меняется реакционноспособность. Волны ультразвуковой интенсивности связаны с некоторыми структурами клетки, например, с хроматином, митохондриями. Наличие дыхательной цепи в митохондриях, возможность образования в них свободных радикалов кислорода (АФК, активные формы кислорода) связывают с выделением биофотонов. Одной из гипотез является то, что молекулярным источником во многих исследованиях был синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ), что является вполне правдоподобным заявлением. Получается, что энергия, выделяемая в ходе изменения электронной конфигурации атома, то есть изменения спина одного из электронов (переход молекулы из триплетного состояния в синглетное), выражается в биофотонах. Возможно, биофотоны играют большую роль в межклеточной коммуникации, что может быть использовано, например, при воздействии на опухолевые клетки или при иных патологических процессах.

**Синглетный кислород.** Синглетный кислород является одной из активных форм кислорода, более реакционноспособен и нестабилен по сравнению с триплетной формой. Соответственно, энергия у него выше, чем у основной молекулы кислорода. Он может фосфоресцировать. Фосфоресценция-один из видов фотолюминесценции, особенностью которого являются более низкая интенсивность, а также переходы с точки зрения квантовой механики. Это значит, что выделение поглощенной энергии происходит не сразу, а через некоторое время и в течение более длительного времени. Это объясняет, почему именно синглетный кислород может являться центром биофотонной эмиссии, ведь тогда клеткам открывается регуляция выхода данной энергии (время начала испускания, продолжительность испускания) и использование в различных процессах. При высоких концентрациях синглетного кислорода может наблюдаться выделение димолей, то есть более усиленная эмиссия двух молекул синглетного кислорода, иными словами, регуляция не только особыми переходами в квантовой механике, но и изменением концентрации синглетного кислорода. Синглетный кислород может образовываться в ходе

фотовозбуждаемых процессов переноса энергии от других молекул, в том числе и от другой молекулы синглетного кислорода. Другими словами, молекулы кислорода возбуждаются в ходе квантовых процессов поглощения квантов света, тем самым меняется электронная конфигурация, спины электронов, образуется синглетный кислород, однако с этим есть свои сложности, о чём будет сказано далее. Одни клетки таким образом могут побуждать другие клетки испускать биофотоны в ответ для различных взаимодействий, то есть инициируя образование взаимосвязи между ними посредством волн.

Другим способом получения синглетного кислорода является дисмутация супероксидных анионов, то есть клетки могут использовать опасный для них радикал супероксид-анион для получения синглетного кислорода, который, в свою очередь, нужен для возможной межсистемной коммуникации. Это говорит о большой роли АФК в клетке, так как они не только являются “вредными” продуктами жизнедеятельности, но и могут использоваться в глобальных процессах. В связи с этим, возможно, существуют уже специально индуцируемые реакции получения АФК, которые проходили бы с большой скоростью, если на данный момент в клетке активных форм мало, однако с условием возможного избавления от них. Участие АФК в эмиссии биофотонов — это достижение двух целей одновременно: избавление от радикала и получение синглетного кислорода. В квантовой физике есть понятие правил отбора: ограничения, которые связаны с переходом электрона с испусканием или поглощением энергии, это затрагивает в том числе и кислород. Иными словами, запрещен переход из триплетного (инертного) состояния в синглетное из-за спинов, симметрии систем, посему прямой путь влияния света для получения синглетного кислорода практически невозможен. Данные правила справедливы именно для изолированной молекулы (в газе), в более плотной среде (жидкость) возможны обходные пути для возбуждения кислорода, так как рядом с молекулой  $O_2$  есть и другие молекулы (сенсибилизаторы), они, изменившись под воздействием света сами, могут индуцировать образование синглетной формы из триплетной, то есть в жидкости молекула синглетного кислорода будет существовать намного меньше по времени, а в газе-намного дольше из-за меньшего взаимодействия с другими молекулами. В жидкости

возможны также различные альтернативные варианты передачи энергии, смены спина и перехода в невозбужденное триплетное состояние, при этом выделяется энергия, она может быть выражена и в фосфоресценции, что и называется биофотонами. Возможно, клетки могут таким образом «депонировать» синглетный кислород, помещая его в более изолированную среду (в газовую среду с меньшим количеством и плотностью молекул), в которой действуют запрещенные переходы квантовой механики перехода из синглетного состояния в триплетное с выделением энергии (в том числе и волновой природы), тем самым увеличивая срок удержания молекулы и использование ее в нужный момент. Испуская фотоны (биофотоны) или же влиянием иной формы энергии на другие клетки, на их молекулы, синглетный кислород может инициировать дальнейшие цепочки коммуникаций между клетками.

**Общая суть процесса.** Клетки могут взаимодействовать друг с другом посредством ультраслабых световых излучений (биофотонов), которые связаны с изменением электромагнитных полей в клетках, фосфоресценцией, сложными процессами, затрагивающими аспекты квантовой механики. Различные исследования с биофотонами затрагивали их корреляцию с окислительным стрессом, что является вполне логичным суждением [1]. Одной из основных гипотез механизма эмиссии биофотонов является, как было сказано ранее, получение синглетного кислорода, в том числе и из кислородных радикалов, которые образуются в митохондриях. Синглетный кислород, имея измененный спин, обладает огромной энергией, реакционноспособен, соответственно, взаимодействуя с другими молекулами, он будет передавать свою энергию в различных формах, переходя обратно в триплетное состояние. Форма испускаемой энергии может зависеть от многих факторов, например, от проницаемости среды, от расстояния до другой молекулы, а также от сроков существования синглетного кислорода, о чем было сказано выше. Я постараюсь предположить, как бы могла выглядеть эмиссия биофотона на другую клетку. Биофотоны имеют очень низкую интенсивность, возможно, это может быть связано с увеличением специфичности восприятия сигнала другими клетками. Фотон может поглощаться, рассеиваться, отражаться от молекул. Он

может поглотиться той молекулой, у которой есть определенная электронная конфигурация, разрешенный переход для взаимодействия именно с этой конкретной волной. Иными словами, очень низкая импульсация фотона говорит о возможном существовании хромофоров, воспринимающих такую низкую длину волны, поэтому фотон достигает другие клетки, а не рассеивается в среде. Данным хромофором может быть, например, один из видов цитохромов, воспринимающих очень слабые длины волн, в тех же митохондриях.

По всей видимости, если механизм действительно таков, то сразу после восприятия сигнала в митохондриях, идет усиление работы дыхательной цепи, более эффективное использование энергии электронов, при этом образуется больше активных форм кислорода, в том числе некоторое количество синглетного кислорода, и все протекает с самого начала, но это уже ответная волна от другой клетки. Как было сказано ранее, клетки могут выделять биофотоны в самых различных ситуациях, патологичных или же нет, причем это отмечалось от бактерий до клеток животных. К примеру, проводились исследования, связанные с корреляцией биофотонов и дегенеративных процессов в яичках, семенных канальцах мышей. При этом наблюдали значительное снижение ультраслабого излучения [2]. Возможно, биофотоны играют роль и в процессах онтогенеза, во время которого происходит организованное пространственное расположение структур, клеток. Иными словами, морфогены могут быть представлены не только простыми частицами, но и фотонами, учитывая также корпускулярно-волновой дуализм, проявляющийся в фотонах света.

### **Использование в медицине. Выводы**

Полное понимание эмиссии биофотонов переведет медицину совершенно на иной уровень: влияние на клетки посредством их же способов коммуникаций, понимание патологичных процессов на уровне электромагнитных волн, воздействие на патогены и многое другое.

Таким образом, влияние биофотонов, их сущность, использование клетками — это неизведанные глубины знаний, элементы дискуссий среди ученых, при этом открываются все более интересные ветви этого явления, приводится огромное количество гипотез и догадок.

### **Список литературы**

1. Katsuhiko Tsuchida, Torai Iwasa, Masaki Kobayashi Imaging of ultraweak photon emission for evaluating the oxidative stress of human skin // J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 2019. № 111562. C. 5.
2. Aryan A, Aghajanpour F, Dashtdar M, et al. Exploring Intercellular Dynamics: Ultra-Weak Biophoton Emission as a Novel Indicator of Altered Cell Functions and Disease in Oligospermia Mice // J Lasers Med Sci. 2023. e65. C. 6.

**УДК 575.1:616**

**Бейшебаева Ч.Р.<sup>1</sup>, Голованова Н.Э.<sup>1,2</sup>, Вожмянина Н.В.<sup>1</sup>,**

**Прелова В.Э.<sup>1</sup>, Астратенкова И.В.<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова*

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский государственный университет*

*Санкт-Петербург*

*chinar17@yandex.ru*

## **ПРОЯВЛЕНИЕ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОСИТЕЛЕЙ С АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА MCM6**

*В статье представлен анализ полученных результатов генетического тестирования гена MCM6 (-13910:C>T, rs4988235), которые подтвердили, что молекуларно-генетический метод позволяет прогнозировать появление симптомов лактазной недостаточности и осуществлять персонализированный подход к методам профилактики и лечения.*

**Ключевые слова:** непереносимость лактозы, персистенция лактазы, ген MCM6, генетическая диагностика

*Beishebaeva Ch. R.<sup>1</sup>, Golovanova N.E.<sup>1,2</sup>,  
Vokhmyanina N.V.<sup>1</sup>, Prelova V.E.<sup>1</sup>, Astratenkova I.V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*

<sup>2</sup> *St. Petersburg State University  
St. Petersburg*

## **MANIFESTATIONS OF LACTASE INTOLERANCE IN C ALLELE CARRIERS OF THE MCM6 GENE**

*The article presents an analysis of the results obtained from genetic testing of the MCM6 gene (-13910:C>T, rs4988235). These data confirmed that this molecular genetic method can predict the*

*onset of lactose intolerance symptoms and implement a personalized approach to prevention and treatment.*

**Keywords:** lactose intolerance, lactase persistence, ген MCM6, genetic diagnostics

**Введение.** Лактоза — это дисахарид, который содержится в молоке млекопитающих, в том числе у человека, и в молочных продуктах. В структуру лактозы входят два моносахарида — глюкоза и галактоза, соединенных гликозидной связью. Выдающийся физиолог XX века, лауреат Нобелевской премии, академик И.П. Павлов, говоря о лактозе, подчёркивал, что лактоза выполняет в организме не только энергетические, но и пластические, иммунные функции, выделяя при этом **стимуляцию лактозой развитие лактобактерий в кишечнике**. **Лактобактерии**, образуя молочную кислоту, подавляют гнилостную микрофлору и способствуют лучшему всасыванию кальция и фосфора. В целом, значение лактозы для человека огромно. Она стимулирует рост нормальной микрофлоры кишечника и выполняет роль пребиотика, способствуя синтезу витаминов группы В; снижает pH содержимого кишечника; способствует укреплению иммунитета; является источником энергии, благодаря глюкозе, входящей в ее состав. Кроме этого, лактоза используется организмом для синтеза гликопротеинов и гликолипидов, необходимых для жизнедеятельности организма. Так, галактоза, входящая в состав лактозы, активно участвует в синтезе галактозамина (гликопротеин), как основного составляющего хрящей и суставной жидкости, а также участвует в синтезе галактоцереброзидов (гликолипиды) головного мозга, которые особенно необходимы в первые месяцы жизни для **формирования миелина**, обеспечивая его структурированность и компактность.

Необходимо отметить, что лактоза, способствуя лучшему всасыванию кальция и фосфора, поддерживает нормальную минеральную плотность костной ткани, препятствуя тем самым развитию остеопороза и системных патологий скелета. Однако, стоит учитывать, что нарушения усвоения лактозы могут негативно отразиться на здоровье человека.

Лактазная недостаточность (ЛН) — врожденное или приобретенное состояние, характеризующееся снижением активности фермента лактазы. Основной функцией лактазы ( $\beta$ -

D-галактозидаза, лактаза-флоризин гидролаза, LPH, Е.С. 3.2.1.108), является гидролиз гликозидной связи, с расщеплением лактозы на моносахариды (глюкозу и галактозу). Фермент лактаза расположен на апикальной поверхности щеточной каемки зрелого энтероцита и фиксирован на его клеточной мембране. Такое расположение фермента объясняет наиболее частое возникновение лактазной недостаточности при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки (вторичная лактазная недостаточность). Если вторичная лактазная недостаточность развивается вследствие повреждения энтероцитов и сопровождает воспалительные заболевания кишечника, его атрофические изменения и т.п, то первичная лактазная недостаточность (врожденная, конституциональная, или взрослого типа, и транзиторная) представляет собой снижение активности лактазы, возникающей при морфологически сохранном энтероците. Лактазная недостаточность широко распространена по всему миру. По данным проведенного крупного метаанализа распространенность непереносимости лактозы (клинические проявления лактазной недостаточности) в мире составляет порядка 75% [1]. Недостаточная активность лактазы приводит к поступлению в толстый кишечник нерасщепленной лактозы, которая становится питательным субстратом для микроорганизмов, ферментирующих ее до короткоцепочечных жирных кислот, молочной кислоты, углекислого газа, метана, водорода и воды. Избыточное поступление лактозы в толстую кишку приводит к количественному и качественному изменению состава микрофлоры и повышению осмотического давления в просвете кишечника с развитием соответствующих клинических проявлений непереносимости лактозы (ощущение дискомфорта, вздутие и урчание в животе, осмотическая или «бродильная диарея», рвота) [2]. Выраженность и тяжесть клинических симптомов при лактазной недостаточности может быть разной. Так, факторы, влияющие на проявление клинической симптоматики, могут включать осmolальность и содержание жира в пище, в состав которой входит лактоза, скорость опорожнения желудка, способность микрофлоры толстой кишки ферментировать лактозу, время прохождения по кишечнику, способность абсорбировать воду толстой кишкой, а также индивидуальное восприятие боли и дискомфорта [3]. Лактазная

недостаточность, помимо кишечной, может сопровождаться внекишечной симптоматикой (головная боль, головокружение, ухудшение памяти, летаргическое состояние), которая может присутствовать у 20% людей с непереносимостью лактозы.

Клиническая симптоматика непереносимости лактозы чаще не проявляется сразу, а становится заметной при снижении ее активности не менее, чем на 50%. Поэтому, ЛН, как правило, начинает проявляться во взрослом состоянии. Установлено, что большинство людей с непереносимостью лактозы, могут употреблять небольшие количества лактозы (менее 12 г что эквивалентно одной чашке молока), при условии сочетания лактозы с другими продуктами питания или распределения приема в течение дня. Ошибочный диагноз непереносимости лактозы и последующее введение диеты с ограничением молочных продуктов не обходится для пациента без последствий. И поэтому правильная диагностика имеет большое значение [4, 5].

В настоящее время существуют различные методы диагностики непереносимости лактозы. Тестирование активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки считается эталонным стандартом для первичной и вторичной лактазной недостаточности, однако неравномерное распределение фермента лактазы в слизистой оболочке тонкого кишечника и инвазивность теста определяют ограничения в его использовании. Для диагностики ЛН часто используется водородный дыхательный тест. Однако, несмотря на простоту его выполнения, неинвазивность, дешевизну, он имеет существенные недостатки. Это прежде всего длительность выполнения теста (особенно для детской популяции), которая включает 12–24 измерений, по одному каждые 15 минут, в течение 3–6 часов. Кроме того, водородный дыхательный тест неспецичен и может давать большое количество ложноотрицательных или ложноположительных результатов. Для диагностики ЛН используется иногда нагрузочный тест с лактозой, который в настоящее время не рекомендуется.

Молекулярно-генетическая диагностика для выявления ЛН на современном этапе является одной из самых важных и точных, так как позволяет считывать и анализировать информацию, которую несет в себе ДНК и выявлять наследственную предрасположенность к заболеванию. Высокая специфичность,

возможность секвенирования и использование доступного биологического материала (не только крови, но и слюны, букального эпителия) делает его незаменимым. Нужно отметить, что снижение активности лактазы начинается после грудничкового периода и связано с уменьшением потребления молока. Однако, активность лактазы продолжает оставаться достаточной для сохранения переносимости лактозы во взрослом возрасте (персистенция лактазы). Это является одним из важных адаптивно значимых признаков, запрограммированных генетически у человека. В европейских популяциях персистенция лактазы определяется, главным образом, наличием распространенного варианта — 13910:C>T (rs4988235) в гене *MCM6*, который находится в непосредственной близости гена лактазы *LCT* и играет роль энхансера, регулируя экспрессию. Ген лактазы *LCT* расположен на длинном плече второй хромосомы (область 2q21). В настоящее время активное изучение эпигенетики установило механизм изменения экспрессии гена *LCT*, который предполагает, что замена цитозина (С) на тимин (Т) в позиции -13910 в инtronе 13 гена *MCM6* может изменять метилирование ДНК в областях связывания транскрипционных факторов, что приводит к изменению их сродства к ДНК и влияет на регуляцию экспрессии гена *LCT*. Высокий уровень метилирования (особенно с возрастом) способствует выключению гена *LCT*, а уменьшение количества метильных групп в регуляторных сайтах необходимо для сохранения персистентности лактазы. Изучение данного SNP показало, что носители генотипа СС предрасположены к развитию лактазной недостаточности, присутствие генотипа СТ указывает на наличие умеренной непереносимости лактозы, в то время как генотип ТТ связан с хорошей переносимостью лактозы у взрослых [6].

**Цель:** оценить риск развития лактазной недостаточности на основе полиморфизма гена *MCM6* и симптомов данного заболевания у людей молодого возраста.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 64 человека в возрасте 19–20 лет. Все респонденты дали информированное согласие и выполнили заполнение анкет, с представленными в них вопросами, прошли генотипирование.

Анкетирование включало вопросы, касающиеся потребления молочных продуктов и связанных с ними симптомов, что

помогало стандартизировать оценку симптомов и минимизировать диагностические ошибки. Для составления вопросов использовался валидированный опросник для взрослых [7]. Генотипирование образцов ДНК (полиморфизм - 13910 С/Т (rs 4988235) гена *MCM6* проводилось методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов в режиме реального времени. Забор материала (соскоб эпителиальных клеток со слизистой ротовой полости) осуществлялся с помощью одноразовых стерильных зондов. Выделение ДНК производилось с помощью набора «РеалБест ДНК-экспресс», согласно прилагаемой инструкции. Полимеразная цепная реакция выполнялась на амплификаторе Real-time CFX96 Touch (BioRad, США) в лаборатории Научного парка СПбГУ (Центр «Развитие молекулярных и клеточных технологий»).

**Результаты и их обсуждение.** В обследованной группе частота встречаемости генотипа СС гена *MCM6* составила 50% (32 человека), СТ — 43,75% (28 человек), ТТ — 6,25% (4 человека). Частота встречаемости аллелей соответственно: С — 0,72 и Т — 0,28.

По результатам анкетирования было выявлено, что из 64 участников, негативная симптоматика со стороны работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по типу тошноты, рвоты, диареи, вздутия и болей после приема молока проявилась у тринадцати человек (девять с генотипом СС, 3 человека — СТ и один — ТТ). Такие нарушения появились в младшем или среднем школьном возрасте, у троих обследованных — с первых лет жизни (соответственно двое — генотип СС, один — СТ). Также двое участников (с генотипом СС и СТ) предъявили жалобы по кожным проявлениям после употребления молока, которые у них стали появляться в возрасте 18-19 лет, при этом нарушений со стороны ЖКТ не наблюдалось. При удалении молока из питания у основной массы участников симптомы проходили, но у троих сохранялись. Сохранение жалоб при отмене молока наблюдалось и у респондента с генотипом ТТ, это указывает на другие причины появления нарушений в работе ЖКТ.

**Заключение.** Симптомы ЛН, связанные с наличием неблагоприятного С аллеля гена *MCM6* присутствуют в группе обследованных у 23% уже в возрасте 19-20 лет. И они

вынуждены отказываться от употребления в пищу молока, что негативно отразится на уровне кальция в организме и может увеличивать риск развития остеопороза и переломов в будущем. В результате проведенного обследования всем носителям аллеля С было рекомендовано при возникновении клинических симптомов лактазной недостаточности перейти на употребление в пищу кисломолочных продуктов.

Данный молекулярно-генетический метод позволяет прогнозировать появление симптомов ЛН и осуществлять персонализированный подход к методам профилактики и лечения.

#### **Список литературы**

- 1.Гасилина Т. В., Хавкин А. И., Бельмер С. В. Лактазная недостаточность: рекомендации для врачей. М.: Медпрактика-М, 2020. 32 с.
- 2.Jung D.H., Nam G.M., Lee C.K., Kim C.H., Lim H.S., Lee J.Y., Lim H.S. Changes in nutritional status through low-lactose processed milk consumption in korean adults with lactose intolerance // Clin Nutr Res. 2025. V.14. № 1. P. 30–40. doi: 10.7762/cnr.2025.14.1.30.
- 3.Pratelli G., Tamburini B., Badami G.D., Pizzo M.L., Blasio A.D., Carlisi D., Liberto D.D. Cow's Milk: a benefit for human health? Omics tools and precision nutrition for lactose intolerance management //Nutrients. 2024. V. 16. № 2. P. 320. doi.org/10.3390/nu16020320.
- 4.Darma A., Sumitro Kh.R., Jo J., Sitorus N. Lactose intolerance versus cow's milk allergy in infants: A clinical dilemma //Nutrients. 2024. V. 16. № 3. C. 414. doi.org/10.3390/nu16030414.
- 5.Jintapong Z., et al. Understanding the Genetic and Evolutionary Basis of Lactase Persistence in Human Populations: A Comprehensive Review// International Journal of Healthcare Sciences. 2024. V.12. №1. P. 114-128. ISSN: 2348-5728.
- 6.Cohen C.E., Swallow D.M., Walker C. The molecular basis of lactase persistence: Linking genetics and epigenetics // Ann Hum Genet. 2025. V. 89. № 5. P. 321–332. doi: 10.1111/ahg.12575.
- 7.Sonyi M., Hammer J., Basilisco J., et al. Coordinated Multi-Language Translation of A Validated Symptom Questionnaire for Carbohydrate Intolerances: A Practical Structured Procedure //J Gastrointestin Liver Dis. 2022. V. 31. № 3. P. 331–335. doi: 10.15403/jgld-4463.

**УДК 579.61: 615.28: 615.33**

**Васильева Н.Г.<sup>1</sup>, Козлова-Козыревская А.Л.<sup>1</sup>,**

**Мицкевич Е.Н.<sup>1</sup>, Огейко В.Г.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Белорусский государственный педагогический университет

имени Максима Танка

Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ГУО «СШ 73 г. Минска»

Минск, Республика Беларусь

ogeiko@rambler.ru

## **СИНЕРГИЯ АНТИБИОТИКОВ С ВЕЩЕСТВАМИ, ПОДАВЛЯЮЩИМИ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ**

*В статье представлены подходы к созданию антибактериальных препаратов на основе синергии существующих антибиотиков и веществ-ингибиторов механизмов бактериальной резистентности. Авторами обсуждаются, в частности,  $\beta$ -лактамные ингибиторы лактамаз, эффлюкс-помпы и ингибиторы кворум-сенсинга. Также приведены примеры *in vitro* и *in vivo* эффектов, полученных посредством такой синергии.*

**Ключевые слова:** антибиотики, резистентность бактерий,  $\beta$ -лактамные ингибиторы, ингибиторы кворум-сенсинга, адъювантной терапии, синергия

*Vasilyeva N.H.<sup>1</sup>, Kozlova-Kozyrevskaya A.L.<sup>1</sup>,*

*Mitskevich E.N.<sup>1</sup>, Ogeiko V.H.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>EI «The Belorussian State Pedagogical University named

*Maksim Tank»*

*Minsk, Belarus*

<sup>2</sup>SIE «SS № 142 of Minsk»

*Minsk, Belarus*

## **SYNERGY OF ANTIBIOTICS WITH SUBSTANCES THAT SUPPRESS BACTERIAL RESISTANCE MECHANISMS**

*The article presents approaches to the creation of antibacterial drugs based on the synergy of existing antibiotics and substances that inhibit bacterial resistance mechanisms. The authors discuss, in particular,  $\beta$ -lactam lactamase inhibitors, efflux pumps, and quorum sensing inhibitors. Examples of *in vitro* and *in vivo* effects obtained through such synergy are also given.*

**Keywords:** antibiotics, bacterial resistance,  $\beta$ -lactam inhibitors, quorum sensing inhibitors, adjuvant therapy, synergy

Антибиотическая резистентность остается глобальной угрозой для человечества, а значит, и задачей, требующей решения [1]. Так, одним из возможных путей для преодоления устойчивости бактерий к существующим антибиотикам наравне с созданием совершенно новых их классов является использование комбинаций антибиотиков с веществами, разрушающими или подавляющими ключевые бактериальные механизмы защиты. К таковым относятся, например,  $\beta$ -лактамазы, эффлюкс-помпы, биоплёнки и др. Такие адьюванты (antibiotic potentiators, adjuvants) способны восстанавливать эффективность некоторых препаратов, утративших активность из-за резистентности [2, 3].

Одним из известных стратегий является синергия  $\beta$ -лактамных антибиотиков и ингибиторов  $\beta$ -лактамаз. Так, классические ингибиторы (например, сульбактам, клавулановая кислота) усиливают активность  $\beta$ -лактамов в отношении MRSA (метициллинрезистентный золотистый стафилококк — золотистый стафилококк, вызывающий сложно излечимые заболевания у людей, такие как сепсис, пневмонии), *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. В тоже время комбинация ампициллина с сульбактамом проявляет выраженную активность против *Acinetobacter baumannii* [4, 5].

Следует также отметить, что современные ингибиторы (например, авибактам и его комбинации) обладают выраженным широким спектром действия. Так, цефтазидим-авибактам эффективен против карбапенемаз классов A, C и D (но не действует на MBL), однако комбинация авибактама с азtreонамом восполняет этот пробел [6].

Следующая стратегия синергии связана с ингибиторами эффлюкс-помп. Так, эффлюкс-помпы семейства RND и MFS активно выводят антибиотики, снижая их внутриклеточные концентрации. Такие природные соединения, как резерпин, флавоноиды (баicalеин, генистеин), галлаты (эпигаллокатехингаллат) способны блокировать эффлюкс, повышая таким образом активность ципрофлоксацина и тетрациклина [2].

Еще одним направлением является модификация мембранный проницаемости. Известно, что полимиксины В и Е нарушают

целостность внешней мембранны грамотрицательных бактерий, что повышает проникновение  $\beta$ -лактамов и аминогликозидов [2]. Аналогичный эффект присутствует и у некоторых фитохимических соединений, таких как, например, галловая кислота, тимол, эфирные масла. Благодаря их влиянию усиливается действие макролидов и сульфаниламидов, что описано в работе [2].

Весьма успешным является направление, связанное с подавлением кворум-сенсинга и биоплёнкообразования. Как известно, кворум-сенсинг регулирует формирование биоплёнок и экспрессию генов резистентности. Научные исследования подтвердили, что ингибиторы QS (например, пептиды L1W и L12W) снижали продукцию  $\beta$ -лактамаз и экспрессию генов эффлюкс-помп, повышая эффективность цефтазидима и пиперациллина против *Pseudomonas aeruginosa* [7].

Среди других групп адьювантов отметим фаговые эндолизины (энзимиотики), способные, как известно, разрушать клеточные стенки грамположительных бактерий и усиливать таким образом действие антибиотиков [8]. Так, в экспериментальных моделях оритавицин в комбинации с фосфомицином проявлял синергию против ванкомицин-резистентных энтерококков [9].

Однако при всех положительных моментах представленных основных направлений синергии хотим обратить внимание на следующее. Дело в том, что, хотя синергия, бесспорно, повышает эффективность антибактериальной терапии, однако присутствует риск расширения так называемого «окна мутационного отбора», а, следовательно, и ускоренного формирования множественной устойчивости [10]. И поэтому применение таких комбинаций требует строгого контроля.

Ниже приведена таблица 1, которая иллюстрирует вышеописанные направления (стратегии) синергии: ингибирование  $\beta$ -лактамаз, блокирование эффлюкс-помп, разрушение мембранны, подавление кворум-сенсинга и применение энзимиотиков.

Таким образом, синергия антибиотиков с веществами, подавляющими механизмы резистентности, являются перспективным направлением современной антимикробной терапии, открывая широкие перспективы в борьбе с глобальной угрозой антимикробной резистентности. Среди этих направлений наибольшую значимость имеют ингибиторы  $\beta$ -лактамаз нового поколения, блокаторы эффлюкс-помп, ингибиторы кворум-сенсинга, энзимиотики, а также агенты, повышающие мембранный проницаемость.

Однако для внедрения этих стратегий в клиническую практику необходимы исследования безопасности и эффективности, что, конечно, не является чем-то новым (любые синтетические антибиотики требуют такого же подхода). Особое внимание должно уделяться также рискам формирования перекрёстной устойчивости и возможному смещению эволюционных траекторий бактерий, что требует тщательного мониторинга. В связи с этим весьма актуальна интеграция молекулярных методов, таких как геномное секвенирование и метаболомика, позволяющая глубже понять механизмы действия комбинаций и оптимизировать их применение.

**Таблица 1.** Примеры синергетических комбинаций антибиотиков и адьювантов

Антибио- тик(и)	Адьювант / сопутствующее вещество	Подавляемый механизм	Эффект	Источ- ник
Ампициллин	Сульбактам	β-лактамазы (класс A, C)	Повышение активности против <i>A. baumannii</i>	[4,5]
Цефазидим	Авибактам	β-лактамазы A, C, D	Восстановление активности цефазидима	[6]
Азtreонам	Авибактам	Металло-β-лактамазы	Активность против MBL-продуцентов	[6]
Ципрофлоксацин	Резерпин, эпигаллокатехингаллат	Эфлуокс-помпы (NorA и др.)	Снижение MIC, усиление бактерицидного эффекта	[2]
Азитромицин	Галловая кислота, тимол	Нарушение мембранный целостности	Повышение внутриклеточной концентрации	[2]
Цефазидим, пиперациллин	Петтиды L1W, L12W	Кворум-сенсинг и β-лактамазы	Подавление экспрессии efflux и β-лактамаз	[7]
Ванкомицин	Эндоплазмы фагов	Целостность клеточной стенки	Быстрый лизис, усиление действия	[8]
Ортавацин	Фосфомицин	Биоплёнкообразование	Синергия против VRE	[9]

### **Список литературы**

1. Проблемы и перспективы создания антибиотических препаратов / Васильева Н. Г и др. // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сб.науч.трудов 5-й Межд.н.конф. / под ред. Л.Б. Гайковой, Н.В. Бакулиной. Ч. 1. СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 2024. 236 с. (С. 44–49).
- 2.Reza A., Sutton J.M., Rahman K.M. Effectiveness of Efflux Pump Inhibitors as Biofilm Disruptors and Resistance Breakers in Gram-Negative (ESKAPEE) Bacteria // Antibiotics. 2019. 8(4). P. 229. DOI: 10.3390/antibiotics8040229.
3. Liao X., Ding T., Ahn J. Role of  $\beta$ -Lactamase Inhibitors as Potentiators in Antimicrobial Chemotherapy Targeting Gram-Negative Bacteria / Zhang S. [et al.] // Antibiotics. 2024. 13(3). P. 260. DOI: 10.3390/antibiotics13030260.
4. Drawz S.M., Bonomo R.A. Three decades of  $\beta$ -lactamase inhibitors // Clin. Microbiol. Rev. 2010. 23(1). P.160-201.
5. Ampicillin-sulbactam for infections caused by Acinetobacter baumannii / Labarca J. [et al.] // Clin. Infect Dis. 2004. 38 (7). P. 933-940.
6. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor / Zhanel G.G. [et al.] // Drugs. 2013. 73 (2). P. 159-177.
7. Quorum sensing inhibitors enhance the efficacy of  $\beta$ -lactams against Pseudomonas aeruginosa / Zhang Y. [et al.] // Molecules. 2024. 29 (7). P. 1674.
8. Fischetti V.A. Bacteriophage lysins as novel therapeutics // Clin. Microbiol. Rev. 2005. 18 (4). P. 544-562.
9. Oritavancin: mechanism, spectrum, and potential synergistic combinations / Zhanel G.G. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. 2010. 54 (10). P. 4404-4414.
10. Antibiotic collateral sensitivity is contingent on the repeatability of evolution / Nichol D. [et al.] // Nat. Commun. 2019. 10. P. 334.

**УДК 579.66**

**Кряжев Д.В.**

*Нижегородский государственный  
педагогический университет имени Козьмы Минина Нижний  
Новгород, Россия  
fungo.cem@gmail.com*

### **АНТИФУНГАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА КОРЫ БЕРЕЗЫ**

*Была разработана лабораторная технология экстракции биологически активных веществ из коры березы диметилсульфоксидом. В исследованиях полученных экстрактов in vitro в отношении микроскопических грибов *Alternaria alternata*, *Fusarium moniliforme*, *Penicillium chrysogenum* было выявлено фунгицидное действие, которое усиливалось при*

увеличении концентрации. На основе полученных экстрактов могут быть созданы антифунгальные препараты наружного действия, которые могут эффективно и безопасно для человека и окружающей среды использоваться в биотехнологии и медицине

**Ключевые слова:** биологически активные вещества, терпеноиды, бетулин, кора березы, экстракция, микроскопические грибы, фунгицидность

*Kryazhev D.V.*

*Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University, Nizhny Novgorod, Russia*

### **ANTIFUNGAL ACTIVITY OF BIRCH BARK EXTRACT**

*A laboratory technology for extracting biologically active substances from birch bark with dimethyl sulfoxide was developed. In vitro studies of the obtained extracts against microscopic fungi *Alternaria alternata*, *Fusarium moniliforme*, *Penicillium chrysogenum* revealed a fungicidal effect that increased with increasing concentration. Based on the obtained extracts, antifungal preparations of external action can be created, which can be used effectively and safely for humans and the environment in biotechnology and medicine.*

**Keywords:** *biologically active substances, terpenoids, betulin, birch bark, extraction, microscopic fungi, fungicide*

Свойствам семейства Бересовые (*Betulaceae*) посвящено множество научных исследований, однако у данных растений и продуктов их переработки сохраняется большой потенциал, имеется множество нераскрытых, либо не полностью изученных свойств [1]. Сочетание огромного запаса сырья отечественного происхождения и небольшое число систематических работ по изучению его биологических свойств ставит задачу продолжения исследования свойств комплекса экстрактивных веществ, их физико-химических характеристик, стимулирует к созданию и стандартизации новых препаратов. Береза (*Betula*) — род листопадных деревьев и кустарников из семейства Бересовые. Эта древесная порода широко распространена в Северном полушарии, на территории России также принадлежит к числу наиболее распространённых. В коре большинства видов содержится тритерпеноид бетулин, один из немногочисленных белых органических пигментов.

В результате окорки березовой древесины на каждом крупном предприятии накапливается до 30 тыс. м<sup>3</sup> бересты, которые утилизируются путем сжигания. Однако в березовой коре содержится ряд ценных химических веществ. Экстракт коры березы содержит до 85% бетулина. Кроме этого, в нем содержаться: бетулиновая кислота, лупеол, олеаноловая кислота, суберин. Основным методом получения бетулина является экстракция из измельченной бересты различными растворителями.

В настоящее время бетулин является объектом тщательного исследования медиков, биологов, фармацевтов почти в 40 странах мира [2].

Бетулин — это тритерпеновый спирт ряда лупана, имеющий брутто-формулу C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> и химическое название бетуленол, в промышленных масштабах его можно получить только экстракцией из бересты. Несмотря на то, что бетулин давно известен своими целебными свойствами (он был открыт еще Т.Е. Ловицем в 1778 г.), в последние годы в мировой биологической и медицинской химии наблюдается рост интереса к нему [3]. Поскольку пентациклические тритерпеноиды лупанового ряда — производные бетулина и бетулиновой кислоты, выделяемые из возобновляемых природных источников, прежде всего из коры березы, являются важнейшим классом биологически активных веществ, потенциальных фармацевтических активных субстанций, лекарственных препаратов и фитопрепаратов. Интерес к этим низкотоксичным природным соединениям не ослабевает, несмотря на появление в XXI веке новых препаратов — продуктовnano- и биотехнологии, а также биоинженерии [4].

Наиболее изученными для бетулина и бетулиновой кислоты и их производных являются антибактериальное, противовоспалительное (противоаллергическое), противомалярийное, антигельминтное и гепатопротекторное действие [5–9].

Однако аспекты антрафунгального действия бетулина и его производных до сих пор изучены недостаточно. При этом в настоящее время во всем мире происходит трансформация почвенного микробиоценоза в направлении преобладания почвенных грибов над бактериями в результате загрязнения земли тяжелыми металлами и нефтепродуктами. Особенно это

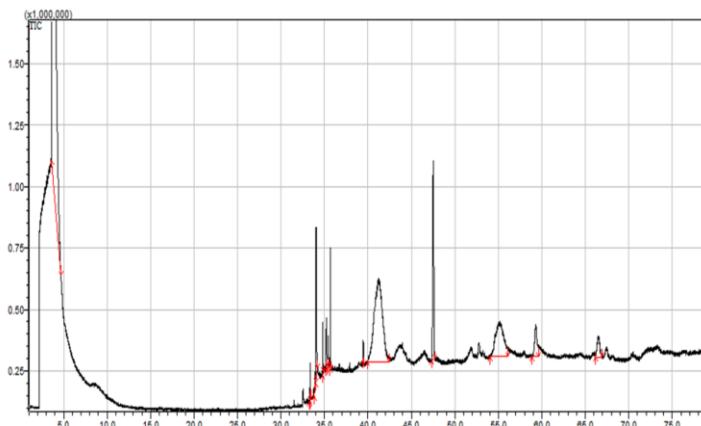
касается индустриально развитых стран, к каковым относится и Россия. Причиной грибковых болезней внутренних органов в средней полосе являются грибы-сапрофиты, широко распространенные в природе [10].

Нижегородская область, расположенная в зонах южно-таёжных, смешанных и широколиственных лесов известна своими лесными ресурсами: покрытая лесом площадь составляет 3543,5 тыс. га (березняки — 1033,4 тыс. га), процент лесистости — 46%. Общий запас древесины — 542,1 тыс. м<sup>3</sup>).

Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

В работе проводилась оценка антифунгального действия экстракта коры березы на типичных представителей почвенной микрофлоры средней полосы.

Экстракцию биологически активных веществ из коры березы проводили диметилсульфоксидом (ДМСО) при 100 °C в течение 6 часов. Доказательство выделения бетулина из коры березы проводили хромато-масс-спектрометрическим методом (Shimadzu GC MS-QP 2010 Ultra). Результаты анализа представлены на рисунке 1.



**Рис. 1.** Хроматограмма продуктов экстракции из коры березы

Из рисунка видно, что наряду с экстрагентом — диметилсульфоксидом в растворе содержится бетулин — время выхода ~41 и 55 минут соответственно. После фильтрации от остатков коры березы полученный раствор был исследован на

наличие фунгицидных свойств. Оценка достоверности различий изучаемых показателей проводилась с использованием парного Т-критерия Стьюдента при уровне значимости  $p < 0,05$  ( $n = 3$ ;  $t = 4,303$ ).

Опыты проводили как минимум в трёх биологических повторностях. Полученные данные статистически обработаны с помощью компьютерной программы Excel 2016 и представлены в виде средних арифметических значений и их среднеквадратичных отклонений ( $M \pm m$ ).

В исследованиях *in vitro* методом диффузии в агар в отношении трех штаммов микромицетов (*A. Alternata*, *F. moniliforme*, *P. chrysogenum*) проявлялось фунгицидное действие, причем фунгицидный эффект напрямую зависел от концентрации бетулина в экстракте (см. табл. 1). Следует также отметить, что экстрагент (диметилсульфоксид) в условиях нашего эксперимента фунгицидных свойств практически не проявил.

**Таблица 1.** Фунгицидные свойства экстрактов бетулина в различных концентрациях

Вид гриба	Зона ингибирования, мм			
	контроль (ДМСО)	концентрация 1:48	концентрация 1:24	концентрация 1:8
<i>Alternaria alternata</i>	2,3±0,4	3,0±0,6	4,0±1,6	7,7±1,5
<i>Fusarium moniliforme</i>	0,0±0,0	1,7±0,8	3,7±1,3	6,0±1,0
<i>Penicillium chrysogenum</i>	0,0±0,0	2,0±1,0	2,3±0,5	5,3±0,6

Таким образом, была разработана и успешно апробирована экспериментальная лабораторная методика получения препаратов, обладающих биологической активностью, на основе экстракта коры березы, причем в предлагаемом методе проводится комплексная экстракция без применения высокотоксичных реагентов. Установлено, что при испытаниях методом диффузии в агар полученный экстракт обладает высокой фунгицидной активностью по отношению к наиболее распространенным культурам почвенных оппортунистических

микромицетов *Alternaria alternata*, *Fusarium moniliforme*, *Penicillium chrysogenum*.

Учитывая невысокую (по сравнению с существующими аналогами) стоимость и низкую экологическую нагрузку полученного экстракта, сочетающуюся с его высокой эффективностью, перспективы применения антрафунгальных препаратов наружного действия на его основе представляются весьма значительными.

#### Список литературы

1. Белякова, А.Ю. Физико-химические и биологические свойства компонентов внешней коры березы / А.Ю. Белякова, А.В. Погребняк, Л.В. Погребняк // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-2. С. 492.
2. Ботаника. Энциклопедия «Все растения мира»: пер. с англ./ Под ред. Д. Григорьева и др. М.: Könnemann, 2006. С. 142–144.
3. Левданский В.А., Полежаева Н.И., Левданский А.В., Кузнецов Б.Н. Выделение и изучение экстрактивных веществ коры березы // Лесной и химический комплекс: проблемы и решения: Сб. ст. Всероссийской науч.– практ. конф., 24–25 апреля. Красноярск. 2003. С. 422–426.
4. Производные бетулина. Биологическая активность и повышение растворимости / О. А. Воробьева, Д. С. Малыгина, Е. В. Грубова, Н. Б. Мельникова // Химия растительного сырья. 2019. № 4. С. 407–430.
5. Wozniak L., Skapska S., Marszałek K. Ursolic Acid — A Pentacyclic Triterpenoid with a Wide Spectrum of Pharmacological Activities // Molecules. 2015. № 20. Article 20614. DOI: 10.3390/molecules201119721.
6. Yadav V.A.K. In vitro antihelminthic assessment of selected phytochemicals against *Hymenolepis diminuta*, a zoonotic tapeworm // Journal of parasitic diseases. 2016. Vol. 3. № 40. P. 1082. DOI: 10.1007/s12639-014-0560-1.
7. Zou L.-W., Dou T.-Y., Wang P., Lei W., Weng Z.-M., Hou J., Wang D.-D., Fan Y.-M., Zhang W.-D., Ge G.-B., Yang L. Structure-Activity Relationships of Pentacyclic Triterpenoids as Potent and Selective Inhibitors against Human Carboxylesterase 1 // Frontiers in Pharmacology. 2017. № 8. P. 435. DOI: 10.3389/fphar.2017.00435.
8. Osunsanmi F.O., Zharare G.E., Mosa R.A., Ikhile M.I., Shode F.O., Opoku A.R. Anti-oxidant, anti-inflammatory and antiacetylcholinesterase activity of betulinic acid and 3 $\beta$ -acetoxybetulinic acid from *Melaleuca bracteata* ‘Revolution Gold’ // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2019. Vol. 2. № 18. P. 303–309. DOI: 10.4314/tjpr.v18i2.12.
9. Huang T., Chen C., Li D., Ek M. Hydrophobic and antibacterial textile fibres prepared by covalently attaching botulin to cellulose // Cellulose. 2019. № 26. P. 665–677. DOI: 10.1007/s10570-019-02265-8.
10. Антонов, В. Б. Антропогенно-очаговые болезни жителей большого города / В.Б. Антонов // Журнал инфектологии. 2009. Т. 1. № 2-3. С. 7–12.

Лапшин А.А., Вольхина И.В.

Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет

Санкт-Петербург

alapshiny4ndexmail@yandex.ru

## ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА КОФИЛИНА-1 НА РАЗВИТИЕ ПАМЯТИ

Понимание механизмов синаптической пластичности открывает возможности совершенствования когнитивных функций человека, а также помогает осуществлять профилактику и лечение нейродегенеративных заболеваний. Метаболизм кофилина-1 связывают с процессами обучения и формирования памяти, а его дисбаланс с развитием многих патологических состояний нервных клеток и глии.

**Ключевые слова:** кофилин-1, AMPA-рецепторы, синаптическая пластичность, кратковременная пластичность, нейродегенеративные нарушения

Lapshin A.A., Volkhina I.V.

Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
Saint Petersburg

## THE EFFECT OF COFILIN-1 METABOLISM ON MEMORY DEVELOPMENT

*Understanding the mechanisms of synaptic plasticity opens up opportunities for improving human cognitive functions, as well as for preventing and treating neurodegenerative diseases. The metabolism of cofilin-1 is associated with learning and memory formation processes, and its imbalance with the development of many pathological conditions of nerve cells and glia.*

**Keywords:** cofilin-1, AMPA receptors, synaptic plasticity, short-term plasticity, neurodegenerative disorders

Изучение метаболизма и механизмов регуляции биохимических процессов, протекающих в нервных клетках, необходимо для диагностики и лечения различных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и др. [1, 2]. Важную роль в регуляции роста, пролиферации и регенерации нейронов играют нейротрофины [3]. Показано, что хроническая астма индуцировала значительное

повышение уровней BDNF и увеличение активности кофилина-1, что приводило к ремоделированию актина, вызывая потерю дендритного отростка и дендритную атрофию [4]. Обмен кофилина-1 связан с процессами обучения и формирования памяти, а его дисбаланс может приводить к развитию различных патологических состояний как нервных клеток, так и глии [5].

Кофилин-1 (CFL1) представляет собой высококонсервативный немышечный белок, относящийся к семейству ADF-белков (актин-деполимеризующих факторов), который на 70% воспроизводит последовательность дестрина, контролирующего оборот актина в клетке. Кофилин-1 кодируется геном CFL1 и ответственен за формирование актинового цитоскелета клетки путем сборки и разборки актиновых микрофиламентов [1]. Этот белок состоит из пяти  $\beta$ -слоёв и четырех  $\alpha$ -спиралей. Его молекулярная масса составляет 18,5 кДа. Домен ADF-Н кофилина-1, обладающий химическим сродством к актину, включает в себя центральную  $\alpha$ -спираль, обеспечивающую структуру и стабильность белка, N-концевое расширение и C-концевую спираль. N-конец полипептидной цепи включает аминокислотный остаток метионина, и представлен наклонной петлёй, способствующей связыванию G-актина. Около десяти аминокислотных остатков на C-конце образуют водородные связи с F-актином. Доказано, что серин в положении S274 — эволюционно консервативный сайт связывания актина.

Кофилин может находиться в двух состояниях: в активной (дефосфорилированной) и неактивной (fosфорилированной) формах. Активный кофилин увеличивает оборот актина в клетке путем деполимеризации фибрillярного актина (F). При этом происходит накопление свободных мономеров G-актина в цитоплазме. Неактивный кофилин (P-кофилин) подавляет взаимопревращения форм актина друг в друга.

Активная форма кофилина образуется путём дефосфорилирования в Ser-3 при участии фосфатаз и белками семейства slingshot SSHs через  $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулин зависимый путь активации кальциневрина. Обратный процесс — фосфорилирование осуществляется в Ser-3 под контролем LIM киназ, и превращает кофилин в неактивную форму [6, 7].

Полимеризация актина — энергетически затратный процесс, осуществляемый за счёт гидролиза АТФ с получением АДФ —

P<sub>i</sub> актина. После элиминирования неорганического фосфата формируется АДФ-актин. По этой причине полимерная цепь актина неоднородна по химическому строению, так как имеет растущий конец (положительный), образованный АТФ-актином и сжимающийся конец (отрицательный), состоящий из АДФ-актинов. Полимеризация всегда осуществляется на положительном конце в то время, как деполимеризация происходит на отрицательном. Процессы связывания кофилина и актина, деполимеризация актиновых филаментов регулируются pH.

Когда АТФ гидролизуется до АДФ, остаток серина больше не может образовывать водородную связь с АДФ из-за потери неорганического фосфата, вызывая конформационные изменения всего белка, при этом скручивание создает нагрузку на молекулу и дестабилизирует ее. Предельное скручивание приводит к разрыву связей между мономерами актина, то есть деполимеризацию.

Кофилин реорганизует актиновые нити посредством двух механизмов: разрыва и увеличения скорости отрыва актиновых мономеров от заостренного конца. Для эффективного функционирования кофилина необходимы «более старые» актиновые нити АДФ / АДФ-Р<sub>i</sub>, свободные от конкурентных белков, например, тропомиозина, и надлежащий pH. В присутствии легкодоступного АТФ-G-актина кофилин ускоряет полимеризацию актина за счет своей актинаразрывающей активности, обеспечивая свободные зазубренные концы для дальнейшей полимеризации и нуклеации комплексом Arp2/3.

Комплекс Arp2/3 и кофилин работают согласованно с целью реорганизации актиновых нитей в цитоскелете. Комплекс Arp 2/3 связывается с АТФ-F-актином вблизи растущего зазубренного конца нити, вызывая образование новой ветви F-актина, в то время как деполимеризация под действием кофилина происходит после диссоциации актина от комплекса Arp2/3. Кофилин и Arp2/3 комплекс работают вместе над реорганизацией актиновых нитей, чтобы транспортировать больше белков по везикулам для продолжения роста нитей.

Субъединицы добавляются к заостренным концам и теряются с обращенных назад заостренных концов. Было обнаружено, что увеличение константы скорости диссоциации актина с заостренных концов приводит к разрыву актиновых нитей.

Функции кофилина-1 в нейронах многообразны: динамика актина в цитоскелете клетки, индукция апоптоза, контроль функций митохондрий и индукция деления митохондрий, регуляция экспрессии генов, активация микроглии, участие в деполимеризации актина для миелиновой оболочки, опосредование нестабильности микротрубочек. Кофилин-1 управляет конусом роста нейронов и организацией дендритного отростка, ветвлением аксонов и синаптической передачей сигналов.

Процессы полимеризации/деполимеризации актина зависят от соотношения концентрации кофилина и актина к друг другу. Низкое отношение кофилин/актин (менее 1%) приводит к фрагментации актиновых филаментов, при более высоких соотношениях (от 1:10 до 1:2) кофилин стабилизирует F-актин и способствует полимеризации актина посредством нуклеации.

Кофилин играет важную роль в процессах памяти, поскольку он регулирует форму дендритных шипиков, воздействуя на актиновые филаменты. Высокая концентрация неактивного кофилина в клетках гиппокампа способствует генерации зрелых шипиков и увеличению их плотности, что связывают с долговременной потенциацией. Избыточное наличие активного кофилина в клетке, напротив, способствует формированию незрелых шипиков при долговременной депрессии [8].

Установлено, что недостаток кофилина приводит к нарушению долгосрочной пространственной памяти, в то время как краткосрочная пространственная память не затрагивается. AMPA рецепторы, встроенные в постсинаптическую мембрану, необходимы не только для формирования долговременной, но и для кратковременной памяти путем стабилизации морфологии позвоночника в гиппокампе. Отмечается прямая взаимосвязь между AMPA-рецепторами и кофилином: повышенная активность кофилина усиливает встраивание AMPA-рецептора в постсинаптическую мембрану после долговременной потенциации, а ингибирование кофилина останавливает добавление AMPA-рецептора. Однако сверхактивация кофилина приводила к увеличению кратковременной синаптической пластичности, не затрагивая AMPA-рецепторы. Сейчас доминирует мнение, что для формирования долговременной пластичности требуется значительная экспрессия неактивного кофилина в то время, как для формирования кратковременной

пластичности важна интенсивность оборота актина, что может обеспечить высокий уровень экспрессии активного кофилина [1].

Активность кофилина изменяется при некоторых неврологических расстройствах, таких как аутизм, агрессия, болезнь Альцгеймера, нарушения сна [9, 10].

Таким образом, кофилин-1 относится к ключевым факторам памяти, регулирующим преимущественно кратковременную пластичность в нервных клетках гиппокампа без участия AMPA-рецепторов, что указывает на альтернативный и независимый путь формирования кратковременной памяти. Изучение метаболизма, механизмов действия и регуляции обмена кофилина-1 открывает новые пути для создания медицинских препаратов, нацеленных на лечение и профилактику нейродегенеративных заболеваний, а также различных дисфункций ЦНС.

#### **Список литературы**

1. Namme J.N., Bepari A.K., Takebayashi H. Cofilin Signaling in the CNS Physiology and Neurodegeneration // Int J Mol Sci. 2021. Vol.22. № 19. P.10727. doi: 10.3390/ijms221910727.
2. Lapeña-Luzón T., Rodríguez L.R., Beltran-Beltra V., Benetó N., Pallardó F.V., Gonzalez-Cabo P. Cofilin and Neurodegeneration: New Functions for an Old but Gold Protein // Brain Sci. 2021. Vol. 11. № 7. P. 954. doi: 10.3390/brainsci11070954.
3. Вольхина И.В., Винников И.С. Клиническое значение фактора роста нервов // Клиническая лабораторная диагностика. 2023. Т. 68. № 6. С. 333–340. doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-6-333-340.
4. Zhuang T.T., Pan C., Chen J.J., Han F., Zhu X.L., Xu H., Lu Y.P. Chronic asthma-induced behavioral and hippocampal neuronal morphological changes are concurrent with BDNF, cofilin1 and Cdc42/RhoA alterations in immature mice // Brain Res Bull. 2018. 143. P.194-206. doi: 10.1016/j.brainresbull.
5. Raven F., Riemersma I.W., Olthuis M.F., Rybakovaite I., Meijer E.L., Meerlo P., Van der Zee E.A., Havekes R. Cofilin overactivation improves hippocampus-dependent short-term memory // Front Behav Neurosci. 2023. Vol. 17. № 12. P. 1243524. doi: 10.3389/fnbeh.2023.1243524.
6. Ковалева Т.Ф., Максимова Н.С., Жуков И.Ю., Першин В.И., Мухина И.В., Гайнуллин М.Р. Кофилин: молекулярно-клеточные функции и роль в функционировании нервной системы // Нейрохимия. 2019. Т. 36. № 1. С. 14–23. doi: 10.1134/S1027813319010126.
7. Кудряшова И.В. Реорганизация актинового матрикса как фактор пресинаптической пластичности // Нейрохимия. 2021. Т. 38. № 3. С.195-204. doi: 10.31857/S1027813321030092.
8. Ковалева Т.Ф., Максимова Н.С., Першин В.И. и др. Коррекция убиквитин-зависимых процессов как новое направление лекарственной терапии болезни Альцгеймера. Сборник тезисов докладов Шестой

Междисциплинарной конференции под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии». Москва. 2020. С. 180.

9. Sun Y., Liang L., Dong M., Li C., Liu Z., Gao H. Cofilin 2 in Serum as a Novel Biomarker for Alzheimer's Disease in Han Chinese // Front. Aging Neurosci. 2019. V. 11. P. 214. doi: 10.3389/fnagi.2019.00214.

10.Хлебодарова Т.М. Механический стресс клеток мозга, локальная трансляция и нейродегенеративные заболевания: молекулярно-генетические аспекты // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2021. Т. 25. № 1. С. 92–100. doi: 10.18699/VJ2.

**УДК 577.12.96**

**Малиновский А.В.**

*Специальное конструкторское технологическое бюро (СКТБ)  
«Биофизприбор» — Санкт-Петербургский филиал Федерального  
государственного унитарного предприятия  
«Экспериментально-производственные мастерские»  
Федерального медико-биологического агентства  
(ФГУП «ЭПМ» ФМБА России)*  
Санкт-Петербург  
*malinovskiy.andrey@yandex.ru*

## **ПРЕВРАЩАЕТСЯ ЛИ ГЛИЦИН В ТРЕОНИН ПРИ НЕКЕТОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИЦИНЕМИИ?**

*Еще в 40-е годы XX века американским ученым Rose было установлено, какие аминокислоты не синтезируются в организме человека и животных при их отсутствии в пище. Эти аминокислоты получили название незаменимых. Однако недавно появились статьи, где ферменту треониндегидрогеназе приписывают превращение глицина в треонин у человека и млекопитающих, что противоречит факту незаменимости треонина.*

**Ключевые слова:** треонин, глицин, серин, треонинальдолаза, треониндегидрогеназа, незаменимость

*Malinovsky A.V.*

*Special design technological bureau «Biofizpribor»,  
St. Petersburg branch of the Federal State Unitary Enterprise  
«Experimental – production workshops» of Federal Biomedical  
Agency, St. Petersburg*

## **CAN GLYCINE BE TRANSFORMED INTO THREONINE AT NONKETOTIC HYPERGLYCEMIA?**

*It was as far back as the forties of the XX century that the American scientist Rose discovered what amino acids cannot be synthesized in the human being and mammals' organism when they are absent from the rations. These amino acids were referred to as essential ones. However recently there have appeared some publications in which transformation of glycine to threonine in the human being and mammals is ascribed to the enzyme threoninedehydrogenase that contradicts the property of threonine essentiality.*

**Keywords:** *threonine, glycine, serine, threonine aldolase, threonine dehydrogenase, essentiality*

**Введение.** Аминокислоты, входящие в состав белков пищи, делятся на незаменимые и заменимые. Первые не синтезируются в организме и должны обязательно присутствовать в рационе. Вторые же синтезируются в организме в норме, поэтому их присутствие в рационе необязательно. К 40-м годам XX века Роуз установил, что для всех исследованных видов животных незаменимыми является 8 аминокислот: лейцин, валин, изолейцин, лизин, треонин, триптофан, метионин и фенилаланин [1]. И хотя этот ряд был установлен Роузом в 40-е годы XX века, ныне нет никаких оснований его пересматривать, т.к. отсутствие любой из этих аминокислот приводит к отрицательному азотистому балансу.

В организме млекопитающих широко распространено взаимопревращение 2 заменимых аминокислот-серина и глицина, катализируемое ферментом серингидроксиметилтрансферазой. Однако еще в 80-е годы XX века выходило немало публикаций со схемами взаимопревращения треонина и глицина, что само по себе противоречит факту о незаменимости треонина. Ферментом, катализирующем это взаимопревращение, объявлялась треонинальдолаза. А поскольку реакция взаимопревращения

треонина и глицина аналогична реакции взаимопревращения серина и глицина (альдольное расщепление-альдольный синтез), появились публикации, доказывающие, что треонинальдолаза-не что иное, как серингидроксиметилтрансфераза. Так, в [2] объясняется увеличение содержания треонина в тканях людей, больных некетотической гиперглицинемией (см. ниже), его синтезом из глицина под действием треонинальдолазы.

В [2] сообщается, что распад треонина у человека осуществляется 3 путями:

- а) под действием серингидроксиметилтрансферазы (она же треонинальдолаза);
- б) под действием треониндегидратазы;
- в) под действием треониндегидрогеназы.

Но затем было установлено, что треонинальдолаза, столь активная у бактерий, отсутствует в животных тканях [3]. А также, что серингидроксиметилтрансфераза у млекопитающих на треонин не действует, следовательно, у млекопитающих невозможно само альдольное расщепление треонина, не говоря об обратимости этого расщепления [3]. Казалось бы, все это должно поставить точку в вопросе о незаменимости треонина.

Некетотическая гиперглицинемия — это ферментопатия, которая проявляется нарушениями обмена глицина и его избыточным накоплением в тканях организма. Причиной болезни выступают мутации генов, наследуемые по аутосомно-рецессивному пути. Патология проявляется эпилептическими приступами, гипотонусом мышц, эпизодами апноэ и летаргии. Со временем проявляются грубые нарушения интеллекта и психомоторного развития.

Вышедшая в 2022 году работа [4] посвящена содержанию в спинномозговой жидкости глицина, серина и треонина при некетотической гиперглицинемии. В этой работе отмечается повышение концентрации глицина и треонина и понижение концентрации серина в спинномозговой жидкости у больных некетотической гиперглицинемией. В качестве моделей этого заболевания используются мыши. Авторы справедливо замечают, что в отличие от других животных у людей биохимическая связь между треонином и глицином не функционирует. Так, у людей отсутствует активная у бактерий треонинальдолаза, превращающая треонин в глицин

непосредственно [3]. Авторы также считают, что если у людей треонидегидрогеназа не функционирует, что истина [5], то у мышей треониндегидрогеназа может восстанавливать в треонин  $\alpha$ -аминоацетоуксусную кислоту, которая образуется из глицина под действием аминоацетонсингтетазы. Это надо понимать, что для человека треонин-незаменимая аминокислота, а для мыши—заменимая, хотя нигде прямо об этом не заявляют [4].

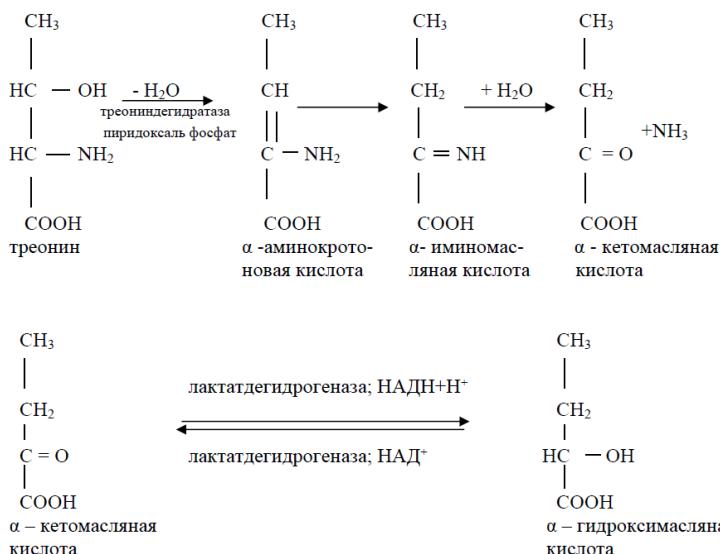
Вышедшая в 2015 году работа [6] не о гиперглицинемии, но на нее ошибочно ссылаются в [4], ибо в первой написано, что аминоацетонсингтетаза является частью пути взаимопревращения треонина и глицина в митохондриях человека. Выходит, в [6] считают, что для человека треонин-заменимая аминокислота? В то же время ссылка в работе [4] на работу [5] вполне правомерна, ибо в последней подчеркивается отсутствие у человека треониндегидрогеназы.

**Цель исследования** — показать на биохимическом уровне незаменимость треонина.

**Превращение треонина у млекопитающих.** В 50-е гг. XX века считалось, что катаболизм треонина у млекопитающих:

- происходит только в цитозоле;
- требует обязательного присутствия пиридоксальфосфата (ПФ).

Этими пиридоксалевыми ферментами цитозоля считались треонинальдолаза и треониндегидратаза. И только в 80-е годы XX века было установлено, что ферменты цитозоля треониндегидратаза (кофермент ПФ) и лактатдегидрогеназа (кофермент никотинамидаденидинуклеотид — НАД) ответственны за кажущуюся ферментную активность «треонинальдолазы». У всех аминокислот в животном организме, внутримолекулярное дезаминирование происходит необратимо. Не составляет исключения и треонин [3] (рис. 1).

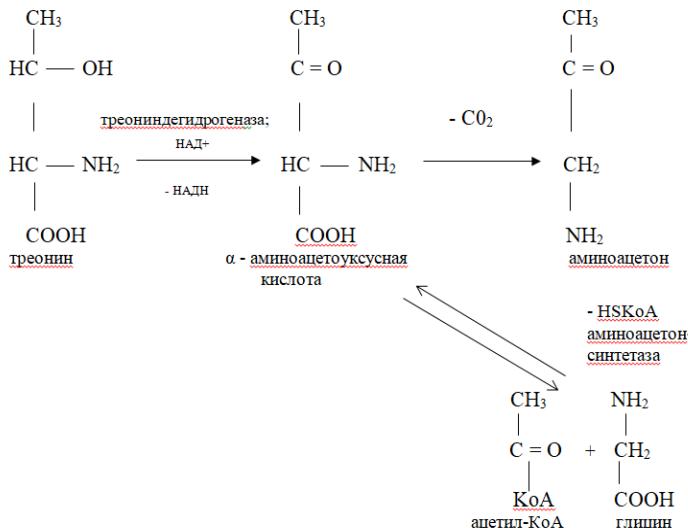


**Рис. 1.** Схема необратимого распада треонина с дальнейшим восстановлением  $\alpha$ -кетомасляной кислоты

В 1974 году академик А.А. Покровский изучал активацию ферментных механизмов глюконеогенеза на фоне безуглеводных диет. Адаптивный характер этого процесса подробно изучался на примерах превращения аминокислот. Покровский показал, что на фоне безуглеводных диет, содержащих повышенные количества белка, наиболее важными источниками углерода для синтеза глюкозы и гликогена являются следующие 5 аминокислот: серин, треонин, аланин, аспарагиновая кислота и орнитин. Специфически важным звеном включения каждой из них в биосинтез глюкозы является трансформация в пировиноградную или щавелевоуксусную кислоту. Естественно, что включение этих аминокислот в процесс глюконеогенеза сопровождается адаптивной активацией ферментных систем, катализирующие первые реакции их превращения. К числу этих ферментов академик Покровский относил сериндегидратазу, считая, что ее с полным правом можно называть серин-треонин-дегидратазой, так как она катализирует реакцию дегидратации серина и треонина [7].

Значительно позже была установлена идентичность белков-апоферментов треониндегидратазы и сериндегидратазы, что в сочетании с идентичностью кофермента-ПФ говорит об идентичности этих двух ферментов.

Позже был открыт путь митохондриального катаболизма треонина [8]. Его начальной стадией является необратимое окисление треонина в  $\alpha$ -аминоацетоуксусную кислоту, которая затем либо самопроизвольно декарбоксилируется в аминоацетон подобно тому, как ацетоуксусная кислота самопроизвольно декарбоксилируется в ацетон, либо обратимо расщепляется аминоацетонсингтетазой на глицин и ацетилкофермент А (ацетил-КоА) (рис. 2). Коферментом треониндегидрогеназы является НАД. Аминоацетон затем поступает в аминоацетоновый цикл, где окисляется до конечных продуктов, если к последним можно отнести  $\text{NH}_3$ .



**Рис. 2.** Схема окисления треонина в митохондриях

Итак, у млекопитающих существуют два пути распада углеродного скелета треонина:

- в цитозоле под действием треониндегидратазы;

б) в митохондриях под действием треониндегидрогеназы. Необратимость обоих путей демонстрирует незаменимость треонина.

**Особенности превращения треонина у человека.** В [5] отмечается, что человеческий ген треониндегидрогеназы в отличие от функционального гена треониндегидрогеназы у ключевых видов млекопитающих является выраженным псевдогеном. Отсутствие у человека функциональной треониндегидрогеназы объясняется генной мутацией в процессе эволюции. Утрата людьми в процессе эволюции треониндегидрогеназы делает возможным использовать этот фермент в качестве мишени для борьбы с *Trypanosoma brucei* — паразитом, вызывающим у человека сонную болезнь, т.к. треониндегидрогеназа является важным метаболическим ферментом у трипаносом [5].

Все вышесказанное наводит на мысль, о том, что путь серин-треонин-дегидратазы может быть единственным путем распада углеродного скелета треонина у людей. Необратимость этого пути еще раз демонстрирует незаменимость треонина для человека.

**Заключение.** Итак, почему невозможен синтез треонина из глицина, что делает треонин незаменимой аминокислотой для млекопитающих, имеющих как трениндегидрогеназу, так и аминоацетонсингтетазу? И почему при некетотической гиперглицинемии повышается концентрация треонина в спинномозговой жидкости наряду с падением серина?

В работе [9] сообщается, что аминоацетонсингтетаза печени коровы не образует ферментного комплекса с треониндегидрогеназой, а катализирует синтез аминоацетона из глицина и ацетил-КоА. Это демонстрирует важность направления субстрата ферментами у растений и бактерий, где треониндегидрогеназа и аминоацетонсингтетаза образуют комплекс, который направляет аминоацетоуксусную кислоту от одного активного центра к другому, не допуская ее неэнзиматического декарбоксилирования в аминоацетон [10]. Это также объясняет, почему млекопитающие неспособны синтезировать треонин, хотя имеют как аминоацетонсингтетазу, так и треониндегидрогеназу [10]. Следовательно, повышение содержания треонина в животных тканях может быть только результатом снижения активности катаболизма треонина!

Почему при некетотической гиперглицинемии происходит снижение активности треониндегидратазы, которая у человека является фактически единственным ферментом, расщепляющим треонин-предмет дальнейших научных исследований. Что касается треонидегидрогеназы, то здесь у животных (но не у человека!) возможна конкуренция треонина и глицина за аминоацетоновый цикл.

Теперь зададимся вопросом: почему при некетотической гиперглицинемии падает содержание серина в спинномозговой жидкости? Серин образуется в здоровом организме двумя путями: а) из глюкозы с дальнейшим переаминированием  $\alpha$ -кетоаналога б) синтезом из глицина. При некетотической гиперглицинемии не происходит синтеза серина из глицина. Однако образование серина из глюкозы не нарушается. Более того, если учитывать, что внутримолекулярное дезаминирование серина и треонина катализируется одним и тем же ферментом-серин-треонин-дегидратазой [7], а ее активность при некетотической гиперглицинемии снижается, то можно было бы ожидать рост содержания серина наряду с треонином. Однако, как и в здоровом организме, значительная часть серина расходуется: а) на образование аминоспиртов, входящих в состав фосфолипидов: коламина, холина, сфингозина б) на превращение в цистеин путем пересульфирования с высокотоксичным гомоцистеином с устранением последнего. У треонина этот расход отсутствует. Причем этот расход не компенсируется ни образованием серина в организме *de novo*, ни его освобождением из белков, т.к. прекращен синтез серина из глицина. Треонин не может синтезироваться из глицина как у здоровых людей и млекопитающих, так и при любой гиперглицинемии! Что касается синтеза треонина путем переаминирования, то в отличие от серина  $\alpha$ -кетоаналог треонина может в животном организме образоваться только из самого треонина, как это имеет место в отношении всех других незаменимых аминокислот, кроме лизина, который пераминированию не подвергается.

В статье на биохимическом уровне показана невозможность превращения глицина в треонин у человека и млекопитающих.

### **Список литературы**

- 1.Майстер, А. Биохимия аминокислот/ А. Майстер. Москва: Иностранный литература. 1961. 530 с.
- 2.Krieger, I. Threonine dehydratase deficiency: a probable cause of non-ketotic hyperglycinemia/ I. Krieger, F.J. Booth // Inher. Metab. Dis. 1984.-Vol. 7.-P. 53-56. DOI: 10.1007/BF01805800.
3. Ogawa, H. Serine hydroxymethyltransferase and threonine aldolase are they identical?/ H. Ogawa, T.Gomi, M.Fujioka//The International Journal of Biochemistry and Cell Biology.-2000. Vol. 32. P. 289–301. DOI: 10.1016/s1357-2725(99)00113-2.
4. Swanson, M.A Cerebrospinal fluid amino acids glycine, serine, and threonine in nonketotic hyperglycinemia/ M.A, Swanson et al. // J Inherit Metab Dis. 2022. Vol. 45. № 4. P.734–747. DOI: 10.1002/jimd.12500. Epub 2022 Apr 6.
5. Edgar, A.J. The human L-threonine-3-dehydrogenase gene is an expressed pseudogene/ A.J. Edgar // BMC Biochem. 2002. Vol. 3. № 18. P. 1–13. DOI: 10.1186/1471-2156-3-18. Epub 2002 Oct 2.
6. Kim, D. SHMT2 drives glioma cell survival in ischaemia but imposes a dependence on glycine clearance / D, Kim R.// Nature. 2015. Vol. 520. P. 363–367. DOI: 10.1038/nature14363. Epub 2015. Apr 8.
- 7.Покровский, А.А. Роль биохимии в развитии науки о питании/А.А. Покровский. Москва: Наука. 1974. 127 с.
8. Neuberger, A. Glycine formation from L-threonine / A.Neuberger // Comp. Biochem. 1981. Vol. 19A. P. 257–303. DOI: 10.1042/bst0071276.
9. Fubara, B. Purification and properties of aminoacetone synthetase from beef liver mitochondria /B. Fubara et al. // J. Biol. Chem. 1986. Vol. 261. № 26. P. 12189–12196.
10. Bender, D.A. Amino acid metabolism / D.A.Bender // London. Wiley-Blackwell. London. 2012. P. 1–65. doi:10.1002/9781118357514.ch4.

**УДК 577.12.96**

**Малиновский А.В.**

*Специальное конструкторское технологическое бюро (СКТБ)  
«Биофизприбор» — Санкт-Петербургский филиал Федерального  
государственного унитарного предприятия  
«Экспериментально-производственные мастерские»  
Федерального медико-биологического агентства (ФГУП  
«ЭПМ» ФМБА России)  
Санкт-Петербург  
malinovskiy.andrey@yandex.ru*

**ОБЛАДАЕТ ЛИ ТРЕОНИН ПЕЛЛАГРОГЕННЫМ  
ДЕЙСТВИЕМ?**

*Давно стало известно, что антиpellагрический витамин PP  
(ниацин) образуется в организме человека из аминокислоты*

триптофана. В пути превращения триптофана в ниацин наиболее слабым звеном является фермент кинурениназа. В 1951 году советский биохимик Е.В.Горяченкова в экспериментальной работе показала, что большинство аминокислот, в том числе треонин, вызывали торможение кинурениназной реакции. Причем вопрос о пеллагрогенном действии треонина никогда больше не исследовался ни у млекопитающих, ни и у человека. В представленном обзоре литературы анализируется пеллагрогенное действие избытка треонина у человека на биохимическом уровне.

**Ключевые слова:** аланин; кинурениназа; ниацин; 3-оксиантраниловая кислота; пеллагра; треонин; триптофан

Malinovsky A.V.

Special design technological bureau «Biofizpribor»,  
St. Petersburg branch of the Federal State Unitary Enterprise  
«Experimental — production workshops»  
of Federal Biomedical Agency  
St. Petersburg

## DOES THREONINE POSSESS ANY PELLAGROGENIC ACTION?

The antipellagra vitamin PP (niacin) was known long ago to be formed in the human-being's organism from the amino acid of tryptophan. In the way of tryptophan transformation into niacin the enzyme kynureninase is the most vulnerable. In 1951 the Soviet biochemist E. V. Gorychenkova demonstrated in her experiments that the majority of amino acids including threonine caused retardation of the kynureninase reaction. Since then the problem of pellagrogenic action of threonine has never been investigated any more either in mammals or in human beings. In the list of literature given after the paper the pellagrogenic action of threonine redundancy in man is being investigated on the biochemical level.

**Keywords:** alanine, kynureninase, niacin, 3-oxyanthranilic acid, pellagra, threonine, tryptophan

**Введение.** В настоящее время установлено, что главными конечными продуктами превращения аминокислоты триптофана в организме человека являются витамин В<sub>3</sub>(РР, ниацин) и содержащие его окислительно-восстановительные коферменты никотинамидаденилдинуклеотид (НАД) и

никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ). Триптофан является незаменимой аминокислотой, которая содержится в составе белка. Его присутствие в пище обязательно, поскольку недостаток триптофана приводит к тяжелым нарушениям метаболизма. При достаточном обеспечении рациона питания белковым компонентом, как правило, пеллагра (недостаточность ниацина) не возникает. Цепь превращения триптофана в ниацин весьма длинная. В этих метаболических превращениях следует выделить фермент кинурениназу, гидролизующую 3-оксикинуренин на 3-оксиантраниловую кислоту, которая в дальнейшем превращается в ниацин и содержащие его коферменты, и аланин, относящийся к заменимым аминокислотам. Коферментом кинурениназы является производное витамина В<sub>6</sub> пиридоксальфосфат (ПФ). Кинурениназа весьма чувствительна к недостаточности витамина В<sub>6</sub>: при авитаминозе В<sub>6</sub> в моче значительно повышается содержание ксантуреновой кислоты несмотря на то, что последняя образуется из 3-оксикинуренина под действием фермента кинуренинаминотрансферазы, коферментом которого также является ПФ. Таким образом, кинурениназа является слабым звеном в цепи превращения триптофана в ниацин.

Общеизвестно, что наиболее частой причиной пеллагры является однообразное питание кукурузой, ибо в последней отсутствует не только ниацин, но и способный в него превращаться триптофан. Например, молоко бедно ниацином, но богато триптофаном и потому может излечивать пеллагру. Если даже рацион не обеспечивает потребность организма в триптофане и ниацине, триптофан может освобождаться из белков тела и превращаться в ниацин. Однако при одностороннем питании кукурузой этого не происходит. И поэтому до доклада Е.В. Горяченковой [1] (см. ниже) получила подтверждение «токсическая теория», объясняющая возникновение пеллагры поступлением в организм содержащихся в кукурузе токсических веществ (по Вуллей, цитируемом Горяченковой, структурных аналогов и антагонистов ниацина).

В 1951 году советский биохимик Е.В. Горяченкова выступила с докладом на сессии АН СССР «Торможение действия кинурениназы аминокислотами и значение его для патогенеза пеллагры». В докладе было сказано, что наличие в составе

кинурениназы ПФ, группа которого легко конденсируется с различными аминокислотами в шиффовы основания, приводит к блокированию действия кинурениназы, что объясняет задержку образования ниацина, вызываемую неполноценными белками, в частности, зеином кукурузы. В докладе также сообщалось об опыте, в котором исследовалось влияние аминокислот на расщепление кинуренина (он так же расщепляется кинурениназой, как и образующийся из него в организме 3-оксикинуренин) при инкубировании с ферментной вытяжкой из печени крыс. Только глицин, аспарагин, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота не влияли на величины расщепления кинуренина. Все остальные аминокислоты вызывали торможение кинурениназной реакции, причем некоторые из них, например, треонин, обладали выраженным тормозящим эффектом. Это принципиальный момент, поскольку катаболизм треонина у человека отличается от такового у млекопитающих. И поэтому возникает закономерный вопрос: можно ли по пеллагрогенному действию треонина у крыс судить о пеллагрогенном действии треонина у человека? Причем вопрос о пеллагрогенном действии треонина никогда больше не изучался ни у млекопитающих, ни и у человека: подавляющее большинство исследований после доклада Горяченковой вплоть до наших дней было проведено по пеллагрогенному действию избытка другой незаменимой аминокислоты — лейцина, который в большом количестве содержался в пищевом рационе больных пеллагрой. В то же время Горяченкова не выделяет пеллагрогенное действие лейцина: из незаменимых аминокислот она выделила не лейцин, а метионин, фенилаланин, треонин и валин, а также гистидин, заменимый для человека, но незаменимый для крыс.

При этом в дальнейшем выводы некоторых исследователей противоречили докладу Горяченковой: лейцин не обладает пеллагрогенным действием; лейцин обладает пеллагрогенным действием, но оно объясняется вовсе не торможением действия кинурениназы; добавление в пищу валина-гомолога лейцина снижает пеллагрогенное действие последнего. Но в последнее время в работе [2] показано, что добавление к пеллагрогенной (бедной белком и не содержащей ниацина) диете крыс изолейцина и валина не только не устраниет ингибирование лейцином превращения триптофана в ниацин, но и усиливает

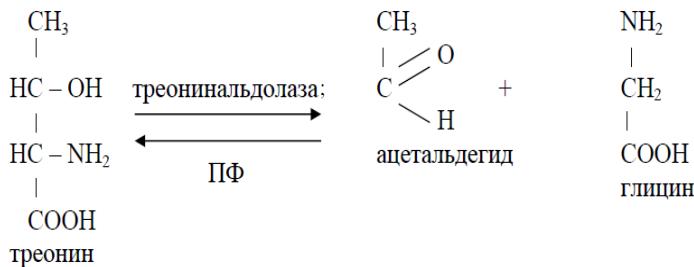
ингибирующее действие, т.к. изолейцин и валин сами обладают этим действием, что подтверждает тезисы Горяченковой.

Все точки над «*и*» в отношении пеллагрогенного действия лейцина у человека ставит работа Badawy и др. [3]. В ней показано следующее: главным механизмом пеллагрогенного действия лейцина у человека является ингибиция кинурениназы вследствие дефицита ПФ. Этот дефицит возникает в результате расхода ПФ на переаминирование лейцина, которое является начальной стадией катаболизма этой аминокислоты. Это подтверждает главный посыл Горяченковой: избыток различных аминокислот в питании оказывает тормозящее действие на кинурениназу и тем самым приводит к пеллагре.

Выше было замечено, что вопрос о пеллагрогенном действии треонина никогда больше не изучался ни у млекопитающих, ни у человека. И это при том, что Горяченкова сообщила о значительном торможении треонином кинурениназной реакции у крыс. Использование в опытах кинуренина вместо 3-оксикинуренина не могло повлиять на результаты по крайней мере в отношении треонина, т.к. треонин не способен тормозить окисление кинуренина в 3-оксикинуренин по двум причинам: а) является ациклической аминокислотой, что исключает конкуренцию с ароматическим кинуренином б) не требует для своего катаболизма flavиновых коферментов, необходимых для окисления кинуренина в 3-оксикинуренин.

**Цель исследования:** показать на биохимическом уровне пеллагрогенное треонина.

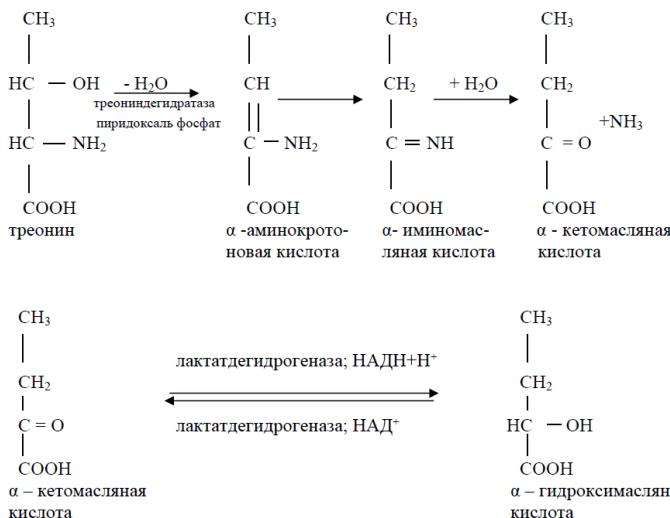
**Превращение треонина у млекопитающих.** ПФ играет ключевую роль в превращении аминокислот в качестве кофермента. В частности, он является коферментом всех трансаминаций и кинурениназы. В 50-е годы XX века считалось, что катаболизм треонина а) происходит только в цитозоле, б) требует обязательного присутствия ПФ. Так, Дэгли и Никольсон приводят следующую схему превращения треонина в цитозоле печени крысы [4] (рис. 1).



**Рис. 1.** Схема взаимопревращение треонина и глицина

Однако эта схема противоречит давно установленной незаменимости треонина. Но несмотря на это, даже, когда в дальнейшем был у животных открыт путь митохондриального катаболизма треонина, не требующий ПФ, многие исследователи еще долго придавали большое значение расщеплению треонина под действием треонинальдолазы. Bird и Nunn [5] были первыми, кто усомнился в этом. Они показали, что активность треонинальдолазы в печени крысы низка и заключили, что альдолаза, хотя и присутствует в печени, не может быть главным ферментом распада треонина.

Bird и Nunn [5] пришли к выводу, что предполагаемая активность «треонинальдолазы» на самом деле является результатом действия треониндегидратазы-тоже пиридоксальзависимого ферmenta и лактатдегидрогеназы-НАД-зависимого ферmenta, причем первая расщепляет треонин необратимо (рис. 2).



**Рис. 2.** Схема необратимого распада треонина с дальнейшим восстановлением  $\alpha$ -кетомасляной кислоты

Наиболее убедительное доказательство, свидетельствующее против присутствия реальной «треонинальдолазы» в печени крысы — исчезновение активности треонинальдолазы в цитозольных экстрактах печени нормальных и голодающих крыс, когда треониндегидратаза была устранена имуноосаждением при помощи специфического антитела. Устранение дегидратазы не воздействует на активность аллопреонинальдолазы (см. ниже).

Результаты этого исследования ясно показывают, что треониндегидратаза и лактатдегидрогеназа цитозоля ответственны за кажущуюся ферментную активность «треонинальдолазы». Таким образом, «треонинальдолаза» — не подлинный фермент печени млекопитающих. Дальнейшие исследования подтвердили существование фермента, метаболизирующего аллопреонин (изомер треонина, не входящий в состав белков), возможно, его альдолазы или серингидроксиметилтрансферазы, которые не действуют на треонин [6]. В то же время нет никаких доказательств, что аллопреонин поддерживает рост млекопитающих или

встречается как природное вещество, а также, что в печени млекопитающих имеется треонинэпимераза.

Еще в 1974 году академик А.А.Покровский, подчеркивая особую важность для глюконеогенеза у млекопитающих на фоне безуглеводных, богатых белком диет аминокислот серина и треонина (наряду с аланином, аспарагиновой кислотой и орнитином), показал, что за первую стадию их включения в глюконеогенез ответственен фермент сериндегидратаза, который катализирует и реакцию дегидратации треонина, а потому данный фермент может с полным правом быть назван серин-треонин-дегидратазой [7]. Значительно позже была установлена идентичность апоферментов(белков) треониндегидратазы и сериндегидратазы а, следовательно, тождественность этих двух ферментов [8, 9].

Митохондриальный катаболизм треонина заключается в его окислении до  $\alpha$ -аминоацетоуксусной кислоты, которая самопроизвольно декарбоксируется, превращаясь в аминоацетон или расщепляется в реакции, катализируемой аминоацетонсинтетазой до глицина и ацетил-КоА [5] (рис. 3). Это окисление катализируется НАД-зависимой треониндегидрогеназой и не требует ПФ:

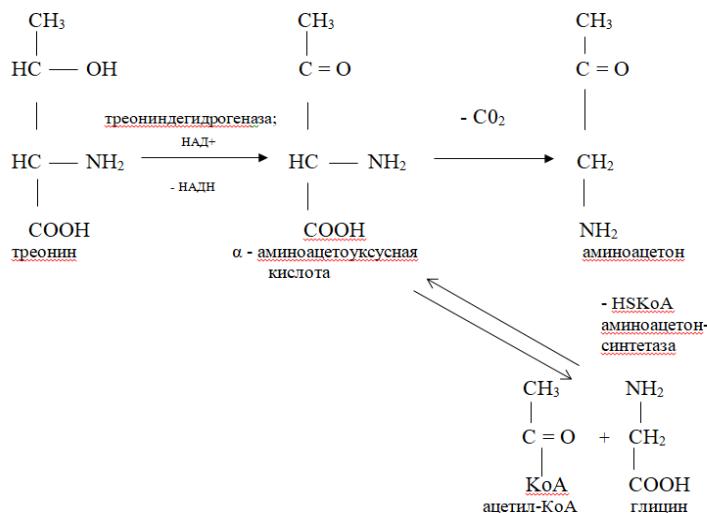


Рис. 3. Схема окисления треонина в митохондриях

Таким образом, у млекопитающих распад углеродного скелета треонина осуществляется двумя путями: в цитозоле под действием треонидегидратазы, что требует наличия ПФ, и в митохондриях под действием треониндегидрогеназы, что не требует наличия ПФ.

**Особенности превращения треонина у человека.** Edgar [8] приводит сравнение генов треониндегидрогеназы человека и животных и делает вывод, что человек в процессе эволюции утратил способность к синтезу треониндегидрогеназы. Это позволяет бороться с такими паразитами человека, как трипаносомы, вызывающие сонную болезнь, используя треониндегидрогеназу последних как мишень терапевтического вмешательства. Иными словами, в трипаносомах треониндегидрогеназа является важным для метаболизма ферментом: его ингибирование широким рядом сульфидрольных реагентов приводит к потере жизнеспособности трипаносом без ущерба для человека.

Все это говорит о том, что единственный путь распада углеродного скелета треонина у человека –распад треонина в цитозоле под действием треониндегидратазы, требующий наличия ПФ. Если учесть, что некоторое количество треонина как у млекопитающих, так и у человека кatabолизируется подобно всему лейцину путем переаминирования с дальнейшим декарбоксилированием  $\alpha$ -кетокислоты, то коферментом трансаминаэз также является ПФ.

**Заключение.** Выше отмечалось, что кatabолизм треонина у млекопитающих может протекать как с участием ПФ, так и без участия последнего, однако избыток треонина приводит к значительному ингибированию кинурениназы и тем самым оказывает пеллагрогенное действие. Но у человека кatabолизм треонина требует обязательного участия ПФ, а потому пеллагрогенное действие избытка треонина будет еще более значительным. Нелишним будет добавить, что и кинурениназа, и треонинжидратаза обе находятся в цитозоле (а трансаминаэзы еще в митохондриях), что еще больше усиливает их конкуренцию за ПФ. По этой логике у серина-гомолога треонина пеллагрогенное действие никак не будет меньшим, ибо все 6 путей превращения серина требуют ПФ: внутримолекулярное дезаминирование(как у треонина),переаминирование, декарбоксилирование, взаимопревращение с глицином,

превращение в цистеин путем пересульфирования с токсичным гомоцистеином с устраниением последнего и превращение в аминоспирт сфингозин, входящий в состав сфинголипидов (третье, четвертое, пятое и шестое в животном организме для треонина отсутствует). Да, Горяченкова в своем докладе выделила и серин, но он а) является заменимой аминокислотой и будет все равно синтезироваться в организме даже при полном отсутствии его в пище б) его превращения у человека не отличаются от других животных и что справедливо для крысы, справедливо и для человека. И поэтому пеллагрогенное действие избытка треонина у человека должно учитываться при составлении рационов. О суточной потребности человека в треонине я уже писал [25].

#### Список литературы

1. Горяченкова Е.В. Торможение действия кинурениназы аминокислотами и значение его для патогенеза пеллагры//Доклады Академии Наук СССР. 1951. Т. 80. № 4.С. 643–646.
2. Shibata, K. Effect of Adding Branched-chain Amino Acids to a Nicotinic Acid-free, Low-protein Diet on the Conversion Ratio of Tryptophan to Nicotinamide in Rats/ K.Shibata, I. Taniguchi, M. Onodera // Biosci. Biotech. Biochem. 1994. Vol. 58. № 5.Р. 970–971. <https://doi.org/10.1271/bbb.58.970>.
3. Badawy, A. A-B. Mechanisms of the Pellagraenic Effect of Leucine: Stimulation of Hepatic Tryptophan Oxidation by Administration of Branched-Chain Amino Acids to Healthy Human Volunteers and the Role of Plasma Free Tryptophan and Total Kynurenines / A. A-B. Badawy, S.L. Lake, D.M. Dougherty D.M. // Int. J. Tryptophan Res. 2014. Vol. 4. № 7. P. 23–32. doi: 10.4137/IJTR.S18231. eCollection 2014.
4. Дэгли, С., Никольсон Д. Метаболические пути / С. Дэгли, Д. Никольсон. Москва: Мир. 1973. 310 с.
5. Bird M.I. Measurement of L-threonine aldolase activity in rat liver / M.I.Bird, P.B. Nunn // Biochem. Soc. Trans. 1979. Vol. 7. P. 1274–1276. <https://doi.org/10.1042/bst0071274>.
6. Yeung, Y.G. Threonine aldolase is not a genuine enzyme in rat liver/ Y,G,Yeung // Biochem J. 1986. Vol. 237. P. 187–190. <https://doi.org/10.1042/bj2370187>.
7. Покровский, А. А. Роль биохимии в развитии науки о питании/А.А.Покровский. Москва: Наука. 1974. 127 с.
8. Housse, J.D. Threonine metabolism in isolated rat hepatocytes / I.D. Housse, B.N. Hall, J.T. Brosnan // Am.J. Physiol. Endocrinol.Metab. 2002. Vol. 281. E1300-E1307. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1300>.
9. Nagao K. Takahashi M. Adaptational modification of serine and threonine metabolism in the liver to essential amino acid deficiency in rats / K. Nagao, M. Bannai, S. Seki et al. // Amino Acids. 2009. March. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0117-7>.

10. Edgar, A.J. The human L-threonine-3-dehydrogenase gene is an expressed pseudogene/ A.J. Edgar // BMC Biochem. 2002. Vol. 3. № 18. P1–13. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-3-18>.

УДК 577.17

**Назаров И.Р., Деркач К.В., Зорина И.И., Шпаков А.О.**

Институт эволюционной физиологии и биохимии

им. И.М. Сеченова

Российской академии наук

Санкт-Петербург

inazarovgm@gmail.com

**СТИМУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ТРУЗМ, АГОНИСТА  
РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА, НА  
ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У СТАРЕЮЩИХ КРЫС, В ТОМ  
ЧИСЛЕ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ**

Тиенопиримидиновое производное TPY3m, агонист рецептора тиреотропного гормона (ТТГ), стимулирует продукцию тиреоидных гормонов у пяти и 18-ти месячных крыс, в том числе у стареющих крыс с ожирением. Его эффект, в отличие от тиролиберина, не ослабляется при старении и ожирении, что обусловлено различиями в механизмах действия ТТГ и аллостерических (TPY3m) агонистов рецептора ТТГ.

**Ключевые слова:** тиреотропный гормон, рецептор тиреотропного гормона, аллостерический агонист, ожирение, старение

*Nazarov I.R., Derkach K.V., Zorina I.I., Shpakov A.O.  
Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,  
Russian Academy of Sciences  
St. Petersburg*

**STIMULATING EFFECT OF TPY3M, A THYROID  
HORMONE RECEPTOR AGONIST, ON THYROID STATUS  
IN AGING RATS, INCLUDING IN COMBINATION WITH  
OBESITY**

*The thienopyrimidine derivative TPY3m, a thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor agonist, stimulates thyroid hormone production in five- and 18-month-old rats, including aging obese rats. Its effect, unlike thyroliberin, is not weakened by aging and obesity,*

*which is due to differences in the mechanisms of action of TSH and allosteric (TPY3m) TSH receptor agonists.*

**Keywords:** thyroid stimulating hormone, thyroid stimulating hormone receptor, allosteric agonist, obesity, aging

**Введение.** Тиреоидная система меняется как с возрастом, так и в условиях ожирения и других метаболических расстройств [1, 2]. У пожилых людей, как правило, отмечается снижение концентрации в крови общего трийодтиронина (тT3), основного эфекторного гормона тиреоидной системы, и, как следствие, снижается соотношение свободного трийодтиронина к свободному тироксину (fT3/fT4) [1]. Причинами этого являются ослабление ответа тироцитов на стимулирующее воздействие тиреотропного гормона (ТТГ), а также снижение конверсии Т4 в Т3, катализируемое дейодиназами 1-го и 2-го типов. Ожирение и другие метаболические нарушения усугубляют функциональные нарушения в тиреоидной системе, что является причиной развития патологии щитовидной железы (ЩЖ) [3]. Для коррекции вызываемого старением и метаболическими расстройствами дефицита тиреоидных гормонов (ТГ) необходима стимуляция рецептора ТТГ с помощью его агонистов [4]. Для этого могут быть применены лиганды ортостерического сайта (ТТГ), или лиганды аллостерических сайтов рецептора ТТГ [5, 6], в том числе разработанное нами соединение TPY3m, этил-2-(4-(4-(5-амино-6-(*трет*-бутилкарбамоил)-2-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат, которое способно стимулировать активность рецептора, повышая уровень ТГ в крови [7–9]. Однако влияние аллостерических агонистов рецептора ТТГ, в том числе и TPY3m, на тиреоидную систему при старении, в том числе в сочетании с ожирением, не изучалось. В соответствии с этим, целью работы было исследование влияния TPY3m на уровень ТГ и ТТГ в крови стареющих крыс (18 месяцев), в том числе с индуцированным высокожировой диетой (ВЖД) ожирением.

**Материалы и методы.** В экспериментах использовали самцов крыс Wistar, все процедуры с которыми проводили, руководствуясь требованиями Комитета ИЭФБ РАН по биоэтике (протокол #4-5/2023, 25.04.2023 г.) и European Communities Council Directive 86/609/EEC. Образцы крови отбирали из хвостовой вены под местным наркозом (2%-ный раствор

лидокаина). В конце эксперимента крыс наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг) и декапитировали.

Изучали по 12 контрольных крыс возраста 5 и 18 месяцев, получавших стандартный корм, а также крыс, которые в течение 12 недель (с 16-го месяца) получали высокожировую диету (ВЖД), как описано ранее [9]. Из них по повышению массы тела (на 5% и более) и уровня глюкозы (на 10% и более) отбирали 12 крыс с ожирением. Формировали 3 группы (в каждой  $n=12$ ): (1) контроль, 5 месяцев (К5), (2) контроль, 18 месяцев (К18), (3) ожирение, 18 месяцев (ОЖ18). Каждую группу рандомизировали на 2 подгруппы (по 6 крыс в каждой). Одной из них давали тиролиберин (ТРГ, Sigma, США), другой — ТРҮ3м. ТРГ вводили интраназально (100 мкг/крысу), через 3 ч оценивая уровни ТГ и ТТГ. ТРҮ3м вводили в/б (20 мг/кг) и оценивали уровни гормонов через 3.5 ч. Концентрацию ТГ (fT4, fT3 и tT3) оценивали ИФА-наборами фирмы «Иммунотех» (Россия), ТТГ — с помощью набора «Rat Thyroid Stimulating Hormone ELISA kit» (Cusabio Biotech, КНР).

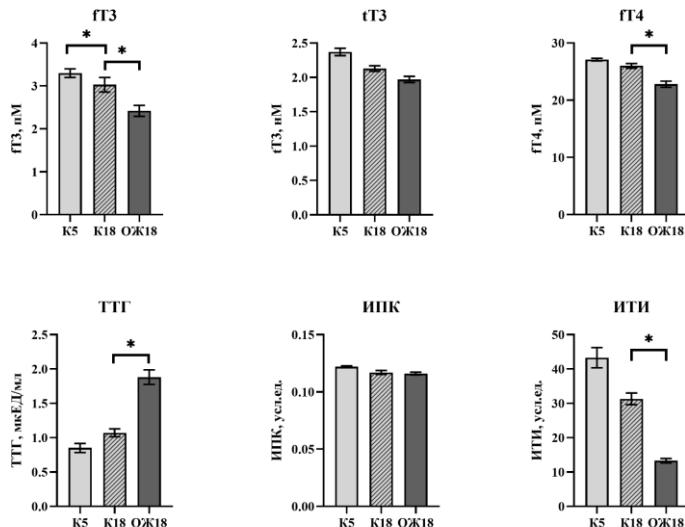
По соотношению  $[fT3]/[fT4]$  рассчитывали индекс периферической конверсии (ИПК), демонстрирующий превращение T4 в T3, по соотношению  $[fT3]+[fT4]/[TTG]$  — интегральный тиреоидный индекс (ИТИ), иллюстрирующий чувствительность щж к ТТГ. Статистический анализ осуществляли с помощью программы «SPSS Statistics 26», нормальность распределения оценивали критерием Шапиро-Уилка. Все данные имели нормальное распределение, для их обработки применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для *post-hoc* анализа использовали тест Тьюки. Приросты уровней ТГ и ТТГ, вызываемые ТРГ и ТРҮ3м в группах, различающихся по возрасту или типу диеты, оценивали двухфакторным дисперсионным анализом. Данные представлены в виде  $M \pm SEM$ , различия были значимыми при  $p < 0.05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В группе ОЖ18 отмечали значимое повышение массы тела, массы и доли жировой ткани, уровня постпрандиальной глюкозы в сравнении с группой К18 — на 10,7, 78,0, 60,9 и 29,0%, соответственно. Значимых различий по уровню глюкозы между группами К5 и К18 отмечено не было. Тем самым, по глюкозному гомеостазу стареющие крысы существенно не отличаются от молодых

животных, но отличаются от стареющих крыс, получавших ВЖД.

У стареющих крыс значимо снижался уровень  $fT3$  в крови, а уровни  $fT4$ ,  $tT3$  и  $TTG$  и значения ИТИ и ИПК не менялись, что указывает на сохранение чувствительности щитовидной железы к  $TTG$  и конверсии  $T4$  в  $T3$  (рис. 1). Небольшое снижение уровня  $fT3$  отражает тенденцию к ослаблению активности эффекторных звеньев тиреоидной оси при старении. Другие авторы отмечали более выраженные изменения уровней  $TG$  и соотношений  $fT4$  и  $fT3$  у крыс при старении, но в качестве объектов исследования изучали крыс более пожилого возраста [1].

В группе ОЖ18 были снижены уровни  $fT4$  и  $fT3$  и значение ИТИ и повышен уровень  $TTG$  в сравнении с К18, что свидетельствует об ослаблении синтеза  $TG$  вследствие снижения чувствительности щитовидной железы к  $TTG$  (рис. 1). Данные других авторов об уровне  $TG$  и  $TTG$  у крыс с ожирением противоречивы, поскольку они исследовали молодых или средневозрастных животных, а ожирение вызывали различными диетами или другими воздействиями [10, 11].



**Рис. 1.** Уровни ТГ и ТТГ в крови и значения ИПК и ИТИ у стареющих крыс с ожирением и без такового в сравнении с молодыми животными.

\* — различия между группами значимы при  $p < 0.05$ .  $n=12$ ,  $M \pm SEM$

Обработка ТРГ повышала уровни ТГ и приводила к возрастанию уровня ТТГ в крови (табл.). Двухфакторный дисперсионный анализ вызванных ТРГ приростов уровней ТГ показал, что фактор «возраст» значимо влияет на приросты уровней fT4 ( $F(1;14)=15.648$ ;  $p<0.001$ ) и tT3 ( $F(1;14)=9.450$ ;  $p=0.008$ ), для fT3 имелась тенденция к такому влиянию ( $F(1;14)=4.344$ ;  $p=0.056$ ). При попарном сравнении групп К18+ТРГ и ОЖ18+ТРГ у крыс с ожирением снижался прирост уровня fT4 ( $p=0.039$ ) и отмечалась тенденция к снижению уровня fT3 ( $p=0.055$ ). Это согласуется с данными о резистентности щЖ к ТТГ у стареющих крыс с ожирением, основанными на снижении ИТИ без обработки ТРГ. Вызываемые ТРГ приросты уровня ТТГ в группах K5, K18 и ОЖ18 не различались, указывая на сохранение чувствительности тиреотрофов к ТРГ при старении и его сочетании с ожирением. Стимулирующие

продукцию ТГ эффекты ТРҮ3m и значения ИТИ в группах К8+ТРҮ3m, К18+ТРҮ3m и ОЖ18+ТРҮ3m не различались (табл.). Не было показано влияния факторов «возраст» и «диета» на вызываемые ТРҮ3m приросты уровней ТГ и ТТГ, а также взаимодействия между ними. Тем самым, ТРҮ3m-индуцированная активация рецептора ТТГ не меняется при старении и ожирении. Ранее имелось только одно исследование, выполненное нами, в котором был показан восстанавливающий эффект аллостерического агониста рецептора ТТГ на тиреоидный дефицит у крыс с сахарным диабетом 2-го типа [9].

**Таблица.** Приросты уровней fT4, fT3 и tT3 при обработке с помощью ТРГ и ТРҮ3m молодых и стареющих животных, в том числе с ожирением

Группа	$\Delta$ fT4, пМ	$\Delta$ fT3, пМ	$\Delta$ tT3, нМ
К5+ТРГ	14,2±1,4	1,36±0,15	1,15±0,11
К18+ТРГ	10,4±0,7*	1,16±0,15	0,90±0,09*
ОЖ18+ТРГ	7,7±0,9**	0,82±0,13	0,65±0,07
К5+ТРҮ3m	7,2±1,4	0,64±0,19	0,62±0,10
К18+ТРҮ3m	5,7±1,0	0,60±0,06	0,61±0,11
ОЖ18+ТРҮ3m	6,6±0,9	0,62±0,07	0,55±0,12

*Примечание.* Приросты рассчитывали, как разность между уровнями гормонов до и после стимуляции крыс ТРГ или ТРҮ3m. Различия между К5+ТРГ и К18+ТРГ (\*) и между К18+ТРГ и ОЖ18+ТРГ (\*\*) значимы при  $p < 0,05$ .  $n=6$ ,  $M \pm SEM$ .

Таким образом, соединение ТРҮ3m с активностью прямого агониста рецептора ТТГ, стимулирует продукцию ТГ у молодых и стареющих крыс, в том числе с ожирением, и этот эффект, в отличие от такового ТРГ, не ослабляется при сочетании старения и ожирения. Мы полагаем, что это обусловлено различиями в механизмах действия ортостериических (ТТГ) и аллостерических (ТРҮ3m) агонистов на рецептор ТТГ и создает предпосылки для создания активаторов синтеза ТГ, эффективных при снижении чувствительностиЩЖ к ТТГ.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 19-75-20122).

### **Список литературы**

1. Veldhuis J. D. Changes in pituitary function with ageing and implications for patient care // *Nature Reviews Endocrinology*. 2013. T. 9. № 4. C. 205–215. doi: 10.1038/nrendo.2013.38.
2. Le Moli R. et al. Inflammasome activation as a link between obesity and thyroid disorders: Implications for an integrated clinical management // *Frontiers in endocrinology*. 2022. T. 13. C. 959276. doi: 10.3389/fendo.2022.959276.
3. Bambini F. et al. Thyroid disease and autoimmunity in obese patients: a narrative review // *Endokrynologia Polska*. 2023. T. 74. № 6. doi: 10.5603/ep.96255.
4. Feldt-Rasmussen U., Effraimidis G., Klose M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2021. T. 525. C. 111173. doi: 10.1016/j.mce.2021.111173.
5. Shpakov A. O. Allosteric regulation of G-protein-coupled receptors: from diversity of molecular mechanisms to multiple allosteric sites and their ligands // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. T. 24. № 7. C. 6187. doi: 10.3390/ijms24076187.
6. Zhang Y. et al. Targeting Thyroid-Stimulating Hormone Receptor: a perspective on small-molecule modulators and their therapeutic potential // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2024. T. 67. № 18. C. 16018–16034. doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c01525.
7. Bakhtyukov A. A. et al. Development of low-molecular-weight allosteric agonist of thyroid-stimulating hormone receptor with thyroidogenic activity // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. Moscow: Pleiades Publishing, 2022. T. 503. № 1. C. 67–70. doi: 10.1134/S1607672922020016.
8. Derkach K. V. et al. Regulatory effects of 5-day oral and intraperitoneal administration of a thienopyrimidine derivative on the thyroid status in rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024. T. 177. № 4. C. 559–563. doi: 10.1007/s10517-024-06223-8.
9. Derkach K.V. et al. Effect of a Low-Molecular-Weight Allosteric Agonist of the Thyroid-Stimulating Hormone Receptor on Basal and Thyroliberin-Stimulated Activity of Thyroid System in Diabetic Rats // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. T. 26. № 2. C. 703. doi: 10.3390/ijms26020703.
10. Mityukova T.A., Chudilovskaya E. N., Basalai A. A. Reactivity of the Thyroid System to Short-Term Stress in Wistar Rats with Visceral Obesity and Restricted Social Activity // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022. T. 58. № 2. C. 465–475. doi: 10.1134/S0022093022020156.
11. Pather R., Khathi A., Ngubane P. The effects of obesity on thyroid function in a metabolically healthy high-fat, high-carbohydrate diet-induced obese rat model // *Frontiers in Endocrinology*. 2025. T. 16. C. 1538627. doi: 10.3389/fendo.2025.1538627.

Печальнова А.С., Шпакова Е. А., Деркач К.В.,  
Сорокоумов В.Н., Зорина И.И., Романова И.В.,  
Шпаков А.О.

Институт эволюционной физиологии и биохимии  
им. И.М. Сеченова Российской академии наук  
Санкт-Петербург  
pechalnova.alena@gmail.com

**ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ  
АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА  
ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА С АКТИВНОСТЬЮ  
ИНДУКТОРА ОВУЛЯЦИИ**

Разработанное нами тиено[2,3-*d*]-пиримидиновое производное ТР3 при его однократном введении (15 мг/кг, в/б) неполовозрелым самкам крыс стимулирует у них овариальный стероидогенез, повышая уровень прогестерона, и индуцирует овуляцию, вызывая образование желтых тел. Данные фармакокинетики указывают на то, что соединение ТР3 быстро адсорбируется в крови и устойчиво в кровотоке.

**Ключевые слова:** аллостерический агонист, receptor лютеинизирующего гормона, овуляция, овариальный стероидогенез, фармакокинетика, период полувыведения

Pechalnova A.S., Shpakova E.A., Derkach K.V.,  
Sorokoumov V.N., Zorina I.I., Romanova I.V., Shpakov A.O.  
Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,  
Russian Academy of Sciences  
St. Petersburg

**PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF AN ALLOSTERIC  
LUTEINIZING HORMONE RECEPTOR AGONIST WITH  
OVULATION INDUCTOR ACTIVITY**

The thieno[2,3-*d*]-pyrimidine derivative TP3 developed by us stimulates ovarian steroidogenesis in immature female rats by increasing the progesterone level and induces ovulation by causing the formation of corpora lutea when administered intraperitoneally once (15 mg/kg). Pharmacokinetic data indicate that TP3 is rapidly adsorbed in the blood and is stable in the bloodstream.

**Keywords:** allosteric agonist, luteinizing hormone receptor, ovulation, ovarian steroidogenesis, pharmacokinetics, half-life

**Введение.** Разработка и внедрение эффективных подходов для индукции овуляции во вспомогательных репродуктивных технологиях — актуальная задача эндокринологии и репродуктивной медицины. В настоящее время для этого применяют гонадотропины, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и реже лютеинизирующий гормон (ЛГ), но они используются в относительно высоких дозах, превышающих их физиологические концентрации [1–2]. В результате в яичниках наблюдаются гиперактивация рецептора ЛГ и его десенсилизация, повышается продукция фактора роста эндотелия сосудов, что может стать причиной синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [3]. Гонадотропины обладают низкой специфичностью, как регуляторы внутриклеточных каскадов, что связано со взаимодействием рецептора ЛГ/ХГЧ с различными типами G-белков и β-аррестинов [4]. Ряд нежелательных эффектов препаратов ЛГ и ХГЧ обусловлен отличием паттерна их N-гликозилирования от такового у эндогенного ЛГ [5].

Соответственно, необходимы альтернативные подходы для индукции овуляции, и значительный интерес здесь представляют аллостерические агонисты рецептора ЛГ, включая тиено [2,3-d]-пиримидиновые производные, разработанные как голландскими авторами (Org43553) [6], так и нами (TP3, TP4) [7–9]. При введении неполовозрелым самкам крыс они усиливали синтез прогестерона и экспрессию белков, компетентных в отношении поздних стадий развития фолликула и овуляции, и при этом слабо влияли на экспрессию рецептора ЛГ [6, 9]. Для создания лекарственных форм тиено [2,3-d]-пиримидинов важно изучение их фармакокинетики. Цель работы состояла в мониторинге уровня TP3 в крови при его в/б введении для индукции овуляции у неполовозрелых самок крыс Wistar, стимулированных Фоллимагом.

**Материалы и методы.** Для экспериментов использовали неполовозрелых самок крыс, проводя их в соответствии с требованиями Этического комитета ИЭФБ РАН и European Communities Council Directive 86/609/EEC. В возрасте 23–25 дней для стимуляции созревания фолликулов им подкожно вводили Фоллимаг (Мосагроген, Россия) в дозе 15 МЕ/крысу, через 48 ч для индукции овуляции вводили ТР3 (в/б, 15 мг/кг, раствор

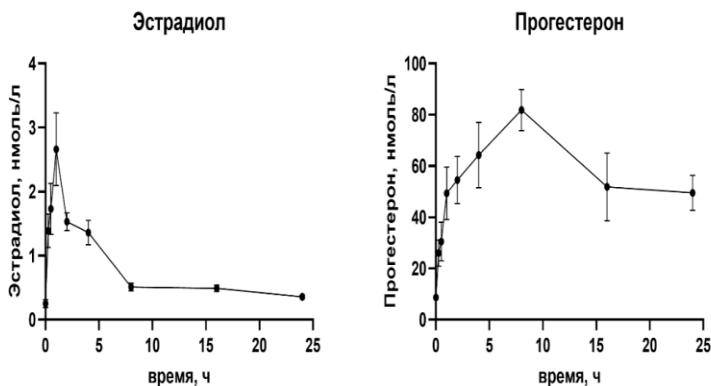
в ДМСО). ТР3, 5-амино-N-трет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-d]-пиримидин-6-карбоксамид, синтезировали, как описано ранее [8]. Контрольные крысы получали эквивалентный объем ДМСО (200 мкл). После введения ТР3 исследовали нулевую точку и временные точки — 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 24 и 48 ч. В конце эксперимента крыс анестезировали с помощью хлоралгидрата (400 мг/кг), декапитировали и забирали образцы крови для измерения уровней эстрадиола и прогестерона и определения содержания ТР3. В отдельных группах крыс через 16 и 24 ч после введения ТР3 осуществляли забор яичников для идентификации предовуляторных фолликулов и желтых тел, как маркеров овуляции. Для сравнения проводили морфологический анализ яичников крыс, обработанных одним Фоллимагом. Уровни эстрадиола и прогестерона определяли ИФА-наборами «Эстрадиол-ИФА» и «Прогестерон-ИФА» (ХЕМА, Россия). Морфологический анализ яичников проводили, как описано ранее, последовательно окрашивая полученные срезы суданом-3 и гематоксилином [9].

Для оценки содержания ТР3 в крови ее образцы помещали в пробирки, обработанные 5 %-ным раствором К<sub>3</sub>-ЭДТА, центрифугировали (4000 об/мин, 10 мин), извлекали ТР3 путем осаждения белков смесью ацетонитрил/метанол (3:1, v/v) и повторно центрифугировали (8000 об/мин, 15 мин). Отбирали супернатант и переносили его в виалы для хроматографического анализа. До центрифугирования к образцам добавляли раствор внутреннего стандарта ТРY3m в концентрации 875 нг/мл. Для количественного определения ТР3 применяли обращенно-фазовую ВЭЖХ с tandemной масс-спектрометрией, используя хроматограф с тройным квадрупольным масс-анализатором с электроспрей ионизацией LC-MS 8040 (Shimadzu, Япония). Для хроматографического разделения использовали колонку Zorbax RRHD Eclipse Plus C18 (50x2,1мм, 1.8 мкм) (Agilent, США). Для градиентного элюирования использовали в качестве подвижной фазы А — 0.1% водный раствор муравьиной кислоты, в качестве подвижной фазы В — 0.1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Градиентный режим: 0—4.2 мин, 50% В; 4.2—4.3 мин, 50-95% В; 4.3—5.3 мин, 95% В; 5.3—5.4 мин, 95-50%, 5.4—8.4 мин, 50 % В. Параметры ESI: положительная полярность, напряжение на капилляре — 4500 В, скорость потока и

температура осушающего газа — 15 л/мин и 250°С. Детекцию осуществляли в режиме множественных молекулярных реакций по дочернему иону с отношением массы к заряду  $m/z=420.1$ , полученному изолированием и фрагментацией нативного молекулярного иона с отношением массы к заряду  $m/z=493.0$  (соответствует протонированному молекулярному иону ТРЗ).

Фармакокинетические параметры рассчитывали с применением модельно-независимого подхода, используя программу PKSolver. Для расчета параметров использовали программу Sigma Plot 11.0. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel.

**Результаты и их обсуждение.** При обработке ТРЗ (в/б, 15 мг/кг) уровень эстрадиола сначала повышался с максимумом через 1 ч, а затем отчетливо снижался (рис. 1). Уровень прогестерона имел другую динамику, достигая максимума через 8 ч, после чего отмечалось его умеренное снижение (рис. 1), что указывает на ускоренное созревание фолликулов и индукцию овуляции [10–11].

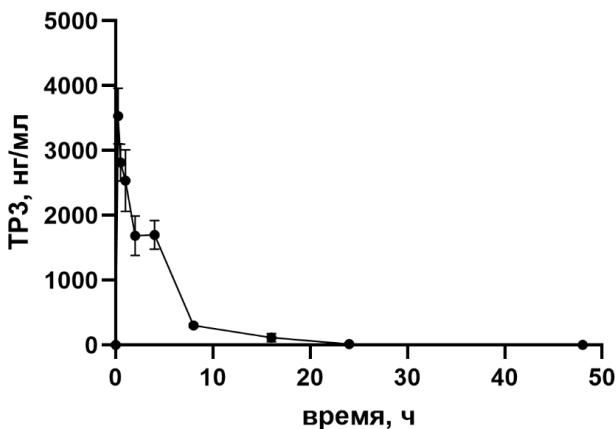


**Рис. 1.** Содержание эстрадиола и прогестерона в крови неполовозрелых самок крыс через различное время после введения ТРЗ (в/б, 15 мг/кг).

Данные представлены как  $M \pm SD$  (для каждой точки  $n=6$ )

При изучении зависимости содержания ТРЗ в плазме крови крыс от времени был получен усредненный фармакокинетический профиль (рис. 2).

Эти данные согласуются с результатами морфологического анализа яичников. У контрольных крыс с обработкой Фоллимагом число предовуляторных фолликулов через 72 ч составило 5.0 (3.75; 8.50), желтые тела у них отсутствовали. У крыс, обработанных ТРЗ, через 16 и 24 ч число предовуляторных фолликулов снижалось до 2.0 (0.0; 3.25) и 0.0 (0.0; 1.0), а число желтых тел, маркеров овуляции, составило 3.0 (1.75; 6.50) и 6.0 (4.75; 10.00).



**Рис. 2.** Содержание ТРЗ в плазме крови неполовозрелых самок крыс после его однократного введения (в/б, 15 мг/кг).  
Данные представлены как  $M \pm SD$  (для каждой точки  $n=3$ )

Он характеризовался наличием острого пика и относительно длительной фазой выведения. ТРЗ определялся в плазме крови на протяжении 24 ч. Площадь под концентрационной кривой в течение 24 ч после введения ТРЗ ( $AUC_{0-t}$ ) составила 14108 нг/мл\*ч. Максимальная концентрация ТРЗ в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигала 3530 нг/мл, время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) — 15 мин, и это указывает на быструю абсорбцию ТРЗ. Снижение концентрации ТРЗ имело моноэкспоненциальный характер. Константа элиминации, характеризующая скорость выведения ТРЗ ( $K_{el}$ ), равнялась 0.24

ч<sup>-1</sup>, период полувыведения ТРЗ ( $t_{1/2\text{el}}$ ) — 2.94 ч, среднее время удерживания в организме — 4.18 ч. Значения этих параметров свидетельствуют о том, что ТРЗ имеет продолжительное время жизни в кровяном русле.

Таким образом, ТРЗ (15 мг/кг, в/б) стимулирует овариальный стероидогенез и овуляцию у неполовозрелых самок крыс. Данные фармакокинетики указывают на то, что ТРЗ достаточно быстро адсорбируется в крови и устойчиво в кровотоке.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 19-75-20122).

### Список литературы

1. Singh R. et al. Gonadotropins as pharmacological agents in assisted reproductive technology and polycystic ovary syndrome //Trends in Endocrinology & Metabolism. 2023. T. 34. № 4. C. 194-215. doi: 10.1016/j.tem.2023.02.002.
2. Alviggi C. et al. The role of recombinant LH in ovarian stimulation: what's new? //Reproductive Biology and Endocrinology. 2025. T. 23. №. Suppl 1. C. 38. doi: 10.1186/s12958-025-01361-8.
3. Li Y. et al. Melatonin stimulates VEGF expression in human granulosa-lutein cells: A potential mechanism for the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome //Molecular and cellular endocrinology. 2020. T. 518. C. 110981. doi: 10.1016/j.mce.2020.110981.
4. Casarini L., Simoni M. Recent advances in understanding gonadotropin signaling //Faculty reviews. 2021. T. 10. C. 41. doi: 10.12703/r/10-41.
5. Fournier T. Human chorionic gonadotropin: Different glycoforms and biological activity depending on its source of production //Annales D'endocrinologie. — Elsevier Masson. 2016. T. 77. №. 2. C. 75-81. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.012.
6. van de Lagemaat R. et al. Prevention of the onset of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in the rat after ovulation induction with a low molecular weight agonist of the LH receptor compared with hCG and rec-LH //Endocrinology. 2011. T. 152. № 11. C. 4350-4357. doi: 10.1210/en.2011-1077.
7. Bakhtyukov A. A. et al. Comparative study of the steroidogenic effects of human chorionic gonadotropin and Thieno [2, 3-D] pyrimidine-Based allosteric agonist of luteinizing hormone receptor in young adult, aging and diabetic Male rats //International journal of molecular sciences. 2020. T. 21. №. 20. C. 7493. doi: 10.3390/ijms21207493.
8. Bakhtyukov A. A. et al. The effects of separate and combined treatment of male rats with type 2 diabetes with metformin and orthosteric and allosteric agonists of luteinizing hormone receptor on steroidogenesis and spermatogenesis //International Journal of Molecular Sciences. 2021. T. 23. № 1. C. 198. doi: 10.3390/ijms23010198.

9. Derkach K.V. et al. Comparison of Steroidogenic and Ovulation-Inducing Effects of Orthosteric and Allosteric Agonists of Luteinizing Hormone/Chorionic Gonadotropin Receptor in Immature Female Rats //International Journal of Molecular Sciences. 2023. T. 24. № 23. C. 16618. doi: 10.3390/ijms242316618.

10. Palermo R. Differential actions of FSH and LH during folliculogenesis //Reproductive biomedicine online. 2007. T. 15. № 3. С. 326-337. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60347-1.

11. Conforti A. et al. Pharmacogenetics of FSH Action in the Female //Frontiers in endocrinology. 2019. T. 10. С. 398. doi: 10.3389/fendo.2019.00398.

**УДК 577.18**

**Позняк Е.Р., Михальцова А.Л.**

*ГУО «Гимназия № 2 г. Могилева»*

*Могилев, Республика Беларусь*

*elizaveta.08.08.2008@gmail.com*

## **АНТИБИОТИКИ: МОЩНОЕ ОРУЖИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА**

*Данная исследовательская работа посвящена анализу роли антибиотиков в современном мире как одного из колосальных открытий в истории медицины. В работе отражена история открытия антибиотиков, механизм действия на организм, а также классификация. Особое внимание уделяется antimikrobnaya rezistentnosti (AMP). Исследование подчеркивает, что антибиотики из сильного «оружия» могут превратиться в бесполезный препарат. В заключении отражены пути решения кризиса резистентности.*

**Ключевые слова:** антибиотики, antimikrobnaya rezistentnost (AMP), инфекционные заболевания, бактерии

*Pozniak L.R., Michaltsova A.L.*

*SEI «Gymnasium № 2 Mogilev»*

*Mogilev, Belarus*

## **ANTIBIOTICS: A POWERFUL WEAPON FOR HUMANITY**

*This research paper is devoted to the analysis of the role of antibiotics in the modern world as one of the colossal discoveries in the history of medicine. The work reflects the history of the discovery of antibiotics, the mechanism of action on the body, as well as the classification. Special attention is paid to antimicrobial resistance (AMR). The study emphasizes that antibiotics can turn from a powerful “weapon” into a useless drug. In conclusion, the ways of solving the crisis of resistance are reflected.*

**Keywords:** antibiotics, antimicrobial resistance (AMR), infectious diseases, bacteria

**Введение:** С момента открытия антибиотиков в середине 20 века существенно изменилась фармакотерапия, произошло снижение смертности от инфекционных заболеваний. До их появления даже незначительное повреждение могло привести к летальному исходу. Однако с годами резистентность к антибиотикам среди бактерий растет, что создает серьезную угрозу для общественного здоровья.

Актуальность данной темы обусловлена постепенным увеличением устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Препараты являются важным приспособлением во всех сферах медицины. Антимикробная резистентность ставит под угрозу все достижения этой науки.

Целью работы является исследование значения антибиотиков как важного элемента в медицине и анализ глобального последствия возникновения устойчивости к ним.

Первый антибиотик – пенициллин – был открыт в 1928 году Александром Флемингом, что стало революционным событием, однако массовое производство было наложено лишь в годы Второй мировой войны. Это положило начало «золотому» веку антибиотиков [4]. Антибиотик – это природное или синтетическое антимикробное вещество, широко применяющиеся для лечения инфекций [2]. Их механизм действия основан на нарушении ключевых процессов жизнедеятельности бактерий [3]:

- Ингибирование синтеза клеточной стенки: бактерия теряет клеточную оболочку и разрушается.
  - Нарушение функций цитоплазматической мембраны: повышается проницаемость мембраны, что приводит к гибели клетки.
  - Подавление синтеза белка: блокируется работа рибосом, потому бактерия не может производить жизненно важные белки.
  - Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот: нарушается процесс репликации ДНК и транскрипции РНК.
- Существует несколько классификаций антибиотиков:
1. По химическому строению.
  2. По спектру действия (широкое или узкое).

### 3. По типу эффекта (бактерицидные и бактериостатические) [3].

Парадоксально, но широкое и зачастую бесконтрольное применение привело к развитию антимикробной резистентности: под воздействием естественного отбора бактерии, имеющие мутации, обеспечивающие устойчивость, выживают и передают эти гены следующему поколению.

Основными причинами развития резистентности стали:

1. Нерациональное использование в медицине. Например, назначение антибиотика на ранних стадиях вирусных инфекций, таких как ОРВИ, преждевременное прекращение курса лечения [3].

2. Применение в сельском хозяйстве: при использовании препаратов как стимуляторов роста возможно попадание резистентных бактерий в окружающую среду и продукты питания.

3. Отсутствие аналогов: разработка новых препаратов экономически невыгодна, так как курсы использования малы, а резистентность к антибиотикам развивается быстро [1].

Последствия АМР уже сегодня катастрофические. По данным ВОЗ, болезни, вызванные бактериями, устойчивыми к антибиотикам, к 2050 году будут убивать около 10 миллионов человек ежегодно, а экономический ущерб может сравняться по масштабам с последствиями глобального кризиса 2008-2009 годов [1].

Для решения данной проблемы предлагаются следующие пути:

- Рациональное использование антибиотиков: необходимо строгое соблюдение предписаний врача, полное прохождение курса лечения, отказ от самолечения [3].

- Разработка новых препаратов и альтернативных методов: перспективными направлениями являются разработка моноклональных антител, использование пробиотиков.

- Международное сотрудничество и просвещение: ВОЗ и другие организации разрабатывают глобальные планы по борьбе с АМР. Важнейшую роль играет информирование населения об опасности нерационального использования антибиотиков [1].

**Заключение.** Антибиотики остаются одним из самых мощных инструментов в современной медицине. Однако их эффективность находится под угрозой из-за роста антимикробной резистентности [1, 3, 5, 6, 7]. Проблема имеет

глобальный уровень и не может быть решена усилиями только одних медиков. Будущее антибиотиков зависит от того, насколько ответственно мы будем подходить к их использованию сегодня.

### **Список литературы**

1. Всемирная организация здравоохранения. «Антимикробная резистентность». [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. (дата обращения 11.09.2025).
2. Википедия «Антибиотики» [Электронный ресурс]. <https://ru.m.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8> (дата обращения 11.09.2025).
3. Яковлев С.В. Антимикробная терапия и антимикробная резистентность: проблемы и решения / С.В. Яковлев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21. № 2. С. 87–95.
4. Открытие пенициллина Джеймс Трефил, энциклопедия «Двести законов мироздания» [Электронный ресурс]. URL: <https://share.google/7izXphjIcZykWP9ln> (дата обращения 11.09.2025).
5. Синергизм наночастиц серебра и меди как метод повышения их бактерицидной активности / И.С. Иванова, А.С. Попов, А.А. Калинина // Нанохимия и современные нанотехнологии: сборник тезисов IV Международной научно-практической конференции, Москва, 25–27 июня 2025 года. Москва: ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)». 2025. С. 24–26.
6. Спектрофотометрический анализ содержания S-алкил производных цистеина как фактора бактерицидного действия различных форм *Allium sativum L* / П.А. Александрова, И.С. Иванова, А.С. Попов, Ч.Р. Бейшебаева // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. № 6–5(120). С. 92–99. DOI 10.23670/IRJ.2022.120.6.109.
7. A bioassay of the toxic effects of aluminum chloride and aluminum sulfate using *Auloforus (Dero furcata)* / I. Ivanova, A. Popov, A. Chukhno, S. Kovalkova // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, Ussurijsk, 20–21 июня 2021 года. Ussurijsk, 2021. P. 022021. DOI 10.1088/1755-1315/937/2/022021.

*Садовина А.С., Попова О.В.*

*Марийский государственный университет*

*Йошкар-Ола*

*asadovina35@gmail.com*

**ВЛИЯНИЕ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ГАЛЛОВОЙ  
КИСЛОТЫ НА ПЕРОКСИДАЦИЮ ЛИПИДОВ В  
ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ КРЫС И НЕКОТОРЫЕ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МЕМБРАНЫ  
*IN VITRO***

Фосфониевые соли галловой кислоты являются одними из перспективных веществ с высокой антиоксидантной активностью. Было проведено исследование влияния веществ GP-1, GP-2 и GP-3 на сорбционную способность, осмотическую стойкость мембран эритроцитов и уровень малонового диальдегида в суспензии эритроцитов крови крыс. Наблюдались изменения осмотической стойкости и уровня малонового диальдегида.

**Ключевые слова:** эритроциты, мембрана, фосфониевые соли галловой кислоты, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность

*Sadovina A.S., Popova O.V.*

*Mari State University*

*Yoshkar-Ola*

**THE EFFECT OF GALLIC ACID PHOSPHONIUM SALTS ON  
LIPID PEROXIDATION IN RAT ERYTHROCYTES AND  
SOME CHARACTERISTICS OF THE ERYTHROCYTE  
MEMBRANE *IN VITRO***

Gallic acid phosphonium salts are one of the most promising substances with high antioxidant activity. The effect of GP-1, GP-2, and GP-3 substances on the sorption capacity, osmotic stability of erythrocyte membranes, and the level of malondialdehyde in erythrocyte suspensions was studied. Changes in osmotic stability and malondialdehyde levels were observed.

**Keywords:** *erythrocytes, membrane, gallic acid phosphonium salts, lipid peroxidation, and antioxidant activity*

Известно, что природные полифенолы обладают антиоксидантными свойствами [4]. Галловая кислота — сильный

антиоксидант, который присутствует в лекарственных растениях, таких как тимьян обыкновенный, таволга вязолистная, медуница лекарственная, люцерна посевная, копеечник забытый и в листьях черного чая [2, 3, 4]. В связи с этим, фосфониевые соли галловой кислоты представляют большой интерес с точки зрения антиоксидантных свойств и применения для регуляции перекисных процессов. При этом необходимо оценить как антиокислительную активность, так и пагубное воздействие на клетки (гемолиз эритроцитов, прооксидантный эффект и изменение проницаемости мембран).

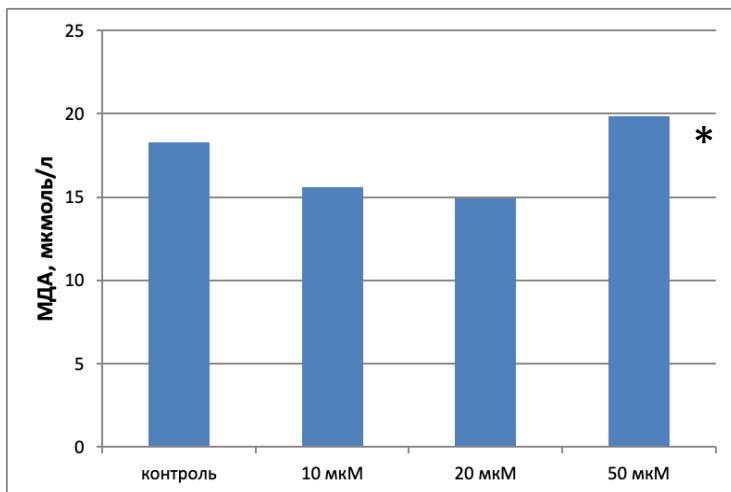
Целью исследования являлось изучение влияния фосфониевых солей галловой кислоты на пероксиацию липидов в эритроцитах крови крыс, а также на осмотическую стойкость и сорбционную способность мембранны эритроцитов (ССЭ). Исследуемые вещества (GP-1, GP-2, GP-3) были предоставлены Институтом нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук г. Уфа. Работа выполнена в лаборатории биохимии кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии Института естественных наук и фармации Марийского государственного университета. GP-1 и GP-2 — это метилсульфат фосфониевые соли галловой кислоты, различающиеся только длиной углеводородного мостика, связывающего фенилфосфониевый ион с галловой кислотой. Чем длиннее мостик — тем выше липофильность и проникновение в мембранны. GP-3 — это бром фосфониевая соль галловой кислоты, у которой углеводородный мостик такой же длины, как и у вещества GP-2. При этом вместо метилсульфатного иона с галловой кислотой связан ион брома.

В качестве экспериментальных животных были использованы половозрелые крысы самцы одной возрастной группы с массой тела не менее 200 грамм. Зabor крови осуществляли при декапитации животных в пробирки с гепарином в качестве антикоагулянта. Затем кровь центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 минут, разделяя на плазму и форменные элементы. Плазму аккуратно удаляли, осадок эритроцитов трижды отмывали охлажденным физиологическим раствором (0,9% раствор  $\text{NaCl}$ ) при 1500 об/мин в течение 10 минут, и сразу использовали для исследований. Вещества в различных концентрациях добавляли к взвеси эритроцитов, инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре и проводили

оценку их влияния. Сорбционную способность оценивали по способности мембран эритроцитов сорбировать метиленовый синий. Содержание малонового диальдегида определяли по его реакции с тиобарбитуровой кислотой, в ходе которой образовывался триметиновый комплекс, экстрагируемый бутанолом. Осмотическую стойкость эритроцитов оценивали по уровню их гемолиза в растворах NaCl различной концентрации. Количество эритроцитов подсчитывали в камере Горяева. Такие показатели, как осмотическая стойкость, сорбционная способность и содержание малонового диальдегида в суспензии эритроцитов отражают функциональное состояние эритроцитарных мембран в модельных экспериментах по исследованию влияния различных веществ.

МДА — это самый популярный индикатор оксидативного стресса в биомедицинских исследованиях, так как он отличается стабильностью при физиологических условиях, и процедура его определения довольно проста в исполнении и может быть использована при анализе огромных количеств образцов [1, 5]. Уровень МДА в концентрациях 20 мкМ и 50 мкМ исследуемых веществ отличается: при действии исследуемых веществ в концентрации 50 мкМ уровень МДА выше, чем при действии исследуемых веществ в концентрации 20 мкМ ( $p=0,008616$ ). Диаграмма, отображающая влияние концентраций 20 мкМ и 50 мкМ исследуемых веществ на уровень МДА, представлена на рисунке 1.

Эффект, противоположный антиоксидантному — прооксидантный, проявляется при высоких концентрациях исследуемых веществ (50 мкМ). Видимо, фосфоневые соли галловой кислоты в высоких концентрациях способствуют генерации АФК.

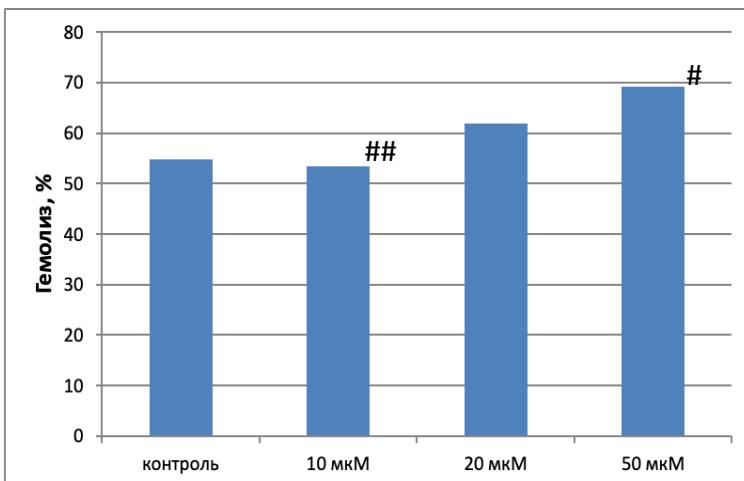


**Рис. 1.** Влияние различных концентраций исследуемых веществ на уровень МДА в суспензии эритроцитов крови крыс.

\* — Различия уровня МДА в суспензии эритроцитов под влиянием концентрации 50 мкМ по сравнению с концентрацией 20 мкМ ( $p=0,008616$ )

Способность противостоять воздействию внешних и внутренних факторов (иными словами — стойкость) определяется состоянием мембраны, воздействием на нее различных веществ, особенно способных усиливать или тормозить перекисное окисление мембранных липидов и белков. Наиболее показательным для характеристики состояния мембраны является исследование интенсивности гемолиза эритроцитов в 0,5% растворе натрия хлорида в контрольной пробе (до инкубации) и опытной пробе (после инкубации с веществом в различных концентрациях).

Под воздействием исследуемых веществ в концентрации 10 мкМ уровень гемолиза ниже, чем при концентрации 50 мкМ ( $p=0,000252$ ) (рис. 2). С повышением концентрации вещества возрастает и уровень гемолиза.



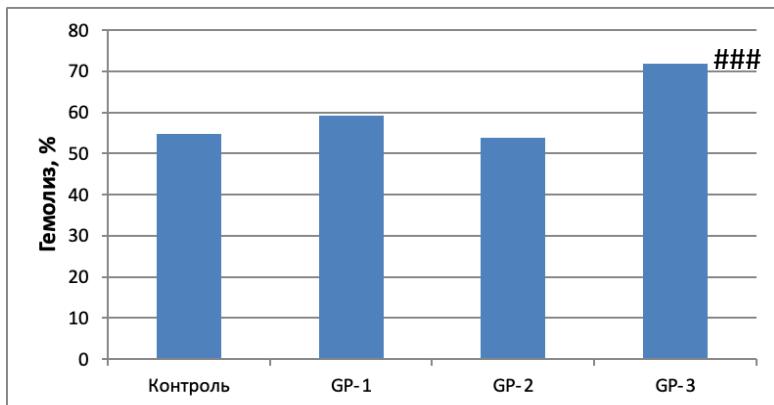
**Рис. 2.** Влияние фактора «концентрация» на уровень гемолиза эритроцитов в 0,5% растворе NaCl.

# — Различия уровня гемолиза в суспензии эритроцитов под воздействием исследуемых веществ в концентрации 50 мкМ по сравнению с контролем ( $p=0,0001$ ).

## — Различия уровня гемолиза в суспензии эритроцитов под воздействием исследуемых веществ в концентрации 10 мкМ по сравнению с действием исследуемых веществ в концентрации 50 мкМ ( $p=0,0001$ )

Самый высокий уровень гемолиза наблюдается при действии вещества GP-3 по сравнению с контролем, веществами GP-1 и GP-2 ( $p<0,05$ ). Диаграмма, отображающая влияние вещества GP-3 на осмотическую стойкость (уровень гемолиза), представлена на рисунке 3.

Вещество GP-3 существенно усиливает гемолиз эритроцитов, что свидетельствует о некотором дестабилизирующем действии данного вещества на эритроцитарную мембрану. Возможно, это связано с наличием брома, что отличает данное соединение от GP-1 и GP-2.



**Рис. 3.** Влияние исследуемых веществ GP-1, GP-2 и GP-3 на уровень гемолиза.

# — Различия уровня гемолиза в суспензии эритроцитов при действии вещества GP-3 по сравнению с контролем и веществами GP-1, GP-2

Известно, что сорбционная способность эритроцитов (ССЭ) может отражать изменение проницаемости эритроцитарной мембранны и ее общее состояние. Оценка ССЭ основана на том, что эритроциты могут сорбировать на своей поверхности краситель метиленовый синий в разной степени в зависимости от функционального состояния мембранны.

**Таблица 1.** Сорбционная способность эритроцитов под воздействием исследуемых веществ в разных концентрациях и в их отсутствие (контроль)

№	Вещества	Сорбционная способность, % $M \pm m$		
		10 мкМ	20 мкМ	50 мкМ
1	GP-1	52,4±2,04	49,9±2,76	46,6±3,23
2	GP-2	52,9±3,57	50,1±4,79	49,1±1,62
3	GP-3	48,9±2,42	49,8±0,77	49,9±1,47
4	Контроль		52,2±2,31	

Фосфониевые соли галловой кислоты в концентрациях 10, 20 и 50 мкМ не показали эффекта на показатель сорбционной способности эритроцитарной мембранны (табл. 1). Отсутствие эффекта может быть связано с необходимостью увеличивать выборки данных.

Полученные данные представляют интерес для дальнейших исследований и выяснения механизма действия данных веществ на процессы перекисного окисления липидов и функциональные характеристики эритроцитарной мембранны.

### Список литературы

1. Некрасов Э.В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях / Э.В. Некрасов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2012. № 46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-analiza-perekisnogo-okisleniya-lipidov-v-mediko-biologicheskikh-issledovaniya>.
2. Тарун Е.И. Сравнение антиоксидантной активности галловой, кофейной и хлорогеновой кислот / Е.И. Тарун, В.П. Курченко // Экологический вестник. 2015. № 1. С. 51–56.
3. Терентьев А.И. Применение таниновой и галловой кислот в пищевых продуктах / А.И. Терентьев // Современная торговля: теория, практика, инновации: материалы IX всероссийской (с международным участием) научно — практической конференции, Пермь, 05 октября — 24 ноября 2020 года. Пермь: Пермский институт (филиал) ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова». 2020. Ч. I. С. 158–164.
4. Федорова А.М. Анализ антиоксидантных свойств галловой кислоты и кверцетина в экстрактах лекарственных растений / А.М. Федорова, А.И. Дмитриева, Л.С. Дышлюк // Современные исследования в гуманитарных и естественнонаучных отраслях: сборник научных статей. Москва: Пере. 2021. Ч. VII. С. 14–18.
5. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease / C. Mas-Bargues, C. Escrivá, M. Dromant [et al.] // Arch Biochem Biophys. 2021. Vol. 709. doi: 10.1016/j.abb.2021.108941.

**УДК 577.152.31**

**Соловьева М.А., Васина Л.В., Галкин М.А., Шемчук О.С.**

Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Санкт-Петербург  
solovyeva\_ma@mail.ru

**ВЛИЯНИЕ ЛИПОСОМ НА ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ  
АКТИВНОСТЬ СЕКРЕТОРНОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А<sub>2</sub> ЯДА  
ГАДЮКИ НИКОЛЬСКОГО (VIPERA NIKOLSKII) НА  
МОДЕЛИ КЛЕТОК МЕЛНОМЫ ЧЕЛОВЕКА SK-MEL-2**

При изучении влияния секреторной ФЛА<sub>2</sub> в яде *Vipera Nikolskii* с помощью селективного ингибитора сФЛА<sub>2</sub> вареспладиб на клеточную линию меланомы человека SK-MEL-2 были получены данные о сильном цитотоксическом эффекте сФЛА<sub>2</sub>, обладающей каталитической активностью, наиболее выраженным в присутствии липосом при концентрации 5,0 мкг/мл яда.

**Ключевые слова:** секреторная фосфолипаза А<sub>2</sub>, липосомы, *Vipera Nikolskii*, цитотоксичность, вареспладиб, SK-MEL-2

*Solov'eva M.A., Vasina L.V., Galkin M.A., Shemchuk O.S.*

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
Saint Petersburg

**EFFECT OF LIPOSOME PREPARATION ON THE  
CYTOTOXIC ACTIVITY OF SECRETORY  
PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub> FROM VIPERA NIKOLSKII SNAKE  
VENOM AGAINST HUMAN MELANOME CELL LINE SK-  
MEL-2**

*Effect of the secretory phospholipase (PLA<sub>2</sub>) from *Vipera Nikolskii* snake venom on human melanome cell line SK-MEL-2 was studied using specific secretory PLA<sub>2</sub> inhibitor varespladib. Catalytic secretory PLA<sub>2</sub> was shown to induce a strong cytotoxic effect which was potentiated in the presence of egg yolk phosphatidylcholine liposomes at a venom concentration of 5 g/ml.*

**Keywords:** secretory phospholipase A<sub>2</sub>, liposomes, *Vipera Nikolskii*, cytotoxicity, varespladib, SK-MEL-2

Белки змеиных ядов проявляют избирательную токсичность к клеткам и тканям, что делает возможным их применение в качестве фармацевтических агентов. В яде змей семейства *Viperidae* содержатся ФЛА<sub>2</sub>, которые обладают большим спектром биологического действия, в том числе оказывают противоопухолевый эффект и ингибируют ангиогенез [1].

Известно, что ФЛА<sub>2</sub> из яда гадюки *Daboia russelii siamensis* ингибирует миграцию и снижает выживаемость клеток меланомы (SK-MEL-28), а также проявляет антиметастатический эффект *in vivo*, уменьшая колонизацию меланомных клеток (B16F10) в легких мышей (BALB/c) [2].

Вместе с тем токсическое действие секреторной ФЛА<sub>2</sub> ядов евразийских змей семейства *Viperidae* в отношении клеток меланомы человека изучено недостаточно.

Известно, что для адресной доставки лекарств используют различные носители, в том числе, и модифицированные липосомы. Секреторная ФЛА<sub>2</sub>, активная в пораженной ткани (опухоль, воспаление), способствует, с одной стороны, высвобождению препарата из липосом, а с другой — его транспорту через мембранны в клетки-мишени [3, 4].

В работе [5] авторы в качестве средства доставки яда предложили нанолипосомную формулу, устойчивую к воздействию фосфолипазы А<sub>2</sub>, содержащейся в яде, для иммунизации животных с целью разработки противоядия или антидота.

Представляется интересным оценить цитотоксический эффект сФЛА<sub>2</sub>, обладающей ферментативной активностью, в составе цельного яда *V. Nikolskii* в отношении клеток меланомы SK-MEL-2 при добавлении липосом.

**Материалы и методы.** Лиофилизованный яд *V. nikolskii* был предоставлен ООО «Сибирский серпентарий» на основании договора о научном сотрудничестве. Яд растворяли в фосфатно-солевом буфере до 10 мг/мл.

Готовили 2 серии опытных проб: первая содержала яд при конечных концентрациях 0,625, 1,25 и 5,0 мкг/мл, вторая — смесь яда при таких же концентрациях с 10 мкМ ингибитора секреторной ФЛА<sub>2</sub> *Varespladib (VPL)* (*Sigma-Aldrich Chemical Co., США*).

Модельной системой была выбрана клеточная линия SK-MEL-2 (меланома человека). Культура клеток получена из коллекции Института цитологии РАН, г. Санкт-Петербург.

Препарат липосом готовили на основе фосфатидилхолина яичного желтка (*Lecithin from egg BioChemica, AppliChem, Германия*). Вначале получали эмульсию фосфатидилхолина (9 мг/мл) в 20 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, pH 7,4. Далее эмульсию подвергали экструзии через поликарбонатный фильтр с порами диаметром 100 нм 15 раз.

Цитотоксичность яда определяли с помощью колориметрического теста с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромидом. Методика (MTT-тест) подробно описана нами ранее [6], далее мы указываем изменения, которые были внесены в протокол проведения MTT-теста в ходе данного исследования.

**Модификация MTT-теста:** с целью создания наиболее оптимальных условий для функционирования секреторной ФЛА<sub>2</sub> в составе яда во все лунки без аспирации имеющейся культуральной среды дополнительно вносили липосомы 2,0 мг/мл, 0,02 мМ БСА и 2 мМ Ca<sup>2+</sup>.

Аналогично готовили 2 серии опытных проб с ингибитором (конечная концентрация VPL в пробах составила 10 мкМ) и без него при конечных концентрациях яда 0,625, 1,25 и 5,0 мкг/мл.

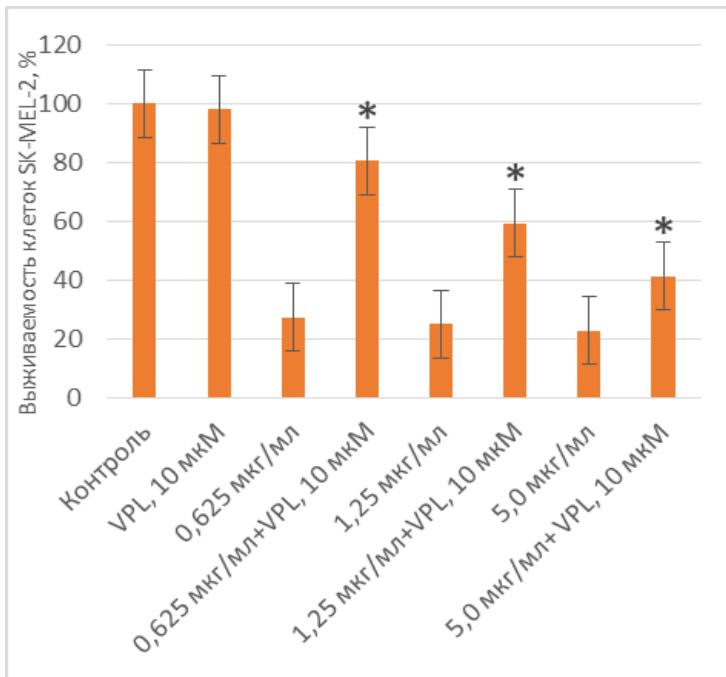
Исследования проводили на планшетном спектрофотометре (BioRadxMarx (Bio-Rad Laboratories, США).

Данные были нормированы в процентах по отношению к контрольным клеткам. Эксперимент проводили в пяти повторах.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics Version 20.

**Результаты исследования.** Результаты стандартного MTT-теста свидетельствуют о выраженном цитотоксическом эффекте цельного яда *V. nikolskii* по отношению к клеткам SK-MEL-2 в исследуемом диапазоне концентраций.

При этом отмечалось статистически значимое ( $p <0,05$ ) увеличение выживших клеток в пробах с добавлением VPL при концентрациях яда 0,625 мкг/мл (на 53,2%), 1,25 мкг/мл (на 34,4%) и 5,0 мкг/мл (на 18,6%) (рис. 1).

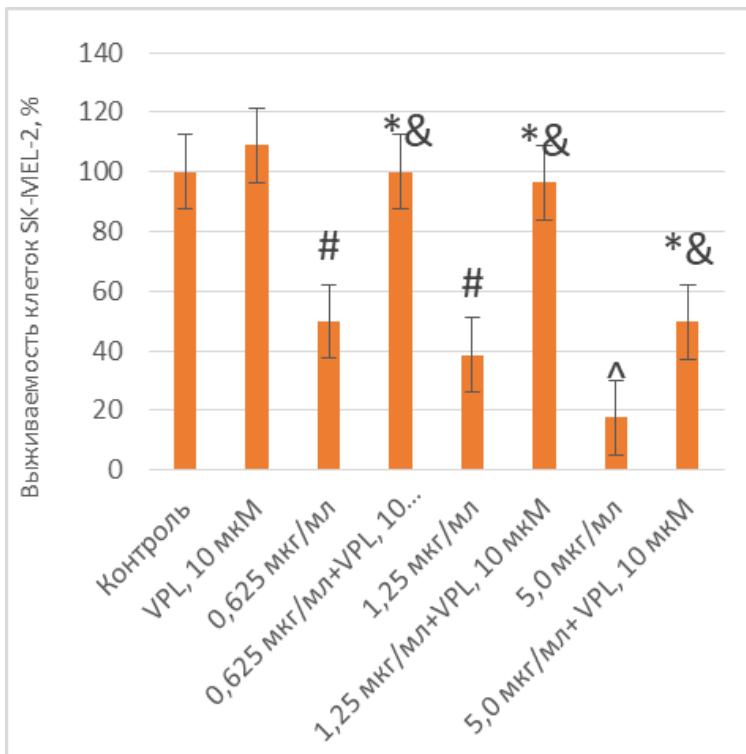


**Рис. 1.** Цитотоксичность цельного яда *V. nikolskii* в отношении клеток SK-MEL-2 без добавления ингибитора секреторной ФЛА<sub>2</sub> и в его присутствии (стандартный МТТ-тест)

\* — различия статистически значимы между пробами с ядом и смесью яда с VPL,  $p < 0,05$

В среде, содержащей взвесь липосом, цитотоксичность яда без добавления ингибитора секреторной ФЛА<sub>2</sub> и в его присутствии статистически значимо снижалась при концентрациях 0,625 и 1,25 мкг/мл яда (выживаемость клеток увеличилась на 22,5% и 13,6% и 19,5% и 36,9%, соответственно).

При концентрации 5,0 мкг/мл в среде с липосомами цитотоксичность яда статистически значимо увеличивалась по сравнению с культуральной средой (количество погибших клеток возросло на 5,2%), в пробе с VPL при данной концентрации количество выживших клеток увеличилось на 8,3%.



**Рис. 2.** Цитотоксичность цельного яда *V. nikolskii* в отношении клеток SK-MEL-2 без добавления ингибитора секреторной ФЛА<sub>2</sub> и в его присутствии (модифицированная среда (липосомы)); \* — различия статистически значимы между пробами с ядом и смесью яда с VPL,  $p < 0,05$ ;  
& — различия статистически значимы между пробами с VPL в среде с липосомами по сравнению с культуральной средой,  $p < 0,05$ ;  
# — статистически значимое увеличение выживших клеток в среде с липосомами,  $p < 0,05$ ;  
^ — статистически значимое снижение выживших клеток в среде с липосомами,  $p < 0,05$

Таким образом, активация секреторной ФЛА<sub>2</sub> в составе цельного яда *V. nikolskii* с помощью липосом сопровождалась статистически значимым повышением цитотоксичности фермента в отношении клеток SK-MEL-2 при концентрации 5,0 мкг/мл яда. Отсутствие подобного эффекта при меньших концентрациях яда делает возможным создание липосомных формул, устойчивых к действию змеиных сФЛА<sub>2</sub>, для использования цельного яда и его компонентов в мембранны-таргетной терапии меланомы.

### **Выводы**

1. Выраженное цитотоксическое действие сФЛА<sub>2</sub> яда *V. nikolskii* в отношении клеток SK-MEL-2 связано с каталитической активностью фермента;
2. В среде, содержащей липосомы, отмечалось статистически значимое повышение цитотоксичности секреторной ФЛА<sub>2</sub> в составе цельного яда *V. nikolskii* в отношении клеток SK-MEL-2 при концентрации 5,0 мкг/мл яда.
3. Создание липосомальных форм доставки, устойчивых к действию фосфолипазы А<sub>2</sub> змеиного яда, является перспективным направлением для разработки новых вспомогательных и альтернативных препаратов на основе цельного яда или очищенных ферментов для лечения меланомы.

### **Список литературы**

1. Cytotoxic and pro-apoptotic action of MjTX-I, a phospholipase A<sub>2</sub> isolated from *Bothrops moojeni* snake venom, towards leukemic cells / R. B. Benatti, T. R. Costa, M.D.C. Cacemiro, S. V. Sampaio, F. A. de Castro, S. M. Burin // J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2018. Vol. 24. P. 40.
2. Purification of a phospholipase A2 from *Daboia russelii siamensis* venom with anticancer effects / S. Khunsap, N. Pakmanee, O. Khow, L. Chanhome, V. Sitprija, M. Suntravat, S.E. Lucena, J.C. Perez, E.E. Sánchez // J Venom Res. 2011. № 2. P. 42-51.
3. Interaction of a lipid-membrane destabilizing enzyme with PEG-liposomes / K. Jorgensen, T. Kiebler, I. Hylander, C. Vermehren // Int J Pharm. 1999. №183. P. 21–24.
4. Secreted phospholipase A (2) as a new enzymatic trigger mechanism for localised liposomal drug release and absorption in diseased tissue / J. Davidsen, K. Jørgensen, T.L. Andresen, O.G. Mouritsen // Biochim Biophys Acta. 2003. V. 1609. № 1. P. 95-101.
5. Design, Fabrication and Characterization of Nanoliposomes Containing Snake Venom of *Pseudocereaster percios* / T. Emami, S.A. Nazari, M. Jaafari, R. Madani, F. Golchinifar, N. Dounighi, M. Samianifard // Venoms and Toxins. 2022. V. 2. № 1.

6. Исследование цитотоксического действия секреторной фосфолипазы А<sub>2</sub> яда *Vipera nikolskii* на модели клеточных линий *HeLa* и *ECV340* / М. А. Соловьева, Л.В. Галебская, М. А. Галкин, О.С. Шемчук, В.В. Шаройко, Л. В. Васина // Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2024. Т. 31. № 3. С. 89–94.

УДК: 618.3-06+616.153.478.6+577.112.386.2

**Чайка Н.А.**

Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет  
Санкт-Петербург  
nadchajka@yandex.ru

## ГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И РАЗВИТИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

*В механизмах, запускающих развитие презклампсии, важная роль отводится гипергомоцистеинемии. Наряду с другими факторами, именно она приводит к дисфункции эндотелия, что способствует нарушению гемодинамики в различных органах и тканях, развитию фетоплацентарной недостаточности, гипоксии и гипотрофии плода.*

**Ключевые слова:** презклампсия, гомоцистеинемия, гомоцистеин, эндотелиальная дисфункция

*Chajka N.A.*

*St. Petersburg State Pediatric Medical University  
Saint Petersburg*

## HOMOCYSTEINEEMIA AND THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA

*In the mechanisms that trigger the development of preeclampsia, an important role is given to hyperhomocysteinemia. Along with other factors, it leads to endothelial dysfunction, which contributes to hemodynamic disturbances in various organs and tissues, the development of fetoplacental insufficiency, hypoxia and fetal malnutrition.*

**Keywords:** preeclampsia, homocysteine, homocysteine, endothelial dysfunction

Презклампсия (ПЭ) — осложнение второго и третьего триместра беременности, одна из стадий развития гестоза. Тяжелая презклампсия — одна из причин перинатальной патологии и смертности в мире, которая возникает из-за дисфункции плаценты, выделяющей в кровь матери факторы,

вызывающие системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию [1, 2]. В норме эндотелий продуцирует БАВ, которые отвечают за вазоконстрикцию, вазодилатацию, синтез антикоагулянтов. Дисфункция эндотелия возникает при изменении образования и содержания гомоцистеина (ГЦ) в эндотелии и в крови, а также при изменении продукции сосудосуживающего пептида — эндотелина 1, специфического гликопротеина — сосудисто-эндотелиального фактора роста, отвечающего за ангиогенез. При физиологически протекающей беременности содержание ГЦ в крови значительно снижается и достигает наименьшего значения в конце второго триместра. Такое снижение может быть связано с увеличением объема циркулирующей крови, усилением скорости фильтрации, изменением гормонального фона. При повышении уровня ГЦ до 7-8 мкмоль/л, вероятность развития преэклампсии значительно повышается (в 13,5 раз), так как повреждающее действие гомоцистеина на эндотелий сосудов реализуется за счет продукта его аутоокисления — гомоцистеиновой кислоты, приводящей к угнетению синтеза ДНК в эндотелии, усилению в них перекисного окисления липидов. Избыток ГЦ в крови не только вызывает повреждение эндотелия вследствие активации в них свободно-радикального окисления, но и увеличивает свертываемость крови за счет прямого воздействия на протромботические факторы [3]. ГЦ подавляет активность гепарина, антитромбина III — инактивирующего фактора свертывания крови, то есть проявляет действие прокоагулянта, что приводит к повышению активности тромбина. Возникающее микротромбообразование и выявленные атерогенные свойства ГЦ (отмечается отложение холестерина на эндотелии) приводят к нарушению фетоплацентарного кровообращения и невынашиванию беременности, к преждевременной отслойке плаценты. Повреждения эндотелия сосудов матки, способствует нарушению гемодинамики плаценты и оказывает негативное влияние на состояние плода, приводя к его гипоксии и гипотрофии [4, 5].

Гомоцистеин — серосодержащая аминокислота, продуктом ее аутоокисления является гомоцистеиновая кислота. ГЦ отсутствует в продуктах питания и в организм человека поступает в виде метионина с полноценным белком и может быть получен в тканях из него. Внутриклеточный ГЦ может

быть превращен в метионин путем реметилирования, или при конденсации с серином в реакции транссульфирования в тиоэфирцистатиона. ГЦ является цитотоксичной аминокислотой, и его низкое содержание в клетках обеспечивается путем реметилирования до метионина, а также путем транссульфурирования до цистеина. Процесс реметилирования ГЦ в метионин осуществляется фолатзависимым или бетаин зависимым механизмами. В фолат зависимом механизме донором метильной группы, необходимой для превращения ГЦ в метионин, является 5-метилтетрагидрофолат — активная форма фолиевой кислоты, которая образуется при участии метилентетрагидрофолат-редуктазы (ее ген — MTHFR), а непосредственным ферментом катализирующим данную реакцию служит фермент метионинсинтаза (ген — MTR), в качестве кофермента при этом выступает витамин B12 [6]. Этот фермент в тканях распространен очень широко. Альтернативный путь транс реметилирования ГЦ в метионин опосредован бетаином: гомоцистеинметилтрансфераза использует бетаин (3-метилглицин) — витаминоподобное соединение в качестве кофермента. Он образуется из аминоспирта холина в результате окисления и выполняет роль донора метильной группы. Бетаин зависимый фермент обнаружен только в тканях печени и почек млекопитающих [7].

ГЦ может также превращаться в тиолактон гомоцистеина. Это тиоэфир гомоцистеина. Он синтезируется метионил-тРНК-синтетазой во время реакции редактирования ошибок, которая предотвращает включение гомоцистеина при трансляции в белки. Гомоцистеинилирование приводит к повреждению белка, но в клетке есть кальций-зависимая гомоцистеинтиолактоназа, которая может предотвращать повреждение белков путем обезвреживания тиолактона. Известно также, что тиолактон ГЦ отсутствует в плазме человека. Это связывают с тем, что неспецифические эстеразы, представленные как в плазме, так и на поверхности эндотелиальных клеток, быстро гидролизуют тиолактон ГЦ до ГЦ. При избытке ГЦ способен снова превратиться в метионин путем реметилирования или путем транссульфирования с участием цистеина и сероводорода ( $H_2S$ ). Содержание ГЦ и  $H_2S$  находятся в прямой зависимости от концентрации каждого.

Дисбаланс содержания ГЦ и H<sub>2</sub>S делает их соотношение (H<sub>2</sub>S/ГЦ) биомаркером различных заболеваний, например ССЗ [2]. Ключевыми ферментами, участвующими в метаболизме ГЦ является ферменты цистатионин-β-синтаза — превращает гомоцистеин в цистатионин, цистатионинлиаза превращает цистатионин в цистеин, коферментом перечисленных ферментов служит витамин В6.

Важным эффектом ГЦ и гомоцистеиновой кислоты является способность активировать рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторы), за счет увеличения метилирования ДНК и последующей сверхэкспрессии NOX-4 (NADP-оксидаза 4) [8]. Это фермент, который регулирует в норме сосудистый тонус, через увеличение продукции перекиси водорода, активирует TGF-β, который способствует накоплению внеклеточного матрикса и выработке митохондриального супероксид аниона, то есть активация рецепторов способствует дисфункции митохондрий и нарушению образования АТФ.

Повышение уровня ГЦ в плазме может быть также следствием генетических аномалий в структуре термолабильной метилентетрагидрофолатредуктазы, приводящей к снижению ферментативной активностью, а может отражать дефицит витамина В9 или В12. Содержание ГЦ обратно пропорционально также потреблению витамина В9. Содержание витамина В6 особого влияния на концентрацию ГЦ не оказывает. Курение и применение препаратов, таких как фибраты, метформин, метотрексат, сульфасалазин, никотиновой кислоты, также способствуют гипергомоцистеинемии [9].

Таким образом, гипергомоцистеинемия является одним из факторов, приводящим к развитию преэклампсии. Своевременное определение содержания гомоцистеина и оценка полиморфизма ферментов фалатзависимого механизма обмена гомоцистеина, а также коррекция дефицита витаминов В9 и В12 помогут избежать выраженных проявлений преклампсии и перехода в состояние эклампсии.

### **Список литературы**

1. Чайка Н.А., Вольхина И.В., Литвиненко Л.А. Взаимосвязь окислительного стресса и эндогенной интоксикации при преэклампсии. Клиническая лабораторная диагностика. 2025. № 70 (6). С. 399–406. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-6-399-406> EDN: XNFLOK.
2. Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю., Богдасаров А.Ю. Роль гомоцистеина в патогенезе акушерско-гинекологических заболеваний. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023. № 2. С. 86–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-86-97.
3. Kim J., Kim H., Roh H., Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. Arch Pharm Res. 2018. № 41. С. 372–383. <https://doi.org/10.1007/sl2272-Q18-1016-4>.
4. Медведев Д.В., Звягина В.И., Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина. «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» / Кардиологический вестник. 2017. № 12 (1). С. 52–57.
5. Мурашко, Л. Е. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина B12 в крови беременных с преэкламсией / Л.Е. Мурашко, Л.З. Файзуллин, Ф. С. Бадоева // Акушерство и гинекология. 2012. № 4–1. С. 22–25.
6. Зобова, Д. А. Роль гомоцистена в патогенезе некоторых заболеваний / Д. А. Зобова, С. А. Козлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016. 3 (39). С. 132–144. DOI 10.21685 2072–3032-2016-3-15.
7. Partearroyo T., Murillo-Cuesta S., Vallecillo N., Bermudez-Munoz JM., Rodriguez-de la Rosa L., Mandruzzato G., Celaya AM., Zeisel SH., Pajares MA., Varela-Moreiras G, et al. Betaine-homocysteine S-methyltransferase deficiency causes increased susceptibility to noise-induced hearing loss associated with plasma hyperhomocysteinemia. FASEB J. 2019. № 33. Р. 5942–56.
8. Давыдкин И.Л., Мордвинова Е.В., Кузьмина Т.П., Наумова К.В., Фатенкова Е.С. Роль метаболизма гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у больных множественной миеломой. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4S):4573. <https://doi.org/10.15829>.
9. Камилова И.К., Миклин О.П., Гудзь О.В., Зинченко А.А. Коррекция фолатного статуса — проблемы и перспективы в Российской Федерации // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 3. С. 120–129.

**УДК 577.1**

**Шабалина А.А., Попова О.В.**

*Марийский государственный университет*

*Йошкар-Ола*

*anastasiasabalina434@gmail.com*

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ ПЛАТИНОВОЙ ГРУППЫ С ДИАМИНОКАРБЕНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ НА НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ КРЫС IN VITRO**

*Проведено исследование влияния комплексов металлов платиновой группы с диаминокарбеновыми лигандами на сорбционную способность, деформируемость, осмотическую стойкость мембран эритроцитов крови крыс. Наблюдались изменения всех исследуемых показателей под влиянием таких исследуемых веществ как KS\_1.2, KS\_5.1, KS\_13.2 и KS\_17.2.*

**Ключевые слова:** эритроциты, мембрана, диаминокарбеновые лиганды

*Shabalina A.A., Popova O.V.*

*Mari State University*

*Yoshkar-Ola*

**THE EFFECT OF PLATINUM GROUP METAL COMPLEXES WITH DIAMINO CARBEN LIGANDS ON SOME CHARACTERISTICS OF BLOOD RED BLOOD CELLS OF RATS IN VITRO**

*The effect of platinum group metal complexes with diaminocarbene ligands on the sorption capacity, deformability, osmotic stability of erythrocyte membranes was studied. Changes in all the studied parameters under the influence of such substances as KS\_1.2, KS\_5.1, KS\_13.2 and KS\_17.2 were observed.*

**Keywords:** erythrocytes, membrane, diaminocarbene ligands

В последнее время большое внимание уделяется изучению влияния ионов тяжелых металлов на устойчивость эритроцитов крови человека. Биологическая мембрана является основной мишенью токсического воздействия многих химических факторов, включая тяжелые металлы [1, 2, 3]. Группа активных соединений включает в себя комплексы палладия и платины. Соединения платины имеют существенно более низкую

активность. Отсюда следует, что эффективность вещества определяется прежде всего природой центрального атома [4].

Препараты на основе платины применяются в базовой, комбинированной терапии, а также лучевой терапии и признаны одними из наиболее эффективных препаратов для клинического лечения злокачественных опухолей [5].

Целью исследования являлось изучение влияния комплексов металлов платиновой группы с диаминокарбеновыми лигандами (KS\_1.2, KS\_5.1, KS\_13.2 и KS\_17.2) на такие функциональные характеристики эритроцитарных мембран, как сорбционная способность, деформируемость и осмотическая стойкость. Исследуемые вещества были предоставлены Институтом химии Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург. Экспериментальная часть была выполнена на кафедре биохимии, клеточной биологии и микробиологии института естественных наук и фармации Марийского государственного университета.

Исследования проводили с кровью половозрелых крыс самцов одной возрастной группы с массой тела не менее 200 грамм. Забор крови осуществляли при декапитации животных в пробирки с гепарином в качестве антикоагуланта, кровь не хранили, сразу же отбирали плазму. Осадок эритроцитов трижды отмывали охлажденным физиологическим раствором и сразу использовали для исследований. Количество эритроцитов подсчитывали в камере Горяева. Вещества в различных концентрациях добавляли к взвеси эритроцитов, инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре и проводили оценку их влияния. Сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) оценивали по способности их мембран сорбировать метиленовый синий. Деформируемость определяли по соотношению времени растекания капли раствора альбумина ко времени растекания капли разведенной эритроцитарной массы по бумажному фильтру «красная лента» и рассчитывали индекс деформируемости. Осмотическую стойкость эритроцитов оценивали по уровню их гемолиза в растворах NaCl различной концентрации. Данные показатели позволяют оценить функциональное состояние эритроцитарных мембран.

При инкубации эритроцитов с исследуемыми веществами в 10 и 20 мкМ концентрациях статистически значимых различий

в сорбционной способности этих клеток по сравнению с контролем обнаружено не было (табл. 1).

**Таблица 1.** Сорбционная способность эритроцитов крови крыс под влиянием исследуемых веществ

№	Вещества	Сорбционная способность, % $M \pm m$		
		10 мкМ	20 мкМ	50 мкМ
1	KS 1.2	36,06±1,71	26,40±2,47	15,69±1,45*
2	KS 5.1	31,67±3,54	26,15±2,69	15,44±3,37*
3	KS 13.2	41,04±3,96	35,94±1,90	34,35±1,13
4	KS 17.2	36,70±3,34	37,92±3,54	21,43±2,62*
5	Контроль		42,17±3,99	

\*Различия ССЭ крови крыс под влиянием исследуемых веществ в концентрации 50 мкМ и в контроле ( $p<0,05$ ).

При повышении концентрации до 50 мкМ были выявлены статистически значимые различия по сравнению с контролем. Так, вещество KS\_1.2 снижало ССЭ на 62,8% по сравнению с контролем, KS\_5.1 — на 63,4%, а KS\_17.2 — на 49,2%. Снижение ССЭ может говорить о том, что вещества изменяют поверхность мембранны эритроцитов, нарушают их проницаемость, воздействуя на мембранные белки и липиды. Также возможно взаимодействие данных веществ с ионами и белками, которые участвуют в мембранных процессах, вследствие чего может происходить уменьшение их сорбционной активности.

Еще одним важнейшим свойством эритроцитов является деформируемость, поскольку она обеспечивает их способность выполнять физиологические функции [6]. Одними из факторов, значимых для данного показателя, являются внутренняя клеточная геометрия, эластические и вязкостные свойства мембранны, которые в определенной степени зависят от содержания гемоглобина [7].

Из данных таблицы 2 видно, что при концентрации исследуемых веществ 10 мкМ статистически значимых различий по сравнению с контролем выявлено не было.

**Таблица 2.** Влияние исследуемых веществ на деформируемость эритроцитов

№	Вещества	Индекс деформируемости (ИД) $M \pm m$		
		10 мкМ	20 мкМ	50 мкМ
1	KS 1.2	1,13±0,30	0,91±0,12	1,83±0,22
2	KS 5.1	1,89±0,18	2,33±0,26*	3,54±0,72*
3	KS 13.2	1,69±0,10	1,40±0,23	1,81±0,23
4	KS 17.2	0,84±0,19	0,86±0,15	1,90±0,17
10	Контроль		1,57±0,28	

\* Различия ИД мембранны эритроцитов крови крыс под влиянием исследуемых веществ и в контроле ( $p<0,05$ ).

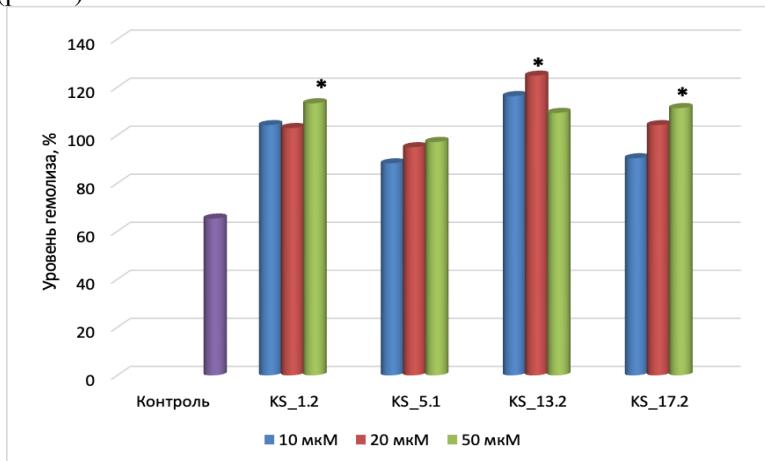
Из всех исследуемых веществ, наибольшее повышение ИД вызывает вещество KS\_5.1 по сравнению с контролем — в 2,3 раза. Данное вещество и в концентрации 20 мкМ существенно увеличивает ИД по сравнению с контролем — в 1,5 раза. Это может быть связано с тем, что под влиянием данного вещества эритроциты более способны к изменению структуры мембраны или цитоскелета, мембрана становится более гибкой.

Целостность эритроцитов определяет их морфологические и функциональные свойства. В норме эритроцит способен противостоять до некоего предела действию осмотического, механического, химического и температурного влияния, т.е. обладать такими свойствами, как резистентность или стойкость [8]. При снижении уровня резистентности эритроцитов наблюдается процесс их гемолиза — распад клеток. В норме максимальная граница ОС эритроцитов находится в пределах 0,32-0,34% NaCl, минимальная — 0,46-0,48% NaCl [9].

Исследуемые вещества демонстрируют тенденцию к повышению оптической плотности в растворах 0,7-0,9% NaCl, что говорит об усилении гемолиза эритроцитов в растворах близких к физиологическому, а значит прослеживается тенденция к дезорганизации и дестабилизации структуры эритроцитарной мембранны. Причем при увеличении концентрации вещества осмотическая стойкость эритроцитов снижается (данные не приведены).

Для оценки влияния исследуемых веществ на осмотическую стойкость эритроцитов показательным является исследование

интенсивности гемолиза эритроцитов в 0,5%-растворе NaCl после инкубации с веществом в той или иной концентрации (рис. 1).



**Рис. 1.** Влияние исследуемых веществ в разных концентрациях на уровень гемолиза эритроцитов в 0,5%-ом растворе NaCl по сравнению с контролем (без вещества)

\* — различия уровня гемолиза (%) эритроцитов под влиянием веществ и в контроле ( $p<0,05$ )

Уровень гемолиза эритроцитов в 0,5%-ном растворе NaCl под влиянием всех исследуемых веществ во всех трех концентрациях существенно выше, чем в контроле. В том числе, вещество KS\_1.2 в концентрации 50 мкМ усиливает гемолиза на 48%, вещество KS\_13.2 в концентрации 20 мкМ— на 60%, вещество KS\_17.2 в концентрации 50 мкМ — на 46% по сравнению с контролем.

Исходя из проведенных исследований можно заключить, что под воздействием исследуемых веществ прослеживается тенденция к дезорганизации и дестабилизации структуры эритроцитарной мембранны. Вероятнее всего, это связано с проявлением токсического действия исследуемых веществ. Эффект существенно усиливается с повышением концентрации веществ до 50 мкМ.

Полученные данные представляют интерес для дальнейший исследований и выяснения механизма действия данных веществ на мембранны.

### **Список литературы**

1. Кочарли Н.К. и др. Влияние ионов тяжелых металлов на мембранныю устойчивость эритроцитов в норме и при различной патологии организма / Н.К. Кочарли, С.Т. Гумматова, Х.Д. Абдуллаев, Н.М. Зейналова // Фундаментальные исследования. 2012. № 11–2. С. 299–303.
2. Сизенцов А.Н. и др. Изучение влияния различных солей кобальта и кадмия на кислотную устойчивость эритроцитов / А.Н. Сизенцов, Е.С.Филончикова, Л.А. Быкова, Е.В. Сальникова, Е.В. Бибарцева, И.Г.Побегайлова // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. Сетевое издание. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28300>.
3. Ломановская Т.А. Компьютерный морфоденситометрический анализ эритроцитов при гипервитаминозе А / Т.А. Ломановская // Клиническая и экспериментальная морфология. 2022. № 1. С. 132.
4. Дубинский В.З. и др. Влияние комплексов палладия и платины на фильтруемость эритроцитов. Кинетические особенности процесса. Сравнительное тестирование мембранотропной активности / В.З.Дубинский, Е.С.Шурхина, Н.А. Иванова, Н.А. Добринина, Ф.И.Атауллаханов, И.А. Ефименко // Наука о жизни. 2003. Т.72. № 8. С. 909–916.
5. Zhang Y. et al. Platinum Accumulation and Cancer-Related Fatigue, Correlation With IL-8, TNF- $\alpha$  and Hemocytes/ Front. Pharmacol. / Y. Zhang, X. Huang, S. Feng, C. Chen, D. Guo, L. Fang // Front Pharmacol. 2021. № 12. Р. 658–792. doi: 10.3389/fphar.2021.658792.
6. Боровская М.К. и др. Структурно-функциональная характеристика мембранны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза / М.К.Боровская, Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, Л.Б. Корякина, Т.Е. Курильская, Ю.И. Пивоваров // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. № 3(73). С. 334–354.
7. Левин Г.Я., Сухарева Е.Г. Связь деформируемости эритроцитов с гликированием гемоглобина и образованием микровезикул / Г.Я. Левин, Е.Г. Сухарева // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т. 35. № 2. С. 37–41.
8. Смирнов И.Ю. и др. Роль ионных каналов в обеспечении осмотической стойкости эритроцитов / И.Ю. Смирнов, В.Н. Левин, О.А. Чиркова // Вестник Костромского государственного университета имени Н.А. Некрасова. 2006. № 8. С. 18–21.
9. Назарченко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назарченко, А.А. Кишкун. М.: Медицина. 2007. 544 с.

**УДК 577.121:616.314**

**Яроватая М.А.<sup>1</sup>, Юшкова Е.И.<sup>1</sup>, Цыганов В.С.<sup>1</sup>,  
Митина В.<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Орловский государственный университет  
имени И.С. Тургенева**

**<sup>2</sup>БОУ ОО «Созвездие Орла»**

**Orel**

**maya0330@mail.ru**

## **ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОУГЛЕВОДНОГО «ПЕРЕКУСА» НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЛОСТИ РТА**

*Сохранение и приумножение здоровья населения — приоритетная задача современного общества. Неудовлетворительный стоматологический статус — актуальная проблема для подростков, включающих в пищевой рацион высококалорийные «перекусы». Это оказывает непосредственное воздействие на здоровье ротовой полости. Данная работа посвящена изучению влияния биохимических показателей слюны на состояние полости рта после приема высококалорийной пищи.*

**Ключевые слова:** биохимия, здоровье полости рта, высококалорийная пища

**Yarovataya M.A.<sup>1</sup>, Yushkova E.I.<sup>1</sup>,  
Tsyganov V.S.<sup>1</sup>, Mitina V.S.<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Orel State University named after I.S. Turgenev**

**<sup>2</sup>BEI OR “Sozvezdie Orel”**

**Orel**

## **THE EFFECT OF A HIGH-CARBOHYDRATE SNACK ON ORAL BIOCHEMICAL PARAMETERS**

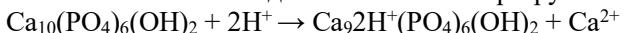
*Maintaining and improving the health of the population is a priority for modern society. Poor dental status is a pressing issue for adolescents who consume high-carbohydrate snacks. This has a direct impact on oral health. This study aims to investigate the influence of biochemical parameters in saliva on the oral condition after consuming high-carbohydrate foods.*

**Keywords:** biochemistry, oral health, high-carbohydrate food

Поддержание здоровья полости рта — наиболее обсуждаемая тема среди стоматологов [3, 4]. В мире актуальна проблема

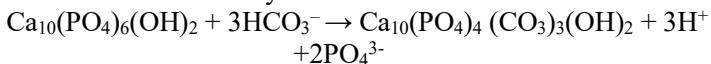
быстрого питания, богатого углеводами. Данная пища изменяет свойства ротовой жидкости, функцией которой является поддержание гомеостаза ротовой полости и всего желудочно-кишечного тракта [2]. Необходимо изучать и анализировать изменения, провоцируемые подобным питанием, особенно среди детей и молодежи. Поддержание гомеостаза полости рта зависит от объема (скорости) выделения, физико-химических свойств и химического состава ротовой жидкости. Уровень глюкозы, кальция, фосфора, pH слюны — важная составляющая в обеспечении этой функции. Определение основных показателей смешанной слюны и выяснение влияния высокоуглеводных продуктов на здоровье полости рта молодого поколения — значимое исследование, направленное на повышение стоматологического статуса.

Сохранение постоянства pH в полости рта осуществляется буферными системами: фосфатной, бикарбонатной, белковой. pH слюны днем выше, чем ночью, так как происходит интенсивнее слюноотделение [2]. Углеводы снижают pH слюны, вызывая деминерализацию эмали. Микроорганизмы ротовой полости при участии бактериальных ферментов гликозилтрансфераз расщепляют сахарозу до глюкозы и фруктозы, превращая сахара в леваны и декстраны — липкие полисахариды, которые адсорбируются на поверхности зуба, объединяющие микроорганизмы [7]. При участии микроорганизмов в полости рта образуется аммиак, молочная кислота, пропионовая кислота. Происходит деминерализация эмали, активируются реакции «изоморфного замещения» — замена ионов кальция и фосфата в апатите другими ионами. Протоны участвуют в замещении кальция в кристаллах гидроксиапатитов эмали или даже вызывают их разрушение:



Длительное существование очага деминерализации приводит к растворению поверхностного, более устойчивого слоя эмали, возникает карies [5, 6].

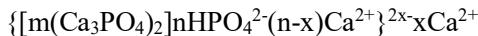
При употреблении богатой углеводами пищи количество карбонатапатитов в эмали увеличивается:



Накопление этих соединений свыше 3–4% от общей массы гидроксиапатитов приводит к понижению устойчивости эмали и способствует развитию кариозных процессов [6].

Согласно исследованиям, высокое содержание глюкозы способствует активному развитию микрофлоры, формированию зубного налета, а также развитию болезней полости рта [4, 9]. Основываясь на химико-паразитарной теории Миллера, под влиянием бактерий углеводы пищи в ротовой полости расщепляются с образованием органических кислот (яблочной, уксусной, молочной). Эти кислоты вызывают деминерализацию эмали, а протеолитические ферменты бактерий растворяют органическую матрицу твердых тканей зуба. Кроме того, повышенное содержание углеводов в ротовой жидкости может приводить к увеличению продукции активных форм кислорода, а вследствие чего и к развитию окислительного стресса, который сопровождается снижением активности антиоксидантной защиты и развитием эндотоксемии [1].

Кальций, в свою очередь, связываясь с фосфатами, играет важнейшую роль в минерализующей функции, поскольку является элементом гидроксиапатитов эмали. Одновременное присутствие в слюне кальция и фосфатов способствует созданию мицеллярного строения ротовой жидкости, которое является одним из условий минерализации эмали [7]. Мицеллы — коллоидные образования (структурные единицы слюны), которые поддерживают соли кальция в псевдорастворенном состоянии:



Также установлено, что низкий уровень кальция в слюне способствует развитию кариеса [3, 9].

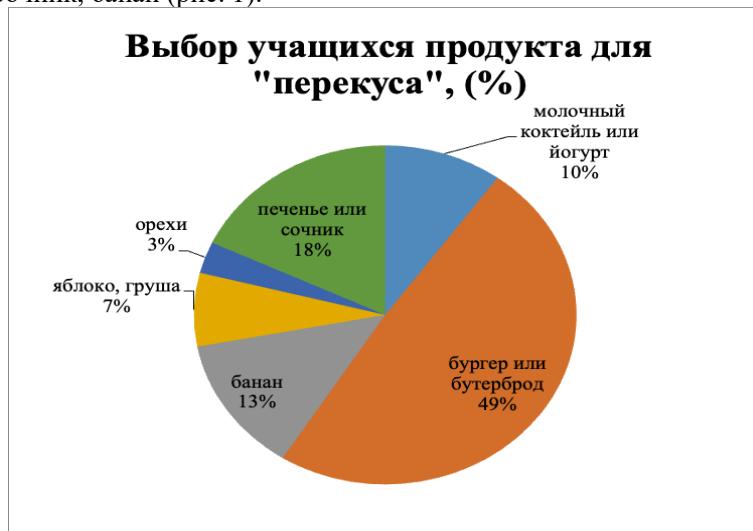
Цель нашего исследования — определить и изучить влияние глюкозы, кальция, фосфора и pH в ротовой жидкости на здоровье полости рта подростков после перекуса, богатого углеводами.

В исследовании принимали участие 17–22-летние молодые люди, которые были соматически здоровы, имели здоровую полость рта и были осведомлены о целях и методах эксперимента. Перед началом эксперимента участники воздерживались от приема пищи в течение двух часов. Для контроля индивидуальных различий, которые могут зависеть от возраста, места проживания, потребляемой воды, физической

активности и других факторов, ротовая жидкость собиралась в стерильные контейнеры в течение 10 минут. Повторный сбор слюны проводился через час после еды.

Минеральные и органические компоненты слюны определяли титрованием, фотометрированием. Кальций в слюне определяли титрованием трилоном Б с использованием индикатора мурексида в щелочной среде. Для определения фосфора применяли молибденокислый аммоний и аскорбиновую кислоту. Фотометрировали в кюветах толщиной 1 см при красном светофильтре против дистиллированной воды. Для определения уровня глюкозы использовали ТХУ, фосфат натрия, глюкозооксидазу, фотометрировали в кюветах толщиной 1 см при зеленом светофильтре против дистиллированной воды. Кислотность определяли с помощью диагностических тест-полосок гепта-ФАН [8].

В ходе исследования была составлена анкета и проведен опрос среди подростков с целью определения наиболее популярных продуктов для «перекуса». Проведенное анкетирование среди учащихся выявило наиболее популярные продукты для перекуса: бургер или бутерброд, печенье или сочник (рис. 1).



**Рис. 1.** Выбор учащихся продукта для «перекуса» (%)

Биохимические показатели ротовой жидкости опытных образцов отличались от нормы.

Уровень глюкозы в ротовой жидкости больше всего повышается при употреблении бургера или бутерброда (0,7ммоль/л), меньше всего — банана (0,2 ммоль/л). Концентрация кальция в смешанной слюне возрастает до 2,0 ммоль/л при употреблении бургера, до 1,7 ммоль/л — при перекусе бананом, при контрольном измерении составляет 1,5 ммоль/л. Концентрация фосфора в слюне наоборот снижается, наибольшее снижение наблюдается при перекусе бургером (6,2 ммоль/л), остается на уровне 6,5 ммоль/л при употреблении банана и печенья.

При употреблении высокоуглеводных продуктов уровень pH ротовой жидкости снижается: бургер — 6,0, печенье и банан — 6,5, при контрольном измерении 7,0.

Анализ полученных результатов эксперимента показал отсутствие различия воздействия исследуемых высокоуглеводных продуктов на состав и концентрацию компонентов слюны (табл. 1).

**Таблица 1.** Изменение биохимических показателей слюны после «перекуса»

Биохимический показатель	Контроль	Популярный продукт для «перекуса»		
		бургер или бутерброд	печенье	банан
		через 1 ч	через 1 ч	через 1 ч
Глюкоза, ммоль/л	0,1	0,7	0,5	0,2
Кальций, ммоль/л	1,5	2,0	1,9	1,7
Фосфор, ммоль/л	7,0	6,2	6,5	6,5
pH	7,0	6,0	6,5	6,5

Прием углеводов приводит к подкислению слюны, повышению концентрации кальция и уменьшению содержания фосфора. В данном случае увеличение кальция связано с деминерализующим эффектом образующихся при гликолизе кислот (лактата, пирувата), а снижение фосфатов — с его утилизацией в процессе гликолитического фосфорилирования.

Кислоты проникают под поверхностный слой эмали и вызывают ее деминерализацию. Длительное существование очага деминерализации приводит к растворению поверхностного, более устойчивого слоя эмали. Значительно активируются в условиях дефицита в организме  $\text{Ca}^{2+}$  реакции «изоморфного замещения» [6]. Мицеллы слюны могут менять свое строение при снижении рН, снижается заряд мицеллы, происходит протонирование, и кальций диффундирует с поверхности наружного слоя, снижается устойчивость мицелл, происходит агрегация. При сохранении рН=6,2 в течение продолжительного времени слюна превращается в деминерализующую жидкость. Микроорганизмы ротовой полости гидролизуют сахарозу до глюкозы и фруктозы, которые превращаются в леваны и декстры — липкие полисахариды, помогая бактериям занять место в зубном налете.

Таким образом, быстрые перекусы, богатые углеводами, такие как бургеры, бутерброды и сладости, нарушают нормальный состав слюны. Это проявляется в снижении кислотности, уменьшении концентрации фосфора и повышении уровня кальция и глюкозы. Подобные изменения в ротовой жидкости создают благоприятные условия для развития кариеса и ухудшают состояние зубов и десен. Последствия негативно сказываются не только на здоровье полости рта, но и на работе пищеварительной системы, общем самочувствии подростков. И поэтому для поддержания здоровья необходимо тщательно подходить к выбору перекусов, отдавая предпочтение фруктам и овощам. После еды важно проводить гигиену полости рта с помощью ополаскивателей, нитей, жвачек для восстановления баланса слюны. Важно сократить количество быстроусвояемых углеводов в рационе. Для профилактики заболеваний полости рта крайне важна регулярная гигиена после каждого приема пищи.

### **Список литературы**

1. Доменюк Д.А., Карслиева А.Г., Иванчева И.В. Взаимосвязь гематологических показателей кальций-фосфорного обмена с параметрами метаболизма в ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстной патологией // Кубанский медицинский вестник. 2015. № 1. С. 54–65.
2. Зубной камень — что это? // Stomatex-M URL: <http://www.stomatex-m.ru/node/34> (дата обращения: 02.08.2025).
3. Каминская Л.А., Данилова И.Г., Гетте И.Ф. Биохимические показатели ротовой жидкости при кратковременной и долговременной гипергликемии // Вятский медицинский вестник. 2007. № 4. С. 52–53.
4. Кариес у детей: лечение и профилактика.: инф.-стат. [Электронный ресурс] // URL:<https://www.denta-sib.ru/o-klinike/blog/karies-u-detej-lechenie-i-profilaktika>.
5. Леус, П.А. Отложения на зубах. Роль зубного налета в физиологии и патологии полости рта : учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2007. 32 с.
6. Мандра Ю.В., Каминская Л.А., Светлакова Е.Н., Гаврилов И.В., Жолондзиовский П.А. Динамика изменения биохимического состава слюны под влиянием углеводосодержащих продуктов «Легкого питания»// Проблемы стоматологии. 2016. Т. 12. № 4. С. 10–15.
7. Микаелян Н.П., Комаров О.С., Биохимия твердых тканей полости рта в норме и при патологии. Учебное пособие предназначено для самостоятельной работы студентов по специальности «Стоматология» // ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России. М. 2019. 71 с.
8. Строев Е. А., Макарова В.Г., Матвеева И.В. Практикум по биологической химии: Учебное пособие. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. 384 с.
9. Яроватая М.А., Жамолдинов У.А. Биохимические аспекты возникновения кариеса среди студентов разных этносов // Передовое развитие современной науки: опыт, проблемы, прогнозы: материалы IV Международной научно-практической конференции. Петрозаводск. 2022. С. 56–59.

# **ИНОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ**

**УДК 614.23**

**Гайковая Л.Б.<sup>1</sup>, Козлов А.В.<sup>1</sup>, Карпич С.А.<sup>1</sup>, Асатрян Т.Т.<sup>1</sup>,  
Стюф И.Ю.<sup>1</sup>, Качанова Е.В.<sup>1</sup>, Зенина М.Н.<sup>1,2</sup>, Глушков С.И.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова*

<sup>2</sup>*Российский научно-исследовательский институт  
гематологии и трансфузиологии Федерального медико-  
биологического агентства России  
Санкт-Петербург  
Larisa.Gaikovaya@szgmu.ru*

## **ИНОВАЦИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ**

*В связи с активным расширением количества клинических лабораторий и перечня оказываемых услуг, существует проблема недостатка врачей клинической лабораторной диагностики. С целью популяризации специальности «клиническая лабораторная диагностика» среди студентов, нами было проведено анкетирование студентов медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, также была проанализирована динамика количества поступающих в ординатуру по специальности «клиническая лабораторная диагностика» за 2020–2024 годы. В статье описаны мероприятия, реализуемые на кафедре клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского с целью привлечения студентов для поступления в ординатуру по специальности «клиническая лабораторная диагностика».*

**Ключевые слова:** клиническая лабораторная диагностика, образование, медико-профилактический факультет

*Gaikovaya L.B<sup>1</sup>, Kozlov A.V.<sup>1</sup>, Karpich S.A.<sup>1</sup>, Asatryan T.T.<sup>1</sup>,  
Styuf I.Yu<sup>1</sup>, Kachanova E.V.<sup>1</sup>, Zenina M.N.<sup>1,2</sup>, Glushkov S.I.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>North-West State Medical University*

*named after I. I. Mechnikov*

*St. Petersburg*

*<sup>2</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of  
the Federal Medical and Biological Agency  
St. Petersburg*

## **INNOVATIONS, PROBLEMS AND PROSPECTS IN TEACHING CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS AT THE FACULTY OF PREVENTIVE MEDICINE**

*Due to the rapid expansion of the number of clinical laboratories and the range of services provided, there is a shortage of clinical laboratory diagnostic physicians.*

*To popularize the specialty of «clinical laboratory diagnostics» among students, we conducted a survey of students of the Faculty of Preventive Medicine at the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. The dynamics of the number of applicants to residency in the specialty «clinical laboratory diagnostics» for 2020-2024 were analyzed. This article describes the activities implemented at the V.V. Sokolovsky Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Biological and General Chemistry to attract students to clinical laboratory diagnostics residency programs.*

**Keywords:** *clinical laboratory diagnostics, education, faculty of preventive medicine*

В последнее время в кадровой политике лабораторной службы назрело несоответствие исключительно динамичного развития аналитических технологий лабораторной медицины устаревшей кадровой структуре и системе подготовке специалистов [1]. При социологическом опросе работников клинико-диагностических лабораторий Санкт-Петербурга выявили, что одна треть респондентов считают, что знания, полученные на додипломном уровне не достаточные или не вполне достаточные и 35,8% — на последипломном уровне. Основными проблемами по мнению респондентов является недостаточное приобретение практических навыков, недостаточно знаний по организации преаналитического этапа и устаревшие программы преподавания [2].

В ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России дисциплина «клиническая лабораторная диагностика» (КЛД) преподается на медико-профилактическом факультете (МПФ) на III курсе (4 лекции и 7 практических занятий) и на IV курсе (3 лекции и 6 практических занятий). По сравнению с программой лечебного факультета (ЛФ) количество учебных часов для клинической лабораторной диагностики на медико-профилактическом факультете выделяется больше.

Темы лекций и практических занятий имеют различия для факультетов. Студентов медико-профилактического факультета важно ознакомить с современными лабораторными технологиями, методами лабораторного исследования и маркерами здоровья, тогда как студентам лечебного факультета более важна трактовка результатов лабораторных анализов.

При анкетировании студентов МПФ на вопрос «нравится ли вам дисциплина клиническая лабораторная диагностика?» 56% респондентов ответили, что нравится, но мало часов на практические занятия и для улучшения качества преподавания дисциплины рекомендуют увеличить общее количество учебных часов, в том числе по практическим занятиям. Студенты МПФ обратили внимание, что хотели бы посещать действующие клинико-диагностические лаборатории. В связи с недостаточным количеством часов некоторые занятия по лабораторной гематологии и биохимии являются очень объемными, и студенты просят их разделить на два для лучшего усвоения материала.

Учитывая, что в профстандарте по специальности «клиническая лабораторная диагностика» указано, что выпускники МПФ могут работать по этой специальности после ординатуры [3], на III курсе 63,3% студентов считают, что обучение на кафедре влияет на выбор специальности и 46,1% — планируют поступать в ординатуру по КЛД. Однако за последующие годы обучения в Университете выбор студентов меняется и в 2025 году в ординатуру по КЛД планируют поступать только 15 человек (16%).

Если проанализировать, какое количество выпускников Университета поступает в ординатуру по КЛД, то они составляют основную часть обучающихся в ординатуре на кафедре клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского (КЛД, БиОХ). В динамике с 2020 года по 2024 год количество выпускников МПФ

в ординатуре кафедры планомерно увеличивается с 8 человек до 14 человек. Основу составляют выпускники МПФ Университета, хотя поступают также выпускники МПФ других вузов страны в среднем от 3 до 5 человек.

Данная тенденция наблюдается и в других вузах. Например, в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, несмотря на большое количество выпускников ЛФ в ординатуре по КЛД, тенденция увеличения выпускников МПФ аналогична, как в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

В преподавании дисциплины «клиническая лабораторная диагностика» имеются проблемы, так как они обусловлены с одной стороны тем, что для специалистов профилактической медицины КЛД является конкурирующей дисциплиной в связи с повышенной заинтересованностью студентов и оттягивающей в ординатуру по КЛД лучших студентов МПФ, тогда как на лечебном факультете отношение к специальности больше «снисходительное», так как клиницисты считают, что и так знают как интерпретировать результаты лабораторных анализов.

На наш взгляд, дисциплина «клиническая лабораторная диагностика» занимает особое положение среди дисциплин: из гигиенических дисциплин для врача КЛД важно знать санитарно-эпидемиологический режим, принципы дезинфекции, строительные нормы и правила для проектирования лабораторий, санитарные правила и нормы, гигиенические нормативы, из клинических дисциплин — патогенез заболеваний, клиническое мышление, лекарственный мониторинг терапии и др.

Особенностью кафедры является непрерывность преподавания предметов химико-биологической направленности, важных для работы врача лабораторной медицины. На кафедре в рамках профориентационной работы организовано посещение центральной клинико-диагностической лаборатории школьниками, в рамках учебных часов у студентов медико-профилактического профиля больше занятий по химии, по КЛД, но меньше по биохимии по сравнению со студентами ЛФ. На последипломном образовании студенты МПФ могут выбрать ординатуру или аспирантуру по КЛД.

Материально-техническая база кафедры КЛД, БиОХ им. В.В. Соколовского соответствует учебным программам и

позволяет студентам МПФ заниматься в учебных лабораториях, выполнять научно-исследовательские работы (НИР), посещать мастер-классы. Студенты МПФ приобретают практические навыки по работе с автоматическими и механическими дозаторами, химической посудой, простейшим лабораторным оборудованием уже на 1-м и 2-м курсах в рамках освоения дисциплин «общая химия» и «биохимия».

Преподаватели химии активно работают со студентами 1-го курса, проводят специальные мастер-классы [4], готовят студентов к участию к ежегодной региональной конференции по химии, в которой студенты Университета, традиционно, занимают призовые места.

Для проведения лабораторных работ по биохимии созданы учебные лаборатории, оснащенные колориметрами, лабораторной посудой и дозаторами, а также для проведения семинаров имеются учебные комнаты с современным медийным оборудованием и просмотра учебных видеофильмов, для демонстрации используются модели, изготовленные на 3D-принтере [5].

Кафедра КЛД, БиОХ им. В.В. Соколовского постоянно организует посещение клинико-диагностических лабораторий для ознакомления с организацией работы лаборатории, современными лабораторными технологиями.

Задача кафедры КЛД, БиОХ им. В.В. Соколовского готовить кадровый резерв. Для этого студенты МПФ, имеющие способности и желание заниматься научными исследованиями, и которые уже определились с выбором последипломной специальности по КЛД, кафедра предоставляет возможности ознакомиться с современными лабораторными методами и оборудованием, проводить лабораторные работы, дополнительно осваивать различные клинические разделы, необходимые для специалистов лабораторной медицины.

На кафедре КЛД, БиОХ им. В.В. Соколовского работает студенческий научный кружок (СНК) под руководством заведующей кафедрой Гайковой Л.Б. и кураторов доцентов Т.Т. Асатрян и С.А. Карпич. Студенты СНК, а также аспиранты кафедры проводят научные работы в области нейрофармакологии на клеточных культурах в центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ), где оборудована специальная комната для культуральных

исследований ламинарным боксом, инвертированным флуоресцентным микроскопом и т.д.

Преподаватели кафедры готовят студентов СНК к выступлениям на ежегодной студенческой научной конференции «Мечниковские чтения», написанию научных работ, проводят мастер-классы «Современные лабораторные технологии» с посещением центральной клинико-диагностической лаборатории (ЦКДЛ). Вовлечение студентов в интеллектуальные игры, организованные преподавателями кафедры, позволяют студентам самостоятельно осваивать сложные биохимические и гематологические темы.

Кафедра КЛД, БиОХ им. В.В. Соколовского ежегодно организует международную конференцию «Современные достижения химико-биологических наук в клинической и профилактической медицине». Перед студентами на конференции с докладами выступают ведущие специалисты по клинической лабораторной диагностике профессор Т.В. Вавилова, профессор А.В. Козлов, профессор Дорофеев В.В. и другие научно-педагогические кадры, показывая возможности лабораторной медицины.

Для получения углубленных знаний по гематологии на кафедре создан и работает морфологический кружок «Лабораторная гематология», организованный М.Н. Зениной и Т.Т. Асатрян. В «Русский Moodle» выложен курс «Лабораторная гематология» для самостоятельного изучения морфологии клеток периферической крови. Курс содержит 12 видео лекций, 14 презентаций с микрофотографиями полей зрения периферической крови с подробным их описанием, библиотеку, более 1000 микрофотографий отдельных лейкоцитов. Студенты обсуждают ошибки, получают быструю обратную связь в чатах [6].

Университет регулярно проводит фестиваль СНК разных кафедр и в 2024 году СНК кафедры КЛД, БиОХ им. В.В. Соколовского подготовил и провел мастер-класс по современным системам взятия биоматериала и занял 1-е место среди кафедр медико-биологического профиля.

Перспективным направлением кафедры является участие преподавателей в акселерационной программе, направленной на реализацию студентами стартап-проектов и на выполнение работ по созданию новых товаров, изделий, технологий или услуг

с использованием результатов научно-технических исследований, имеющих потенциал коммерциализации и находящихся на самой ранней стадии проектирования. Уже 3 года проводится данная программа в рамках Федерального проекта «Платформа университетского технологического предпринимательства» и было создано несколько проектов по созданию ЛИС, преаналитике, электронной информационной базы «ЛабЭксперт». Результатом работы явился полученный студентом ЛФ А.А. Бартош-Зеленым грант «Студенческий стартап» от Фонда содействия инновациям в размере 1 млн рублей на реализацию проекта «Лабораторная информационная система ЛИСа» под руководством доцента Т.Т. Асатрян (<https://lisalims.ru/>).

Созданный цифровой учебный класс Magus, оснащенный 24-я комплектами оборудования, включающих микроскоп, цифровую камеру и жидкокристаллический экран для проведения занятий по микроскопии, используется не только для обучения ординаторов, но и для студентов, планирующих поступать в ординатуру по КЛД. Данное оборудование позволяет выводить изображение на экран, обеспечивает передачу данных в реальном времени, позволяет сохранить и редактировать изображения, создать библиотеку. Особенностью данного класса является то, что преподаватель может контролировать правильность распознавания клеток.

Перспективным является создание интерактивного атласа по гематологии. Электронный атлас клеток крови и костного мозга включает информацию о морфологии клеток в норме и при патологии и будет незаменимым помощником в образовательном процессе и в повседневной практике врача КЛД.

Важным для популяризации специальности «клиническая лабораторная диагностика» среди студентов является привлечение их в конкурсы, например, для ординаторов КЛД — «Лучший в профессии», а также создание видеофильмов о работе клинико-диагностических лабораторий, о специальности, об интересных людях в этой профессии, привлекать студентов к клиническим разборам, брать интервью у известных ученых, подготовить цикл научно-популярных статей о КЛД.

Несмотря на то, что говорят «молодежь сейчас очень меркантильная», наш опрос студентов III курса МПФ показал,

что в приоритете у них все-таки интерес к специальности, а на втором — заработка плата. И поэтому задачей преподавателей кафедр клинической лабораторной диагностики ВУЗов России является заинтересовать студентов и повысить у них интерес к специальности [7], чтобы в лабораторию медицину пришли мотивированные, высококвалифицированные молодые специалисты!

#### **Список литературы**

1. Шапиро К.И., Новоженова Н.Г., Иванов А.М. Состояние и проблемы кадрового обеспечения лабораторий медицинских организаций Санкт-Петербурга. Лабораторная служба. 2022. Т. 11. № 1. С. 22–27.
2. Билалов Ф.С. Научное обоснование модернизации диагностической помощи населению и формирования трехуровневой системы ее организации на региональном уровне: Дис. ... д-ра мед. наук. Уфа. 2018. Bilalov FS. Nauchnoe obosnovanie modernizacii diagnosticheskoi pomoshchi naseleniyu i formirovaniya trekhurovnevoj sistemy ee organizacii na regional'nom urovne: Dis. ... d-ra med. nauk. Ufa. 2018. (In Russ.).
3. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. № 145н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области клинической лабораторной диагностики». Дата сохранения: [Электронный ресурс] 10 декабря 2019 г. Prikaz Ministerstva truda i social'noj zashchity RF ot 14 marta 2018 g. №145n «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Specialist v oblasti klinicheskoy laboratornoj diagnostiki»». Data soxraneniya: [E'lektronnyj resurs] 10 dekabrya 2019 g. (In Russ.). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71813892/>
4. Иванова И.С., Попов А.С., Гайковая Л.Б. Мастер-класс «химические методы окраски биоматериалов». Химия в школе. 2023. № 7. С. 55–61.
5. Власова Ю.А., Гайковая Л.Б., Попов А.С., Степанова Н.П., Соколова Е.А. Учебный видеофильм как способ интерактивного подхода в изучении биологической химии Современный ученый. 2020. № 1. С. 37–40.
6. Асатрян Т.Т. Применение электронной информационно-образовательной платформы «Русский Moodle» в обучении ординаторов по специальности «клиническая лабораторная диагностика» навыкам подсчета лейкоцитарной формулы / Т.Т. Асатрян, М. Н. Зенина, Л. Б. Гайковая // Материалы научно-практических конференций в рамках 10-го российского конгресса лабораторной медицины 2024 г : Сборник тезисов, Москва, 02–04 октября 2024 года. — Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательско-полиграфическое объединение «У Никитских ворот». 2024. С. 163. EDN IBJETM.
7. Вавилова Т.В., Сироткина О.В. Подготовка специалистов для обеспечения лабораторной поддержки в области персонализированной медицины в центре Алмазова // Российский журнал персонализированной медицины. 2023. Т. 3. № 4. С. 6–12.

**УДК: 616.155.18**

**Асатрян Т.Т.<sup>1</sup>, Борзых С.А.<sup>1</sup>, Гайковая Л. Б.<sup>1</sup>,**

**Зенина М.Н.<sup>1</sup>, Степанян А.Ю.<sup>2</sup>, Адамян А.С.<sup>3</sup>**

**<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова**

**Санкт-Петербург**

**<sup>2</sup>Институт физиологии им. Л.А. Орбели Национальной  
академии наук Республики Армения**

**Республика Армения, Ереван**

**<sup>3</sup>Фонд «Медицинская академия Эребуни»**

**Республика Армения, Ереван**

**tatevik.asatryan@szgmu.ru**

## **УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ**

**АНЕМИИ МИНКОВСКОГО-ШОФФАРА**

**С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭОЗИН-5-МАЛЕИМИДА**

*На сегодняшний день наиболее информативным для диагностики анемии Минковского-Шоффара тестом является тест на связывание красителя эозин-5-малеимида (EMA-тест). Его выполнение является многоэтапной и трудоемкой задачей. В связи с этим нами предложен усовершенствованный протокол выполнения ЭМА-теста. Установлено, что предложенная модификация сохраняет аналитические характеристики метода.*

**Ключевые слова:** наследственный сфероцитоз, эозин-5-малеимид, гемолиз, анемия, микросферацитоз

**Asatryan T.T.<sup>1</sup>, Borzykh S.A.<sup>1</sup>, Gaikovaya L.B.<sup>1</sup>,**

**Zenina M.N.<sup>1</sup>, Stepanyan H.Yu.<sup>2</sup>, Adamyan A.S.<sup>3</sup>**

**<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after**

**I.I. Mechnikov, Russia, St. Petersburg;**

**<sup>2</sup>Orbeli Institute of Physiology, National Academy of Sciences of  
the Republic of Armenia**

**Republic of Armenia, Yerevan**

**<sup>3</sup>Erebuni Medical Academy Foundation**

**Republic of Armenia, Yerevan**

## **AN IMPROVED METHOD FOR DIAGNOSING MINKOWSKI-SCHOFFLER ANEMIA USING EOSIN-5- MALEIMIDE**

*Today, the most informative test for diagnosing Minkowski-Schoffler anemia is the eosin-5-maleimide binding test (EMA test).*

*However, performing this test is a multi-step and time-consuming process. Therefore, we have proposed an improved protocol for performing the EMA test. Our research has shown that this modification maintains the analytical characteristics of the method.*

**Keywords:** hereditary spherocytosis, eosin-5-maleimide, hemolysis, anemia, microspherocytosis

**Введение.** Анемия Минковского–Шоффара (наследственный сфероцитоз, НС) — наследственное гемолитическое заболевание, в основном наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинические проявления у пациентов с НС весьма гетерогенны, что существенно усложняет процесс своевременной диагностики. Также остается нерешенным вопрос скрининга латентных, атипичных и сочетанных с другими патологиями форм НС [1].

На сегодняшний день предложен ряд лабораторных исследований, используемых при постановке диагноза [2]. В их перечень включены такие лабораторные исследования, как общий анализ крови с подсчетом основных и расчетных эритроцитарных параметров, электрофорез мембранных белков эритроцитов в полиакриламидном геле (ПААГ) по Лэммли, определение минимальной и максимальной осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ), глицериновый тест на определение скорости лизиса эритроцитов (ГТ), тест на связывание красителя эозин-5 малеимида (ЭМА-тест) [2].

Наиболее информативным является ЭМА-тест. Метод основан на селективном связывании флуоресцентного красителя эозин-5-малеимида с мембранными белками эритроцитов. Результатом исследования является фиксирование значения средней интенсивности флюоресценции (СИФ) методом проточной цитометрии [3].

Выполнение стандартного протокола ЭМА-теста является трудоемкой задачей, включающей в себя многократную отмывку и покраску эритроцитов, несколько инкубаций реакционной смеси. Проведение такого количества манипуляций может привести к механическому разрушению эритроцитов, что дает ложные результаты анализа. В связи с этим мы решили усовершенствовать протокол проведения ЭМА-теста, что позволит сохранить большее количество эритроцитов в целостности.

**Цель исследования.** Разработка усовершенствованного протокола ЭМА-теста для диагностики анемии Минковского-Шоффара.

**Материалы и методы.** В исследование вошли две группы пациентов: основную группу составили пациенты с установленным диагнозом НС (НС, n=18) и гематологически здоровые доноры (ЗД, n=48). Материалом исследования явилась венозная кровь, которую забирали натощак в вакуумные пробирки, содержащие антикоагулянт К3-ЭДТА (Vacutte, Greiner Bio-One, Австрия). Всем пациентам дважды проводился ЭМА-тест одновременно: классический протокол и усовершенствованный. В обоих случаях раствор красителя эозин-5-малеимида (N-(5-Флуоресценил) малеимид, 25 мг, «Сигма», США) готовился перед исследованием, исходя из расчета 1 мг красителя на 1 мл фосфатно-солевого буфера (PBS, pH=6.85±0.05).

*Классический протокол выполнения ЭМА-теста.* 100 мкл цельной крови трижды отмывали в 1,5 мл физиологического раствора. Далее окрашивали отмытые эритроциты путем добавления 25 мкл красителя к 10 мкл отмытых эритроцитов и инкубировали в течение 1 часа в темноте при комнатной температуре. После инкубации проводили двукратную отмывку эритроцитов от не связавшегося красителя, добавляли 600 мкл PBS (pH=7.0) и инкубировали 15 минут в темноте для стабилизации. Далее с использованием проточного цитометра FC500 (Beckman Coulter, США с программным обеспечением CXPanalysis) определяли интенсивность флюоресценции. Поскольку для ЭМА-теста контрольные и калибровочные материалы не предусмотрены, на каждой аналитической серии проводили исследование 3-х доноров. Результатом анализа являлось значение средней интенсивности флюоресценции, выраженной в процентах (СИФ%), рассчитанной по формуле:

$$\text{СИФ\%} = \frac{\text{СИФпациента}}{\sum \text{СИФдоноров}} \times 100\%$$

*Усовершенствованный протокол выполнения ЭМА-теста.* Усовершенствованный протокол выполнения ЭМА-теста предусматривает упрощенную процедуру пробоподготовки

с целью сохранения целостности клеточной мембранны. 10 мкл цельной крови (без предварительной отмычки) инкубировали с 25 мкл рабочего раствора красителя в течение 1 часа в темноте при комнатной температуре. Последующая отмычка от несвязавшегося красителя проводилась двукратно в 1,5 мл физиологического раствора. После отмычки к окрашенным эритроцитам добавляли 600 мкл PBS (рН=7.0) и инкубировали 15 минут в темноте для стабилизации сигнала. Анализ выполняли аналогично классическому протоколу с использованием проточного цитометра FC500 (Beckman Coulter, США с программным обеспечением CXPanalysis), рассчитывали среднюю интенсивность флюоресценции по формуле, описанной выше.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SigmaPlot 11,0. Применили параметрический t-критерий Стьюдента. Для определения чувствительности и специфичности применяли ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при  $p<0,05$ .

**Результаты исследования.** Статистический анализ проводили между исследуемыми группами пациентов с установленным диагнозом НС (НС) и здоровыми донорами (ЗД) (табл. 1), а также между результатами классического и усовершенствованного методами ЭМА-теста (табл. 2). Статистически значимых различий между двумя проводимыми методами не выявлено (табл. 2).

**Таблица 1.** Статистическое сравнение результатов между классическим ЭМА-тестом и усовершенствованным ЭМА-тестом. Представлены средние значения (M), стандартные отклонения (SD)

Исследуемая группа	n	M	SD	Значение p
ЭМА-классический (%)	66	89	24,0	$p>1$
ЭМА-усовершенствованный (%)	66	82	22,5	

**Таблица 2.** Полученные результаты средней интенсивности флуоресценции в исследуемых группах. Представлены средние значения (M), стандартные отклонения (SD)

	ЭМА-классический (%)	ЭМА-усовершенствованный (%)	Значение р
НС (n=18)	M 79 SD 3	M 76 SD 24	p<0,05
ЗД (n=48)	M 97 SD 3	M 89 SD 22	p<0,05

Аналитические характеристики классического и усовершенствованного методов ЭМА-теста представлены в таблице 3.

На основании проведенного исследования получен патент Российской Федерации № 2842385 С1 МПК G01N 33/52, A61B 5/00. Способ верификации наследственного сфероцитоза [4].

**Заключение.** Усовершенствованный метод позволяет сократить время пробоподготовки, при этом сохранив аналитические характеристики метода, и может быть рекомендован для внедрения в практику клинико-диагностических лабораторий с целью верификации НС.

**Таблица 3.** Аналитические характеристики классического и усовершенствованного ЭМА-тестов по результатам ROC-анализа. В таблице представлены значения площади под кривой (AUC), пороговые значения (Cut-Off), чувствительность, специфичность, коэффициенты правдоподобия (LR+, LR-), значение р

	AUC	Cut-Off, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	LR+	LR-	Значение р
ЭМА-классический	0,932	84,5	87,5	81,25	4,67	0,15	<0,05
ЭМА-усовершенствованный	0,954	79,5	66,7	89,7	6,45	0,37	<0,05

#### Список литературы

1. Асатрян Т.Т. Оптимизация лабораторной диагностики наследственного сфероцитоза: специальность 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Асатрян Татевик Тиграновна, 2022. 125 с.
2. Wu Y, Liao L, Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. J Clin Lab Anal. 2021 Dec;35(12):e24034. doi: 10.1002/jcla.24034. Epub 2021 Oct 24. PMID: 34689357; PMCID: PMC8649336.
3. Кузьминова Ж.А., Плясунова С.А., Жогов В.В., Сметанина Н.С. Цитометрический метод связывания эозин-5-малеимида в диагностике наследственного сфероцитоза // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. № 3. С. 172–176.
4. Патент № 2842385 С1 Российской Федерации, МПК G01N 33/52, A61B 5/00. Способ верификации наследственного сфероцитоза: заявл. 13.09.2024: опубл. 25.06.2025 / Т.Т. Асатрян, С.А. Борзых, Л.Б. Гайковая и др. Заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**УДК 616-079.3**

**Бахтиенко С.Д., Саломатина С.С., Скряга С.А.,**

**Усатенко А.И., Шишова Е.С., Бородин Д.Д.**

**Волгоградский государственный медицинский университет**

**Волгоград**

**Stbacha@mail.ru**

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАТФОРМ БУДУЩЕГО В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ**

Статья представляет сравнительный анализ семи инновационных технологий лабораторной диагностики: прогностическое генетическое тестирование, CRISPR/Cas9, ДНК-микрочипы, AlphaFold, ИИ для биомаркеров, NGS и масс-спектрометрия. Рассматриваются их принципы действия, применения в медицине и потенциал для перехода к персонализированной терапии и профилактике.

**Ключевые слова:** лабораторная диагностика, генетическое тестирование, CRISPR, ДНК-микрочипы, искусственный интеллект, NGS, масс-спектрометрия

*Bakhtienko S.D., Salomatina S.S., Skryaga S.A., Usatenko A.I.,  
Shishova E.S., Borodin D.D.  
Volgograd State Medical University  
Volgograd*

## **COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF FUTURE PLATFORMS IN LABORATORY DIAGNOSTICS**

*The article presents a comparative analysis of seven innovative laboratory diagnostic technologies: prognostic genetic testing, CRISPR/Cas9, DNA microarrays, AlphaFold, AI for biomarkers, NGS, and mass spectrometry. Their principles of operation, medical applications, and potential for personalized therapy and prevention are discussed.*

**Keywords:** laboratory diagnostics, genetic testing, CRISPR, DNA microarrays, artificial intelligence, NGS, mass spectrometry

**Введение.** Современная клиническая лабораторная диагностика переживает беспрецедентную трансформацию, вызванную развитием новых технологий. На смену традиционным биохимическим и иммунологическим методам приходят высокотехнологичные решения, которые кардинально

меняют парадигму медицинского подхода — от реактивной диагностики уже развившихся заболеваний к проактивному прогнозированию, профилактике и персонализированной терапии. Цель настоящей работы — систематизировать преимущества и ограничения семи технологий, формирующих «лабораторию будущего».

**Прогностическое генетическое тестирование.** Это исследования ДНК, направленные на выявление генетических предрасположенностей к различным заболеваниям. Генетические или геномные тесты все чаще используются в повседневной медицинской практике. Генетический диагностический тест назначается врачом при подозрении, что признаки и симптомы пациента имеют генетическую причину, например, при подозрении на синдромы и другие известные генетические заболевания. Этот метод используется для оценки риска развития наследственных заболеваний и патологий у ребенка, а также для выявления генетических предрасположенностей у лиц, не имеющих явных симптомов болезни. Он может быть предложен лицам без каких-либо проявлений болезни для оценки вероятности возникновения определенного заболевания в перспективе. Благодаря прогрессу в технологиях, анализ генома стал быстрее и дешевле [1].

Цель — предсказать риск развития болезни в будущем, заблаговременно принять меры профилактики или, в некоторых случаях, изменить ход развития болезни или даже предотвратить её возникновение. Есть различные виды: анализ отдельных генов, расширенные панели генов, клинический экзом, полный экзом.

Преимущества: ранняя профилактика, персонализация терапии.

Ограничения: этические вопросы конфиденциальности, высокая стоимость.

**Технология CRISPR/Cas9.** Это технология редактирования генов, в которой используются два основных компонента: направляющая РНК, которая соответствует нужному генумишени, и Cas9 (белок 9, ассоциированный с CRISPR) — эндонуклеаза, которая вызывает разрыв двухцепочечной ДНК, что позволяет вносить изменения в геном. Принцип работы: система направляется к определённому месту в геноме с помощью короткой РНК, которая комплементарна целевой

последовательности ДНК. Эта специфичность позволяет точно определять место вмешательства. Разрезание ДНК: как только руководящая РНК приводит фермент Cas9 к целевой последовательности, Cas9 разрезает две цепи ДНК в этом месте. Это разрезание вызывает природный механизм reparации ДНК клетки [2]. Редактирование генов: в процессе reparации ДНК исследователи могут внести изменения в геном, такие как добавление, удаление или изменение определённых генетических последовательностей. CRISPR/Cas9 широко используется для создания моделей рака, подтверждения того, что важные гены являются мишениями для лекарственных препаратов, изучения механизмов лекарственной устойчивости, исследований некодирующих областей генов и разработки биомаркеров. С помощью редактирования генов CRISPR можно создавать более эффективные химерные антигенные рецепторы (CAR)-Т-клетки, которые отличаются долговечностью, экономичностью и большей доступностью [3].

Преимущества — высокая точность и потенциал для лечения генетических заболеваний.

Ограничения — риск офф-таргет эффектов и этические аспекты.

**ДНК-микрочип.** Технология, используемая в молекулярной биологии и медицине. ДНК-микрочип представляет собой множество небольших одноцепочных молекул — ДНК-зондов, которые ковалентно пришиты к твёрдому основанию. Каждый такой зонд имеет строго определённую последовательность нуклеотидов и место на микрочипе. Однаковые зонды располагаются вместе, образуя сайт микрочипа. Между сайтом и последовательностью ДНК зонда есть взаимно-однозначное соответствие. ДНК-микрочипы используются для определения ДНК или РНК (обычно после обратной транскрипции), которые могут быть как белок-кодирующими, так и не кодировать белки. Измерение генной экспрессии посредством кДНК называется профилем экспрессии, или экспрессионным анализом [4]. На современных микрочипах можно полностью расположить целый геном, каждый известный ген которого будет являться зондом. Биочипы могут служить удобным инструментом при анализе различных генетических изменений, включая генетический полиморфизм, точечные мутации и некоторые хромосомные перестройки. Так, продемонстрирована эффективность

практического применения биочипов тест-системы ПФ-биочип для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации, участвующих в метаболизме ксенобиотиков (лекарственные препараты, канцерогены, продукты питания и т.д.), в гене NAT2 и генах ренин-ангиотензиновой системы, участвующих в регуляции кровяного давления. Эта диагностическая тест-система зарегистрирована в Росздравнадзоре (28 декабря 2006 г.) и разрешена к применению в клинической диагностике. ПФ-биочип используется для определения индивидуальной чувствительности к некоторым лекарственным препаратам, в том числе тиопуринам, а также риска развития некоторых многофакторных заболеваний и составления генетического паспорта. Были проведены масштабные исследования по изучению геномов пациентов с различными заболеваниями: атеросклероз, ожирение, диабет, рак легких и простаты, сердечно-сосудистые заболевания, астма, хронические заболевания легких, болезнь Альцгеймера и многие другие. Разработана микрочиповая нанотехнология ClearRead (Nanosphere) с применением наночастиц золота для исследования одноклеточных полиморфизмов, которая может использоваться для анализа ДНК человека, полученной из образцов размером с каплю крови. Технология от Nanosphere позволяет быстро, просто и точно генотипировать любые последовательности ДНК на наличие одноклеточных полиморфизмов для выявления генетических заболеваний, предрасположенности к мультифакторным болезням, а также для прогнозирования метаболического ответа на фармакологические препараты [5]. Наибольшие успехи в применении биочипов для классификации и прогноза течения заболеваний достигнуты в области онкологии, а именно, идентификации мутаций, вызывающих онкологические заболевания [5].

Преимущества — быстрая обработка больших объемов данных и низкая стоимость.

Ограничения — ограниченная точность для редких мутаций и необходимость в дополнительной верификации.

**AlphaFold.** Глубоко обученная искусственная нейронная сеть, разработанная DeepMind (дочерней компанией Alphabet/Google), для предсказания третичной структуры белка на основе его аминокислотной последовательности. Этот биоинформационный инструмент нашел применение

в разработке новых лекарств для лечения онкологических, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний в 2025 году [7].

Преимущества — ускорение дизайна лекарств и снижение времени разработки.

Ограничения — зависимость от качества входных данных и необходимость экспериментальной валидации.

**Идентификация биомаркеров с помощью ИИ.** Cellular Senescence Network (SenNet) — это сверточная нейронная сеть (Convolutional Neural Network, CNN), специально обученная для идентификации стареющих клеток на основе изменений в морфологии их ядер [8]. Алгоритмы машинного обучения, методы глубокого обучения и аналитика больших данных способствовали открытию новых биомаркеров старения, имеющих решающее значение для диагностики заболеваний, прогнозирования результатов лечения возрастных мультиморбидных состояний [6, 8]. Например, несколько недавних исследований показали, что машинное обучение или глубокие нейронные сети могут помочь в поиске сенолитических соединений в доклинических моделях [8]. Искусственный интеллект в разработке лекарств и науке о долголетии. С помощью графовых нейронных сетей (GNNs) и метода переноса обучения (Transfer Learning) были выявлены фармацевтические препараты, воздействующие на некоторые признаки старения, которые можно использовать для лечения [8].

Преимущества — обработка больших данных и выявление скрытых паттернов. Ограничения — риск переобучения и необходимость в больших датасетах.

**Секвенирование нового поколения (NGS).** Это высокоскоростная технология определения последовательности ДНК/РНК, позволяющая массово и параллельно «прочитывать» миллионы коротких фрагментов генома. Медицина: диагностика генетических и онкологических заболеваний, персонализированная терапия, поиск мутаций [1, 9]. Наука: изучение геномов, экспрессии генов, метагеномика (анализ микробных сообществ).

Преимущества — высокая пропускная способность и снижение стоимости. Ограничения — сложность анализа данных и ошибки в коротких чтениях.

**Масс-спектрометрия (МС).** Это метод определения массы молекул, их структуры и количества путем преобразования вещества в ионы и анализа их отношения массы к заряду. Позволяет производить анализ белков (протеомика), метаболитов (метаболомика), диагностику заболеваний, а также применяется для контроля качества лекарств, изучение их метаболизма при проведении фармакологических исследований.

Преимущества — высокая чувствительность и универсальность.

Ограничения — высокая стоимость оборудования и необходимость в квалифицированных специалистах.

**Заключение.** Современные технологии лабораторной диагностики — такие как прогностическое генетическое тестирование, CRISPR/Cas9, ДНК-микрочипы, AlphaFold, искусственный интеллект для идентификации биомаркеров, NGS и масс-спектрометрия — формируют принципиально новую парадигму в медицине. Они знаменуют переход от реактивного подхода, направленного на лечение уже развившихся заболеваний, к проактивной, персонализированной и предиктивной медицине, где диагностика станет не просто этапом, а постоянным процессом, интегрированным в систему здравоохранения. В конечном итоге, именно эти инновации позволяют перейти от обезличенной медицины к терапии, адаптированной под уникальный генетический и молекулярный профиль каждого пациента, что является главной целью современной науки и практики.

#### Список литературы

1. Puthenpurayil, J. Genomic medicine and personalized treatment: a narrative review / J. Puthenpurayil // BMC Genomics. 2025. DOI: 10.1186/s12864-025-10438-2.
2. Farasati Far, B. CRISPR Technology in Disease Management: An Updated Review of Clinical Translation and Therapeutic Potential / B.Farasati Far, A. N. Asadi, A. Jafari-Gharish, S. R. Bafandeh // Cell Proliferation. 2025. e70099. DOI 10.1111/cpr.70099.
3. Pichardo, F. Incorporating AI, *in silico*, and CRISPR technologies to uncover the potential of repurposed drugs in cancer therapy / F. Pichardo, H. B. Salameh // RSC Advances. 2025. Advance Article. DOI 10.1039/d5pm00158g.
4. A Review on Microarray technology in molecular diagnostics // ResearchGate. 2025. URL: [https://www.researchgate.net/publication/362358664\\_A\\_Review\\_on\\_Microarray\\_technology\\_in\\_molecular\\_diagnostics](https://www.researchgate.net/publication/362358664_A_Review_on_Microarray_technology_in_molecular_diagnostics) (дата обращения: 16.09.2025).

5. Advances in AI-assisted biochip technology for biomedicine / J. M. S. W. Lim [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2024. DOI 10.1016/j.biopha.2024.116881.
6. Artificial intelligence in cancer pathology: Applications, challenges, and future directions / P. Raj [et al.] // PMC. 2025. DOI: 10.1016/j.jcpo.2025.100123.
7. Isomorphic Labs prepares to launch trials for AI-designed drugs // Clinical Trials Arena. 2025. Jul 7. URL: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/isomorphic-labs-prepares-trials-ai-designed-drugs/> (дата обращения: 15.09.2025).

8. Wong, F. Discovering small-molecule senolytics with deep neural networks / F. Wong, A. A. K. Al-Huseini, J. K. Song // Nat Aging. 2023. Т. 3. С. 734–50. DOI 10.1038/s43587-023-00415-z. PMID:37142829.

9. Михина Я.А. Роль супероксиддисмутазы в устойчивости бактерий к ультрафиолетовому облучению / Я. А. Михина, Д. Д. Бородин // Студенческий вестник. 2025. № 20-10(353). С. 15–19. EDN MBFGEK.

## УДК 616.15

**Зенина М.Н.<sup>1,2</sup>, Асатрян Т.Т.<sup>1</sup>,  
Карпич С.А.<sup>1</sup>, Качанова Е.В.<sup>1</sup>, Гайковая Л.Б.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова

<sup>2</sup>РосНИИГТ ФМБА России  
Санкт-Петербург  
Mari\_ng@bk.ru

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ: ИНТЕГРАЦИЯ ЦИФРОВОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ

В статье рассматривается интеграция цифровой морфологии с данными общего анализа крови (OAK). Оптимизация рабочего процесса за счет внедрения цифровой морфологии привела к повышению экспрессной оценки образцов и снижение рутинного исследования мазков.

**Ключевые слова:** цифровая микроскопия, гематология, морфология

**Zenina M.N.<sup>1,2</sup>, Asatryan T.T.<sup>1</sup>, Karpich S.A.<sup>1</sup>,  
Kachanova E.V.<sup>1</sup>, Gaikovaya L.B.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

<sup>2</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology  
of the Federal Medical and Biological Agency

## **COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS: INTEGRATION OF DIGITAL MORPHOLOGY AND COMPLETE BLOOD COUNT**

*The article explores the integration of digital morphology with complete blood count (CBC) data. Workflow optimization through the implementation of digital morphology has led to improved expert review of samples and a reduction in routine smear examination.*

**Keywords:** *digital microscopy, hematology, morphology*

В современной медицинской практике в диагностике гематологических заболеваний ключевую роль играет своевременное выявление и точный морфологический анализ [1]. Традиционный метод микроскопического исследования мазков крови, несмотря на свою информативность, является трудоемким, субъективным и подверженным влиянию человеческого фактора. Внедрение автоматизированных гематологических анализаторов значительно повысило производительность и точность общего анализа крови (ОАК), однако ручная верификация результатов по-прежнему необходима для выявления патологических клеток крови [2].

В последние годы цифровой морфологический анализ зарекомендовал себя как мощный инструмент, способный интегрировать автоматизированный анализ с экспертной оценкой, обеспечивая комплексный и объективный подход к диагностике гематологических заболеваний [3]. Цифровая морфология не только повышает эффективность рутинных исследований, но и открывает новые возможности для углубленного изучения морфологических особенностей клеток крови [4].

Для комплексного анализа использовались препараты крови пациентов гематологического профиля и контрольные пробы с нормальными гематологическими показателями. Получение образцов производилось с помощью вакуумных систем для забора венозной крови. Исследование проводилось с использованием системы клеточного анализа Mindray CAL 6000, предназначенного для автоматизированного анализа проб крови. Комплекс CAL 6000 включает анализатор Mindray 6200,

позволяющий выполнить полный общий анализ крови и дополнительных (RUO) параметров, дифференцировкой лейкоцитов и отображением в виде скатерограмм, станцию подготовки и окраски мазков SC-120, а также цифровой микроскоп с программным обеспечением для морфологической оценки клеток крови, формированием цифровых изображений и преклассификацией клеток.

Комплексная диагностика гематологических пациентов осуществлялась в два этапа. На первом этапе проводился общий анализ крови на проточном гематологическом анализаторе Mindray BC-6200. Анализатор автоматически определял основные гематологические параметры (измеряемые и расчетные эритроцитарные параметры, дифференцировку лейкоцитов, подсчет тромбоцитов импедансным и оптическим методом, подсчет эритробластов, ретикулоцитарные показатели и дополнительные RUO параметры). Результаты ОАК анализировались на предмет отклонений от нормальных значений (в том числе анализ скатерограмм и ретикулоцитарных показателей), и, в случае обнаружения патологических изменений образец автоматически переводился на второй этап — цифровую морфологическую оценку.

На втором этапе использовалась цифровая система распознавания клеток крови, интегрированная с гематологическим анализатором. Система автоматически создавала цифровые изображения клеток крови, представленных в мазке, и выполняла их преклассификацию на основе алгоритмов машинного обучения. Система идентифицировала различные типы клеток, включая зрелые и незрелые формы эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, а также выявляла патологические клетки и морфологические аномалии. Полученные изображения и результаты преклассификации предоставлялись врачу-лаборанту для экспертной оценки и верификации в программе Labexpert. Врач имел возможность просматривать изображения клеток, увеличивать их масштаб, подтверждать или корректировать результаты преклассификации. При первичной диагностике онкогематологических заболеваний (острых лейкозов и лимфопролиферативных неоплазий) врачом клинико-диагностической диагностики проводился подсчет формулы крови окрашенных препаратов с использованием микроскопов

проходящего света. Такой комплексный подход, объединяющий автоматизированный анализ с экспертной оценкой, позволил значительно повысить точность и скорость морфологической диагностики гематологических заболеваний [5].

**Результаты.** Интеграция цифровой морфологической диагностики в рутинную практику гематологической лаборатории позволила значительно улучшить диагностику гематологических заболеваний. Автоматизированный анализ на анализаторе Mindray BC-6200 обеспечил высокую производительность и дополнительные параметры основных групп клеток. Цифровая морфология, в свою очередь, повысила точность выявления патологических клеток и морфологических аномалий, что критически важно для диагностики лейкозов, миелодиспластических синдромов и других гематологических неоплазий. Сократилось время, затрачиваемое врачом на микроскопическое исследование мазков, снизилась утомляемость. Анализ цифровых изображений также позволил использовать коллегиальный принцип и использование телемедицинских технологий для удаленной диагностики сложных случаев.

**Выводы и заключение.** Внедрение цифровой морфологии в гематологическую практику представляет собой важный шаг вперед в диагностике гематологических заболеваний. Комплексный подход, объединяющий автоматизированный анализ крови с цифровой морфологической оценкой, обеспечивает высокую производительность, точность и объективность диагностики [6]. Цифровая морфология позволяет выявлять патологические клетки и морфологические аномалии, что способствует своевременной диагностике и контролю лечения гематологических заболеваний. Дальнейшее развитие алгоритмов и расширение возможностей цифровых систем позволит повысить эффективность и доступность морфологической диагностики сложных случаев онкогематологической патологии.

#### **Список литературы**

- Briggs, C., Kunicka, J. E., Machin, S. J. Automated blood cell counts: state of the art // American Journal of Clinical Pathology. 2007. Vol. 130. № 1. P. 104–116.
- Briggs, C., et al. Performance evaluation of the Sysmex DI-60 automated digital cell morphology analyser // Journal of Clinical Pathology. 2012. Vol. 65. № 3. P. 236–243.

3. Godwin, J., et al. Digital morphology in hematology: a review of current practices and future directions // Journal of Clinical Pathology. 2020. Vol. 73. № 11. P. 678–684.
4. Gulati, G.L., et al. Evaluation of the CELLAVISION DM96 automated digital morphology system // American Journal of Clinical Pathology. 2009. Vol. 132. № 1. P. 116–123.
5. Ongoren, S., Serin, F. O. A New Era in Laboratory Hematology: Digital Cell Morphology // The Turkish Journal of Hematology. 2022. Vol. 33. № 3. P. 215–224.
6. Siroky, B. J., Landt, Y. Clinical utility of automated digital cell morphology // Clinica Chimica Acta. 2021. Vol. 514. P. 124-132.

**УДК 543.27**

**Матиаш Е.В., Ермаков С. С., Приходько И.В.**

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург

st085503@student.spbu.ru

## **РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ГРАДУИРОВКИ СЕНСОРОВ НА АММИАК**

*Настоящее исследование посвящено разработке сенсора для клинической диагностики патологических состояний человека посредством анализа выдыхаемого воздуха. В работе использован электрохимический газовый сенсор в виде печатного электрода, предназначенный для определения концентрации аммиака как ключевого биомаркера.*

**Ключевые слова:** аммиак, электрохимический сенсор, диагностика, *Helicobacter pylori*, воздух

*Matiash E.V., Ermakov S S., Prirod'ko I.V.*

*Saint Petersburg State University*

*Saint Petersburg*

## **DEVELOPMENT OF A CALIBRATION METHOD FOR AMMONIA SENSORS**

*This study is devoted to the development of a sensor for clinical diagnostics of human pathological conditions by analyzing exhaled air. The work uses an electrochemical gas sensor in the form of a printed electrode designed to determine the concentration of ammonia as a key biomarker. For quantitative evaluation of the signal, the sensor was calibrated using a gas mixture model.*

**Keywords:** ammonia, electrochemical sensor, diagnostics, *Helicobacter pylori*, air

Клиническая диагностика, основанная на анализе метаболитов, представляет собой динамично развивающуюся область современной медицины [1]. В ее основе лежит определение качественного и количественного состава различных биологических образцов на содержание метаболитов.

Научная суть метода заключается в корреляции патологических состояний организма человека с изменениями его метаболического профиля. Выявление и количественная оценка аномальных соединений, ассоциированных с нарушением биохимических процессов, предоставляет возможность разработки методов диагностики и разработки персонализированных терапевтических стратегий [2].

Одним из методов анализа метаболитов является исследование *выдыхаемого воздуха*. В дополнение к контролю, осуществляющему непосредственно на месте оказания медицинской помощи (*in situ*), анализ выдыхаемого воздуха обладает рядом значительных преимуществ. Он является полностью неинвазивным, экономически эффективным и простым в реализации, что делает его подходящим для массового использования в целях скрининга заболеваний.

Одним из метаболитов, позволяющих оценивать состояние здоровья человека, является *аммиак*. Практически весь аммиак выводится из организма через почки с мочой в виде мочевины, синтезируемой в печени, а также в виде солей ионов аммония, образующихся в эпителии почечных канальцев. Аммиак поступает в клетки печени и почек в составе транспортных форм, таких как глутамин, аспарагин, глутаминовая кислота и аланин. Эти соединения представляют собой нетоксичные метаболиты, возникающие в процессе детоксикации (связывания) аммиака [3]. Следовательно, повышенное содержание аммиака в выдыхаемом воздухе в концентрациях, превышающих фоновый уровень (от 1,5 до 15 ppm), является маркером патологических процессов в организме, связанных с широким спектром заболеваний, таких как гастрит, язвенная болезнь, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени и рак желудка [4].

Метод измерения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе характеризуется полной неинвазивностью, простотой применения и комфортом для пациентов, включая различные

клинические группы [5]. Важнейшее технологическое преимущество метода заключается в отсутствии этапа пробоподготовки, необходимого для большинства анализов в сыворотке крови и моче.

Электрохимические методы, основанные на применении газовых сенсоров, является одним из подходов к определению аммиака в выдыхаемом воздухе. Данные сенсоры нашли широкое применение в различных областях: от мониторинга атмосферы рабочей зоны до детектирования токсичных и взрывоопасных веществ в окружающей среде, а также в медицинской диагностике при анализе выдыхаемого воздуха. Ключевым преимуществом электрохимических сенсоров является их высокая селективность в сочетании с отсутствием перекрёстной чувствительности к парам воды, что критически важно для точного определения аммиака во влажных газовых средах [6].

В рамках настоящего исследования проведена разработка методики градуировка электрохимического печатного сенсора с использованием модельной газовой смеси, имитирующей состав выдыхаемого воздуха насыщенного парами аммиака.

Для характеристики модельной системы выдыхаемого воздуха в первую очередь был определен **коэффициент распределения аммиака** на границе раздела фаз жидкость-газ методом непрерывной газовой экстракции.

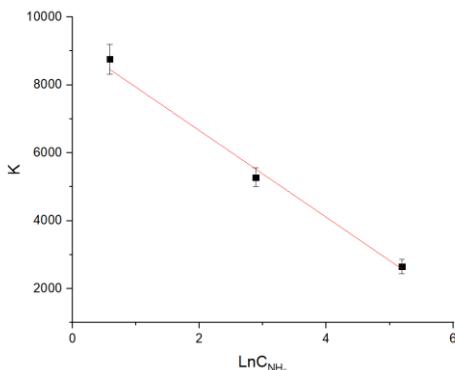
Метод основан на экспоненциальном уменьшении концентрации летучих компонентов в растворе (аммиака) за счет пропускания через раствор потока газа-носителя. Измерение значения коэффициента распределения состоит в определении изменения концентрации в растворе как функции объема пропущенного газа [7]. Система все время анализа находилась в термостате. Исследуемые растворы — 180 мг/л, 18 мг/л и 1,8 мг/л аммиака. Используя полученные данные, коэффициент распределения был рассчитывается по следующей формуле:

$$K = \frac{V_G}{V_L \times \ln \frac{S_{L0}}{S_L}}$$

где  $S_{L0}$  — площадь хроматографического пика аммиака исходной концентрации (до пропускания газа);  $S_L$  — площадь хроматографического пика аммиака после пропускания газа,

$V_L$  — объем раствора, через который пропускался газ;  $V_G$  — объем пропущенного газа через раствор.

Таким образом была установлена зависимость равновесной концентрации аммиака в газовой фазе от его концентрации в жидкой фазе.



**Рис. 1.** Зависимость коэффициента распределения аммиака от натурального логарифма его концентрации в растворе

$$y = 9200 - 1300 \cdot x$$

Уравнение регрессии

R-Square (COD)

0,992

На следующем этапе работы было проведено непосредственное *определение концентрации аммиака* в модельной системе выдыхаемого воздуха при помощи ионной хроматографии.

Было взято 25 мл исследуемого раствора и помещено в чашку Петри (ЧП). Далее рабочее пространство над раствором накрывалось пластмассовым куполом с отверстием, которое на время насыщения воздуха парами водно-аммиачного раствора под куполом закрывали пластмассовым затвором. Также под купол помещался гигрометр, показывающий относительную влажность и температуру. Время насыщения воздуха в объеме пространства под куполом парами аммиака составило около 3 часов. Отбор и анализ пробы воздуха производился следующим способом: пластмассовый затвор на куполе открывался и в отверстие немедленно помещался силиконовый шланг. Шланг был присоединен к одной стороне склянки Дрекселя (СД), заполненного 100 мл 0,1 М раствора серной кислоты. С другой

стороны, СД была присоединена к компрессору, который пропускал воздух из-под купола через раствор со скоростью 0,6 л/мин. Далее раствор серной кислоты из склянки Дрекселя анализировался при помощи ионного хроматографа.

На заключительном этапе работы было проведено непосредственное **демптирование аммиака с использованием электрохимических сенсоров**.

В работе использовались коммерческие трехэлектродные сенсоры производства «Poten» (Китай). Конструкция сенсора представляет собой подложку из полиэтилентерефталата (ПЭТ), на которой методом трафаретной печати наносились графитовые рабочий и вспомогательный электроды, а также серебряный электрод сравнения и токопроводящие контакты.



**Рис. 2.** Устройство печатного электрода

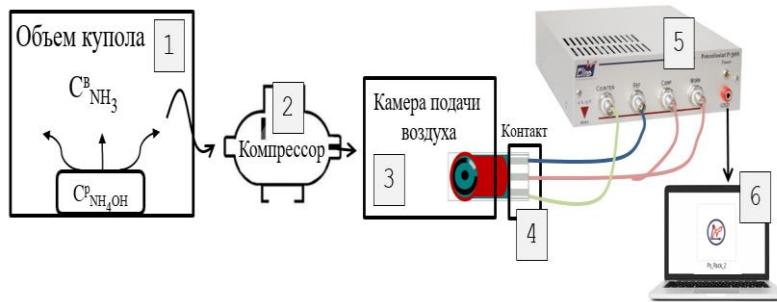
В качестве раствора модификатора был выбран раствор сульфата меди, поскольку достоверно известно, что некоторые элементы, в частности медь, образуют прочные комплексы с аммиаком. Реакция комплексообразования в данном случае протекает со смещением равновесия в сторону продукта реакции. Как уже отмечалось ранее, преимущество данных электродов заключается в селективности и отсутствии чувствительности к воде.

Модификация печатного электрода проводилась следующим образом. На область рабочего электрода наносилось 5 мкл раствора сульфата меди концентрации  $10^{-5}$  моль/л, после высыхания капли на электрод сравнения наносилось 2 мкл ЦАХ, после высыхания раствора, на всю рабочую поверхность электрода наносилось 2,5 мкл раствора «Нафиона». Далее, из

отрезанного двустороннего скотча вырезалось отверстие диаметром примерно равным области вспомогательного, рабочего электродов и электрода сравнения (рабочей области электрода). Двусторонний скотч клеился с рабочей стороны электрода таким образом, чтобы капля воды, объемом 50 мкл, необходимая для замыкания цепи и растворения аммиака необходимого для электрохимической реакции, не растекалась и не попадала на токопроводящие контакты. Затем электрод подключался к потенциостату, далее, используя программу Ps-Pack2, снимались циклические вольтамперограммы (ЦВА).

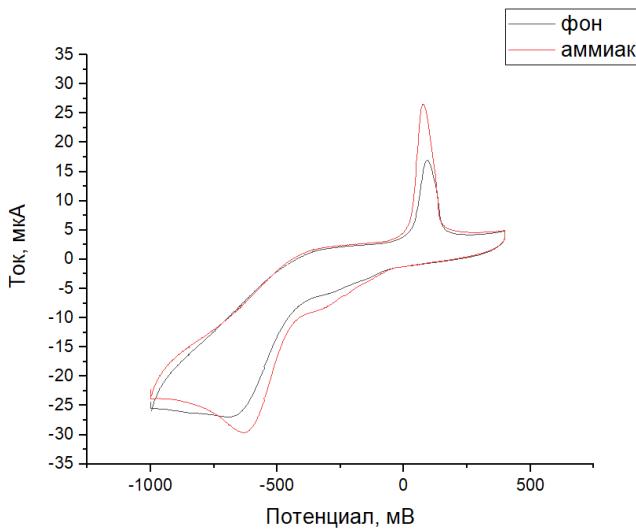
Выполнение электрохимического эксперимента проводилось согласно следующими планом:

В закрытый купол (3,7 л) помещалась ЧП с 25 мл раствора аммиака, пары аммиака равномерно распределились в воздухе внутри купола в течение 3 часов. С помощью компрессора воздух из этого купола через силиконовый шланг подавался в специальную камеру подачи воздуха, где находился электрод. Воздух продували в течение 100 секунд, после чего регистрировали электрохимический отклик, далее анализ сигнала проводился по верхнему пику ЦВА.

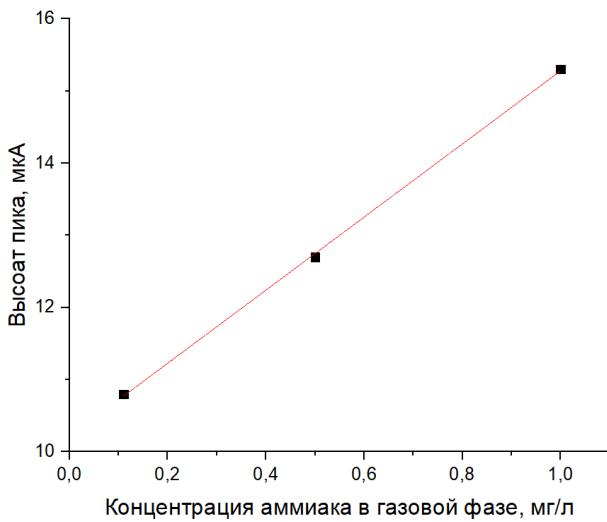


**Рис. 3.** Схема проведения определения концентрации аммиака во влажном воздухе при помощи химических сенсоров.

- 1 — купол, с чашкой Петри, в которую помещено 25 мл раствора аммиака;
- 2 — компрессор;
- 3 — камера подачи воздуха, с помещенным в нее электродом;
- 4 — контакты, при помощи которых электрод соединялся с потенциостатом;
- 5 — потенциостат;
- 6 — ПК



**Рис. 4.** ЦВА определения аммиака, при концентрации раствора под куполом 0,1 мг/л



**Рис. 5.** Зависимость увеличения высоты пика аммиака от концентрации аммиака в газовой фазе, определенной их хроматографического эксперимента

Уравнение регрессии

$$y = 10 + 5 \cdot x$$

R-Square (COD)

0,999

Таким образом, была построена градуировочная зависимость высоты пика ЦВА от концентрации аммиака в газовой фазе, которая может служить важным инструментом для дальнейшего анализа и применения в области клинической диагностики по метаболитам.

#### Список литературы

1. Dmitrienko, M.A. Processes of gaseous biomarkers formation in persistent *Helicobacter pylori* infection — biotechnological model / M.A. Dmitrienko, A.I. Ginak // Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology. 2017. Vol. 7. No 1. P. 133–139. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2017-7-1-133-139>.
2. Graham, David Y. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review / David Y. Graham, Muhammad Miftahussurur // Journal of Advanced Research, Airlangga University, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.01.006>.
3. Nelson D. Basics of Leninger biochemistry: in 3 vols. Moscow. BINOM. Laboratory of Knowledge Publ., 2014, 636 p. (In Russ.) Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджа: в 3 т. Т. 2 / Д. Нельсон, М. Кокс; пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2014. 636 с.
4. Лазебник, Л.Б. Российский консенсус «Гипераммониемия у взрослых» (Версия 2021) / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № (3). С. 97–118. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118>.
5. Hibbard T, Killard AJ. Breath ammonia levels in a normal human population study as determined by photoacoustic laser spectroscopy. J Breath Res. 2011 Sep;5(3):037101. doi: 10.1088/1752-7155/5/3/037101. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21654023.
6. Толстой, В.П. Новые хеморезистивные газовые сенсоры с активными элементами, полученными методом послойной химической сборки с участием растворов реагентов и их аналитические возможности / В.П. Толстой, А.А. Голубева, Е.О. Коломина, Д.В. Наволоцкая, С.С. Ермаков // Рукопись: Санкт-Петербургский государственный университет. 2021.
7. Родников, О.В. Газоэкстракционное генерирование газовых смесей полярных органических соединений с заданной концентрацией на уровне ppb / О.В. Родников, М.Е. Грека, В.А. Спиваковский, Е.А. Знаменская, А.А. Желудовская // Рукопись: Санкт-Петербургский государственный университет. 2023.

**УДК 53.082.9**

**Пантин А.В., Ермаков С.С.**

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург

andrewpantine@gmail.com

**РАЗРАБОТКА ИМПЕДАНСНЫХ БИОСЕНСОРОВ НА  
ОСНОВЕ ЗОЛОТЫХ ВСТРЕЧНО-ШТЫРЕВЫХ  
ЭЛЕКТРОДОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ  
ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА**

Для увеличения аналитических характеристик количественного определения микроРНК и возможности быстрой диагностики заболеваний разработаны портативные биосенсоры на основе золотых встречно-штыревых электродов. Возможность количественного анализа микроРНК изучалась на *miR-371a-3p*, биомаркере герминогенных опухолей яичка.

**Ключевые слова:** количественное определение микроРНК, герминогенные опухоли яичка, импедансный биосенсор, ранняя диагностика, онкология, встречно-штыревые электроды

*Pantin A.V., Ermakov S.S.*

*Saint Petersburg State University*

*Saint Petersburg*

**DEVELOPMENT OF IMPEDANCE BIOSENSORS BASED  
ON GOLD INTERDIGITATED ELECTRODES FOR EARLY  
DIAGNOSIS OF GERM CELL TUMORS OF THE TESTICLE**

*To improve the analytical characteristics of microRNA quantitative determination and enable rapid diagnosis of related diseases, portable biosensors based on gold interdigitated electrodes have been developed. The possibility of quantitative microRNA analysis was studied on miR-371a-3p, a biomarker of germ cell tumors of the testis.*

**Keywords:** quantitative determination of microRNA, testicular germ cell tumors, impedance biosensor, early diagnosis, oncology, interdigitated electrodes

Использование электрохимических методов анализа для количественного определения микроРНК является перспективным направлением в области диагностики заболеваний. Это достигается вследствие низкой стоимости

приборного исполнения анализа, а также с помощью экспрессности выполнения анализа по сравнению с методами ПЦР. И поэтому разработка миниатюрных электрохимических биосенсоров для количественного определения миРНК является актуальной в сегодняшнее время задачей. Примером таких сенсоров являются сенсоры, с предварительной модификацией поверхности, основанные на гибридизации комплементарных пар миРНК. Таким подходом достигается повышение чувствительности и селективности обнаружения анализаторов до диапазона от аттомолярных до фемтомолярных уровней, которые сопоставимы с реальным содержанием миРНК в организме [1]. Подобные сенсоры могут использоваться для диагностики различных заболеваний, в том числе и онкологических [2]. Дополнительным способом повышения чувствительности электрохимического детектирования анализаторов является использование в качестве сенсорной платформы встречечно-штыревых электродов (ВШЭ). ВШЭ имеют ряд преимуществ, относительно стандартных микроэлектродов. Увеличивается отношение сигнал/шум, как следствие повышается чувствительность определения, наблюдается более низкое омическое падение напряжения при определении анализаторов и более быстрый отклик [3,4].

В целом электрохимические сенсоры являются одними из самых популярных биосенсоров, используемых в медицине. Это можно объяснить несколькими факторами:

1. Простота и дешевизна изготовления сенсорных платформ.
2. Высокая селективность и множество возможных анализаторов.
3. Возможность миниатюризации анализа.
4. Повышенная чувствительность обнаружения целевых анализаторов.

И поэтому перспективно изучение возможности использования золотых ВШЭ в качестве сенсорной платформы для количественного определения биомаркера герминогенной опухоли яичка (ГОЯ) без предварительной амплификации и оценка аналитических характеристик разработанных сенсоров по отношению к анализатору: miR-371a-3p.

Спектроскопия электрохимического импеданса (EIS) представляет собой очень гибкий и мощный инструмент для

исследования свойств материалов, кинетики различных электрохимических процессов, твердых электролитов и электрохимических систем в целом [5]. Измерения электрохимического импеданса зависят как от объекта исследования, так и от внешних параметров, таких как геометрия электрода или состав электрохимической ячейки. Измерение начинается от высокочастотного предела, двигаясь к низкочастотному пределу, EIS может дать информацию о емкостях двойных слоев ( $C_{dl}$ ), образующихся на границе раздела электролит/электрод, кинетике переноса заряда ( $R_{ct}$ ), диффузии электрохимических частиц и других процессах [6].

Модификация ВШЭ проходила по стандартному протоколу, более подробно описанному в данной монографии [7]. Эксперимент можно разделить на 4 этапа (рис. 1). Он заключается в поэтапной модификации сенсорной платформы, с улучшением определенных ее свойств, для дальнейшего количественного определения miR-371a-3p, биомаркера ГОЯ.

На **1-м** этапе рабочая область ВШЭ, в течение 5 минут, вымачивалась в этиловом спирте, после чего высушивалась в токе аргона. Далее проводилось измерение фоновых сигналов очищенных и подготовленных ВШЭ в анализируемом растворе. Данным способом сенсорные платформы на основе гладкого и пористого золотых ВШЭ подготавливались к дальнейшей поэтапной модификации поверхности.

На **2-м** этапе происходила иммобилизация молекул олигонуклеотида-ловушки (anti-Sens-miR-371a-3p) на поверхности золотой поверхности ВШЭ, по ранее определенным оптимальным параметрам:  $C(\text{anti-Sens-miR-371a-3p}) = 10^{-5} \text{ M}$ , время иммобилизации: 1 час. Таким образом, предполагалась сильное увеличение специфичности сенсорной платформы к аналиту. После иммобилизации регистрировались электрохимические измерения, для контроля изменения состояния поверхности ВШЭ.

На **3-м** этапе проводилась модификация поверхности ВШЭ, с уже иммобилизованными молекулами олигонуклеотида-ловушки, с помощью молекул самоорганизующегося монослоя (SAM). Была выбрана избыточная концентрация раствора SAM для уменьшения времени модификации поверхности ВШЭ. Это проводилось для уменьшения свободной геометрической рабочей площади золотых ВШЭ, вследствие чего при

добавлении аналит должен не сорбироваться на поверхности, как олигонуклеотид-ловушка, а комплементарно связываться с ней. Тем самым достигалось увеличение селективности метода. Соответствующие изменения состояния поверхности ВШЭ так же регистрировали с помощью электрохимических измерений.

На 4-м этапе проводилась гибридизация молекул олигонуклеотидов-ловушек с молекулами олигонуклеотида-аналита на поверхности ВШЭ, прошедшего прошлые этапы модификации, с заранее определенным оптимальным временем гибридизации — 1 час. Такое время гибридизации позволяет сохранять экспрессность данного метода и позволить образоваться достаточному количеству комплементарных пар ловушек и аналита для дальнейшего количественного электрохимического определения концентрации аналита. Варьируемым параметром являлась концентрация биомаркера растворов miR-371a-3p, растворенных в воде и плазме крови. Которые были необходимы для построения градуировочных зависимостей аналитического сигнала от содержания miR-371a-3p.

Условные обозначения:

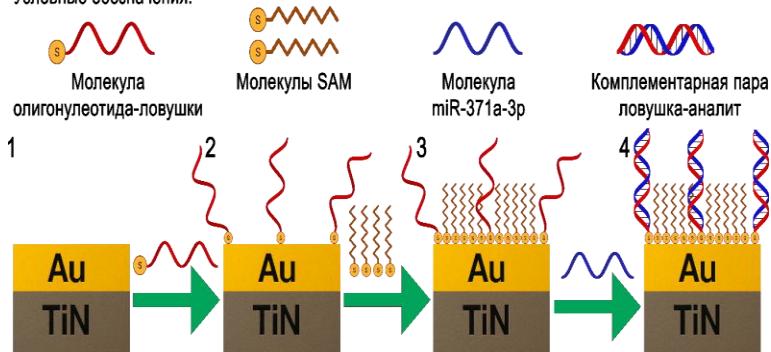
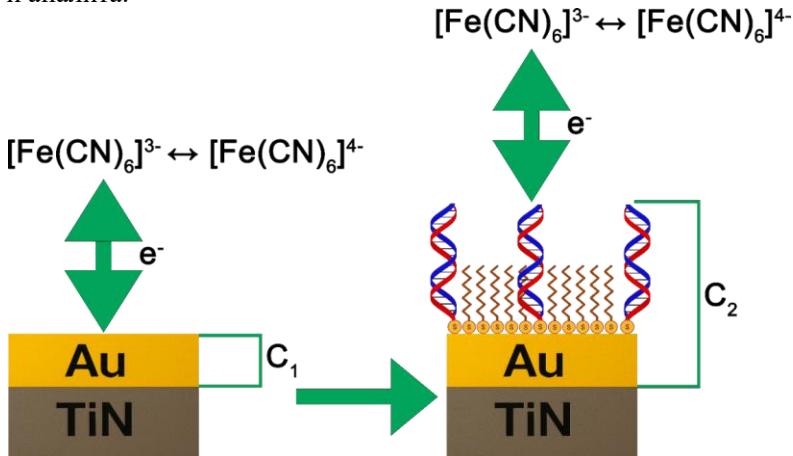


Рис. 1. Схема этапов эксперимента

Электрохимические измерения на ВШЭ в связи с возможным «эффектом памяти» и вероятной неполной очисткой от использовавшихся олигонуклеотидов и молекул SAM проводились только один раз. Количество параллельных измерений на каждом этапе, для каждого вида конфигурации ячейки и типа ВШЭ:  $n = 3$ .

Сущность электрохимических измерений методом ЦВА, заключалась в количественной оценке изменения состояния поверхности золотых ВШЭ, при модификации молекулами ловушек и SAM. Для этого использовалась окислительно-восстановительная пара реагентов:  $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$ . Диффузия к приэлектродному пространству затруднялась (рис. 2) при появлении на поверхности ВШЭ молекул модификаторов и аналита.



**Рис. 2.** Визуализация заполнения поверхности ВШЭ и изменения  $C_{dl}$  и  $R_{ct}$  при модификации сенсорной платформы

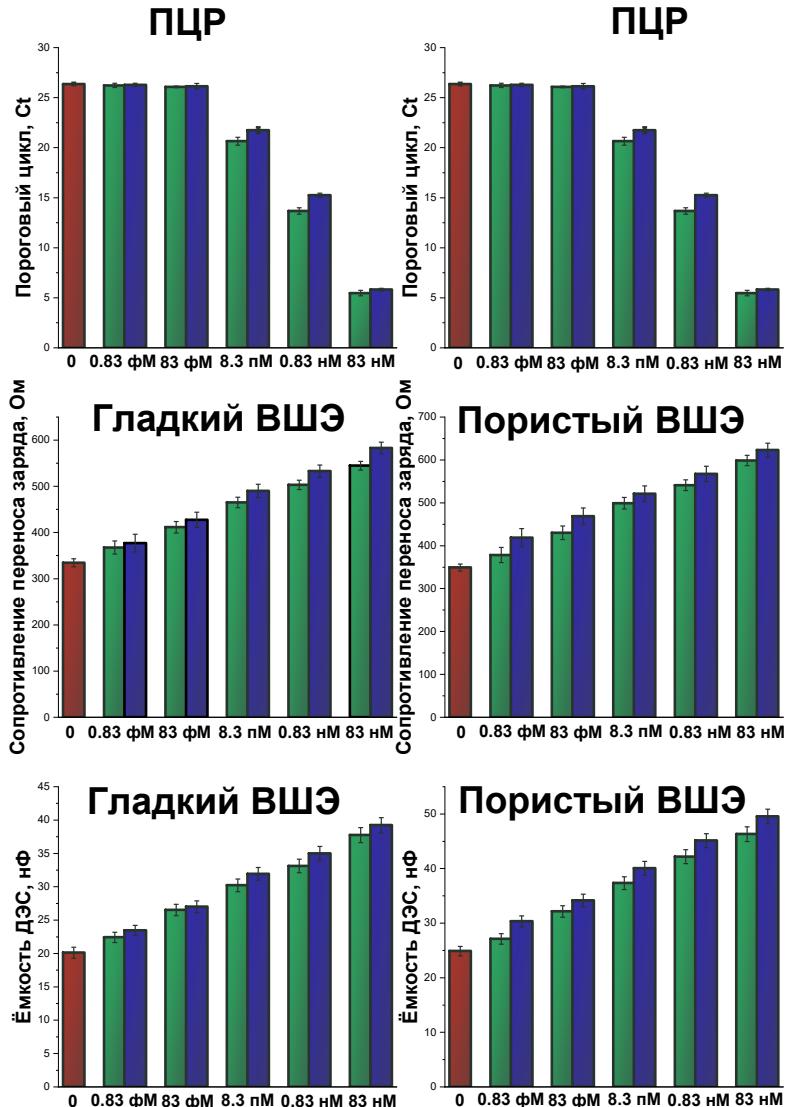
Метод EIS в данной работе использовался для количественной характеристики состояния поверхности золотых ВШЭ и количественного определения miR-371a-3р. В случае метода EIS усложнение протекания реакции на поверхности ВШЭ выражалось в увеличении  $R_{ct}$  данной реакции. При этом, как было описано ранее, метод EIS способен фиксировать и изменение в емкости системы. В данном случае оно также вызывалось при появлении молекул на поверхности ВШЭ молекул модификаторов и аналита. Конкретно, это проявлялось в увеличении компактного слоя ДЭС, тем самым увеличивалась  $C_{dl}$  системы.

Таким образом, для количественного определения miR-371a-3р использовались 2 разных по природе аналитических

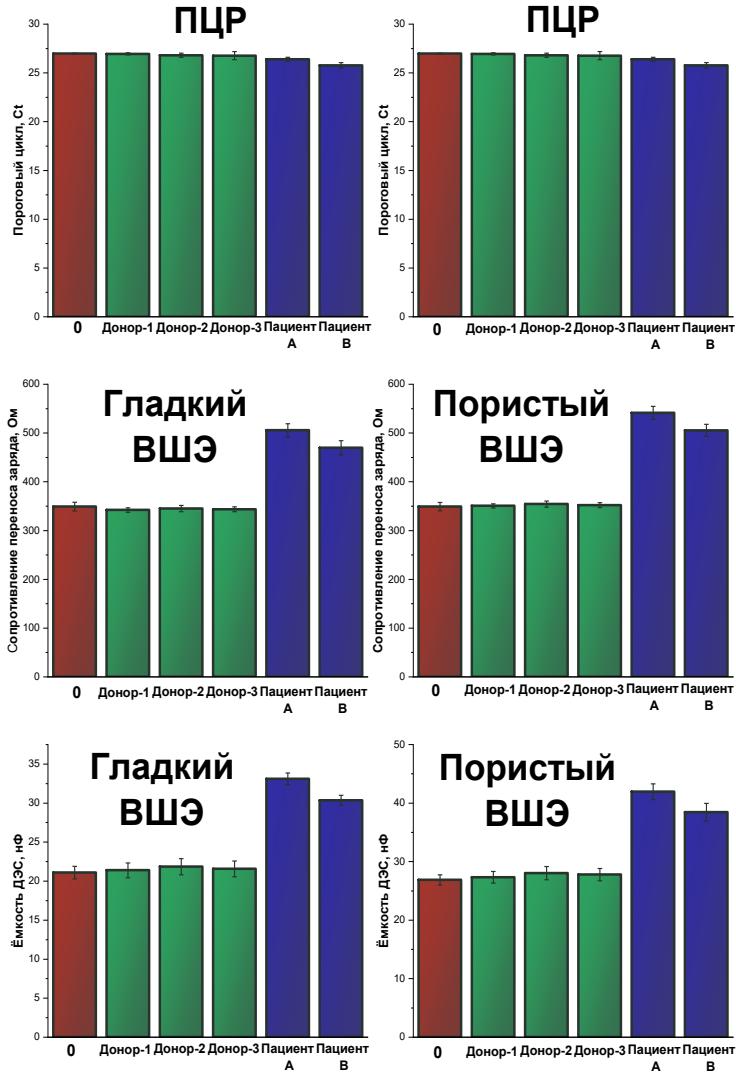
сигнала —  $R_{ct}$  и  $C_{dl}$ , изменявшиеся в ходе эксперимента по причинам, описанным выше.

Результаты, полученные методом EIS, сравнили с результатами метода ПЦР (рис. 3). Оказалось, что ПЦР имеет порог чувствительности при переходе от концентрации 8,3 пМ к 83 фМ miR-371a-3р, что равняется  $10^7$ – $10^9$  молекул в реакционной смеси. Наблюдается преимущество метода EIS, в совокупности с золотыми ВШЭ, позволяющее различать содержание молекул биомаркера на таком уровне. Таким образом, метод EIS позволяет более точно определять содержание miR-371a-3р, как в случае сенсоров на основе гладких ВШЭ, так и в случае сенсоров на основе пористых ВШЭ, используя разные конфигурации электрохимической ячейки. Максимальное преимущество метода EIS наблюдается при использовании оптимальной конфигурации электрохимической ячейки.

К тому же лучшее разделение образцов «пациентов» между собой также достигается методом EIS. По данным диаграммы (рис. 4) видно преимущество определения концентрации методом EIS на золотых ВШЭ, относительно метода ПЦР. Максимальное различие в разделении разными методами наблюдается при использовании оптимальной конфигурации электрохимической ячейки.



**Рис. 3.** Сравнение результатов методов EIS и ПЦР при количественном miR-371a-3p, растворенных в воде и плазме. (красный — контроль; зеленый — miR-371a-3p в воде; синий — miR-371a-3p в плазме)



**Рис. 4.** Сравнение результатов методов EIS и ПЦР при количественном miR-371a-3p в реальных образцах. (красный — контроль; зеленый — miR-371a-3p в воде; синий — miR-371a-3p в плазме)

Таким образом, был разработан альтернативный метод количественной оценки экспрессии miR-371a-3p на основе EIS на золотых ВШЭ. Данный метод обладает высокой статистической значимостью, при разделении групп, при работе с реальными образцами, при этом не использует дополнительную амплификацию микроРНК. Минимальная концентрация miR-371a-3p, определенная в реальном образце, методом EIS составила **5.4\*10<sup>-14</sup> М**. Что делает разработку сенсоров на основе ВШЭ, для количественного определения микроРНК перспективным приложением для медицинской диагностики.

#### Список литературы

1. Hamidi-Asl E. et al. A review on the electrochemical biosensors for determination of microRNAs // Talanta. 2013. Т.™115. С. 74–83.
2. Negahdary M., Angnes L. Application of electrochemical biosensors for the detection of microRNAs (miRNAs) related to cancer //Coordination Chemistry Reviews. 2022. Т. 464. С. 214–565.
3. Varshney M., Li Y. Interdigitated array microelectrodes based impedance biosensors for detection of bacterial cells //Biosensors and bioelectronics. 2009. Т. 24. № 10. С. 2951–2960.
4. Bratov A., Brosel-Oliu S., Abramova N. Label-free impedimetric biosensing using 3D interdigitated electrodes //Label-Free Biosensing: Advanced Materials, Devices and Applications. Cham: Springer International Publishing, 2017. С. 179–198.
5. Aljarrah M., Salman F. A simple analysis of impedance spectroscopy //Journal of The Institution of Engineers (India): Series D. 2021. Т. 102. № 1. С. 237–242.
6. Lasia, Andrzej. «Electrochemical impedance spectroscopy and its applications». Modern aspects of electrochemistry. Boston, MA: Springer US, 2002. 143–248.
7. Langhals D.L. Analytical Electrochemistry, (Wang, Joseph). 2001.

**УДК 616-006.448**

**Рыднова Л.В.<sup>1,3</sup>, Зенина М.Н.<sup>1,2</sup>, Стюф И.Ю.<sup>1</sup>,**

**Бессмельцев С.С.<sup>1,2</sup>, Козлов А.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова*

<sup>2</sup>*Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства*

<sup>3</sup>*Консультативно-диагностический центр с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации  
Санкт-Петербург  
luba.valkowa@yandex.ru*

## **ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВОГО ПРОФИЛЯ МОЧИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИЛИНДРУРИЕЙ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ**

Поражение почек в дебюте множественной миеломы наблюдается у 50% больных, у 20% пациентов на фоне протеинурии развивается почечная недостаточность [1]. Наиболее частой причиной почечной недостаточности при множественной миеломе является каст-нефропатия. Преципитация белков в дистальном отделе канальцев и образование цилиндов, сопряженные с высокой секрецией плазматическими клетками моноклональных легких цепей иммуноглобулинов, приводит к развитию тубулоинтерстициального воспаления и фиброза. В диагностике каст-нефропатии ориентируются на уровень секреции моноклональных легких цепей иммуноглобулинов, маркеры канальцевой дисфункции и результаты исследования биоптата почки методом световой и иммунофлуоресцентной микроскопии [4].

**Ключевые слова:** протеинурия, цилиндрuria, множественная миелома

*Rydnova L.V.<sup>1,3</sup>, Zenina M.N.<sup>1,2</sup>, Stufl I.Y.<sup>1</sup>,  
Bessmeltsev S.S.<sup>1,2</sup>, Kozlov A.V.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>North-Western State Medical University  
named after I.I. Mechnikov*

*<sup>2</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the  
Federal Medical and Biological Agency*

*<sup>3</sup>Consultative and Diagnostic Center with Polyclinic of the Office  
of the President of the Russian Federation  
St. Petersburg*

## **FEATURES OF URINE PROTEIN PROFILE IN PATIENTS WITH CYLINDRURIA IN MULTIPLE MYELOMA**

*Kidney damage at the onset of multiple myeloma is observed in 50% of patients, in 20% of patients, renal failure develops against the background of proteinuria [1]. The most common cause of renal failure in multiple myeloma is cast nephropathy. Precipitation of proteins in the distal tubule and the formation of cylinders, associated with high secretion by plasma cells of monoclonal light chains of immunoglobulins, leads to the development of tubulointerstitial inflammation and fibrosis. In the diagnosis of cast nephropathy, they focus on the level of secretion of monoclonal light chains of immunoglobulins, markers of tubular dysfunction and the results of the study of renal biopsy by light and immunofluorescence microscopy [4].*

**Keywords:** proteinuria, cylindruria, multiple myeloma

**Введение.** Множественная миелома (ММ) — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, производящие моноклональный иммуноглобулин. Ранняя постановка диагноза ММ напрямую зависит от своевременного обнаружения общепринятых клинико-лабораторных маркеров, которые не только позволяют диагностировать само заболевание, но и отражают его тяжесть.

У 13% пациентов с ММ развивается острое повреждение почек с потребностью в диализе, обусловленное миеломной каст-нефропатией (МКН) [6]. Цилиндровая нефропатия (cast-nephropathy), миеломная почка (myeloma kidney) и каст-нефропатия (cast-nephropathy, myeloma cast-nephropathy) — наиболее часто употребляемые в зарубежной литературе синонимы.

МКН формируется вследствие избыточной секреции и экскреции с мочой моноклональных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов, которые оказывают прямое токсическое действие на клетки проксимального отдела канальцев и приводят к образованию цилиндров в дистальном отделе [5]. Существует два основных пути повреждения: прямое токсическое воздействие СЛЦ на эпителий проксимального отдела канальцев и формирование характерных белковых цилиндров за счет связывания СЛЦ с уромодулином в дистальном отделе нефрона [2].

Несмотря на то, что морфологические изменения в почках при миеломной каст-нефропатии хорошо изучены, критерии необратимости повреждения почки изучены недостаточно [2].

**Материалы и методы.** В срезовое (cross-sectional design data) исследование включены 20 пациентов с впервые выявленной ММ в возрасте от 33 до 86 лет, которые были распределены по 2 группам: пациенты без цилиндроза ( $n=13$ ), из которых 8 мужчин и 5 женщин, с медианой возраста 64 года [60;72] и пациенты с цилиндрозом ( $n=7$ ), из которых 3 мужчины и 4 женщины с медианой возраста 71 год [66;77]. Всем пациентам выполнено цитологическое исследование костного мозга (миелограммы), определена концентрация М-пика в сыворотке крови и исследован белковый профиль мочи, в соответствии с Клиническими рекомендациями по множественной миеломе, 2024 г.

Всем пациентам было выполнено микроскопическое исследование осадка мочи [3]. Осадок мочи получали путем центрифугирования 10 мл мочи при 400 g 5 минут, надосадочную жидкость сливали, оставляя 1 мл, тщательно перемешивали осадок и заполняли счетную камеру с сеткой Фукса–Розенталя. Эритроциты, лейкоциты, различные типы цилиндров, клетки почечного эпителия и другие элементы организованного состава мочи подсчитывали после суправитального окрашивания (микроскоп «Clinica DM 4000 B» фирмы «Leica Microsystems GmbH», Германия, объектив  $10\times$  ( $40\times$ ), окуляр  $10\times$ , используя метод фазово-контрастной микроскопии). Концентрацию элементов выражали в 1 мкл (количество/мкл).

На основании наличия или отсутствия цилиндров в моче было проведено распределение пациентов по 2 группам. У пациентов первой группы при микроскопическом исследовании осадка мочи

цилиндров не было обнаружено, во второй группе цилиндры были обнаружены у всех пациентов в разном количестве, медиана количества цилиндров составила — 62,5 [31;94] кл/мл.

Концентрация белка в моче была определена количественными методами: метод, основанный на реакции связывания с красителем — пирогаллововым красным (ПГК) и методом, основанном на биуретовой реакции (БИУ) [3].

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы STATISTICA 10,0. В таблице представлены числовые значения в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Ме [Q25–Q75]). Достоверность различий оценивали, используя непараметрический критерий Вилкоксона. Статистически значимыми принимали значения  $p<0,05$ .

**Результаты.** Диагноз множественной миеломы был морфологически подтвержден у 20 пациентов. Медиана количества плазматических клеток, определяемых при цитологическом исследовании костного мозга (миелограммы) в группе пациентов без цилиндрозии составила 15,5% [1,1;42,5] и у пациентов с цилиндрозией — 32,4% [8,4;63,0].

Свободные легкие цепи в моче у всех пациентов представлены преимущественно  $\kappa$ -СЛЦ (у 75% пациентов),  $\lambda$ -СЛЦ преобладают у 25% пациентов. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты без цилиндрозии (n=13); Ме [Q25; Q75]	Пациенты с цилиндрозией (n=7); Ме [Q25; Q75]
Возраст, лет	64 [60;72]	71 [66;77]
Количество плазматических клеток в костном мозге	15,5 [1,1;42,5]	32,4 [8,4;63,0]
<b>СЛЦ</b>		
Каппа-СЛЦ ( $\kappa$ ), мг/л	33,81 [13,55;92,36]	97,11 [17,56;267,48]
Лямбда-СЛЦ ( $\lambda$ ), мг/л	15,32 [14,11;22,69]	27,02 <sup>1</sup> [17,01;36,44]
<b>Концентрация белка в моче</b>		
ПГК, г/л	0,18 [0,059;0,551]	0,63 <sup>1</sup> [0,52;1,72]
БИУ, г/л	0,31 [0,190;0,60]	0,75 [0,70;3,04]

*Примечание: корреляционные связи (степень связи — сильная):<sup>1</sup> между лямбда-СЛЦ и ПГК у пациентов с цилиндрозией.*

Наличие сильных корреляционных связей ( $r > 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) между  $\lambda$ -СЛЦ и цилиндроурией, а также с концентрацией белка, измеренной ПГК-методом в группе пациентов с цилиндроурией, указывает на вклад  $\lambda$ -СЛЦ в формирование цилиндров у пациентов с множественной миеломой.

#### **Список литературы**

1. Бессмелтьев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: МК, 2016. С. 504.
2. Казарина Е.В., Рехтина И.Г., Столяревич Е.С. Способ прогнозирования почечного ответа на противомиеломную терапию у пациентов с миеломной каст-нефропатией, острым почечным повреждением и потребностью в диализе. 2022. С. 1.
3. Козлов А. В. Протеинурия: Методы выявления/ А. В. Козлов. СПб. СПБМАПО. 2009. С. 80.
4. Рехтина И.Г., Казарина Е.В., Столяревич Е.С. и др. Морфологические и иммуногистохимические предикторы почечного ответа на терапию у пациентов с миеломной каст-нефропатией и острым повреждением почек с потребностью в диализе. Терапевтический архив. 2020. № 92(7). С. 63–69. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000776.
5. Смирнов К.А., Добронравов В.А., Афанасьев Б.В., Смирнов А.В. Острое повреждение почек независимо связано с общей смертностью больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Нефрология 2018. № 22(6). С. 30–37. DOI:10.24884/1561-6274- 2018-22-6-30-37.
6. Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P, Geisler C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure // Eur J Haematol. 2005. № 75. Р. 27–33.

**УДК 612.461+612.127.2].015.11.08**

**Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А.,  
Еремеев Р.Б.**

*Пермский государственный медицинский университет  
имени академика Е.А. Вагнера  
Пермь  
Sosnin\_dm@mail.ru*

#### **СРАВНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА МОЧИ И КРОВИ**

*В представленной работе апробировано исследование антиоксидантного статуса (АОС) — интегрального показателя, характеризующего состояние антиоксидантной системы в такой биологической жидкости как моча.*

Установлено высокий высокое значение AOS в моче в сравнении с сывороткой крови., что возможно обусловлено высокой концентрацией соединений с антиоксидантными свойствами.

**Ключевые слова:** антиоксидантный статус, антиоксидантная система, моча

Sosnin D.Yu., Zubareva N.A., Eremeev R.B.  
E.A. Vagner Perm State Medical University  
Perm

## COMPARISON OF THE ANTIOXIDANT STATUS OF URINE AND BLOOD

*In this paper, we have tested the study of antioxidant status (AOS), an integral indicator that characterizes the state of the antioxidant system in a biological fluid such as urine. A high value of AOS in urine was found in comparison with blood serum, which is probably due to the high concentration of compounds with antioxidant properties.*

**Keywords:** antioxidant status, antioxidant system, urine

Использование кислорода в качестве финального акцептора электронов при окислительно-восстановительных реакциях с анаэробного типа метаболизма к аэробному типу не только значительно увеличило эффективность генерации энергии в форме макроэргических соединений, но и привело к активации свободно-радикальных реакций (CPP) с участием активных промежуточных форм кислорода и других радикалов, генерируемых в таких реакциях. Данные соединения характеризуются высокой метаболической активностью и способны выполнять ряд физиологических реакций, например, обуславливают бактерицидность нейтрофилов [1, 2]. Однако избыточная активация выработки активных форм кислорода способна оказывать повреждающее действие на молекулы, клетки, органы и ткани [3].

Повреждающее действие этих процессов и соединений контролируется с участием антиоксидантной системы. При этом ферменты, характеризующиеся антиоксидантной активностью как правило локализуются внутриклеточно и выполняют свою роль в клетках, а во внеклеточном пространстве основную антиоксидантную функцию осуществляют либо

низкомолекулярные соединения и белковые соединения, секретируемые во внеклеточное пространство.

На сегодняшний день исследование антиоксидантной системы (АОС) во внеклеточных жидкостях может осуществляться как путем оценки содержания индивидуальных соединений, обладающих антиоксидантной активностью, так и использованием методических подходов, позволяющих оценить суммарное действие антиоксидантов, тормозящих интенсивность СРР. Второй подход более предпочтителен, так как позволяет получить интегральную оценку состояния антиоксидантной системы в конкретный момент времени для конкретного материала при конкретном состоянии обследуемого. Подавляющее число исследований АОС выполняется для сыворотки крови, число работ посвященных исследованию АОС в других биологических жидкостях значительно меньше [4]. Отечественные производители разработали и производят удобные и стандартизованные наборы для исследования антиоксидантного статуса [5]. Данная методика и наборы продемонстрировали эффективность при анализе сыворотке крови при различных заболеваниях [6–8]. Однако представляется интересным оценить суммарную активность АО в других биологических жидкостях, например, таких доступных как моча.

**Целью исследования** являлась оценка суммарной активности антиоксидантов (общего антиоксидантного статуса) в моче здоровых людей.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования служили парные остаточные образцы сыворотки крови и утренней мочи здоровых взрослых лиц (30–60 лет), обоего пола (мужчины 5, женщины 6), не предъявлявших никаких жалоб и проходивших периодический осмотр. Сыворотку крови и супернатанты мочи, отделяли путем центрифugирования в течение 15 минут на центрифуге ELMICM-6М при 3000 об/минуту.

Суммарную активность всех антиоксидантов, содержащихся в биологических пробах, оценивали с использованием тест-системы производства АО Вектор-Бест «Общий антиоксидантный статус» (В 7501) на биохимическом анализаторе BS-200 (Mindray, Китай). Правильность оценки ОАС контролировали путем анализа контрольного материала «Контроль Общий антиоксидантный статус» (В 7531).

**Результаты.** Величина ОАС в сыворотке крови составила  $1,67 \pm 0,14$  ммоль/л и соответствовала по данным производителя тест-системы нормальным результатам у здоровых лиц (1,3–1,8 ммоль/л). Значение медианы ОАС в образцах мочи в 2,38 раза ( $p=0,003346$ ) превосходили значения сыворотки крови (табл.). Учитывая, что по данным производителя линейность измерения ОАС составляет 0625–2,5 ммоль/л при исследовании мочи образцы разводили в 2–8 раз.

**Таблица.** Антиоксидантный статус сыворотки крови и мочи взрослых людей

Сыворотка крови (n=11)	Моча (n=11)	$p$ (критерий Wилкоксона)
$1,67 \pm 0,14$ 1,66 (1,54; 1,78) 1,49–1,95	$4,99 \pm 2,35$ 3,96 (3,34; 6,24) 1,94–9,64	$p=0,003346$

*Примечание:* в числителе: среднее значение±стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон ( $Me; (25\% \text{ квартиль}; 75\% \text{ квартиль})$ ) под дробью минимальное и максимальное значение результата (min-max).

При анализе результатов отмечено отсутствие корреляционной зависимости между ОАС мочи и ОАС сыворотке крови, коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,05 ( $p=0,883$ ). В то же отмечена слабая корреляция между ОАС мочи и ее удельным весом, коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,576673 ( $p=0,063$ ).

Высокое значение АОС мочи вероятно, обусловлено особенностями состава данной биологической жидкости, а именно, высокой концентрацией соединений, обладающих антиоксидантной активностью, например, мочевой кислоты, природных антиоксидантов [9, 10].

Таким образом:

1) Установлена, техническая возможность исследования ОАС в моче с использованием набора реактивов АО Вектор-Бест «Общий антиоксидантный статус» (В 7501);

2) ОАС мочи при использовании данного набора реактивов 2,38 раза превышает значения ОАС в образцах сыворотки крови;

3) Необходимы дальнейшие исследования ОАС мочи при различных заболеваниях, а также адаптация протокола исследования для анализа такой биологической жидкости как моча.

### Список литературы

1. Козлов Ю.П., Перекисное окисление липидов (ПОЛ) как основа свободно-радикальных реакций в клетках организма // Альманах мировой науки. 2016. № 2-1(15). С. 18–20.
2. Mori M.P., Penjweini R., Knutson J.R., Wang P.Y., Hwang P.M. Mitochondria and oxygen homeostasis // FEBS J. 2022. № 289(22). P. 6959-6968. Doi: 10.1111/febs.16115.
3. Nakamura H, Takada K. Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions // Cancer Sci. 2021. № 112(10). P. 3945-3952. Doi: 10.1111/cas.15068.
4. Григорьева Н.М., Модификация методики определения общей антиоксидантной активности слюны // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2023. Т. 26, № 11. С. 54-59. Doi: 10.29296/25877313-2023-11-09
5. Дегтярева С.А., Офицеров В. И. Набор реактивов для определения антиоксидантного статуса // Новости «Вектор-Бест». 2022. № 3 (105). С. 2–7.
6. Кравцов Ю.И., Кравцова Е.Ю., Селезнева С.И., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у больных с патогенетическими подтипами ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017. Т. 117. № 8–2. С. 37–42. Doi: 10.17116/jnevro20171178237-43.
7. Малютина Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью // Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59. № 12. С. 978–982. Doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982.
8. Соснин Д.Ю., Ховаева Я.Б., Малютина Н.Н., Ватолин Д.М., Подъянова А.И., Энгаус Р.Е. Антиоксидантный статус сыворотки крови при новой коронавирусной инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. 2023. Т. 68. № 1. С. 18–22. Doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-1-18-22.
9. Pinz M.P., Medeiros I., Carvalho LADC., Meotti F. C. Is uric acid a true antioxidant? Identification of uric acid oxidation products and their biological effects // Redox Rep. 2025. № 30(1). 2498105. doi: 10.1080/13510002.2025.2498105.
10. Xu Y., Hu Y., Wang X., Wei X., Zhu Q., Hu L., Liao C., Jiang G. Profiles of novel high-molecular-weight synthetic antioxidants in urine and associated child exposure in China // Sci Total Environ. 2023. № 870. 161844. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.161844.

**УДК 616-006**

**Шафигуллина З.Р., Малеваная Е.В., Стрельникова Е.Г.,  
Великанова Л.И., Ворохобина Н.В.**

**Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова**

**Санкт-Петербург**

**velikanova46@gmail.com**

**ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АКТГ-  
ЭКТОПИЧЕСКОГО СИНДРОМА И БОЛЕЗНИ КУШИНГА**

*Методами хроматографии (ВЭЖХ и ГХ-МС) получены дополнительные маркеры для диагностики АКТГ-эктопического синдрома (АКТГ-ЭС): 11-дезоксикортизол, кортикостерон и 18-OH-кортикостерон в сыворотке крови, тетрагидро-11-дезоксикортизол и тетрагидрокортикостерон в моче. Получено повышение признаков активности 11 $\beta$ -ГСДГ 2 типа и снижение показателя активности 11 $\beta$ -гидроксилазы у больных АКТГ-ЭС в сравнении с пациентами с болезнью Кушинга.*

**Ключевые слова:** АКТГ-эктопический синдром, болезнь Кушинга, высокоеффективная жидкостная хроматография, газовая хромато-масс-спектрометрия, метаболомика стероидов

**Shafigullina Z.R., Malevanaya E.V., Strelnikova E.G.,  
Velikanova L.I., Vorokhobina N.V.**

**North-Western State Medical University named after  
I.I. Mechnikov  
Saint Petersburg**

**CHROMATOGRAPHIC MARKERS OF DIFFERENTIAL  
DIAGNOSTICS OF ACTH-ECTOPIC SYNDROME AND  
CUSHING'S DISEASE**

*Chromatographic methods (HPLC and GC-MS) were used to obtain additional markers for the diagnosis of ACTH-ectopic syndrome (ACTH-ES). The increasing of active mineralocorticoids (serum 18-OH-corticosterone and urine tetrahydro-11-deoxycorticosterone) was found in patients with ACTH-ES. The activity of 11 $\beta$ -HSDH type 2 was higher, and the activity of 11 $\beta$ -hydroxylase was lower in ACTH-ES patients comparing to patients with Cushing's disease.*

**Keywords:** *ACTH-ectopic syndrome, ACTH-dependent Cushing's syndrome, high-performance liquid chromatography, gas chromatomeass-spectrometry, steroid metabolomics*

**Введение.** АКТГ — эктопический синдром (ЭС) является одним из наиболее сложных в диагностическом и лечебном плане вариантов эндогенного гиперкортицизма и возникает в результате нерегулируемой экспрессии и секреции АКТГ нейроэндокринными опухолями (НЭО) различной локализации и степени гистологической дифференцировки и агрессивности, которые обычно вызывают массивную секрецию кортизола корой надпочечников с развитием тяжелого гиперкортицизма [1].

Локализация первичной опухоли, продуцирующей АКТГ, разнообразна. Гиперкортицизм, вызванный АКТГ-ЭС, связан с высокой смертностью и низким качеством жизни. В связи с этим вопрос правильной диагностики и своевременного лечения АКТГ-ЭС является крайне актуальным. Алгоритмы, используемые для дифференциации АКТГ-ЭС и болезни Кушинга (БК) основаны на результатах визуализирующих методов исследований и биохимических тестов [2]. Однако МРТ гипофиза нередко связана с ложноотрицательными и ложноположительными результатами, а биохимические тесты могут давать перекрестные значения. Особое место в дифференциальной диагностике БК и АКТГ-ЭС занимает сравнительный селективный забор крови (ССЗК) из нижних каменистых синусов, но не всегда возможно проведение этой сложной инвазивной процедуры [3, 4].

Специфичность и чувствительность перечисленных тестов составляет менее 85%. Основной тенденцией в диагностике заболеваний надпочечников и гипофиза в последние годы является применение хроматографических методов, которые могут быть использованы в качестве дополнительных тестов при дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого СК и выборе оптимальной тактики лечения пациентов с тяжелым гиперкортицизмом при сомнительных результатах биохимических тестов в сочетании с неоднозначными данными визуализирующих методов исследований [5, 6].

Исследование стероидных профилей мочи (СПМ) методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) расширяет

возможности лабораторной диагностики АКТГ-зависимых форм СК за счет определения за один анализ различных нарушений стероидного метаболома. Поиск дополнительных критериев дифференциальной диагностики различных форм гиперкортицизма представляется актуальным.

**Материалы и методы:** Обследовали 15 больных с АКТГ-ЭС в возрасте 49 (40–60) лет и 56 больных с БК в возрасте 42 (30–58) лет. Для поиска дополнительных критериев диагностики АКТГ-ЭС применяли метод иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) и методы хроматографии: высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и ГХ-МС кортикостероидов [7]. Для статистического анализа полученных результатов использовали программу Statistica for Windows (версия 10) с непараметрическим критерием Манна-Уитни. Статистически значимым считали критерий  $p < 0,05$ .

**Результаты. Метод ИХЛА.** У пациентов с АКТГ-ЭС получено повышение в сравнении с показателями больных БК уровней АКТГ, кортизола в 9 час (Ку), кортизола в 21 час (Кв), уровней К после ПДТ с 1 мг, с 2 мг и после ПДТ с 8 мг в сыворотке крови, свободного кортизола в слюне (СКС), соотношения Кв/Ку (табл. 1). У пациентов с АКТГ-ЭС уровень кортизола после ПДТ с 8 мг не отличался от уровня кортизола после ПДТ с 1 мг ( $p=0,29$ ), а у пациентов с БК получено снижение уровня кортизола после ПДТ с 8 мг в сравнении с его показателем после ПДТ с 1 мг ( $p=0,0001$ ). Чувствительность 100% и специфичность 91,9% и 88,6% соответственно получены пороговых значений уровней кортизола после ПДТ с 8 мг более 520 нмоль/л, AUC=0,966 и АКТГ более 146 пг/мл, AUC=0,933 ( $p < 0,0001$ ) для диагностики АКТГ-ЭС. Однако у 6 больных БК уровень АКТГ был больше 200 пг/мл, уровень кортизола после ПДТ с 8 мг — более 500 нмоль/л, сомнительные результаты ССЗК из нижних каменистых синусов получены у 10,4% больных с АКТГ-зависимым СК. Полученные результаты по данным ИХЛА требовали поиска дополнительных критериев диагностики АКТГ-ЭС.

**Таблица 1.** Функциональное состояние гипофизарно-адреналовой системы у больных АКТГ-зависимым гиперкортицизмом по данным иммунохемилюминесцентного анализа

Показатель	Ме ( $Q_{25}$ — $Q_{75}$ )		р
	Пациенты с АКТГ-ЭС, n=15	Пациенты с болезнью Кушинга, n=56	
АКТГ, пг/мл	186 (163–253)	50,4 (40,5–66,9)	<0,0001
Кортизол 9 ч (Ку), нмоль/л	1184 (848–1500)	623 (475–799)	<0,0001
Кортизол в 21 ч (Кв), нмоль/л	1109 (986–1380)	465 (360–613)	<0,0001
Соотношение Кв/Ку* 100, %	100 (88–102)	82,3 (62,1–97,3)	0,031
Кортизол после пробы с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	815 (563–1200)	423 (254–502)	0,006
Кортизол после пробы с 2 мг дексаметазона, нмоль/л	1297 (724–1506)	396 (200–561)	0,0005
Кортизол после пробы с 8 мг дексаметазона, нмоль/л	657 (574–868)	112 (52–339)	0,003
Свободный кортизол в слюне, нмоль/л	144 (100–722)	26,5 (17,1–38,6)	0,001

Примечание: р — статистическая значимость различий показателей пациентов с АКТГ эктопическим синдромом (ЭС) и болезнью Кушинга (БК)

*Высокоэффективная жидкостная хроматография.* У больных АКТГ-ЭС уровни кортизола (F), кортикостерона (B), 11-дезоксикортизола (S), 11-дезоксикортикостерона (DOC) и 18-гидроксикортикостерона (18-OHB) в сыворотке крови, экскреция свободного кортизола (UFF) и свободного кортизона (UFE) с мочой, соотношения F/E и UFF / UFE были выше в сравнении

с аналогичными показателями больных БК (табл. 2). Чувствительность и специфичность более 90% получены пороговых значений UFF (более 700 мкг/сут), кортикостерона (более 7,0 нг/мл) и S (более 2,5 нг/мл), соотношений F/E (более 10,0) и UFF / UFE (более 1,5) для диагностики АКТГ-ЭС по данным ВЭЖХ ( $p<0,0001$ ).

**Таблица 2.** Сравнение уровней кортикоидов в сыворотке крови и моче у больных с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии

Показатели	Ме (Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> )		<i>p</i>
	пациенты с АКТГ-ЭС, n=15	пациенты с болезнью Кушинга, n=56	
Кортизол (F), нг/мл	231,7 (196,5;270,4)	165 (136;198)	0,022
Кортизон (E), нг/мл	20,9 (20,1; 24,2)	20,7 (15,8;26,4)	0,59
Кортикостерон (B), нг/мл	9,7 (7,6; 12,6)	4,9 (2,5; 7,5)	0,002
11-дезоксикортизол (S), нг/мл	3,1 (3,0; 3,6)	1,0 (0,4; 2,2)	0,002
11-дезоксикортико-стерон (DOC), нг/мл	1,0 (0,5; 8,8)	0,4 (0,4; 0,8)	0,009
18-гидроксикортико-стерон (18-OHB), нг/мл	6,3 (3,6; 18,0)	1,0 (0,4; 3,5)	0,017
Свободный кортизол (UFF), мкг/сут	1351 (324; 1706)	168 (89; 309)	0,004
Свободный кортизон (UFE), мкг/сут	337 (255; 961)	192 (130; 252)	0,007
Соотношение кортизол/кортизона (F/E)	11,5 (9,7; 13,7)	7,8 (6,4; 10,1)	0,034
Соотношение UFF/UFE	2,5 (1,5; 4,5)	1,0 (0,6; 1,4)	0,035
Примечание: <i>p</i> — достоверность различий показателей пациентов с АКТГ эктопическим синдромом (ЭС) в сравнении с показателями пациентов с болезнью Кушинга.			

*Газовая хромато-масс-спектрометрия.* У пациентов с АКТГ-ЭС и БК получены различия в метаболомике стероидных гормонов при исследовании СПМ методом ГХ-МС. У больных АКТГ-ЭС получено увеличение экскреции с мочой метаболита андростендиона (11-ОН-An) и 5-ен-прегненов ( $3\beta$ ,16,20-прегнентриола,  $3\alpha$ ,17, 20-прегнентриола) в сравнении с показателями пациентов с БК (табл. 3).

**Таблица 3.** Сравнение экскреции основных стероидов у пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Название стероидов	Me (Q <sub>25</sub> —Q <sub>75</sub> )		p
	Пациенты с АКТГ-ЭС, n=15	Пациенты с болезнью Кушинга, n=56	
11-ОН-андростерон (11-OH-An)	2747 (2090–5350)	1460 (900–2461)	0,017
$3\beta$ ,16,20-прегнентриол ( $3\beta$ ,16,20-dP3)	329 (275–477)	159 (48–166)	0,023
$3\alpha$ ,17,20-dP3	514 (332–1538)	317 (202–460)	0,038
5 $\beta$ -Тетрагидрокортизон (THE)	7783 (5128–10800)	3567 2468–6010)	0,005
5 $\beta$ -Тетрагидрокортизол (5 $\beta$ -THF)	12199 (4380–15750)	2961 2000–4210)	0,002
5 $\alpha$ -THF	4643 (2250–8300)	1143 (718–2380)	0,015
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	2854 (1833–3279)	164 (70–289)	0,005
5 $\beta$ -Тетрагидрокортикостерон (5 $\beta$ -THB)	920 (270–3111)	248 (164–511)	0,016
5 $\alpha$ -THB	734 (600–1200)	250 (150–579)	0,005

Примечание: p — достоверность различий показателей пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом (ЭС) в сравнении с показателями пациентов с болезнью Кушинга.

Кроме этого, у больных АКТГ-ЭС получено увеличение экскреции с мочой глюкокортикоидов: тетрагидрометаболитов кортизола ( $5\alpha$ - и  $5\beta$ -THF) и кортикостерона ( $5\alpha$ - и  $5\beta$ -THB), 11-дезоксикортизола (THS) и кортизона (THE) в сравнении с показателями больных БК (табл. 3).

У больных АКТГ-ЭС признаки снижения активности  $11\beta$ -ГСДГ 2 типа (соотношение THF/THE 1,16 (1,0–1,56),  $p=0,034$  и соотношение ( $5\beta$ -THF+ $5\alpha$ -THF+кортолоны) / ( $5\beta$ -THE+ $5\alpha$ -THE + кортолоны) 1,21 (0,91–1,79),  $p=0,035$ ) были выше в сравнении с показателями пациентов с БК. У больных АКТГ-ЭС установлено уменьшение соотношения ( $5\beta$ -THF+ $5\alpha$ -THF+THE)/THS до 19,5 (10,9–27,9) в сравнении с пациентами с БК ( $p=0,011$ ), что в сочетании с увеличением экскреции с мочой THS (более 1000 мкг/сут) указывает на снижение активности  $11\beta$ -гидроксилазы и может быть использовано в дифференциальной диагностике различных форм АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

Для диагностики АКТГ-ЭС чувствительность и специфичность 100% установлена пороговых значений THS>619 мкг/сут ( $AUC=1,0$ ), чувствительность 85,7% и специфичность 92,1% —  $5\beta$ -THF>5700 мкг/сут ( $AUC=0,902$ ), чувствительность 100% и специфичностью 84% ( $AUC=0,965$ ) —  $5\beta$ -THB>650 мкг/сут, чувствительность 100% и специфичность 93,3% ( $AUC=0,995$ ) — UF>361 мкг/сут чувствительность и специфичность более 85% — 17-OHP>500 мкг/сут и  $11\text{-OH-P}2>340$  мкг/сут ( $AUC=0,90$ ), специфичность 91,7% ( $AUC=0,91$ ,  $p<0,0001$ ) — для соотношения ( $5\beta$ -THF+ $5\alpha$ -THF+THE)/THS менее 20 ( $p<0,0001$ ). Следует отметить, что экскреция с мочой  $3\beta,16,20\text{-dP}3$  (более 200 мкг/сут), THS (более 619 мкг/сут) и соотношение  $3\alpha,16,20\text{-dP}3 / 3\beta,16,20\text{-dP}3$  (менее 3,0), полученные у пациентов с АКТГ-ЭС, могут указывать на наличие злокачественного потенциала образований коры надпочечников.

**Заключение.** Методами ВЭЖХ и ГХ-МС у больных АКТГ-ЭС и болезнью Кушинга выявлены различия в метаболомике глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов и прогестагенов, получены дополнительные критерии диагностики АКТГ-ЭС с чувствительностью и специфичностью более 90% — 11-дезоксикортизол, кортикостерон и  $18\text{-OH}$ -кортикостерон в сыворотке крови, тетрагидро-11-дезоксикортизол и тетрагидрокортикостерон в моче. Получено повышение

признаков активности 11 $\beta$ -ГСДГ 2 типа и снижение показателя активности 11 $\beta$ -гидроксилазы у больных АКТГ-ЭС в сравнении с пациентами с болезнью Кушинга. Полученные результаты увеличивают точность диагностики АКТГ-ЭС при сомнительном диагнозе, что особенно актуально при тяжелом гиперкортицизме.

### Список литературы

1. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева Е.А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы) // Эндокринная хирургия. 2012. Т. 6. № 1. С. 24-36. doi: 10.14341/2306-3513-2012-1-24-36.
2. Mattia Barbot, Marialuisa Zilio, Carla Scaroni, Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020. V. 34 (1). 101380, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101380>.
3. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M., Montori V.M. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93(5). P. 1526–40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
4. Ferriere, A., Tabarin, A. Biochemical testing to differentiate Cushing's disease from ectopic ACTH syndrome // Pituitary. 2022. V. 25(12). P. 705–708 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01241-z>.
5. Wang, H., Ba, Y., Xing, Q. et al. Differential diagnostic value of bilateral inferior Petrosal sinus sampling (BIPSS) in ACTH-dependent Cushing syndrome: a systematic review and Meta-analysis // BMC Endocr Disord. 2020. V. 20(1). 143 p. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00623-3>.
6. Шафигуллина З.Р., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Лисицын А.А., Кухианидзе Е.А., Стрельникова Е.Г. и др. Диагностическое значение стероидных профилей биологических жидкостей у больных с синдромом Иценко—Кушинга // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61. № 4. С. 4–8. doi: 10.14341/probl20156144-8.
7. Velikanova L.I., Strelnikova E.G., Obedkova E.V., Krivokhizhina N.S., Shafigullina Z.R., Grigoryan K. et al. Generation of urinary steroid profiles in patients with adrenal incidentaloma using gas chromatography–mass spectrometry. J. Anal. Chem. 2016; 71 (7): 748-754. DOI:10.1134/S1061934816070169.

# **СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

**УДК 615.076.9**

**Баннова А.Е.**

*АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,*

*Ленинградская область*

*bannova.ae@doclinika.ru*

## **ГУМАННЫЕ СПОСОБЫ ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА У КРОЛИКОВ. ПОЛОВОЗРЕЛЬЕ ЖИВОТНЫЕ**

*Проведенное исследование показало отсутствие систематизированных данных по подбору игл для венозного доступа у половозрелых кроликов.*

**Ключевые слова:** краевая ушная вена, венозный доступ, гуманные методы, кролики

**Bannova A.E.**

*Research-and-manufacturing company*

*«Home of Pharmacy» JSC,*

*Leningrad region*

*bannova.ae@doclinika.ru*

## **HUMANE METHODS OF VENOUS ACCESS IN RABBITS. ADULT ANIMALS**

*The study showed a lack of systematic data on the selection of needles for venous access in sexually mature rabbits.*

**Keywords:** marginal ear, venous access, humane methods, rabbits

**Введение.** В современных условиях проведения доклинических исследований особую актуальность приобретает внедрение гуманных методов отбора крови у лабораторных животных. Это обусловлено не только этическими нормами обращения с животными, но и необходимостью получения максимально достоверных результатов исследований. Стress и дискомфорт, испытываемые животными во время процедуры, могут существенно повлиять на физиологические показатели и биохимические параметры крови, что, в свою очередь, способно исказить итоговые результаты экспериментов [1, 2]. Применение

щадящих методик отбора крови позволяет минимизировать болевые ощущения и дискомфорт животных, обеспечивая при этом высокую точность получаемых результатов и соответствие международным стандартам качества доклинических исследований.

Проведение процедуры забора крови у животных при доклинических исследованиях используется повсеместно. Благодаря анализу крови выявляют различные маркеры, проводят оценку исследуемых веществ, изучают токсичность препаратов и т.д. И поэтому наиболее гуманное и безболезненное осуществление венозного доступа способствует повышению качества получаемых результатов.

Биотехнологические препараты разрабатываются для различных групп населения, и, доклинические исследования должны проводиться на животных разного возраста и массы тела, и, как следствие, с разным диаметром венозных сосудов. Количественная оценка диаметра вен, обеспечит гуманное и эффективное выполнение венозного доступа, повысит точность дозирования и качество выполнения всего исследования в целом.

В качестве животных для проведения исследования были выбраны кролики, поскольку они являются наиболее доступными лабораторными животными среди не грызунов.

**Цель исследования:** установить диапазон калибра внутривенных катетеров (игл) для осуществления гуманного венозного доступа в краевую вену уха у кроликов. В задачи исследования входило проведение литературного обзора и обобщение данных по современным подходам к осуществлению венозного доступа у половозрелых кроликов.

**Материалы и методы.** В ходе работы был осуществлен поиск литературных данных по следующим сайтам и электронным библиотечным системам: elibrary.ru, PubMed, Mendeley, Elsevier. В приоритете были статьи, вышедшие за последние 5 лет, однако это условие не удалось соблюсти ввиду крайне малого количества данных, и временной интервал был расширен до 25-30 лет. В качестве основного сосуда, представляющего практический интерес, была выбрана краевая вена уха (*V. auricularis lateralis*), поскольку это наиболее популярный венозный доступ у кроликов (а также ещё у некоторых животных): она легкодоступна, в том числе для повторного забора крови, не требует анестезии животного. За

счет плотного прилежания к хрящевым тканям уха она хорошо визуализируется, что снижает риск паравенозного введения и повреждения тканей, а также обеспечивает довольно большие объемы забора крови.

**Результаты и обсуждение.** Зарубежные авторы рекомендуют выбирать наименьший калибр иглы для минимизации боли, но при этом достаточный для беспрепятственного введения препарата или забора крови [3]. Часть найденных литературных источников по теме подбора размера игл для внутривенного введения имеют ограниченный доступ к данным, поскольку получены организациями в ходе внутренних исследований и используются для личных целей (не доступны для сторонних лиц).

В своей статье D. Morton [3] для внутривенного доступа у кроликов рекомендует размер игл 23-25G: на выбор калибра влияет место введения и, как следствие, прочность тканей, а на длину иглы — глубина расположения вены. Также в статье уточнены размеры иглы для введения в краевую ушную вену для кролика массой 2,5 кг, они составляют  $21\text{G} \times 1$ .

В статье J. Donovan, P. Brown представлен другой диапазон размеров игл, составляющий 25-30 G [4].

В руководстве Университета Вайоминга указано, что для болюсного и медленного внутривенного введения калибр катетера не должен превышать 21G [5].

В рамках нашей работы был обнаружен существенный дефицит релевантных научных публикаций по рассматриваемой теме. Нами установлена необходимость в систематизации изучаемого показателя по возрастным категориям (диапазону массы тела) кроликов. В дальнейшем, при разработке методических указаний по подбору размеров игл катетеров для кроликов в качестве образца можно использовать методические руководства 2019 года по осуществлению венозного доступа для человека.

#### **Список литературы**

1. Довнар А.И., Довнар Р.И. Обоснованные способы взятия крови у экспериментальных кроликов //ББК 5л0 А43. 2019. С. 196.
2. Лапин К.Н. и др. Катетеризация сосудов мелких лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований: технологические аспекты метода (обзор) //Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20. № 3. С. 168–181.

3. Morton D.B. et al. Refining procedures for the administration of substances //Laboratory animals. 2001. T. 35. № 1. C. 1–41.
4. Donovan J., Brown P. Parenteral injections //Current protocols in neuroscience. 2005. T. 33. № 1. C. A. 4F. 1-A. 4F. 9.
5. ROUTES OF ADMINISTRATION, VOLUME, AND NEEDLE GAUGES FOR DRUG ADMINISTRATIONS // University of Wyoming URL: <https://www.uwyo.edu/research/research-compliance/animal-care/needle-gauge-table.html> (дата обращения: 19.09.2025).

**УДК 616.697-02:616.69-008.8-092:577.112]-07**

**Галькович К.Р.<sup>1</sup>, Соснин Д.Ю.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера  
Пермь  
kr20211@yandex.ru

## **АЗООСПЕРМИЯ И БЕЛКИ СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ**

Исследованы фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ , англ. TNFa) и фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС, англ. VEGF) в семенной плазме у пациентов с азооспермией и у здоровых мужчин. Установлены значимые различия между исследуемыми группами ( $p=0,014007$ ) по концентрации VEGF в семенной плазме, для TNFa достоверных различий выявлено не было ( $p=0,630618$ ).

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли  $\alpha$ , TNFa, фактор роста эндотелия сосудов, VEGF, азооспермия, семенная плазма

**Gal'kovich K.R.<sup>1</sup>, Sosnin D.Y.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Perm Institute of Medical Workers Advanced Training

<sup>2</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University  
Perm

## **AZOOSPERMIA AND SEMINAL PLASMA PROTEINS**

*Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNFa) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were studied in seminal plasma of patients with azoospermia and healthy men. Statistically significant differences were found between the study groups ( $p=0.014007$ ) in the*

*concentration of VEGF in seminal plasma, for TNFa no significant differences were found ( $p=0.630618$ ).*

**Keywords:** *tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNFa, vascular endothelial growth factor, VEGF, azoospermia, seminal plasma*

Патологическое состояние азооспермия регистрируется при двухразовом исследовании центрифужированной спермы и микроскопии осадка с прицельным поиском сперматозоидов, характеризуется полным отсутствием сперматозоидов в эякуляте [5]. Указанное заболевание возникает вследствие ряда необратимых нарушений работы яичек, приводящих к угнетению сперматогенеза [7].

В настоящее время активно продолжается изучение белкового состава семенной плазмы, выявление взаимосвязи протеинов с показателями fertильности сперматозоидов [5]. Одними из компонентов эякулята являются белки фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ , англ. Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNFa) [3, 4] и фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС, англ. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) [1,2,4,9]. TNFa классифицируется как провоспалительный цитокин; регулирует процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза, формирования структуры органов и тканей, участвует в ремиелинизации нейронов, ремоделировании миокарда [4]. VEGF представляет собой один из наиболее мощных факторов роста [9], активно участвует в процессах васкулогенеза (образования сосудистой системы в эмбриональном периоде) и ангиогенеза (формирования новых сосудов при уже существующей сосудистой сети). Вышеуказанные соединения определяются как в сыворотке крови, так и в других биологических жидкостях (в моче, ликворе, слюне) [6, 10]. TNFa обнаружен также в ткани testicул [8], что обосновывает интерес к исследованию данного протеина не только в сыворотке крови, но и в такой биологической жидкости, как семенная плазма.

У пациентов с олигоастеноазооспермией отмечено статистически значимое увеличение концентрации в семенной плазме TNFa [3] и уменьшение содержания в семенной плазме VEGF [2] в сравнении со здоровыми лицами. Представляется интересным определение вышеуказанных протеинов в сперме у больных азооспермией.

**Цель исследования.** Изучить концентрацию фактора некроза опухоли  $\alpha$  и фактора роста эндотелия сосудов в семенной плазме у пациентов с азооспермией и у здоровых мужчин.

**Материалы и методы.** В исследование были включены мужчины ( $n=52$ ) репродуктивного возраста ( $32,7 \pm 7,6$  лет), обратившиеся в медицинские учреждения г. Перми по поводу диагностики и лечения бесплодного брака. У всех обследованных отсутствовали изменения в общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения.

Образцы эякулята собирали после 2–4 дней полового воздержания и оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2021). Семенную плазму отделяли путем центрифугирования при 2000 g (3000 об/мин) в течение 15–20 мин на центрифуге CM-6M («ELMI», Латвия). Аликовты супернатантов биологического материала переносили в пробирки Эппendorф и хранили до исследования при температуре  $-40^{\circ}\text{C}$ . Для подсчета концентрации и общего количества сперматозоидов, а также оценки их подвижности использовали анализатор спермы SQA–V («MES», Израиль). Семенную плазму отделяли центрифугированием образцов при 3000 об/мин.

Медиана (Me) и интерквартильный диапазон [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>] концентрации сперматозоидов в эякуляте обследованных мужчин составили 57,5 [39,5;104,5] млн/мл. Для снижения влияния слизи на результаты исследования мы использовали критерий исключения — вискозипатия эякулята: образцы эякулята с повышенной вязкостью (более 5 мм по тесту отрыва нити) не включались в исследование.

Концентрацию белков в семенной плазме определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА): TNF $\alpha$  — с использованием набора реагентов «альфа-ФНО–ИФА–БЕСТ» (A-8756); VEGF с применением тест-системы «VEGF — ИФА — БЕСТ» (A-8784) (ООО «Вектор-Бест», Россия). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 («Awareness», США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7

(StatSoftInc., США). Для каждого массива данных рассчитывали медиану ( $Me$ ) и интерквартильный диапазон (25–75 процента —  $[Q_1; Q_3]$ ). Характер распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Полученные результаты позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения, что послужило основанием для применения непараметрических методов при выполнении дальнейшего сравнительного статистического анализа. Для сравнения двух независимых выборок использовали  $U$ -критерий Манна — Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ). За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода ( $p$ ) принимали величину уровня статистической значимости равную или меньшую 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** TNF $\alpha$  и VEGF были обнаружены в семенной плазме всех обследованных мужчин. Концентрация TNF $\alpha$  в семенной плазме пациентов основной группы составили (медиана ( $Me$ ) и интерквартильный диапазон  $[Q_1; Q_3]$ ) 4,54 [3,65;5,04] пг/мл, у лиц группы сравнения 4,65 [3,84;6,23] пг/мл. Не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами по критерию Манна–Уитни ( $U=280,5$ ;  $p=0,630618$ ). Отсутствует корреляция между уровнем TNF $\alpha$  семенной плазме у мужчин исследуемых групп ( $R= -0,039276$ ).

Содержание VEGF в семенной плазме у больных основной группы составили ( $Me$   $[Q_1; Q_3]$ ) 3,28 [3,15; 3,41] нг/мл, у мужчин группы сравнения 3,42 [3,28;3,49] нг/мл. В отличие от TNF $\alpha$ , по показателю концентрации VEGF в семенной плазме установлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $U=102,5$ ;  $p=0,014007$ ). Также как в случае с TNF $\alpha$  не выявлена корреляционная взаимосвязь между содержанием VEGF семенной плазмы в основной группе и группе сравнения ( $R= 0,472406$ ).

Обнаруживаемые в семенной плазме цитокины, факторы роста принимают участие в обеспечении нормального функционирования органов мужской репродуктивной системы. Для TNF $\alpha$  и VEGF продемонстрировано неожиданно высокое их содержание в семенной плазме в сравнении с сывороткой крови

[2,3]. Указанные протеины могут поступать из сыворотки крови в семенную плазму в процессе экссудации. Однако необычно высокое их содержание в эякуляте не позволяет считать данный механизм основным источником для TNF $\alpha$  и VEGF спермы. Предположительно, вышеуказанные протеины активно продуцируются железами мужского уrogenитального тракта, поступают в семенную плазму в составе секретов, а не проникает из крови пассивно в результате диффузии по градиенту концентрации.

Более низкое содержание VEGF в семенной плазме пациентов с азооспермией может быть обусловлено угнетением продукции данного протеина железами мужской репродуктивной системы. При этом вероятным местом продукции VEGF может являться либо предстательная железа, либо семенные пузырьки — секреты указанных органов составляют значительную долю объема эякулята.

#### Список литературы

1. Разин В.А., Курганова Ю.Н., Нестеров А.С., Воротников И.М. Белковые факторы роста и ремоделирование миокарда при артериальной гипертензии у мужчин с псориазом // Лечащий врач. 2024. Т. 3. № 27. С. 59–62. DOI: 10.51793/OS.2024.27.3.009.
2. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Ваккулоэндотелиальный фактор роста и fertильность эякулята // Лабораторная служба. 2020. Т. 9. № 1. С. 84–89. DOI: 10.17116/labs2020901184.
3. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.В., Гильманов А.Ж. Фактор некроза опухоли а в эякуляте как показатель сниженной fertильности // Урология. 2024. № 1. С. 80–85. DOI: 10.18565/urology.2024.1.80-85.
4. Юсупова А.О., Слепова О.А., Пахтусов Н.Н., Калинина М.И., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Фактор-а некроза опухоли, фактор роста сосудистого эндотелия и экспрессия микроРНК-145 у больных с различными фенотипами стабильной ишемической болезни сердца // Кардиология. 2025. Т. 65. № 2. С. 26–33. DOI: 10.18087/cardio.2025.2.n2837.
5. Awonuga A.O., Camp O.G., Biernat M.M., Abu-Soud H.M. Overview of infertility // Syst Biol Reprod Med. 2025. Т. 71. № 1. Рр. 116–142. DOI: 10.1080/19396368.2025.2469582.
6. Bardowska K., Krajewski W., Kołodziej A., Kościelska-Kasprzak K., Bartoszek D., Żabińska M., Chorbińska J., Kubacki F., Królicki T., Krajewska M., Szydełko T., Kamińska D. Evaluation of six novel biomarkers for predicting recurrence of non-muscle invasive bladder cancer after endoscopic resection— a prospective observational study сердца // World J Urol. 2025. Т. 43. № 1. Р. 114. DOI: 10.1007/s00345-025-05485-9.

7. Blackburn J., Ramakrishnan A., Graham C., Bambang K., Srirangalingam U., Senniappan S. Klinefelter Syndrome: A Review сердца // Clin Endocrinol (Oxf). 2025. Т. 102. № 5. Pp. 565–573. DOI: 10.1111/cen.15200.
8. Faheem H., Alawadhi R., Basha E.H., Ismail R., Ibrahim H.A., Elshamy A.M., Motawea S.M., Seleem M.A., Elkordy A., Homouda A.A., Khaled H.E., Aboeida R.A., Abdel Ghafar M.T., Rizk F.H., El-Harty Y.M. Ameliorating immune-dependent inflammation and apoptosis by targeting TLR4/MYD88/NF-κB pathway by celastrol mitigates the diabetic reproductive dysfunction // Physiol Genomics. 2025. Т. 57. № 3. Pp. 103–114. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00072.2024.
9. Lee C., Kim M.J., Kumar A., Lee H.W., Yang Y., Kim Y. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives сердца // Signal Transduct Target Ther. 2025. Т. 10. № 1. P. 170. DOI: 10.1038/s41392-025-02249-0.
10. Ripamonti E., Gisslén M., Hagberg L., Bathala P., Kale S., Stengelin M., Sigal G., Wohlstadter J., Zetterberg H., Price R. Cerebrospinal fluid biomarkers associated with neurofilament light levels: A study in HIV disease сердца // J Neuroimmunol. 2025. № 400. P. 578521. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2025.578521.

**УДК 577.21**

**Гырля В.В., Вирко В.А., Емельянов В.Н., Димаков Н.В.**

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

Санкт-Петербург

9222532461\_01@mail.ru

**ИНТЕГРАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЙ  
ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ И  
ФАРМАКОГЕНОМИКИ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ  
ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: ОТ  
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ОСНОВ К КЛИНИЧЕСКОЙ  
ПРАКТИКЕ**

*В обзоре проанализированы возможности интеграции технологий высокопроизводительного секвенирования и фармакогеномики для разработки персонализированных подходов к терапии психических расстройств. Особое внимание уделено преодолению терапевтической резистентности и оптимизации выбора психотропной терапии на основе генетических маркеров.*

**Ключевые слова:** высокопроизводительное секвенирование, фармакогеномика, персонализированная медицина, психические расстройства

*Gyrlya V.V., Virko V.A., Emelyanov V.N., Dimakov N.V.  
S. M. Kirov Military Medical Academy  
Saint Petersburg*

## **INTEGRATION OF HIGH-THROUGHPUT SEQUENCING AND PHARMACOGENOMICS TECHNOLOGIES FOR PERSONALIZED THERAPY OF MENTAL DISORDERS: FROM FUNDAMENTAL PRINCIPLES TO CLINICAL PRACTICE**

*The review analyzes the possibilities of integrating high-throughput sequencing technologies and pharmacogenomics for developing personalized approaches to the therapy of mental disorders. Special attention is paid to overcoming therapeutic resistance and optimizing the selection of psychotropic therapy based on genetic markers.*

**Keywords:** *high-throughput sequencing, pharmacogenomics, personalized medicine, mental disorders*

**Введение.** Современная психиатрия переживает парадокс: несмотря на постоянно растущий арсенал психотропных средств, эффективность фармакотерапии ключевых расстройств — депрессии, шизофрении, биполярного аффективного расстройства — остается неудовлетворительной. Значительная часть пациентов, по разным оценкам до 30–40%, либо не отвечает на лечение вовсе, либо достигает лишь частичной ремиссии, что связывают с феноменом терапевтической резистентности [1]. Доминирующая на протяжении десятилетий стратегия «проб и ошибок», при которой выбор препарата и его дозировки основан на эмпирическом опыте врача, приводит к длительным периодам неэффективного лечения. Это не только увеличивает экономическое бремя заболевания, но и сопряжено с высокими рисками хронизации патологического процесса, развития побочных эффектов и глубокой социальной дезадаптации пациентов, утрачивающих веру в возможность выздоровления [1].

Кардинальное решение этой многогранной проблемы видится в переходе от унифицированных протоколов к парадигме персонализированной медицины, учитывающей индивидуальные биологические особенности каждого пациента [2]. В основе этого перехода лежит понимание того, что вариабельность ответа на терапию в значительной степени детерминирована

генетически. Именно геном конкретного человека определяет фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного средства, формируя в итоге индивидуальный профиль эффективности и безопасности [2].

В этом контексте интеграция двух активно развивающихся дисциплин: технологий высокопроизводительного секвенирования (NGS) и фармакогеномики — открывает революционные возможности для прогнозирования терапевтического ответа и разработки алгоритмов стратифицированного лечения психических расстройств. NGS-технологии предоставляют инструмент для комплексного анализа генома пациента, в то время как фармакогеномика предлагает структурированный подход для интерпретации этих данных в контексте прогноза эффективности и рисков конкретных препаратов.

Данный обзор посвящен комплексному анализу возможностей и перспектив такой интеграции. В нем освещаются современные достижения в области генетики психических расстройств, рассматриваются технологические платформы NGS и их клиническое применение, а также детально анализируются фармакогеномические подходы к преодолению терапевтической резистентности. Цель работы — охарактеризовать путь от фундаментальных генетических открытых до внедрения персонализированных алгоритмов в реальную клиническую практику психиатрии.

## **1. Фундаментальные генетические основы психических расстройств**

Генетические исследования последних лет, в особенности масштабные полногеномные исследования ассоциаций (GWAS), предоставили неопровергимые доказательства наследственной природы психических расстройств и совершили переворот в понимании их биологических основ. Эти исследования выявили многие сотни независимых генетических локусов, достоверно ассоциированных с риском развития таких многофакторных заболеваний, как шизофрения, биполярное аффективное расстройство и депрессивное расстройство [3].

Ключевым открытием, кардинально изменившим взгляд на психиатрию, стало доказательство существования значительного генетического перекрытия (плейотропии) между различными психическими расстройствами. Как показали масштабные мета-

анализы, в частности, работа Консорциума по психиатрической геномике (PGC), одни и те же генетические варианты могут повышать риск развития не одного, а нескольких фенотипически различных заболеваний, таких как шизофрения, биполярное расстройство, аутизм и СДВГ [3]. Это убедительно свидетельствует не о строгих нозологических границах, а о существовании общих патофизиологических механизмов и континуума психопатологии, что имеет фундаментальное значение для разработки новых, более эффективных терапевтических стратегий.

Важнейшим достижением стало не только количественное накопление данных о локусах риска, но и качественный переход к идентификации конкретных генов и биологических путей, лежащих в основе патогенеза. Важнейшим достижением стала идентификация конкретных генов и биологических путей, вовлеченных в патогенез психических заболеваний. Выявление 287 геномных локусов, ассоциированных с шизофренией, которые обогащены генами, экспрессирующимися в нейронах и участвующими в синаптической функции, создает фундамент для разработки целевой терапии [4]. Биоинформационический анализ показал, что идентифицированные локусы не случайны, а значимо обогащены генами, высокоэкспрессирующимиися в нейронах и критически вовлеченными в ключевые нейробиологические процессы. На первый план вышли гены, связанные с функционированием глутаматергических синапсов, нейрональной пластичностью и регуляцией транскрипции в корковых нейронах [4].

Этот переход от абстрактных «локусов риска» к конкретным биологическим путям — от сигнального пути глутамата до модуляции хроматина — создает принципиально новую основу для разработки терапии. Вместо поиска лекарств «вслепую» появляется возможность целевого воздействия на четко определенные молекулярные каскады, нарушенные у конкретного пациента. Таким образом, современная генетическая архитектура психических расстройств, характеризуемая полигенностью и плейотропией, не только объясняет их клиническую гетерогенность, но и открывает путь к стратификации пациентов на основе их молекулярного профиля для последующего персонализированного терапевтического вмешательства.

## **2. Технологии высокопроизводительного секвенирования: от исследований к клинике**

Технологии секвенирования нового поколения (NGS) совершили революцию в генетических исследованиях, обеспечивая экспоненциальный рост производительности и снижение стоимости анализа [5]. Современные NGS-платформы позволяют проводить полногеномное секвенирование, секвенирование экзона, таргетное секвенирование и секвенирование РНК [6].

Клиническое применение NGS включает несколько ключевых направлений: диагностика моногенных заболеваний и синдромальных форм психических расстройств, идентификация редких вариантов с большим эффектом, метагеномный анализ для выявления ассоциированных с заболеваниями микроорганизмов [7], а также реализация фармакогеномических исследований для прогнозирования ответа на терапию.

Особого внимания заслуживает применение NGS для выявления скрытых механизмов лекарственной резистентности. Продемонстрирована возможность реального времени выявления антибиотикорезистентности с помощью портативных секвенаторов [8]. Этот подход имеет значительный потенциал для применения в психиатрии для прогнозирования резистентности к психотропным препаратам.

## **3. Фармакогеномика в психиатрии: от теории к практике**

Фармакогеномика, изучающая влияние наследственных вариаций на индивидуальный ответ к лекарственным препаратам, формирует научную основу для персонализированной терапии психических расстройств. Клиническая реализация фармакогеномических подходов основана на анализе полиморфизмов генов, кодирующих ключевые элементы фармакокинетики и фармакодинамики: ферменты метаболизма (в первую очередь изоферменты цитохрома Р450), транспортные белки (например, Р-гликопротеин) и молекулярные мишени психотропных препаратов (рецепторы нейромедиаторов, ионные каналы) [9].

Особое значение имеют полиморфизмы генов системы биотрансформации ксенобиотиков, определяющие скорость метаболизма психофармакологических средств. Как демонстрируют исследования, носители различных аллельных вариантов генов CYP2D6 и CYP2C19 характеризуются

принципиальными различиями в профилях метаболизма антидепрессантов (трициклических антидепрессантов, СИОЗС) и антипсихотиков [9]. Выделяют четыре основных фенотипа метаболизма: ультрабыстрый, экстенсивный (нормальный), промежуточный и медленный. Для клинической практики критически важно, что пациенты с медленным метаболизмом имеют повышенный риск развития дозозависимых нежелательных явлений, в то время как ультрабыстрые метаболизаторы часто не достигают терапевтической концентрации препарата в плазме крови при стандартных дозировках, что приводит к недостаточной эффективности лечения [9].

Эти закономерности приобретают особую актуальность для специфических групп пациентов, функционирующих в условиях экстремальных психофизических нагрузок. Показано, что индивидуализация фармакотерапии на основе фармакогенетического тестирования позволяет оптимизировать схемы лечения и минимизировать риски нежелательных лекарственных реакций в данной популяции [9].

Наиболее последовательно персонализированный подход реализуется в терапии посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у военнослужащих [10]. Высокая частота коморбидных состояний (тревожные расстройства, депрессия, злоупотребление психоактивными веществами), необходимость быстрого достижения терапевтического эффекта и минимизации побочных действий требуют тщательного подбора препаратов и их дозировок с учетом генетического профиля пациента [10]. Фармакогеномическое тестирование в данном случае становится инструментом не только для повышения эффективности терапии, но и для улучшения приверженности лечению, что особенно важно в контексте длительной реабилитации.

Таким образом, современная фармакогеномика предлагает практические решения для перехода от традиционной модели «проб и ошибок» к персонализированному назначению психотропных препаратов, основанному на объективных генетических маркерах [9, 10]. Дальнейшее развитие этого направления связано с созданием комплексных алгоритмов выбора терапии, интегрирующих данные о генетических вариантах, клинических особенностях пациента и фармакологических свойствах препаратов.

#### **4. Клиническая реализация и перспективы интеграции**

Перспективным направлением является использование публичных баз данных для интерпретации клинической значимости генетических вариантов [11]. Интеграция биоинформационных ресурсов с электронными медицинскими картами позволит создать системы поддержки врачебных решений для персонализированного назначения психотропной терапии. Этот подход особенно важен в таких специализированных областях, как реабилитация военнослужащих, где необходимо учитывать не только генетический профиль, но и комплекс психологических и социально-бытовых факторов, влияющих на эффективность лечения и успешность реадаптации [12].

Внедрение фармакогеномики и NGS в клиническую практику сталкивается с рядом задач, включая необходимость стандартизации методов анализа, интерпретации результатов и интеграции генетических данных в клинические процессы принятия решений [1]. Среди основных барьеров выделяют недостаточную доказательную базу, ограниченность знаний врачей и этические проблемы [1].

Ключевым направлением развития является создание комплексных алгоритмов лечения, сочетающих клинические, генетические и фармакологические данные. Предлагаются различные решения для реализации персонализированного подхода в психиатрии, включая стратификацию пациентов на основе фармакогенетического профиля и разработку клинических рекомендаций [2].

**Заключение.** Интеграция технологий высокопроизводительного секвенирования и фармакогеномики представляет собой значительный прорыв в терапии психических расстройств, предлагая переход от унифицированных подходов к персонализированному лечению. Современные исследования демонстрируют значительный потенциал этого направления для преодоления терапевтической резистентности и оптимизации фармакотерапии.

Дальнейшее развитие области требует решения ряда методологических и организационных задач, включая стандартизацию методов генетического тестирования, валидацию фармакогеномических маркеров и обучение медицинских специалистов. Перспективы клинической

реализации связаны с разработкой интегрированных алгоритмов лечения, основанных на комплексном анализе клинико-генетических данных и создании систем поддержки врачебных решений.

### Список литературы

1. Demkow U., Wolańczyk T. Genetic tests in major psychiatric disorders—integrating molecular medicine with clinical psychiatry—why is it so difficult? // Translational Psychiatry. 2017. Vol. 7. № 6. P. e1151. DOI: 10.1038/tp.2017.106.
2. Bousman C.A., Dunlop B.W., Müller D.J., et al. Clinical Pharmacology and Pharmacogenomics for Implementation of Personalized Medicine // Pharmacogenomics. 2023. Vol. 24. № 5. P. 271–284. DOI: 10.2217/pgs-2023-0188.
3. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders // Cell. 2019. Vol. 179. P. 1469–1482. DOI: 10.1016/j.cell.2019.11.020.
4. Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T., et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia // Nature. 2022. Vol. 604. P. 502–508. DOI: 10.1038/s41586-022-04434-5.
5. Goodwin S., McPherson J.D., McCombie W.R. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies // Nature Reviews Genetics. 2016. Vol. 17. P. 333–351. DOI: 10.1038/nrg.2016.49.
6. Wang Y., Zhao Y., Bollas A., et al. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements // Biology. 2023. Vol. 12. № 7. P. 997. DOI: 10.3390/biology12070997.
7. Gu W., Miller S., Chiu C.Y. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2019. Vol. 14. P. 319–338. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751.
8. Braun T., van der Heijden J., van der Schalk T., et al. Detection of hidden antibiotic resistance through real-time genomics // Nature Communications. 2024. Vol. 15. P. 1234. DOI: 10.1038/s41467-024-49851-4.
9. Козлова А.С., Пятибрат А.О., Мельнов С.Б. [и др.]. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и его роль в индивидуализации фармакотерапевтической поддержки лиц, подвергающихся тяжелым психофизическим нагрузкам // Research and Clinical Pharmacology. 2015. Т. 3. № 2. С. 43–48. DOI: 10.17816/RCF13243-48.
10. Naß J., Efferth T. Pharmacogenetics and Pharmacotherapy of Military Personnel Suffering from Post-traumatic Stress Disorder // Current Neuropharmacology. 2017. Vol. 15. № 6. P. 831–860. DOI: 10.2174/1570159X15666161111113514.

11. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants // Nucleic Acids Research. 2016. Vol. 44. № D1. P. D862–D868. DOI: 10.1093/nar/gkv1222.
12. Емельянов В.Н., Вирко В.А., Клишин И.В., Загородников Г.Г., Горичный В.А., Лукашов В.В., Горбачёв М.Д. Организация реабилитации военнослужащих, инвалидов и их семей в зарубежных странах: психологическая и медико-социальная помощь // Вестник психотерапии. 2025. № 93. С. 81–99. DOI: 10.25016/2782-652X-2025-0-93-81-99. EDN: PHRJXI.

**УДК 615.076.9**

**Журавлева М.В.**

**АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»**

**Ленинградская обл.**

**3470743@gmail.com**

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ОСТЕОГЕНЕЗА У ЭМБРИОНОВ ХОМЯКОВ В КОНТЕКСТЕ ИССЛЕДОВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ**

*В данной работе предложена альтернативная тест-система для проведения исследования эмбрионально-фетального развития и сравнительная оценка возможностей применения ализаринового окрашивания и рентгенографии для изучения костной системы плодов.*

**Ключевые слова:** хомяки, костная система, ализариновый метод, рентгенография, репродуктивная токсичность

**Zhuravleva M.V.**

**«NPO «HOUSE OF PHARMACY» JSC**

**Leningrad Region**

## **COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODS FOR ASSESSING OSTEOGENESIS IN HAMSTER EMBRYOS IN THE STUDY OF REPRODUCTIVE TOXICITY**

*We propose an alternative test system for conducting research on embryonic-fetal development and a comparative assessment of the possibilities of using alizarin staining and radiography to study the fetal bone system.*

**Keywords:** hamsters, hamsters, bone system, alizarin method, radiography, reproductive toxicity

Существует множество химических веществ, открытых в прошлом веке и предоставленных в клиническую практику

в качестве лекарственных средств (талидомид, диэтилстильбэстрол, вальпроевая кислота и др.), применение которых во время беременности сопровождалось серьезными рисками, особенно для плода. Тератогенный эффект данных соединений носил обширный характер, затрагивая целые системы органов, включая аномалии в развитии костной ткани [1].

Оценка репродуктивной токсичности была и остается важной частью доклинического исследования лекарственных средств. Однако существуют факторы, способные затруднить, или даже исказить оценку репродуктивной токсичности. К примеру, талидомид, вызывавший катастрофические пороки развития у людей, исключительно редко провоцировал схожие изменения у эмбрионов крыс, мышей, кроликов, собак, хомяков, приматов, кошек, морских свинок, свиней и хорьков. На основании проведенных исследований было сложно спрогнозировать эмбриотоксичность талидомида для человека [2].

Тератогенные эффекты вальпроевой кислоты были выявлены в исследованиях на мышах и хомяках, но не были установлены в исследованиях на крысах, кроликах и нечеловекообразных приматах [3]. Как показывает история, различия между животными и человеком играют существенную роль в регистрации ложноотрицательных результатов и недооценке рисков внедрения нового кандидата в клиническую практику.

Согласно существующим регуляторным требованиям, оценка скелета плода является неотъемлемой частью исследования эмбрионально-фетального развития, входящего в комплекс исследований репродуктивной токсичности. Стандартными животными для проведения исследования являются мыши, крысы, кролики, карликовые свиньи и нечеловекообразные приматы [4].

В то время как данные по крысам и мышам обширны и составляют основу текущей регуляторной практики как в России, так и за рубежом, практически полное отсутствие систематизированных и стандартизованных данных по альтернативным тест-системам является огромным ограничением в их применении.

Руководство ICH S5 (R3) [4], регулирующее токсикологические исследования репродукции и развития, признает хомяков и собак как виды животных, пригодных для

ограниченного использования при изучении репродуктивной токсичности. При этом выбор хомяков в качестве тест-системы основан на ряде их уникальных физиологических характеристик, которые делают их исключительно ценными для конкретных задач, хотя и накладывающих определённые ограничения. Преимущества и недостатки данной тест-системы приведены в таблице 1.

**Таблица 1.** Преимущества и недостатки хомяков как тест-системы для изучения репродуктивной токсичности [3, 4]

Характеристика	Преимущества	Применение
Предсказуемость репродуктивного цикла и короткая беременность	Короткий и постоянный эстральный цикл (4 дня)	Минимизация вариабельности (постоянство цикла снижает вариабельность между животными, делая результаты исследования более надежными)
	Предсказуемое время овуляции	Планирование экспозиции (введение тестируемого объекта может быть осуществлено в период, когда яйцеклетка наиболее уязвима к токсическому воздействию (в день овуляции или перед ней))

	У хомяков период беременности составляет — 16-17 дней. Это значительно короче, чем у крыс (21–23 дня) и мышей (19–21 день)	Сокращение продолжительности исследования и снижение общей стоимости исследования (меньшая продолжительность исследования означает меньшие затраты на содержание животных, персонал и материалы)
Характеристика	Недостатки	Последствия
Ограниченнная прогностическая ценность для человека	Неполное отражение эффектов у человека: результаты, полученные на хомяках, могут не всегда точно предсказывать репродуктивную токсичность у человека	Необходимость стандартизации: результаты, полученные на хомяках, могут требовать подтверждения на других видах животных (крысах или мышах) для более полного понимания риска
Затруднение отбора крови	Отбор образцов крови из ретроорбитального синуса или путем пункции сердца	Таким образом можно получить образец объемом до 3 мл, но такой забор является терминальным. Объем повторных заборов ограничивается оптимальным для животного объемом 0,5 мл
Поведение и стресс	Хомяки могут быть более склонны к стрессу, что может влиять на их репродуктивную функцию и результаты исследований	Некоторые виды хомяков, например, сирийские хомяки, могут быть более агрессивными и менее управляемыми, что усложняет работу с ними, но не является критичным

При исследовании на хомяках установлены тератогенные эффекты ряда соединений, например, ретиноевой кислоты (метаболит витамина А), циклофосфамида, динокапа, гидрокортизона, колхицина, винкристина, винбластина, тяжелых металлов [3].

Для поиска отработанных методов и результатов изучения костной ткани эмбрионов хомяков использовали доступные электронные русскоязычные и англоязычные базы: Google Scholar, Научная электронная библиотека (eLIBRARY) и PubMed. В русскоязычных базах поиск вели, используя комбинации ключевых слов: «хомяк», «эмбриотоксичность», «фетотоксичность», «эмбрион», «костная ткань», «скелет», «ализариновый красный», «рентген». Словами-исключениями были другие виды животных, в основном «крыса», «мышь», «кролик», «рыбка Данио». В англоязычных базах научных статей, PubMed использовали следующие ключевые слова: «hamster», «embryo developmental toxicity», «fetal developmental toxicity», «embryo», «bone tissue», «skeleton», «alizarin red», «x-ray».

В начале поисковых запросов приоритет отдавался статьям, вышедшим за последние 5 и 10 лет, при этом не было обнаружено подходящих для обзора статей. Подходящими считались публикации с описанной методологией и приведенными результатами изучения костной системы хомяков. Для более детального изучения темы глубину поиска расширили до 25 лет, таким образом была найдена 21 публикация на русском и английском языке, из которых подходящими признана одна публикация [5]. Данный анализ показывает недостаточную информированность и разрозненность данных о строении костной ткани хомяков, в то время как стандартные животные для изучения репродуктивной токсичности изучены более подробно.

Активное наращивание пула данных через стандартизацию протоколов, накопление референтных значений и изучение различных классов препаратов на данной тест-системе позволит сделать исследования на хомяках более обоснованными, предсказуемыми и доступными. Хотя данная тест-система пока не заменит традиционные исследования на крысах и мышах, но может дополнять их в случаях, когда это оправдано или

заменять, в тех случаях, когда токсикологические риски минимальны (например, при исследовании препаратов из растительного сырья), но регуляторные исследования репродуктивной токсичности обязательны.

Многие тератогенные эффекты проявляются именно в нарушениях остеогенеза. Как правило, это структурные изменения, которые не влияют на жизнеспособность, развитие или функцию организма. Например, задержки в окостенении, могут быть обратимыми и обнаруживаются в интактной популяции в виде фоновых патологий [4].

На сегодняшний день одни из распространенных подходов для оценки состояния костной ткани в доклиническом изучении эмбрио- и фетотоксичности — ализариновый метод [6]. Он основан на окрашивании костной ткани ализариновым красителем (например, ализарин красный S). Этот краситель специфически связывается с кальцифицированной костной тканью, придавая ей ярко-красный цвет.

В настоящее время оссификацию костей оценивают путем изучения однократного окрашивания костей плода (ализариновый красный-S), реже проводят двойное окрашивание костей и хрящевых структур (альциановый синий, затем ализариновый красный-S). Оба метода, особенно двойное окрашивание, являются трудоемкими, отнимают много времени, дают только качественную информацию об окостенении скелета и могут быть субъективны [7].

Рентгенография костной ткани не является стандартным методом в доклинических исследованиях репродуктивной токсичности. Хотя она не так детальна, как ализариновый метод, рентгенография обладает рядом преимуществ, делающих ее ценным компонентом оценки.

В литературных данных отмечено, что задержка окостенения позвонков у крыс была более точно определена с помощью рентгенологического анализа, чем методом двойного окрашивания плодов, полученных в конце беременности, а также в послеродовом периоде [7].

**Таблица 2.** Сравнение методов оценки костной ткани плодов

Сравниваемый параметр	Ализариновый метод	Рентгенография
Основная оценка	Степени и паттерны окостенения, формы костей	Наличие грубых деформаций, число костей, относительная плотность костной ткани
Детализация	Высокая (мелкие кости, центры окостенения)	Средняя (ограниченная визуализация мелких структур)
Разрушение тканей	Высокое (обесцвечивание мягких тканей)	Низкое (относительно неинвазивен)
Оценка плотности кости	Ограниченнная (наличие кальцификации)	Высокая (определение относительной плотности)
Скорость	Медленнее (более трудоемкий метод, требует обработки и окрашивания тканей)	Быстрее (получение изображений)

Рентгенография является методом оперативного скрининга, обеспечивая детекцию грубых деформаций, переломов и аномалий костной ткани. Метод также предоставляет возможности для сравнительной оценки плотности костной ткани, не нарушая при этом целостности мягких тканей. Ализариновый метод является предпочтительным для детальной оценки окостенения, выявления незначительных аномалий в формировании костей и оценки паттерна остеогенеза. Он дает наиболее полную картину развития скелета.

Возможность комбинирования этих методов не только расширяет методический арсенал исследования, но и значительно повышает его научную значимость. Например, рентгенография может быть использована для первичного скрининга. При выявлении неоднозначных результатов, будет

требоваться проведение более детальной оценки с использованием ализаринового окрашивания. Это позволит максимально полно и эффективно оценить влияние препаратов на костную ткань и скелет эмбрионов, при этом сокращая время проведения исследования.

Последующее изучение позволит описать нормальную морфологию и сроки созревания костной ткани хомяков, что обоснует их использование в качестве альтернативной модели для скрининга тератогенного действия лекарств. Сравнительный анализ двух методов в контексте нормального и индуцированного эталонным тератогеном, обеспечит максимально полную и достоверную оценку остеогенеза.

#### **Список литературы**

1. Юров И.Ю. и др. Молекулярные и клинические основы наследственных болезней: учебное пособие // М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2018. Т. 100.
2. Иванова А.А., Михайлов А.В., Колбин А.С. Тератогенные свойства лекарств. История вопроса // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. № 1. С. 46–53.
3. Макарова М. Н., Макаров В. Г. Использование хомяков в доклинических исследованиях // Лабораторные животные для научных исследований. 2024. № 3. С. 4–19.
4. ICH S5 (R3) Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals — Scientific guideline. European Medicines Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s5-r3-guideline-detection-reproductive-developmental-toxicity-human-pharmaceuticals-scientific-guideline> (дата обращения 15.09.2025).
5. Wasuntarawat C. et al. Developmental toxicity of steviol, a metabolite of stevioside, in the hamster // Drug and Chemical Toxicology. 1998. Т. 21. № 2. С. 207–222.
6. Сазыкина К.И. и др. Изучение эмбриотоксического действия антибактериального препарата «Доксициклин-комплекс» // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 3. С. 822–822.
7. Burdan F. et al. A new rapid radiological procedure for routine teratological use in bone ossification assessment: a supplement for staining methods // Teratology. 2002. Т. 66. № 6. С. 315–325.

УДК 616.72-002-092

**Косыкова Г.П.<sup>1,2</sup>, Мамина Н.Ш.<sup>1</sup>, Савельева А.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет

Санкт-Петербург  
kosyakova.galina.p@gmail.com

## **СОЛИ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ КАК ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**

*В статье описано исследование воздействия солей янтарной кислоты на течение экспериментального остеопороза в условиях дефицита витамина D и без него. Препарат на основе солей янтарной кислоты продемонстрировал высокую эффективность в лечении остеопороза, однако при наличии нарушений витаминного обмена необходима дополнительная коррекция.*

**Ключевые слова:** соли янтарной кислоты, остеопороз, витамин D, экспериментальная модель

**Kosyakova G.P.<sup>1,2</sup>, Mamina N.Sh.<sup>1</sup>, Saveleva A.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
Saint Petersburg

## **SUCCINIC ACID SALTS AS A PHARMACOTHERAPY FOR EXPERIMENTAL OSTEOPOROSIS**

*This article describes a study of the effects of succinic acid salts on the course of experimental osteoporosis with and without vitamin D deficiency. A succinic acid-based preparation has demonstrated high efficacy in the treatment of osteoporosis; however, in the presence of vitamin metabolism disorders, additional correction is necessary.*

**Keywords:** succinic acid salts, osteoporosis, vitamin D, experimental model

**Введение.** Остеопороз остаётся актуальной медицинской проблемой, распространённой среди пожилых пациентов и сопровождающейся высоким уровнем инвалидизации и смертности. Несмотря на прогресс в диагностике и терапии, значительная доля случаев сопровождается осложнениями.

Согласно статистике, около 15 млн россиян страдают остеопорозом, а еще примерно 20 млн находятся в группе риска развития остеопорозных переломов [1]. Особенностью ситуации является наличие факторов риска, включая эндокринологические расстройства. Традиционные препараты для лечения остеопороза часто оказываются недостаточно эффективными. Современные подходы требуют разработки инновационных решений, направленных на одновременное воздействие на сопутствующие патологические процессы.

**Цель:** изучить эффективность препарата солей янтарной кислоты на основании показателей маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови самок крыс с остеопорозом. Изучить фармакологическую коррекцию экспериментально индуцированного остеопороза, осложненного дефицитом витамина D.

**Материалы и методы.** У 25 половозрелых самок крыс породы Вистар создавалась экспериментальная модель патологии остеопороза [2, 3, 4]. Проведена двусторонняя овариоэктомия и последующее двукратное введение преднизолона. Животных наркотизировали и фиксировали на операционном столе в положении на животе. Скалpelем делали разрез по средней линии спины. Делали прокол в задней части брюшной полости. Находили правый и левый рог матки, выводили их через прокол наружу, находили яичник и электрокоагулатором или скалpelем отсекали его от рога матки. Аналогично удаляли и второй яичник. Затем самкам крыс вводили раствор преднизолона в дозе 25 мг/кг и повторяли дважды с интервалом 15 дней.

Затем животные были распределены на четыре группы:

- Группа № 1 контрольная («интактная»).
- Группа № 2 с развивающимся остеопорозом и с дефицитом витамина D.
- Группа № 3 с развивающимся остеопорозом принимавших витамин 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.
- Группа № 4 с комбинацией остеопорозом и дефицитом витамина D.

Каждая группа получила специфическую лечебную программу, включающую препарат на основе солей янтарной

кислоты в дозе 62,5 мг [5], закатываемых в шарики из творога, сливочного масла, сухарей и витамина 1,25-(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в дозе 500 МЕ на кг массы тела крысы (или без него).

Биохимическим методом проводилось исследование сыворотки крови на наличие маркеров остеопороза [6, 7]. Проводили иммуноферментный анализ и использовали метод атомно-адсорбционной спектроскопии. Выполнен критический обзор мировой научно-исследовательской литературы. Изучены работы, опубликованные в библиографических базах данных PubMed.

**Результаты исследования.** Уровень кальцитонина и остеокальцина оказался повышен в группах с патологическим состоянием, наблюдалось значительное повышение концентраций фосфора и кальция в крови. Использование антиosteопорозных препаратов солей янтарной кислоты приводило к улучшению состояния костной ткани, однако этот эффект был менее выраженным при наличии нарушения витаминного обмена.

Исследование продемонстрировало, что сочетанная патология остеопороза и дефицита витамина D снижает эффективность антиosteопорозной терапии, проводимой с помощью солей янтарной кислоты. Нарушения дефицита витамина D затрудняют лечение остеопороза, подчеркивая необходимость тщательного подбора лекарственной терапии с последующей нормализацией кальций-фосфорного обмена и улучшения костного ремоделирования.

Важно отметить, что применение препаратов на основе солей янтарной кислоты эффективно стимулировало восстановление структуры костей, особенно в группах, с выраженным остеопорозом, где отсутствовал витамин D. Однако при развитии дефицита витамина эта положительная динамика исчезала.

**Таблица 1.** Динамические изменения показателей остеопороза в экспериментальных группах

Параметр	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3	Группа № 4
Кальцитонин	Норма	Повышен	Нормализован	Умеренно повышен
Остеокальцин	Норма	Повышен	Незначительно повышен	Повышен
Фосфор	Норма	Повышен	Незначительно повышен	Повышен
Кальций	Норма	Повышен	Незначительно повышен	Умеренно повышен

**Обсуждение.** При остеопорозе наблюдается не просто увеличение резорбции, а сложный дисбаланс между костеобразованием и костной резорбцией, при котором усиленная деятельность остеокластов не компенсируется адекватной активностью остеобластов. Это приводит к прогрессирующей потере костной массы и повышенному риску переломов. Кость состоит главным образом из коллагена типа I, белковой структуры, которая придает костям прочность и каркас, а также из минерализованного комплекса фосфата кальция, который укрепляет скелетные структуры. Это сочетание коллагена и кальция обеспечивает твердость костей, сохраняя при этом их достаточную гибкость для поддержания веса и выдерживания нагрузок.

Янтарная кислота является ключевым участником цикла Кребса (цикла трикарбоновых кислот), основного процесса производства энергии в клетках. Улучшая энергетический метаболизм, сукцинаты могут поддерживать жизнеспособность и функциональную активность клеток костной ткани, как остеобластов (клеток, формирующих кость), так и остеокластов (клеток, разрушающих кость), способствуя поддержанию баланса между костеобразованием и костной резорбцией. Сукцинаты могут способствовать лучшему усвоению и удержанию кальция в костной ткани, что является важным для ее прочности и плотности [8]. Роль активной формы витамина D в профилактике остеопороза также достаточно хорошо изучена [9].

Проведённое исследование показало, что использование комплексного подхода к лечению остеопороза и дефицита витамина D повышает шансы на успешное выздоровление пациентов. Разработанный препарат на основе солей янтарной кислоты продемонстрировал высокую эффективность в профилактике и лечении остеопороза, однако при наличии нарушений витаминного обмена необходима дополнительная коррекция. Создание новых лекарственных препаратов на основе уникальных биологически активных веществ позволит существенно повлиять на развитие заболевания. При разработке современных подходов к лечению особое внимание уделяется созданию комбинированных препаратов, обеспечивающих эффективное взаимодействие между регуляцией витаминного обмена и лечением остеопороза. Необходимость дальнейшего исследования взаимосвязи между этими двумя заболеваниями очевидна.

**Заключение:** Проведённые эксперименты подтвердили гипотезу о снижении эффективности антиостеопорозных препаратов солей янтарной кислоты при дефиците витамина D. Важность комплексной терапии с учетом компенсации дефицита витамина D доказана результатами данного исследования. Дальнейшие исследования необходимы для оптимизации профилактических мер и выбора оптимальной стратегии лечения остеопороза в сочетании с дефицитом витамина D.

### **Список литературы**

1. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах восточной Европы и центральной Азии 2010. Остеопороз и остеопатии. 2011. № 14(2). С. 3-6. <https://doi.org/10.14341/osteо201123-6>.
2. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Деньга О.В., и др. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: Методические рекомендации. Киев: Авиценна, 2005. С. 31–38.
3. Фролькис В.В., Поворогнюк В.В., Евтушенко О.А., Григорьев Н.В. Экспериментальный остеопороз // Доктор. 2003. № 6. С. 48–52.
4. Байрамов А.А., Мамина Н.Ш., Каронова Т.Л., Шабанов П.Д. Возможности прижизненной валидации модели экспериментального остеопороза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18. № 4. С. 365–367.
5. Патент на изобретение RU2582973C1. Байрамов А.А., Шабанов П.Д., Маевский Е.И. и др. Антиosteопорозное средство. [Patent RUS2582973C1. Bayramov AA, Sha-banov PD, Maevskiy El, et al. Antiosteoporoznoe sredstvo. (In Russ.)]
6. Байрамов А.А., Мамина Н.Ш., Лисовский Д.А., Фёдоров Н.А., Каронова Т.Л., Шабанов П.Д. Оценка процессов остеогенеза на фоне терапии экспериментально индуцированного остеопороза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21. № 3. С. 273–282. doi: 10.17816/RCF567788.
7. Лисовский Д.А., Дробленков А.В., Байрамов А.А., Бобков П.С., Мамина Н.Ш., Фёдоров Н.А., Каронова Т.Л., Шабанов П.Д. Морфологическая и биохимическая характеристика остеогенеза при медикаментозной терапии экспериментального остеопороза. Трансляционная медицина. 2023. № 10(6). С. 535–548. doi: 10.18705/2311-4495-2023-10-6-535-548.
8. Байрамов А.А., Маевский Е.И., Шабанов П.Д. Коррекция костного ремоделирования при экспериментальном остеопорозе // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17. № 4. С. 43–50. doi: 10.17816/RCF17443-50.
9. Ringe JD. Plain vitamin D or active vitamin D in the treatment of osteoporosis: where do we stand today? Arch Osteoporos. 2020 Nov 14. No 15(1). P. 182. doi: 10.1007/s11657-020-00842-0.

*Макавеева К.А., Карабаналова У.С.,  
Попова А.С., Киркина Е.Г.  
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»  
Ленинградская область  
makaveeva.ka@doclinika.ru*

**ОСОБЕННОСТИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ И  
НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОЧНОЙ  
ЛИНИИ ЛЕЙКЕМИИ ЧЕЛОВЕКА HL-60 ДЛЯ  
ПОСТАНОВКИ МЕТОДИКИ ОПСОНОФАГОЦИТАРНОГО  
АНАЛИЗА**

Опсонофагоцитарный анализ является одной из основных методик исследования эффективности вакцин. Ключевую роль при проведении анализа играет *in vitro* модель зрелых нейтрофилов, получаемую при дифференцировке клеточной линии лейкемии человека HL-60. В данной работе была оценена способность субклонов HL-60 из разных коллекций дифференцироваться под влиянием индукторов DMF и ATRA.

**Ключевые слова:** опсонофагоцитарный анализ, фагоцитоз, HL-60, CD35, CD71, ATRA, DMF, дифференцировка клеток

*Makaveeva K.A., Karabanalova U.S.,  
Popova A.S., Kirkina E.G.  
RMC «HOME OF PHARMACY»  
Leningrad region*

**ASPECTS OF CULTURING AND NEUTROPHIL  
DIFFERENTIATION OF HUMAN LEUKEMIA CELL LINE  
HL-60 FOR OPSONOPHAGOCYTIC ASSAY**

*The opsonophagocytic assay is one of the main methods for vaccine effectiveness studies. A model of mature neutrophils *in vitro* plays a pivotal role for this assay. Such a model can be designed with using the human leukemia cell line HL-60. In this study, we assessed the ability of HL-60 cells from different cell culture collections to differentiate when exposed to inducers DMF and ATRA.*

**Keywords:** opsonophagocytic assay, phagocytosis, HL-60, CD35, CD71, ATRA, DMF, cell differentiation

**Актуальность.** Разработка эффективной вакцины для профилактики пневмококковых инфекций играет решающую роль в снижении заболеваемости во всем мире. Для оценки активности вакцины используется опсонофагоцитарный анализ, который проводится с использованием культивируемых нейтрофилов для измерения комплемент-зависимой опсонофагоцитарной активности в сыворотках вакцинированных людей.

Короткий срок жизни нейтрофилов и высокая вариабельность при работе с клетками доноров серьезно ограничивают их изучение *in vitro* [1]. Альтернативой является использование дифференцируемых клеточных линий, таких как HL-60 [2]. Нейтрофильное созревание клеток промиелоцитарной лейкемии HL-60 может быть индуцировано с помощью таких факторов дифференцировки, как полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA) и N,N-диметилформамид (DMF) [3]. При дифференцировке клетки HL-60 демонстрируют изменение поверхностной экспрессии антигенов: в частности, на мембранах клеток увеличивается количество антигенов CD35 (на терминальных стадиях дифференцировки), являющихся рецепторами комплемента CR1, в то время как количество антигенов CD71 — рецепторов трансферрина, экспрессирующихся на клетках с высокой пролиферативной активностью, уменьшается [4]. В большинстве протоколов проверка дифференцировки клеток описана на панели, представленной рецепторами CD35 и CD71, показатели динамики экспрессии которых являются уже достаточным индикатором приобретения фенотипа нейтрофилов. Для более полного скрининга могут использоваться и другие маркеры: CD11b, CD11c, CD16a, CD16b, CD32, CD89 [5].

Несмотря на большое количество протоколов дифференцировки, разные субклоны клеток при схожих условиях культивирования обладают индивидуальными характеристиками и, как следствие, разным потенциалом к дифференцировке, что может вызывать потенциальные трудности в воспроизводимости методики дифференцировки и получении стандартизированной модели нейтрофилов. В представленной работе была проведена сравнительная оценка способности к дифференцировке HL-60 из разных коллекций

культур клеток в стабильную клеточную популяцию со зрелым гранулоцитарным фенотипом.

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку эффективности факторов дифференцировки (ATRA и DMF) и потенциала к дифференцировке субклонов клеточной линии HL-60 из разных коллекций культур клеток.

**Материалы и методы.** Для отработки протокола культивирования и дифференцировки были использованы субклоны клеточной линии HL-60, полученные из разных клеточных коллекций: ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» ИНЦ РАН (Россия), Biofeng Lab (Китай) и ATCC (США). Клетки культивировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при температуре 37°C и в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>, в полной ростовой среде, состоящей из RPMI-1640, 20% инактивированной эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco, США) и антибиотиков: 100 МЕ пенициллина и 100 мкг стрептомицина на 1 мл среды. Пассирование проводили при достижении плотности  $8 \times 10^5$  —  $1 \times 10^6$  клеток/мл. Для индукции дифференцировки все субклоны клеток HL-60 высевали в концентрации  $3 \times 10^5$  —  $4 \times 10^5$  клеток/мл и обрабатывали 10 мкМ ATRA или 0,8% DMF с дальнейшей инкубацией в течение 1-7 дней в культуральных флаconах T75 см<sup>2</sup>.

Каждые 24 часа анализировали экспрессию мембранных маркеров (CD35, CD71) и оценивали уровень апоптоза методом проточной цитометрии с использованием коммерческих антител и набора Annexin V/7-AAD (BioLegend, США). Данные для популяций клеток, экспрессирующих маркеры интереса, были получены в процентах относительно общей популяции клеток с помощью цитометрических графиков распределения клеток «dot blot».

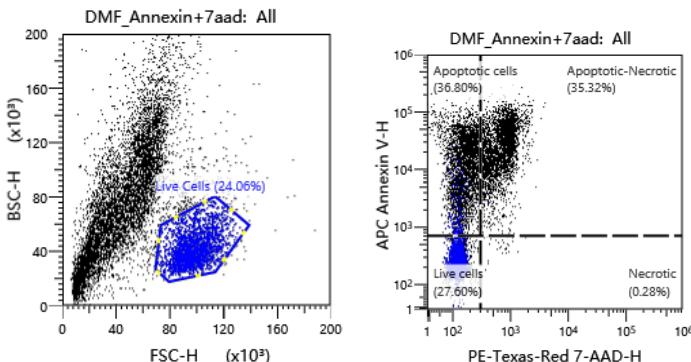
**Результаты и обсуждение.** При индукции дифференцировки 0,8% DMF было обнаружено, что субклоны клеточной линии HL-60 из коллекций ATCC (США) и Biofeng Lab (Китай) экспрессировали CD35 и CD71 в низких количествах, что может указывать на вырождение клеточной линии и потерю ею способности экспрессировать необходимые антигены (табл. 1). Уровень CD35 не поднимался выше 2,38% для клеток из Biofeng Lab (Китай) и 0,35% для клеток из ATCC (США) независимо от дня инкубации, тогда как уровень экспрессии CD35 у клеток из ЦКП КККП ИНЦ РАН (Россия) возрастал в зависимости от

длительности инкубации и достигал 95% на 6-й день инкубации. Экспрессия CD71 у субклонов из Biofeng Lab (Китай) и ATCC (США) изначально была ниже 1%, в то время как клетки из ЦКП КККП ИНЦ РАН (Россия) в недифференцированном состоянии активно экспрессировали CD71 (более 99%), а с 2-го дня дифференцировки вплоть до 7-го дня снижали синтез маркера (табл. 1).

**Таблица 1.** Влияние DMF на экспрессию CD35 и CD71 дифференцируемыми клетками из разных коллекций

День дифференцировки	Коллекция культуры клеток		
	ATCC (США)	Biofeng Lab (Китай)	ЦКП КККП ИНЦ РАН (Россия)
<b>CD35</b>			
Недифференцированные клетки (0-й день)	0,20%	0,43%	5,87%
1-й день	0,19%	0,20%	12,07%
2-й день	0,18%	1,39%	53,12%
3-й день	0,24%	2,38%	59,16%
4-й день	0,35%	1,35%	66,05%
5-й день	0,29%	0,42%	79,57%
6-й день	0,23%	0,50%	95,14%
7-й день	0,19%	1,28%	94,46%
<b>CD71</b>			
Недифференцированные клетки (0-й день)	0,14%	0,45%	99,98%
1-й день	0,02%	0,05%	97,85%
2-й день	0,03%	0,03%	53,15%
3-й день	0,03%	0,17%	51,90%
4-й день	0,30%	0,16%	45,61%
5-й день	0,24%	0,75%	47,41%
6-й день	0,01%	0,55%	33,27%
7-й день	0,01%	0,07%	7,04%

Несмотря на положительную динамику дифференцировки клеточной линии HL-60 из ЦКП КККП ИНЦ РАН (Россия), оценка жизнеспособности клеток показала, что при воздействии DMF на 7-й день наблюдалось снижение выживаемости клеток (рис. 1): количество живых клеток составило менее 30%, что может быть обусловлено цитотоксическим эффектом DMF.



**Рис. 1.** Графики жизнеспособности клеток HL-60 (ЦКП КККП ИНЦ РАН, Россия) при воздействии DMF на 7-й день дифференцировки. Примечание: 7-aad — 7-аминоактиномицин D, PE — фикоэритрин, APC — аллофикацианин, FSC-H — ось плотности высоты прямого рассеяния, BSC-H — ось плотности бокового рассеяния

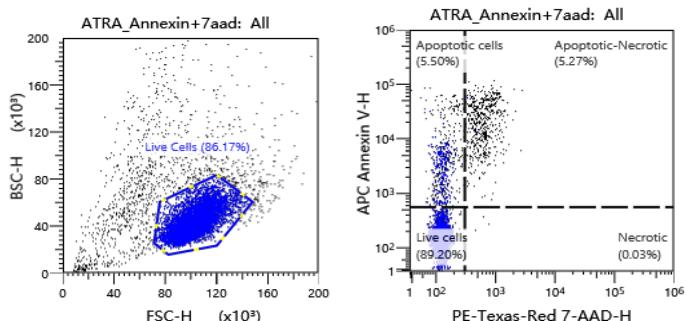
В таблице 2 представлены данные по экспрессии маркеров клетками, дифференцированных при воздействии 10 мкМ ATRA. Экспрессия CD71 и CD35 клетками HL-60, полученными из ATCC (США) и Biofeng Lab (Китай), была такой же, как при воздействии DMF: уровни маркеров не поднимались выше 3%. В свою очередь, клеточная линия HL-60 из ЦКП КККП ИНЦ РАН (Россия) также демонстрировала более выраженную экспрессию CD35 (более 96% на 5-й день), при этом экспрессия CD71 заметно снизилась до 20% уже на 4-й день дифференцировки, достигая минимального значения 0,20% на 7-й день (см.табл. 2).

Жизнеспособность клеток HL-60 из ЦКП КККП ИНЦ РАН (Россия) при воздействии ATRA на 7-й день культивирования оставалась достаточно высокой (более 85%), что свидетельствует об отсутствии цитотоксических эффектов со стороны этого фактора дифференцировки (рис. 2).

**Таблица 2.** Влияние ATRA на экспрессию CD35 и CD71 дифференцируемыми клетками из разных коллекций

День культивирования	Коллекция культуры клеток		
	ATCC (США)	Biofeng Lab (Китай)	ЦКП КККП ИНЦ РАН (Россия)
<b>CD35</b>			
Недифференцированные клетки (0-й день)	0,20%	0,08%	5,87%
1-й день	0,16%	2,63%	10,24%
2-й день	0,16%	1,84%	14,78%
3-й день	0,44%	0,03%	72,83%
4-й день	0,48%	0,00%	80,01%
5-й день	1,06%	0,01%	96,85%
6-й день	2,15%	0,10%	98,01%
7-й день	2,93%	0,05%	98,83%
<b>CD71</b>			
Недифференцированные клетки (0-й день)	0,14%	1,03%	99,98%
1-й день	0,02%	0,07%	70,85%
2-й день	0,03%	0,08%	67,91%
3-й день	0,00%	0,28%	57,83%
4-й день	0,00%	0,26%	20,35%
5-й день	0,13%	0,29%	20,98%
6-й день	0,04%	0,81%	0,43%
7-й день	0,49%	2,51%	0,20%

Несмотря на схожую картину в экспрессии клетками HL-60 маркеров CD35 и CD71 при воздействии как DMF, так и ATRA, наличие у DMF значительного цитотоксического эффекта снижает вероятность его применения для дифференцировки клеточной линии; ATRA является более оптимальным фактором дифференцировки.



**Рис. 2.** Графики жизнеспособности клеток HL-60 (ЦКП КККП ИНЦ РАН, Россия) при воздействии ATRA на 7-й день дифференцировки.

Примечание: 7-aad — 7-аминоактиномицин D, PE — фикоэритрин, APC — аллофикацианин, FSC-H — ось плотности высоты прямого рассеяния, BSC-H — ось плотности бокового рассеяния

**Заключение.** Оценка клеточной линии HL-60 из трех коллекций культур: ATCC (США), Biofeng Lab (Китай), ЦКП КККП ИНЦ РАН (Россия), продемонстрировала, что потенциалом к нейтрофильной дифференцировке обладали только клетки из ЦКП КККП ИНЦ РАН (Россия). Субклоны из ATCC (США) и Biofeng Lab (Китай) не проявляли признаков дифференцировки в нейтрофилоподобные клетки ни при инкубации с DMF, ни с ATRA. Сравнение экспрессии маркеров при воздействии факторов дифференцировки показало, что оба вещества вызывают увеличение экспрессии CD35 и снижение экспрессии CD71 клетками, однако при инкубации с ATRA уже на 5-й день большая часть клеточной популяции имеет фенотип зрелых нейтрофилов. Помимо этого, ATRA не обладает цитотоксическим эффектом при индукции дифференцировки в отличие от DMF, что позволяет сохранить стабильную популяцию зрелых нейтрофилов.

Таким образом, в данной работе было выявлено, что для получения *in vitro* модели зрелых нейтрофилов ключевыми моментами являются способность клеточной линии изменять экспрессию поверхностных маркеров в ответ на стимулирование факторами дифференцировки и цитотокическое воздействие этих факторов. Первоочередная оценка этих параметров играет

решающее значение для постановки методик опсенофагоцитарного анализа и функциональной активности нейтрофилов, являющихся востребованными в доклинических исследованиях иммуногенности вакцин.

#### **Список литературы**

1. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity // Journal of Leukocyte Biology. 2020. Vol. 108. P. 377–396.
2. Suhani B. Bhakta et al. Neutrophil-like cells derived from the HL-60 cell-line as a genetically tractable model for neutrophil degranulation // PLOS ONE. 2024. Vol. 19.
3. Manoharan R., et al. NADPH oxidase-dependent free radical generation and protein adduct formation in neutrophils // RSC Advances. 2024. Vol. 14. P. 24765–24780.
4. Shirai A et al. Differentiation of neutrophil-like HL-60 cells strongly impacts their rolling on surfaces with various adhesive properties under a pressing force // Technol Health Care. 2018. Vol. 26. No 1. P. 93–108.
5. Fleck RA, et al. Use of HL-60 cell line to measure opsonic capacity of pneumococcal antibodies // Clin Diagn Lab Immunol. 2005. Vol. 12. No 1. P. 19–27.

**УДК 57.084**

**Масагутова Р.Ф.<sup>2</sup>, Косякова Г.П.<sup>1,2</sup>, Русановский В.В.<sup>2</sup>,  
Савельева А.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет  
Санкт-Петербург  
renafm@yandex.ru

## **ВВЕДЕНИЕ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ С АЛКОГОЛЬНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ И ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ МУЗЫКИ И HYPERPOP НА НИХ И НА СТУДЕНТОВ ВО ВРЕМЯ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК**

*В статье описано исследование воздействия прослушивания музыки в стиле hyperpop и классической музыки на лабораторных животных с алкогольной предрасположенностью и людей. По результатам исследования классическая музыка имеет более положительное и продолжительное влияние на поведение крыс и воспринимаемый уровень напряжения у людей чем жанр hyperpop.*

**Ключевые слова:** классическая музыка, hyperpop, эмоциональное состояние, алкоголизм, физические нагрузки

*Masagutova R.F.<sup>2</sup>, Kosyakova G.P.<sup>1,2</sup>,  
Rusanovskiy V.V.<sup>2</sup>, Saveleva A.A.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine*

*<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
Saint Petersburg*

## **ADMINISTRATION OF IMIDAZOLE-4,5-DICARBOXYLIC ACID TO LABORATORY ANIMALS WITH ALCOHOL PREDISPOSITION AND A STUDY OF THE EFFECTS OF CLASSICAL MUSIC AND HYPERPOP ON THEM AND ON STUDENTS DURING PHYSICAL EXERCISE**

*This article describes a study examining the effects of listening to hyperpop and classical music on laboratory animals with alcohol addiction and humans. The study found that classical music had a more positive and lasting effect on rat behavior and perceived stress in humans than hyperpop.*

**Keywords:** *classical music, hyperpop, emotional state, alcoholism, physical activity*

**Введение.** Существуют исследования, в которых показано, что классическая музыка благоприятно влияет на когнитивные функции человека [1]. Показано, что прослушивание классической музыки улучшает концентрацию внимания, способствует развитию памяти, повышает работоспособность, снимает напряжение от физических нагрузок.

В связи с этим актуальной является разработка методов обучения с использованием технологий, основанных на прослушивании музыки, позволяющих студентам адаптироваться к учебе [2]. В современном мире жанр hyperpop набирает популярность среди молодежи. И поэтому у людей может повышаться активность под влиянием музыки, однако это непродолжительно. Существует ряд доказательств, что использование разных видов музыки в разной степени может влиять на изменение эмоционального фона при алкогольной зависимости — социальной проблемы

человечества, так как данное заболевание характеризуется также психологической зависимостью [3].

В отделе нейрофармакологии имени С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» синтезированы антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов, и охарактеризованы их свойства [4, 5]. У части из них выявлен широкий психофармакологический, антиалкогольный эффект. Следует подчеркнуть, аддиктивный потенциал антагонистов NMDA-рецепторов, производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты, ИЭМ-1460, представляющим AMPA-рецептором соответственно, который определялся их явным химическим отличием от классических антагонистов глутамата.

**Цель:** изучение изменения в поведении лабораторных крыс с алкогольной зависимостью под действием экспериментального препарата «ИЭМ-1460» при прослушивании классической музыки и hypergror. А также исследования снятие напряжения у студентов с низкой, средней и высокой физической нагрузкой до прослушивания и во время прослушивания классической музыки и hypergror.

**Материалы и методы.** Группа 1,2 (n1=10, n2=10) лабораторных крыс с алкогольной предрасположенностью с введением и без введения экспериментального препарата «ИЭМ-1460» которым включали классическую музыку.

Группа 3,4 (n3=10, n4=10) лабораторных крыс с алкогольной зависимостью с введением и без введения экспериментального препарата «ИЭМ-1460» которым включали музыку жанра hypergror.

Группа 5,6 — контрольные группы (n5=10, n6=10) лабораторных крыс с алкогольной зависимостью с введением и без введения экспериментального препарата «ИЭМ-1460», поведение которых изучалось без звукового воздействия (в тишине).

24 человека от 19 до 23 лет разделили на 3 группы по 8 человек в зависимости от степени физической нагрузки. Оценивались уровень воспринимаемого напряжения и физиологические показатели (частота сердечных сокращений и артериальное давление) после физических нагрузок при

прослушивании музыки в стиле хипхоп или классической музыки.

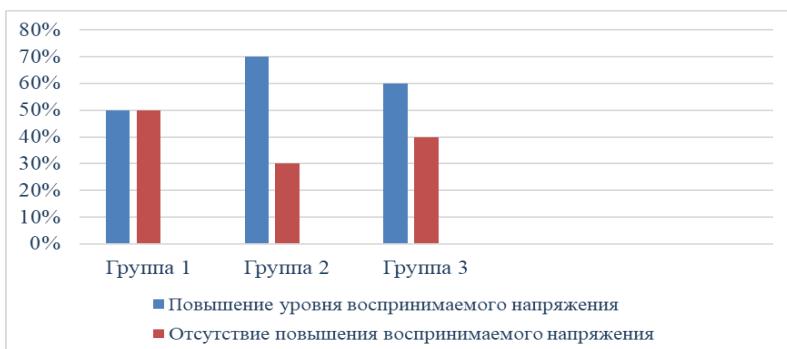
**Результаты исследования.** Группа 1,2 (n1=10, n2=10) лабораторных крыс с алкогольной предрасположенностью с введением препарата. В группе 3, у 60% наблюдалось повышение активности и наличие актов дефекации. В группе 4, у 40% наблюдалось отсутствие реакции на хипхоп и наличие актов дефекации.

В группе 5, у 50% отмечалось снижение активности и отсутствие актов дефекации. В группе 6, у 60% наблюдалось снижение активности и наличие актов дефекации.

Для более точной оценки воздействия на человеческий организм требуется проведение дополнительных клинических испытаний.

Исследования, полученные с помощью наблюдений, показали, что в группе 1 у 70% крыс на классическую музыку наблюдалось повышенное внимание и отсутствие актов дефекации. В группе 2, у 40% крыс на классическую музыку наблюдалось отсутствие реакции и отсутствие актов дефекации.

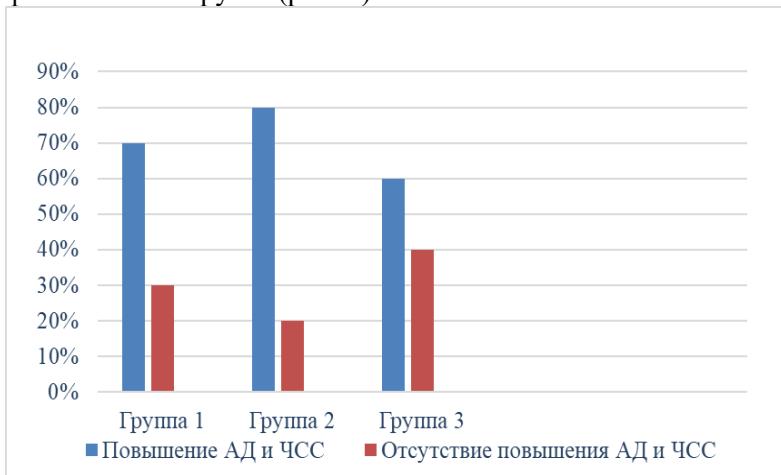
У студентов от 19 до 23 лет при физических нагрузках на уроке физкультуры уменьшалось напряжение под действием музыки классической и хипхоп (рис. 1).



**Рис. 1.** Изменение уровня воспринимаемого напряжения

Классическая музыка имеет более положительное влияние на параметры в сердечно сосудистой системе, где

отсутствуют повышения АД и ЧСС при разных видах физических нагрузок (рис. 2).



**Рис. 2.** Изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений у студентов

**Заключение.** Классическая музыка имеет более положительное и продолжительное влияние на поведение крыс чем жанр хипгроп. Гипотеза о воздействии препарата «ИЭМ-1460» и его потенциальном использовании для лечения алкогольной зависимости получила подтверждение.

#### Список литературы

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/health-topics> (Дата обращения: 15.02.2025).
2. Эпштейн М. Груминг. Самоочищение. Гипотеза о происхождении культуры // Эпштейн М. Н. Философия тела/Тульчинский Г. Л. Тело свободы. СПб.: Алетея. 2006. С. 179–194.
3. Кайгородова Н. З., Яценко М. В., Афанасьев Н. И. ЭЭГ-корреляты особенностей реагирования на музыку разных стилей в контексте индивидуальных особенностей личности. Известия Алтайского государственного университета. 2013. Т. 2. № 2. С. 63–67.
4. Брусина М.А. Водорастворимая форма 1-алкил(арил)имидазол-4,5-дикарбоновых кислот. Особенности строения и противосудорожная активность триэтаноламмониевой соли 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты / М.А. Брусина, Д.Н. Nikolaev, В.С. Фундаменский, В.В. Гуржий, А.А. Золотарев, А.В. Селитренников, Ю.Э. Зевацкий, А.М. Потапкин, С.М. Рамш,

Л.Б. Пиотровский // Химико-фармацевтический журнал. 2018. Т. 52. № 4. С. 13–18.

5. Гмиро В.Е. Четвертичное аммониевое соединение ИЭМ-1460 при переферическом и центральном введении равноэффективно ослабляет никотиновые судороги у мышей. / Гмиро В.Е., Сердюк С.Е., Ефремов О.М. // Биллютень экспериментальной фармакологии и медицины. СПб. 2008. Т. 146. № 7. С. 22–25.

**УДК 615.076.9**

**Никольская А.М.**

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Ленинградская обл.

annnklskya@yandex.ru

## **ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСТНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ КРОЛИКОВ В ПЕРСПЕКТИВЕ ОЦЕНКИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

*В статье рассматривается актуальность использования кроликов породы советская шиншилла в качестве тест-системы для оценки влияния биотехнологических препаратов на постнатальное развитие. Подчеркивается отсутствие достаточных данных по референтным интервалам роста и физиологических показателей данной породы, что ограничивает применение кроликов в доклинических исследованиях. Проведен литературный обзор, включающий анализ отечественных и зарубежных источников.*

**Ключевые слова:** кролики, советская шиншилла, постнатальное развитие, биотехнологические препараты, доклинические исследования

*Nikolskaya A.M.*

*«NPO «HOUSE OF PHARMACY» JSC*

*Leningrad Region*

## **STUDY OF POSTNATAL DEVELOPMENT INDICATORS IN RABBITS IN THE CONTEXT OF BIOTECHNOLOGICAL DRUG EVALUATION**

*The article discusses the relevance of using Soviet Chinchilla rabbits as a test system for assessing the impact of biotechnological drugs on postnatal development. The lack of reference data on growth and physiological parameters in this breed is emphasized as a limiting factor for their use in preclinical studies. A literature review including Russian and international sources was conducted.*

**Keywords:** rabbits, Soviet Chinchilla, postnatal development, biotechnological drugs, preclinical studies

Изучение безопасности лекарственных средств на этапе раннего развития потомства сегодня рассматривается как обязательная часть доклинической практики. История показывает, что игнорирование этого направления может иметь тяжелые последствия. Исторические примеры, такие как талидомидовая трагедия 1960-х годов, выявили критическую важность систематических исследований влияния фармакологических агентов на развитие плода и потомства [1]. Этот случай перевернул подходы к оценке рисков и привел к созданию целой системы международных руководств, таких как ICH S5 (R3)<sup>1</sup>, где подробно описывается необходимость изучения постнатального развития.

Традиционно для изучения постнатального развития используют крыс и мышей. Однако в ряде случаев возникает необходимость применения других видов животных, обладающих физиологическими и морфологическими особенностями, позволяющими уточнить или дополнить результаты. Кролики, в том числе породы советская шиншилла, рассматриваются как перспективная модель благодаря выраженной плодовитости, скорости роста и схожести ряда параметров с человеком [2].

Для оценки постнатального развития кроликов в доклинических исследованиях применяются комплексные методы, включающие морфометрические, физиологические и нейроповеденческие показатели. Основным параметром является динамика массы тела и темпы роста, которые рассчитываются на основе периодического взвешивания животных с вычислением абсолютного, среднесуточного и относительного прироста массы [3]. Кроме того, проводят оценку развития физиологических систем — дыхательного и сердечного ритма, а также морфометрическую оценку (статиметрия). Статиметрия

---

<sup>1</sup> ICH S5 (R3) Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals — Scientific guideline. European Medicines Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s5-r3-guideline-detection-reproductive-developmental-toxicity-human-pharmaceuticals-scientific-guideline/>

представляет собой количественный морфометрический анализ и обеспечивает надежную и точную оценку параметров костной ткани — роста, плотности, структуры. Применение этого метода позволяет выявлять отклонения от нормального развития [4].

Несмотря на значительный объем исследований, посвященных лабораторным животным, данные по кроликам остаются ограниченными и разрозненными. В частности, для породы советская шиншилла практически отсутствуют систематизированные референтные интервалы, включающие не только массу тела, но и статиметрические показатели (длина тела, окружность грудной клетки, окружность головы) и особенности постнатального развития [5].

Это создает затруднения при интерпретации результатов доклинических исследований: невозможно достоверно разграничить влияние исследуемого препарата и естественные возрастные изменения. Кроме того, недостаток информации снижает прогностическую ценность исследований и ограничивает возможности стандартизации протоколов.

Современные тенденции в биомедицине — в частности, активное внедрение биотехнологических препаратов (монаклональных антител, рекомбинантных белков, вакцин нового поколения) — усиливают потребность в разработке и аprobации релевантных тест-систем. В этих условиях изучение постнатального развития кроликов приобретает особую значимость.

Настоящая работа носит обзорный характер. Для сбора данных использовались международные базы PubMed, Google Scholar, а также российская eLIBRARY. В качестве ключевых слов применялись: «кролики», «советская шиншилла», «постнатальное развитие», «rabbit», «Soviet Chinchilla», «postnatal development», «growth», «body weight». В обзор включались статьи, где присутствовали сведения о физиологии, динамике роста или морфометрии.

Дополнительно были изучены международные нормативные документы, в частности руководство ICH S5 (R3)<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> ICH S5 (R3) Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals — Scientific guideline. European Medicines Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s5-r3>

Опубликованные данные показывают, что параметры развития кроликов варьируют не только в зависимости от условий содержания, но и от породы. Для советской шиншиллы сведения остаются фрагментарными. Так, в части работ приводят характеристики взрослых животных [2], а в других статьях можно найти упоминания о динамике веса молодняка [5]. Но полноценной базы, которая позволила бы уверенно опираться на эти данные, пока нет.

Для сравнения: у новозеландских кроликов опубликованы исследования, где подробно описаны масса тела, температура, особенности роста и репродуктивная функция [6,7]. Это подчеркивает, насколько «неравномерно» распределена информация по породам.

Таким образом, если мы говорим о формировании надежной модели для оценки действия биотехнологических препаратов, то именно для советской шиншиллы необходимо проведение дополнительных исследований. Без этого трудно отделить норму развития от возможных эффектов препарата, а результаты разных лабораторий оказываются плохо сопоставимыми.

Советская шиншилла — перспективная порода для доклинических исследований, особенно в условиях бурного роста биотехнологической фармакологии. Но отсутствие систематизированных данных о ее постнатальном развитии серьезно ограничивает возможности практического применения. Восполнение этого пробела — важный шаг к стандартизации и повышению ценности этой тест-системы в биомедицинских исследованиях.

#### **Список литературы**

1. Kim J.H., Scialli A.R. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease // Toxicological sciences. 2011. Т. 122. № 1. С. 1–6.
2. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Использование кроликов в доклинических исследованиях // Международный вестник ветеринарии. 2016. № 4. С. 113–117.
3. Рустенов А.Р., Елеугалиева Н.Ж., Демеугалиев Е.Т. Показатели плодовитости и развития кроликов советской шиншиллы в приуралье // Глобус. 2022. № 2(67). С. 35–38.

4. Вансяцкая В.К. Морфометрическая характеристика строения бедренной кости у кроликов разных пород // Молодость. Интеллект. Инициатива. 2014. С. 107–108.
5. Кудреватых И.А., Шумилина Н.Н. Сравнительная характеристика пород кроликов советская шиншилла и белый великан // Вопросы кролиководства. 2020. № 5–6. С. 14–20.
6. Rao D.R. et al. Postnatal growth of New Zealand white rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) // Journal of Animal Science. 1977. Т. 44. № 6. С. 1021–1025.
7. Kamal B.M. et al. A new insight for investigating the prenatal and postnatal ossification centers of pelvic and femur bones in white New Zealand rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) using 3D CT, double stain technique, and morphometry // Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger. 2024. Т. 256. С. 152–316.

**УДК 616-092.6**

**Соломенников А.В.<sup>1</sup>, Арсениев Н.А.<sup>1</sup>, Татаркин В.В.<sup>2</sup>,  
Серебряков Е.А.<sup>2</sup>, Подъезжих С.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Санкт-Петербург  
solomen33@mail.ru

**ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ  
НА БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ КРОВИ ПРИЗНАКОВ  
НАРАСТАНИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ  
В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ**

Среди 535 пациентов с диагностированным вирусным гепатитом в хронической форме, установлено, что динамика роста размера воротной и селезеночной вен демонстрировала положительную связь высокой силы с изменениями структуры панели соотношений белковых фракций в 26 случаях (4,9%). При этом значения диаметра вен не выходили за пределы принятой нормы, но высоко значимо совпадали с биохимическими маркерами поражения гепатоцитов. Это могло свидетельствовать об активном процессе формирования фиброза печени.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, портальная гипертензия, экспрессно-аналитическая технология

*Solomennikov A.V.<sup>1</sup>, Arseniev N.A.<sup>1</sup>, Tatarkin V.V.<sup>2</sup>,  
Serebryakov E.A.<sup>2</sup>, Podyezzhih S.A.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University*

*<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after  
I.I. Mechnikov,  
Saint Petersburg*

## **DISTINCTIVE FEATURES OF THE EFFECT ON BLOOD PROTEIN FRACTIONS OF SIGNS OF AN INCREASE IN PORTAL HYPERTENSION IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS**

*Among 535 patients diagnosed with chronic viral hepatitis, it was found that the dynamics of growth in the size of the portal and splenic veins demonstrated a positive association of high strength with changes in the structure of the panel of protein fraction ratios in 26 cases (4.9%). At the same time, the values of the diameter of the veins did not exceed the accepted norm, but they significantly coincided with the biochemical markers of hepatocyte damage. This could indicate an active process of liver fibrosis formation.*

**Keywords:** *chronic viral hepatitis, portal hypertension, expert analytical technology*

**Введение.** Важное диагностическое значение при патологии печени имеет определение белков сыворотки крови, значения которых широко используется в линейных ЛПУ при диагностике различных форм заболеваний. Нами предложена экспертно-аналитическая технология, которая предполагает определение значений связей (значения коэффициентов корреляции; ККр) между отдельными лабораторными показателями, показателями УЗИ печени и их динамическое влияние на формирование межсистемных связей в персональных случаях, что существенно расширяет информативность значений определяемых показателей и позволяет дифференцировать патогенез возникающих расстройств в индивидуальных случаях [1, 2].

**Цель исследования.** Определение и анализ связей показателей УЗИ печени и структуры соотношений белковых фракций на основе использования эксперто-аналитической технологии у пациентов с диагностированным вирусным гепатитом

**Материалы и методы исследования.** В настоящей работе использовали архивные данные 535 пациентов (№№ 1-353), наблюдавшихся в СПб ГБУЗ «Боткинская больница» в 2020–2022 гг. Критериями включения в общий массив каждого наблюдения для последующего анализа на основе случайной выборки являлось наличие в данных каждого пациента результатов обследования УЗИ печени и определения белковых фракций методом электрофореза. Возраст пациентов, составивших основной массив данных, колебался от 22 до 80 лет. Из них мужчины составили 295 (55,1%), женщины — 240 (44,9%) наблюдений. Длительность заболевания составляла **от 1 года до 7 лет**.

Диагноз вирусного гепатита ставился на основании клинической картины, подтвержденный обнаружением в крови специфических маркеров вирусной инфекции. В результаты обследования пациентов так же включались результаты УЗИ печени: размер portalной вены (VP), размер селезеночной вены (SV), размер печеночных вен (HV). величины косого вертикального размера правой доли печени (КВРПДП), сагиттальный размер правой доли печени (СРПДП), сагиттальный размер левой доли (СРЛД), полученные с использованием аппарата фирмы Samsung RS 80A (Южная Корея). Параллельно оценивали полученные результаты эластографии. Для интерпретации результатов использовалась шкала METAVIR (F).

Определение белковых фракций проводили методом электрофореза на аппарате Interlab G26 (Италия). Определяли фракции: альбумин (Алб),  $\alpha_1$ -глобулины ( $\alpha_1$ -гл),  $\alpha_2$ -глобулины( $\alpha_2$ -гл),  $\beta$ -глобулины ( $\beta$ -гл),  $\gamma$ -глобулины ( $\gamma$ -гл). Определение биохимических показателей: Общий белок (Об), АлАТ, АсАТ, биллирибин (Блр) выполняли на аппарате Mindray BS800 (КНР) с использованием реагентов производителя. Из результатов определения показателей клинического анализа крови, определявшегося на аппарате Mindray BC6200 (КНР), для настоящего анализа были взяты значения лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC), гемоглобина (Hb) и тромбоцитов (PLT). Протромбиновый индекс (ПИ) определяли по стандартной методике.

**Обработка полученных данных.** Теоретическим обоснованием к использованию предлагаемой технологии

являлось представление, что изменения параметров кровотока вен портального региона в индивидуальных случаях могут быть связаны с различными физиологическими и патологическими реакциями. При этом отличающиеся реакции, в силу различных механизмов их формирования, будут по-разному отражаться в гематологических и биохимических показателях анализируемого наблюдения.

В основу использовавшейся эксперто-аналитической технологии положен метод кластеризации — выделение из общего массива однородной группы, близкой по структуре соотношений определенного перечня лабораторных показателей к анализируемому наблюдению [1, 2].

В настоящем исследовании рассчитывали панель соотношений белковых фракций плазмы (ПСБФ). Рассчитывали панель соотношений используя показатели: Общий белок, Алб,  $\alpha_1$ -гл,  $\alpha_2$ -гл,  $\beta$ -гл,  $\gamma$ -гл. Последующий последовательный избирательный корреляционный анализ в выделенной кластерной группе позволял определять отличительные особенности влияния на структуру соотношений белковых фракций определявшихся показателей и сопоставлять их между собой в каждом анализируемом наблюдении (ККр). В результате сделанных расчетов можно было оценить не только «силу» влияния анализируемого показателя на общую структуру панели соотношений выбранных параметров, но и выявлять совпадение его (фактора) влияния на панель соотношений с влиянием других определявшихся показателей (ККр), что косвенно свидетельствовало об их связи в формировании патологических расстройств (ассоциированный комплекс).

Таким образом, оценка влияния анализируемого фактора на формирование панели соотношений предполагала оценку двух аспектов:

а) силу «проявления» (влияния) анализируемого параметра в интегральной (общей, конечной, межсистемной) панели соотношений, с участием всех факторов и

б) совпадение влияния на панель соотношений анализируемого фактора с влиянием на нее других определявшихся показателей (ассоциированный комплекс) [1, 2].

То есть предложенная методика позволяла выявлять ведущий ассоциированный комплекс диагностируемых расстройств на основании чего обосновывать общую парадигму анализируемых

сдвигов, в том числе, с учетом данных инструментального исследования в каждом персональном наблюдении.

Основное «внимание» в настоящем исследовании было уделено анализу связям динамики в кластерной группе размеров VP с другими определявшимися показателями (ККр), как ведущего признака формирования портальной гипертензии [3, 4].

После построения панели соотношений второго уровня ряд «опорных» точек (число рассчитанных соотношений в каждом наблюдении) в панели ПСБФ достигало  $n=210$ . Согласно М.Б. Славину (1989) при таком числе сопоставляемых пар «опорных точек» в сравниваемых панелях для подтверждения знака ККр с уровнем значимости  $p<0,01$  значение  $r$  (ККр) должно превышать [0,14].

Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

**Полученные результаты.** После предварительного анализа общего массива данных в 82 наблюдениях (15,3%) влияние динамики роста размеров VP в индивидуальных кластерных группах с  $KKr>+0,5$  «отражалось» на структуре ИнПСБФ (коэффициент детерминации  $r>25\%$ ). Из них в 26 наблюдениях (4,9%) ККр «влияния» динамики VP на ИнПСБФ превышал  $+0,7$  (коэффициент детерминации  $r>50\%$ ). При этом абсолютные размеры VP в этих случаях не выходили за пределы принятой нормы.

Таким образом несмотря на показатели размера VP в этих наблюдениях, не выходящие за пределы среднего интервала, полученные результаты позволяли предполагать высокую связь между динамикой увеличения VP и особенностями «трансформации» ПСБФ в этих наблюдениях. Для дальнейшего анализа были выделены наблюдения, демонстрировавшие влияние динамики размеров портальной вены в ИнПСБФ с  $KKr>+0,7$  ( $n=26$ ), что могло наиболее избирательно демонстрировать совпадение влияния на ПСБФ размера вены с другими определявшимися показателями. Сопоставление выделенных наблюдений по характеру распределения ККр по определявшимся гематологическим и биохимическим показателям позволило установить, что в 22 случаях из выделенных для анализа 26 наблюдений структура распределения значений совпадения ККр с каждым

определявшимся показателем в бланке конечных результатов (ККр, индивидуальный «образ» ассоциированных связей) по ПСБФ совпадала с  $\text{KKr} > +0,75$  (от  $+0,75$  до  $+0,98$  совпадение высокой силы). То есть в этих наблюдениях ( $n=22$ ) ассоциированный комплекс (образ распределения значений ККр) связей динамики увеличения размеров VP практически полностью совпадал между этими наблюдениями, что могло свидетельствовать об «идентичности» механизмов, влияющих на динамику анализируемого показателя в этих случаях.

В наблюдениях этой группы ( $n=22$ ) влияние на ПСБФ динамики увеличения диаметра размера VP совпадало с влиянием роста Об (ККр VP/Об: от  $-0,04$  до  $+0,53$ ), Алб (ККр VP/Алб: от  $-0,91$  до  $-0,34$ ), Алб% (ККр VP/Ал%: от  $-0,89$  до  $-0,38$ ),  $\alpha_1$ -гл (ККр VP/ $\alpha_1$ -гл: от  $+0,19$  до  $+0,75$ ),  $\alpha_1$ -гл% (ККр VP/ $\alpha_1$ -гл%: от  $+0,18$  до  $+0,70$ ),  $\beta$ -гл (ККр VP/ $\beta$ -гл: от  $-0,29$  до  $+0,70$ ),  $\beta$ -гл% (ККр VP/ $\beta$ -гл%: от  $-0,31$  до  $+0,59$ ),  $\gamma$ -гл (ККр VP/ $\gamma$ -глоб: от  $+0,69$  до  $+0,84$ ),  $\gamma$ -гл% (ККр VP/ $\gamma$ -гл%: от  $+0,72$  до  $+0,85$ ) (табл. 1). Особенности влияния VP на ПСБФ в этих наблюдениях так же совпадали с влиянием на ее структуру величины КВРПДП (ККр VP/КВРПДП: от  $+0,58$  до  $+0,97$ ), СРПДП (ККр VP/СРПДП: от  $+0,30$  до  $+0,93$ ), СРЛД (ККр VP/СРЛД: от  $+0,59$  до  $+0,95$ ), SV (ККр VP/SV: от  $+0,72$  до  $+1,0$ ) и HV (ККр VP/HV: от  $-0,89$  до  $+0,16$ ) (табл. 2).

Среди маркеров нарушений функции гепатоцитов зафиксированы значения совпадений влияния на структуру ПСБФ VP с Hb (ККр VP/Hb: от  $-0,77$  до  $-0,15$ ), Эр (ККр VP/Эр: от  $-0,74$  до  $-0,37$ ), Tr (ККр VP/Tr: от  $-0,95$  до  $-0,67$ ), WBC (ККр VP/WBC от  $-0,69$  до  $-0,23$ ), Блр (ККр VP/Блр: от  $+0,29$  до  $+0,85$ ), АлАТ (ККр VP/АлАТ: от  $+0,3$  до  $+0,89$ ), AcАТ (ККр VP/AcАТ: от  $+0,65$  до  $+0,95$ ), ПТИ (ККр VP/ПТИ: от  $-0,96$  до  $-0,82$ ).

**Таблица 1.** Значения определявшихся показателей белковых фракций и совпадение динамики перераспределение их соотношений в кластерной группе с влиянием на нее VP при формировании индивидуальной структуры у выделенных пациентов (ККр)

Показатели	Колебания абсолютных значений в «группе 22»	Колебания значений ККр VP в «группе 22»	№ 50
	Абсолютные значения		ККр VP
Общий белок, г/л	67,3–89,8	–0,04/+0,53	0,52
Алб, %	41,8–64,7	<b>–0,89</b> /–0,38	<b>–0,89</b>
Алб, г/л	29,4–50,8	<b>–0,90</b> /–0,34	<b>–0,89</b>
$\alpha_1$ -гл, %	2,7–3,9	+0,18/ <b>+0,71</b>	0,67
$\alpha_1$ -гл, г/л	2,02–3,1	+0,19/ <b>+0,71</b>	<b>0,73</b>
$\alpha_2$ -гл, %	7,3–11,3	–0,27/+0,37	0,2
$\alpha_2$ -гл, г/л	5,7–8,6	–0,21/+0,42	0,27
$\beta$ -гл, %	8,3–13,5	–0,31/+0,59	0,59
$\beta$ -гл, г/л	6,3–9,5	–0,29/ <b>+0,7</b>	0,62
$\gamma$ -гл, %	16,4–36,6	<b>+0,72</b> / <b>+0,85</b>	<b>0,8</b>
$\gamma$ -гл, г/л	12,8–32,6	+0,69/ <b>+0,84</b>	<b>0,82</b>
ПТИ	64–122	<b>–0,96</b> /–0,92	<b>–0,93</b>

Полужирным выделены значения ККр высокой силы (ККр>[0,7]; коэффициент детерминации >50%).

**Таблица 2.** Значения определявшихся показателей и степени совпадения влияния на структуру ПСБФ VP (ККр) с влиянием на нее динамики значений других показателей УЗИ в кластерной группе

Показатели	Колебания абсолютных значений в «группе 22»	Колебания значений ККр VP в «группе 22»	№ 50
Косой вертикальный размер правой доли печени, мм	125–183	+0,58/+0,97	<b>0,92</b>
Сагиттальный размер правой доли печени, мм	56–152	+0,30/+0,93	0,57
Сагиттальный размер левой доли, мм	48–129	+0,59/+0,95	<b>0,89</b>
Размер воротной вены, мм	10–15	1	1
Размер селезеночной вены, мм	5–12	+0,85/+1,0	<b>0,98</b>
Размер печеночных вен, мм	7–13	-0,89/+0,35	-0,6

Полужирным выделены значения ККр высокой силы ( $\text{KKr} > [0,7]$ ; коэффициент детерминации  $> 50\%$ ).

Таким образом, все пациенты этой группы, несмотря на сохранение абсолютных значений диаметра VP в пределах принятой нормы, демонстрировали высоко достоверные значимой силы связи по структурным изменениям ПСБФ влияния роста VP с динамикой известных маркеров функциональной активности гепатоцитов, характерной для патологических изменений в органе, описанных в литературе.

Среди анализированных наблюдений совпадение ассоциированного комплекса (образа) линейки распределения ККр по определявшимся показателям наблюдения № 50 с «образами» других наблюдений этой группы пациентов колебался с ККр от +0,78 до +0,98, т.е. мог быть использован как «образ» наиболее «полно» отражающий характерную структуру ПСБФ для этой группы пациентов.

Так в этом наблюдении (№ 50) особенности влияния динамики диаметра VP на структуру ПСБФ значимо совпадали с влиянием на нее (ПСБФ) динамики Об (ККр VP/Об:+0,52), Ал (ККр VP/Ал:-0,89) Ал% (ККр VP/Ал%:-0,89), α1-гл (ККр VP/α1-гл:+0,73), α1-гл% (ККр VP/α1-гл%:+0,67), α2-гл (ККр VP/α2-гл:+0,20), α2-гл% (ККр VP/α2-гл%:+0,27), β-глоб (ККр VP/β-гл:+0,62), β-гл% (ККр VP/β-гл%:+0,59), γ-гл (ККр VP/γ-гл:+0,82), γ-гл% (ККр VP/γ-гл%:+0,80) (табл 1), КВРПДП (ККр VP/КВРПДП: от +0,92), СРПДП (ККр VP/СРПДП: +0,57), СРЛД (ККр VP/СРЛД: +0,89), размеров селезеночной вены (ККр VP/SV:+0,98), динамики размеров печеночных вен (ККр VP/HV:-0,60) (табл 2), Нб (ККр VP/Нб: -0,57), Эр (ККр VP/Эр:-0,58), Тг (ККр VP/Тг:-0,89), WBC (ККр VP/ WBC:-0,52), Блр (ККр VP/Блр:+0,40), АлАТ (ККр VP/АлАТ:+0,82), АсАТ (ККр VP/АсАТ:+0,92), ПТИ (ККр VP/ПТИ:-0,93).

**Обсуждение.** Анализ результатов, полученных с использованием предлагаемой экспертно-аналитической технологии среди 535 пациентов с диагностированным вирусным гепатитом в хронической форме при плановом диспансерном обследовании, показал, что динамика роста размера VP, определяемого по УЗИ, в 22 наблюдениях, демонстрировала положительную связь высокой силы (ККр>+0,7) с изменениями структуры ИнПСБФ несмотря на размеры VP, не выходящие за пределы принятой нормы. Это свидетельствовало о выраженному избирательном влиянии динамики этого показателя (VP) этих пациентов на панель соотношений белковых фракций. В этих наблюдениях VP-ассоциированный комплекс (параметры, влияние которых на ПСБФ с высокой силой совпадало с влиянием на нее VP), включал в себя значения связей (ККр) известных маркеров фиброза печени в соответствии с их распределением (образ) при формировании этой патологии печени. Так, этот комплекс включал в себя значимое совпадение влияния на структуру

ПСБФ увеличения VP с особенностями влияния на нее увеличения размеров печени, SV и, в большинстве наблюдений (n=15), с уменьшением размера печеночных вен, что соответствовало признакам нарастания портальной гипертензии. Эта динамика сопровождалась значимым нарастанием аналогичного по структуре положительного влияния (ККр плюс) на ПСБФ показателей цитолиза гепатоцитов (АсАТ и АлАТ), показателей печеночно-клеточной недостаточности: рост влияния на ПСБФ Бр, и отрицательного влияния динамики Tr и ПТИ на фоне снижения Алб и роста влияния  $\gamma$ -глобулинов. Этот комплекс свидетельствовал о прогрессирующем поражении клеток печени и нарушениях их функции [5, 6, 7].

Среди выделенных пациентов (n=22) в соответствии с классификацией по METAVIR в 7-ми случаях фиброз достигал 3-й стадии F, в 1-м — 2-й стадии F, в 6-ти наблюдениях — 1 F и в 12-ти отсутствовал (F 0). Таким образом высокое положительное значение ККр VP в ИнПСБФ у выделенных пациентов не соответствовало степени выраженности фиброза. Это подчеркивало тот факт, что значения ККр в этих наблюдениях демонстрируют скорость прогрессирования портальной гипертензии, а не ее степень. Это так же указывает на «волнообразность» течения патологического процесса, т.е. периоды обострения сменяются периодами ремиссии, постепенно «накапливая» морфологические изменения в печени [8, 9].

Также важно отметить, что высокие/низкие цифры отдельных признанных маркеров поражения печени и формирования портальной гипертензии не во всех случаях соответствовала их предполагаемому значению в диагностике прогрессирования этого синдрома [10].

Так, в 27 наблюдениях из общего массива (n=535) низкие абсолютные значения Алб ( $M-G < 39,0$  г/л) не коррелировали значимо по ПСБФ с динамикой VP. Так же в 10 наблюдениях превышение  $\gamma$ -глобулинов ( $M+G > 20,0$  г/л) не совпадало с динамикой влияния на ПСБФ VP. Аналогичные отличия (сравнительно низкие значения совпадения (ККр) с динамикой VP) по влиянию на ПСБФ зафиксированы и для показателей высоких абсолютных значений АсАТ ( $M+G > 110$  Ед/л) — 48 наблюдений, АлАТ ( $M+G > 149$  Ед/л) в 49 наблюдениях, ПТИ ( $M+G < 85$ ) в n=58 случаях. Отдельно отметим высоко значимое

«не совпадение» в отдельных наблюдениях влияния на структуру ПСБФ VP и SP (n=9).

Однако, эти «не соответствия», по нашему мнению, хорошо демонстрируют дифференциальные возможности использования предлагаемой экспертно-аналитической технологии в определении формирования общей парадигмы патологических расстройств в индивидуальных случаях.

Авторы видят перспективу продолжения разработки и применения созданного метода в определении и анализе отличительных особенностей функциональных связей широкого спектра показателей функциональной активности печени, раскрытия и объективизации межсистемных связей динамики показателей отдельных видов обмена или функциональных групп при анализе отличающихся нозологических форм патологии органа с созданием общей «базы знаний».

### **Список литературы**

1. Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспериментального анализа лабораторных данных. Медицинский совет. 2019. № 6. С. 164–168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>. [Solomennikov A.V., Tyukavin A.I., Arseniev N.A. A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data. Medical Advice. 2019. № 6. P. 164–168 (in Russ.)].
2. Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Объективизация функциональных связей показателей лабораторных исследований, как способ повышения их информативности. Обзор собственных исследований. Медицинский алфавит. 2025. № (5). Р. 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-5-7-16> [: Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. Objectivization of functional connections of laboratory research indicators as a way to increase their informativeness. Own research review. Medical alphabet. 2025. № (5). P. 7–16. (in Russ.)].
3. Литвинчук Д.В. Прогнозирование риска портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С / Д.В. Литвинчук, Д.Е. Данилов, И.А. Карпов // Гепатология и гастроэнтерология. 2019. Т. 3. № 1. С. 55–60.
4. Li Z, Jiang Y, Wang S, Qiao Y, Kong X, Jing X. Correlation between virological response and portal vein thrombosis in patients with chronic hepatitis B. Sci Rep. 2025 Jul 1. № 15(1). P. 20856.
5. Щекотова А.П., Невзорова М.С., Ермакова О.А. Современные методы лабораторной диагностики фиброза печени // Вестник науки и образования. № 17(53). Ч. 2. 2018. С. 54–59 [Shchekotova A.P., Nevzorova M.S., Ermakova O.A. Modern methods of laboratory diagnostics of liver fibrosis/ Bulletin of science and education. No 17(53). Part 2 2018. 54-59 (in Russ.)].

6. Девяткина Е.И., Ноздрачева Е.В. Исследование биохимических показателей крови и особенности метаболизма при поражении человека вирусом гепатита В // Ученые записки Брянского государственного университета. 2023. № 4 (32).

7. Фазульзянова А.И., Ткачева С.В., Якупова Ф.М., Фокина Д.А., Мангушева Я.Р. Стеатоз печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С // МНИЖ. 2024. № 4 (142).

8. Li ZW, Tu S, Yu X, Wang YJ, and others. Hepatic and extrahepatic metabolic modulation in hbv-related decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. Virulence. 2024 Dec. № 15(1). P. 2404953.

9. Semmler G., Lens S., Hidalgo Á., Alonso López S., Perez-Perez M. and others; HCV Recompensation Study Group. Incidence and Clinical Significance of Recompensation After HCV Cure. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 May 14. P. 1542-3565(25)00414-8.

10. Константинов Д.Ю. Новый способ неинвазивного определения индекса гистологической активности в диагностическом алгоритме пациентов с хроническими вирусными гепатитами / Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов, Е.А. Константина // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. № 4. С. 41–44.

**УДК 577.15: 577.123**

**Спасенкова О.М., Болотова В.Ц., Кириллова Н.В.**

Санкт-Петербургский государственный химико-  
фармацевтический университет  
Санкт-Петербург

Spasenkova\_olga.spasenkova@pharminnotech.com

**ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА И L-ОРНИТИНА НА  
НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО  
ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ  
БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

Исследован уровень свободнорадикального окисления белков и липидов в гомогенате печени, а также определена активность ферментов антиоксидантной защиты в крови в норме и при экспериментальной патологии печени. Изучено влияние эмпаглифлазина и L-орнитина на эти показатели в группе животных с неалкогольной жировой болезнью печени.

**Ключевые слова:** малоновый альдегид, карбонильные группы, каталаза, супероксиддисмутаза, параоксаназа

**Spasenkova O.M., Bolotova V.T., Kirillova N.V.**

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University  
Saint Petersburg

## EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN AND L-ORNITHINE ON SOME INDICES OF FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT STATUS IN EXPERIMENTAL NON- ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

*The level of free radical oxidation of proteins and lipids in liver homogenate was studied, and the activity of antioxidant enzymes in the blood was determined in normal conditions and in experimental liver pathology. The effect of empagliflazin and L-ornithine on these parameters was studied in a group of animals with non-alcoholic fatty liver disease.*

**Keywords:** malonic aldehyde, carbonyl groups, catalase, superoxidizedismutase, paraoxanase

Патогенез неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является поликомпонентным, и в первую очередь связан с избыточной массой тела при наличии метаболического синдрома. Активация глюконеогенеза в печени, торможение окисления высших жирных кислот приводит к избыточному накоплению липидов в гепатоцитах. В избытке свободных жирных кислот в плазме крови роль митохондриального окисления снижается, однако активируются процессы пероксисомального окисления, сопровождающиеся накоплением активных форм кислорода, что приводит к развитию окислительного стресса [1].

Целью исследования было изучение влияния эмпаглифлозина и орнитина на динамику биохимических показателей свободнорадикального окисления липидов и белков, а также ферменты антиоксидантной защиты при НАЖБП у лабораторных животных.

Работа проведена на инбредных мышах-самцах линии C57Bl/6, массой тела 20–2 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Животные были разделили на 4 группы (по 25 мышей в каждой): 1-я группа — интактные животные, 2-я группа — экспериментальная, на которой была поставлена модель НАЖБП, 3-я — модель НАЖБП + эмпаглифлозин (Джардинс®, испытуемый препарат), 4-я — модель НАЖБП +L-орнитин (Гепа-Мерц®, препарат сравнения). Исследуемый препарат и препарат сравнения вводили в течение всего эксперимента 1 раз в день в следующих

дозировках: эмпаглифлозин 2мг/кг, L-орнитин 1,5г/кг, что соответствует пересчету суточной дозы с человека на мышь.

Моделирование НАЖБП проводили путем использования высокожировой западной диеты и инъекционного введения тетрахлорметана ( $\text{CCl}_4$ ) [2]. Карбонильные группировки белков печени определяли по методу с некоторыми модификациями [3]. Оценку перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по содержанию конечного продукта ПОЛ — малонового альдегида [4]. Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом, основанным на способности фермента тормозить реакцию аутоокисления адреналина в щелочной среде [5]. Для определения активности каталазы использовали метод, основанный на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдата стойкие окрашенные комплексы желтого цвета, интенсивность которых зависит от количества перекиси водорода в растворе, неразрушенной каталазой [6].

Активность параоксоназы определяли спектрофотометрическим методом [7]. Метод основан на катализировании ферментом гидролиза фенилацетата до фенола. Статистическую обработку полученных данных проводили в электронном виде с помощью пакета анализа данных для процессора таблиц Microsoft Excel (модуль «Однофакторный дисперсионный анализ»).

Результаты исследования показателей липидного обмена в 4 группах животных представлены в таблице 1. Данные, отражающие степень перекисного окисления белков и липидов в печени экспериментальных животных представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Уровень перекисного окисления белков и липидов в гомогенате печени экспериментальных животных

Группа мышей	Содержание нейтральных карбонильных групп, Д <sub>370</sub> / мг белка	Содержание основных карбонильных групп, Д <sub>430</sub> / мг белка	Малоновый альдегид, нмоль/г тк
1. Интактные крысы (стандартный корм)	2,2±0,25	1,0±0,12	5,9±0,61
2. Контроль, НАЖБП	5,8±0,45*	4,9±0,36*	8,8±0,63*
3. НАЖБП + эмпаглифлозин	3,4±0,44**	2,2±0,32**	7,0±0,51**
4. НАЖБП + L-орнитин	4,4±0,51	3,5±0,41	8,6±0,65

Примечание: \* $p<0,05$  по отношению к интактной группе животных; \*\* $p<0,05$  по отношению к интактной и контрольной группе животных.

Анализ полученных результатов свидетельствует о повышение малонового альдегида печени в 1,5 раза у контрольной группы животных по сравнению с интактными мышами, что свидетельствует о выраженному перекисном окислении липидов в группе животных со стеатозом печени. При лечении эмпаглифлозином отмечено достоверное снижение малонового альдегида в 1,25 раза по сравнению с контрольной группой, в отличие от L-орнитина, действие которого достоверно не привело к нормализации данного показателя.

Показатели перекисного окисления белков печени увеличивались у контрольной группы по сравнению с интактной по нейтральным карбонильным группам в 2,6 раза и по основным в 4,9 раза. Влияние эмпаглифлозина приводило к уменьшению нейтральных карбонильных групп в 1,7 раза, а основных в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой животных. Действие L-орнитина не было таким выраженным и

соответственно по группам анализа составило падение этих показателей в 1,3 и 1,4 раза.

Данные, отражающие состояние антиоксидантной системы защиты экспериментальных животных представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Уровень активности каталазы, СОД и параоксоназы в крови опытных животных

№ п/п	Группа	Параоксо- наза ммольФА/ МЛ×мин	СОД усл.ед.(%)/ мл	Каталаза Ммоль $H_2O_2 \times 10^3$ / мин×мл
1	1. Интактные крысы (стандартный корм)	2,16±0,13	18,18±1,35	17,32±1,14
2	2. Контроль, НАЖБП	1,36±0,11*	26,75±2,12 * **	30,20±2,56 * **
3	3.НАЖБП +эмпаглифлозин	1,82±0,05**	20,41±1,73 **	21,78±1,35 **
4	4. НАЖБП + L-орнитин	1,52±0,09	23,50±2,41	28,51±2,03

Примечание: \* $p<0,05$  по отношению к интактной группе животных; \*\* $p<0,05$  по отношению к интактной и контрольной группе животных.

Исследуя динамику активности антиоксидантных ферментов исследуемых групп, выявлено, что самый высокий уровень каталазы и СОД наблюдался у контрольной группы животных (в 1,7 и 1,5 раз выше интактной). В группе эмпаглифлозина эти значения превышали в 1,3 и 1,1 раза интактную группу, а в группе L-орнитина в 1,6 и 1,3 раза соответственно. Эмпаглифлозин достоверно снижал уровень каталазы и СОД по сравнению с контрольной группой в 1,4 и 1,3 раза соответственно, в отличие от L-орнитина, который достоверно не изменял эти показатели.

При анализе активности параоксоназы исследуемых групп установлено, что в группе контроля активность фермента снизилась в 1,6 раза по отношению к интактной группе. Действие эмпаглифлозина приводило к достоверному повышению уровня параоксоназы по отношению к контрольной группе в 1,3 раза, в то время как уровень фермента группы, получавшей L-орнитин, был сопоставим с контрольной.

**Заключение.** По результатам эксперимента действие эмпаглифлозина в отличие от L-орнитина привело к достоверному снижению МДА, а также нейтральных и основных карбонильных групп белков, что объясняется многообразным влиянием эмпаглифлозина на окислительный стресс через увеличение концентрации ЛПВП, подавление активности лептина, торможение процессов глюконеогенеза и кетогенеза. Результаты данного исследования свидетельствуют о снижении уровня каталазы и СОД и повышении уровня параоксоназы в группе животных, получавших эмпаглифлозин, что, очевидно, связано с уменьшением процессов свободно радикального окисления под действием данного препарата.

Таким образом, в ходе данного исследования было показано, что эмпаглифлозин в отличие от L-орнитина является перспективным препаратом для коррекции основных патобиохимических нарушений стеатозного происхождения.

#### **Список литературы**

1. Васильевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени // Российские биомедицинские исследования. 2019. Т. 4. № 4. С. 29–32.
2. Castro R. E., Diehl A.M. Towards a definite mouse model of NAFLD // Journal of Hepatology. 2018. Vol. 69. Pp. 272–274.
3. Вавилов Н.В., Шилов Ю.И. Модификация метода оценки окислительной модификации белков // Медицинская иммунология. 2017. №19. С. 257–257.
4. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.
5. Патент РФ № 2144674 (приоритет от 24.02.1999.) Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений / Сирота Т.В. Заявл.9910319214 (003673); Опубл. 20.01.2000, Бюлл. № 2.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–19.
7. Kilic S.S., Aydin S., Kilic N. et al. Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic hepatitis // World Journal of Gastroenterology. 2005. № 11(46). P. 7351–7354.

**УДК 616-092.6**

**Трунин Е.М.<sup>1</sup>, Соломенников А.В.<sup>2</sup>, Серебряков Е.А.<sup>1</sup>,**

**Подъезжих С.А.<sup>1</sup>, Арсениев Н.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова*

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет*

*Санкт-Петербург*

*Evgeniy.Trunin@szgmu.ru*

## **ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ДИНАМИКИ РАЗМЕРА ПЕЧЕНОЧНЫХ ВЕН НА СТРУКТУРУ СООТНОШЕНИЙ БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ ПЛАЗМЫ**

*С использованием предлагаемой авторами экспертно-аналитической технологии, позволяющей дифференцировано оценивать влияние показателей размера печеночных вен, определяемых при УЗИ печени, на панель соотношений белковых фракций, было установлена возможность дифференцировать ведущий комплекс формирования патологических изменений в индивидуальных наблюдениях.*

**Ключевые слова:** патология печени, белковые фракции, экспертно-аналитическая технология

**Trunin E.M.<sup>1</sup>, Solomennikov A.V.<sup>2</sup>, Serebryakov E.A.<sup>1</sup>**

**Podyezzhikh S.A.<sup>1</sup>, Arseniev N.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*

<sup>2</sup>*Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University  
Saint Petersburg*

## **DISTINCTIVE FEATURES OF THE EFFECT OF THE DYNAMICS OF THE SIZE OF HEPATIC VEINS ON THE STRUCTURE OF PLASMA PROTEIN FRACTION RATIOS**

*Using the expert analytical technology proposed by the authors, which made it possible to differentially assess the effect of liver vein size indicators determined by liver ultrasound on the panel of protein fraction ratios, it was possible to differentiate the leading complex of formation of pathological changes in individual observations.*

**Keywords:** liver pathology, protein fractions, expert analytical technology

**Введение.** Одной из наиболее известных причин возникновения и прогрессирования нарушений портального кровотока являются патологические изменения, связанные с течением хронического вирусного гепатита. При этом выраженность этих нарушений, в силу особенностей течения заболевания и на различных этапах его прогрессирования, может быть обусловлена различными механизмами и протекать на фоне бессимптомной клинической картины или слабо выраженных признаков, что обосновывает необходимость их ранней дифференцированной диагностики в определении последующей таргентной терапии [1, 2]. Авторами предложена экспертно-аналитическая технология, основанная на методе визуализации многомерных связей для объективизации функциональных связей между определяемыми инструментальными и лабораторными показателями, что, по мнению разработчиков, позволяет при последующем анализе строить обоснованную парадигму возникших расстройств в каждом индивидуальном случае [3].

**Цель исследования.** Тестовая апробация возможности использования экспертно-аналитической технологии на основе визуализации многомерных связей в дифференциальной оценке увеличения печеночных вен, определяемых методом УЗИ и лабораторных показателей белковых фракций у больных с хроническим течением вирусного гепатита.

**Материалы и методы исследования.** В настоящей работе использовали архивные данные 535 пациентов (№№1-353), наблюдавшихся в СПб ГБУЗ «Боткинская больница» в 2020–2022 гг. Критериями включения в общий массив каждого наблюдения для последующего анализа на основе случайной выборки являлось наличие в данных каждого пациента результатов обследования УЗИ печени и определения белковых фракций методом электрофореза. Возраст пациентов, составивших основной массив данных, колебался от 22 до 80 лет. Из них мужчины составили 295 (55,1%), женщины — 240 (44,9%) наблюдений. Длительность заболевания составляла **от 1 года до 7 лет**. Диагноз вирусного гепатита ставился на основании клинической картины, подтвержденный обнаружением в крови специфических маркеров вирусной инфекции. В результаты обследования пациентов также включались результаты УЗИ печени: размер портальной вены

(HV), размер селезеночной вены (SV), размер печеночных вен (HV). величины косого вертикального размера правой доли печени (КВРПДП), сагиттальный размер правой доли печени (СРПДП), сагиттальный размер левой доли (СРЛД), полученные с использованием аппарата фирмы Samsung RS 80A (Южная Корея). Параллельно оценивали полученные результаты эластографии. Для интерпретации результатов использовалась шкала METAVIR (F). Определение белковых фракций (БФ) проводился методом электрофореза на аппарате Interlab G26 (Италия). Определяли фракции: альбумин (Алб),  $\alpha_1$ -глобулины ( $\alpha_1$ -гл),  $\alpha_2$ -глобулины( $\alpha_2$ -гл),  $\beta$ -глобулины ( $\beta$ -гл),  $\gamma$ -глобулины ( $\gamma$ -гл). Определение биохимических показателей: Общий белок (Об), АлАТ, АсАТ, биллирубин (Бр) выполняли на аппарате Mindray BS800 (КНР) с использованием реагентов производителя. Из результатов определения показателей клинического анализа крови, определявшегося на аппарате Mindray BC6200 (КНР), для настоящего анализа были взяты значения лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC), гемоглобина (Hb) и тромбоцитов (PLT). Протромбиновый индекс (ПИ) определяли по стандартной методике.

**Обработка полученных результатов.** В основу использовавшейся экспертно-аналитической технологии положен метод кластеризации — выделение из общего массива однородной группы, близкой по структуре соотношений определенного перечня лабораторных показателей к анализируемому наблюдению [3]. Последующий последовательный избирательный корреляционный анализ в выделенной кластерной группе позволял определять отличительные особенности влияния на структуру соотношений выбранных показателей и сопоставлять их между собой в каждом наблюдении общего массива.

Получаемые результаты формализовались в матричной таблице в виде значений коэффициентов корреляции (ККр) [3]. В результате сделанных расчетов можно было оценить не только «силу» влияния анализируемого показателя на общую структуру панели соотношений выбранных параметров, но и выявлять совпадение его (фактора) влияния на панель соотношений с влиянием других определявшихся показателей (ККр), что косвенно свидетельствовало об их связи в формировании патологических расстройств (ассоциированный комплекс).

В настоящем исследовании рассчитывали панель соотношений используя показатели: Общий белок, Алб,  $\alpha_1$ -глоб,  $\alpha_2$ -глоб,  $\beta$ -глоб,  $\gamma$ -глоб (панель соотношений белковых фракций; ПСБФ). После построения панели соотношений второго уровня ряд «опорных» точек (число рассчитанных соотношений в каждом наблюдении) в панели ПСБФ достигало  $n=210$ . Согласно М.Б.Славину (1989) при таком числе сопоставляемых пар «опорных точек» в сравниваемых панелях для подтверждения знака ККр с уровнем значимости  $p<0,01$  значение  $r$  (ККр) должно превышать [0,14].

Предполагалось, что высоко значимое влияние ( $KKr>+0,5$ ) на интегральную (межсистемную) структуру панели соотношений БФ (ИнПСБФ) отдельных показателей УЗИ печени свидетельствовало об их (показателей) значимом участии в формировании баланса общих патологических реакций и их связях с влиянием на ПСБФ других показателей.

Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

**Полученные результаты.** После предварительного анализа полученных результатов при расчете ККр многомерных связей по предложенной методике было установлено, что в 20 наблюдениях (3,7%) из 353 (№№1-353) «отражение» положительной динамики диаметра печеночных вен (HV) в ПСБФ превышало значение  $KKr>+0,5$  (средней и высокой силы), что свидетельствовало о значимой связи этого показателя с формированием структуры интегральной ПСБФ (ИнПСБФ).

Следующим действием сопоставляли структуру распределения значений ККр влияния HV по ПСБФ и влияния на нее (ПСБФ) определявшихся биохимических и УЗИ показателей между выделенными наблюдениями («образ» их распределения; HV -ассоциированный комплекс). Полученные значения ККр между выделенными наблюдениями колебались от наблюдения к наблюдению от  $-0,23$  до  $+0,95$  при  $n=32$  (количество определявшихся показателей в «бланке» полученных абсолютных значений), что свидетельствовало об отличающихся особенностях формирования HV-ассоциированного комплекса в индивидуальных случаях этой группы. Фиксируемое высоко значимое совпадение  $KKr>+0,7$  (высокой силы) между отдельными наблюдениями могло указывать на близкие «образы» HV-ассоциированного комплекса между ними, тем

самым позволяя авторам разделить выделенную группу на подгруппы. В качестве критерия такого распределения было выбрано значение совпадения  $KKp > +0,7$  (высокой силы). Были выделены 3-и отличающиеся подгруппы (далее группы 1 ( $n=10$ ), 2 ( $n=7$ ) и 3 ( $n=3$ ). Эти отличия определяли необходимость раздельного анализа полученных результатов по подгруппам.

Распределение значений  $KKp$  совпадения влияния динамики HV на ПСБФ в этой группе по анализируемым биохимическим показателям составляло  $HV/\text{Об}$ :  $-0,16/+0,68$ ,  $HV/\text{Алб}\%:-0,27/+0,57$ ,  $HV/\text{Алб}$ :  $-0,21/+0,62$ ,  $HV/\alpha 1\text{-глоб}\%:+0,78/+0,95$ ,  $HV/\alpha 1\text{-глоб}:+0,78/+0,95$ ,  $HV/\alpha 2\text{-глоб}\%:-0,79/-0,09$ ,  $HV/\alpha 2\text{-глоб}$ :  $-0,78/-0,14$ ,  $HV/\beta\text{-глоб}\%:-0,01/+0,38$ ,  $HV/\beta\text{-глоб}$ :  $-0,22/+0,38$ ,  $HV/\gamma\text{-глоб}\%:-0,23/+0,25$ ,  $HV/\gamma\text{-глоб}$ :  $-0,33/+0,33$  (табл 1),  $HV/\text{Бр}$ :  $-0,25/+0,46$ ,  $HV/\text{АлАТ}$ :  $-0,18/+0,36$ ,  $HV/\text{АсАТ}$ :  $-0,34/+0,23$ ,  $HV/\text{ПТИ}$ :  $-0,95/-0,56$ ,  $HV/\text{АФП}:+0,64/+0,88$ . Совпадения ( $KKp$ ) влияния на структуру ПСБФ HV других показателей УЗИ печени демонстрировали следующие значения  $HV/\text{КВПД}$ :  $+0,42/+0,87$ ,  $HV/\text{СРПД}$ :  $+0,27/+0,77$ ,  $HV/\text{СРЛД}$ :  $-0,26/+0,51$ ,  $HV/\text{VP}$ :  $-0,07/+0,70$ ,  $HV/\text{SV}$ :  $+0,27/+0,77$ . (табл. 2). Наиболее «плотное» совпадение (наибольшая  $\sum KKp$  с «образами» пациентов этой группы) демонстрировало наблюдение № 5. Распределение соответствующих  $KKp$  этого наблюдения представлено в таблицах 1 и 2.

Среди показателей УЗИ печени в анализируемой группе можно выделить устойчивое совпадение с влиянием на ПСБФ HV КВПД и SV. В влияние HV на ПСБФ в этой подгруппе устойчиво совпадало и, в отдельных наблюдениях, с высокой силой с ее (ПСБФ) трансформацией на фоне роста влияния  $\alpha 1\text{-глоб}$  и АФП и снижения значений ПТИ. Отметим, что в 1-й группе согласно результатам эластографии фиброз печени регистрировался с выраженностю F0 в 3 наблюдениях, F1 – в 4, F2 – в 2 и F3 – в 1 наблюдении.

**Таблица 1.** Абсолютные значения определявшихся биохимических показателей и распределение ККр их влияния на структуру ПСБФ в ПВ-ассоциированном комплексе выделенных групп

Показатели	Колебания абсолютных значений ККр совп с влиянием ПВ группы 1 в группе 1 (ККр по ПВ)	Колебания абсолютных значений ККр совп с влиянием ПВ группы 1 в группе 2 (ККр по ПВ)	Колебания «образ» № 5 Группы 2 (ККр по ПВ) № 495	Колебания я абсолютных значений ПВ группы 3 в группе 3	Колебания значений ККр совп с влиянием ПВ группы 3 в индив набл	№173 «образ» Группы 3 (ККр по ПВ)	
Общий белок, г/л	68,8–78,7	-0,16/+0,68	+0,15	69,3–81,8	-0,48/+0,33	-0,2	67,2–78,3
Алб%	57,1–89,0	-0,27/+0,57	-0,16	62,6–68,4	+0,03/+0,81	+0,49	64,5–68,8
Алб г/л	39,3–68,0	-0,21/+0,62	-0,15	45,5–54,1	+0,36/+0,88	+0,55	45,2–53,9
$\alpha_1$ -глоб%	3,6–63,1	+0,78/+0,95	+0,94	2,0–2,8	-0,66/+0,08	-0,26	2,2–2,3
$\alpha_1$ -глоб г/л	2,7–48,2	+0,78/+0,95	+0,94	1,39–2,04	-0,70/+0,15	-0,29	1,5–1,8
$\alpha_2$ -глоб%	2,9–9,6	-0,79/-0,09	-0,32	5,8–8,2	-0,33/-0,80	-0,75	6,2–7,5

$\alpha_2$ -глоб г/л	2,2–6,6	<b>-0,78/-0,14</b>	-0,32	4,3–6,0	-0,41/ <b>-0,76</b>	<b>-0,76</b>	4,2–5,3	-0,39/ <b>-0,87</b>	<b>-0,73</b>
$\beta$ -глоб%	8,6–10,9	-0,01/+0,38	+0,26	8,0–9,9	-0,39/+0,58	+0,25	8,6–9,7	-0,49/+0,10	-0,39
$\beta$ -глоб г/л	6,1–8,1	-0,22/+0,38	+0,27	5,7–7,4	-0,46/+0,57	+0,17	6,5–6,7	-0,36/+0,22	-0,33
$\gamma$ -глоб%	11,0–18,1	-0,23/+0,25	-0,16	14,7–18,0	-0,46/+0,12	-0,31	14,1–16,2	+0,36/+ <b>0,78</b>	+0,36
$\gamma$ -глоб г/л	8,4–13,4	-0,33/+0,33	-0,14	10,7–13,3	-0,49/+0,13	-0,31	9,9–11,5	+0,34/+ <b>0,79</b>	+0,34
Бир мкмоль/ л	4,3–27,3	-0,25/+0,46	-0,12	7,7–28,0	-0,52/+0,46	+0,41	8,6–12,7	+0,37/+0,68	+0,68
АлАТ ЕД/л	27,0–290,0	-0,18/+0,36	-0,14	21–163	-0,49/+0,06	-0,1	21,6–49,9	-0,04/+0,21	+0,21
АсАТ ЕД/л	19,9–190,9	-0,34/+0,23	-0,18	20–85	-0,56/-0,16	-0,43	16,3–35,6	-0,04/+0,18	+0,18
ПТИ	14,2–126	<b>-0,95/-0,56</b>	<b>-0,84</b>	82–121	-0,14/+0,61	+0,26	94–118	<b>-0,79/-0,38</b>	-0,38
АФП (МЕ/мл)	1,84–6,63	+0,64/+ <b>0,88</b>	<b>+0,88</b>	5,37–7,0	<b>-0,81/-0,10</b>	-0,1	Не опред	Не опред	Не опред

Полужирным выделены значения ККр>[0,7] (высокой силы).

**Таблица 2.** Абсолютные значения определявшихся показателей УЗИ печени и распределение ККр их влияния на структуру ПСБФ в ПВ-ассоциированном комплексе выделенных групп

Показатели	Колебания абсолютных значений в группе 1	Колебания абсолютных значений ККр совп с влиянием ПВ	№ 5 «образ» Группы 1 (ККр по ПВ)	Колебания абсолютных значений ККр совп с влиянием ПВ в группе 2	«образ» Группы 2 (ККр по ПВ) № 495	Колебания абсолютных значений ККр совп с влиянием ПВ в группе 3 в индив. набл.	Колебания абсолютных значений ККр по ПВ № 495	Колебания абсолютных значений ККр совп с влиянием ПВ группы 3 в индив. набл.	Колебания абсолютных значений ККр совп с влиянием ПВ группы 3 (ККр по ПВ № 173 «образ»)
Косой вертикальный размер правой доли печени, мм	124–173	+0,42/ <b>+0,87</b>	+0,68	135–167	-0,66/ -0,37	-0,58	145–148	-0,27/+0,07	+0,07
Сагитталь ный размер правой доли печени, мм	108–150	+0,27/ <b>+0,77</b>	+0,23	120–139	<b>-0,78/</b> -0,35	-0,35	121–126	-0,56/-0,40	-0,56

Сагитталь ный размер левой доли ММ	48–83	-0,26/ +0,51	+0,10	56–64	-0,68/ -0,33	-0,33	52–69	-0,55/ -0,46	-0,46
Размер воротной венны ММ	10–13	-0,07/ <b>+0,70</b>	+0,17	10–12	<b>-0,76/</b> -0,37	<b>-0,76</b>	11–11	-0,35/ -0,01	-0,01
Размер селе- зеночной венны ММ	6–11	+0,27/ <b>+0,77</b>	+0,48	6–9	<b>-0,83/</b> -0,37	-0,51	6–6	-0,04/ +0,19	+0,19
Размер печеноч- ных вен ММ	9–46	1	1	9–10	1	1	9–10	1	1

Полужирным выделены значения ККр>[0,7] (высокой силы).

Распределение значений ККр совпадения влияния динамики HV на ПСБФ во 2-й подгруппе ( $n=7$ ) по анализируемым биохимическим показателям составляло ККр HV/Об:  $-0,48/+0,33$ , HV/ Алб%:  $+0,03/+0,81$ , HV/Алб:  $+0,36/+0,88$ , HV/  $\alpha_1$ -глоб%:  $-0,66/+0,08$ , HV/  $\alpha_1$ -глоб:  $-0,70/+0,15$ , HV/ $\alpha_2$ -глоб%:  $-0,33/-0,80$ , HV/ $\alpha_2$ -глоб:  $-0,41/-0,76$ , HV/ $\beta$ -глоб%:  $-0,39/+0,58$ , HV/ $\beta$ -глоб:  $-0,46/+0,57$ , HV/ $\gamma$ -глоб%:  $-0,46/+0,12$ , HV/ $\gamma$ -глоб:  $-0,49/+0,13$ , HV/ПТИ:  $-0,14/+0,61$ , HV/АФП:  $-0,81/-0,10$  (табл.1), HV/Блр:  $-0,52/+0,46$ , HV/АлАТ:  $-0,49/+0,06$ , HV/AcAT:  $-0,56/-0,16$ .

Совпадения (ККр) влияния на структуру ПСБФ HV других показателей УЗИ печени демонстрировали следующие значения ККр HV/КВПД:  $-0,66/-0,37$ , HV/СРПД:  $-0,78/-0,35$ , HV/СРЛД:  $-0,68/-0,33$ , HV/VP:  $-0,76/-0,37$ , HV/SV:  $-0,83/-0,37$  (табл 2). В этой подгруппе наиболее «плотное» совпадение ( $\Sigma$ ККр) с «образами» пациентов этой группы демонстрировало наблюдение № 495.

Таким образом отличительными признаками этой подгруппы наблюдений являлась устойчивая корреляционная связь увеличения HV средней силы с ростом Альб, высокой силы со снижением накопления  $\alpha_2$ -глоб и VP, а также устойчивыми признаками снижения кровотока в портальной системе в целом. Среди пациентов этой группы согласно показателям эластограммы 0 стадия фиброза печени (F0) зафиксирована в 3 случаях, F1 — в 3 случаях, F2 — в 1 и F3 — 0 наблюдениях.

В 3-й группе наблюдений ( $n=3$ ) совпадение структурной деформации ПСБФ на фоне роста диаметра HV составляла значение ККр HV/Об:  $+0,2/+0,74$ , HV/ Алб%:  $-0,30/+0,06$ , HV/Алб:  $-0,02/+0,38$ , HV/  $\alpha_1$ -глоб%:  $-0,49/+0,11$ , HV/  $\alpha_1$ -глоб:  $-0,35/+0,25$ , HV/  $\alpha_2$ -глоб%:  $-0,54/-0,92$ , HV/ $\alpha_2$ -глоб:  $-0,39/-0,87$ , HV/  $\beta$ -глоб%:  $-0,49/+0,10$ , HV/  $\beta$ -глоб:  $0,36/+0,22$ , HV/  $\gamma$ -глоб%:  $+0,36/+0,78$ , HV/  $\gamma$ -глоб:  $+0,34/+0,79$ , HV/Блр:  $+0,37/+0,68$ , HV/ АлАТ:  $-0,04/+0,21$ , HV/AcAT:  $-0,04/+0,18$ , HV/ПТИ:  $-0,79/-0,38$ , HV/АФП: Не опред (табл 1). Совпадения (ККр) влияния на структуру HV других показателей УЗИ печени наблюдения в этой группе демонстрировали следующие значения ККр HV/КВПД:  $-0,27/+0,07$ , HV/СРПД:  $-0,56/-0,40$ , HV/СРЛД:  $-0,55/-0,46$ , HV/VP:  $-0,35/-0,01$ , HV/SV:  $-0,04/+0,19$  (табл 2).

В этой подгруппе наиболее «плотное» совпадение ( $\Sigma$ ККр) с «образами» пациентов этой группы демонстрировало наблюдение № 173.

Таким образом, 3-ю подгруппу отличала связь влияния HV высокой силы с опережающим снижением динамики  $\alpha_2$ -глоб,

устойчивого роста влияния  $\gamma$ -глоб и Блр на фоне отсутствия связей с влиянием Алб, AcAT и АлАТ. При этом согласно данным эластограммы печени в 2 наблюдениях этой группы зафиксирована стадия F0 и в одном — F2.

**Обсуждение полученных результатов.** Одним из значений, способных отличать изменения кровотока в регионе печени при проведении УЗИ печени является определение размера HV [4]. Результаты настоящего исследования показывают возможность определения этих отличий при анализе HV-ассоциированных комплексов в индивидуальных наблюдениях с использованием предлагаемой экспертно-аналитической технологии.

Сопоставление значений ККр выделенных выше групп по значениям совпадения влияния на ПСБФ HV с КВПД, СРПД, СРЛД, VP и SV выявляло значимые отличия связей с показателями, способными характеризовать объем и перераспределение тока крови в органе в этих наблюдениях. Если в 1-й группе увеличение размера HV преимущественно совпадало с влиянием на ПСБФ увеличения признаков кровенаполнения печени, то во 2-й и 3-й — с его снижением, особенно хорошо выраженным во 2-й группе.

В 1-й выделенной группе увеличение общей положительной динамики размеров HV и других определявшихся показателей УЗИ печени могло косвенно свидетельствовать об усилении кровотока и кровенаполнения органа. При этом в ПСБФ этих наблюдений определялся хорошо выраженный опережающий рост фракции  $\alpha_1$ -гл, совпадавший с высокой силой с положительной динамикой влияния на нее (ПСБФ) нарастания АПФ и отрицательной с ПТИ. Эти значения ККр регистрировались на фоне отсутствия значимых связей описываемых «событий» с динамикой показателей цитолиза (АлАТ и AcAT), обмена Блб и снижения Алб.

Обобщая указанное, авторы приходят к выводу, что в этих наблюдениях (1-я группа) на фоне повышения кровотока в печени преобладают процессы, направленные на репарацию функционально активных клеток ткани печени при низкой активности цитолитического эффекта (снижение влияния АлАТ, AcAT) [5, 6].

2-ю и 3-ю группы выделенных пациентов по значениям ККр связей влияния HV на ПСБФ, по нашему мнению, можно было охарактеризовать как снижение притока крови к печени по

портальной системе. На это могли указывать сочетающиеся признаки усиление влияния на ПСБФ HV и противоположное влияние на эту панель динамики КВПД, СРПД, СРЛД, SV и VP во 2-й группе и с СРПД и СРЛД на фоне отсутствия значимых связей с влиянием на ПСБФ КВПД SV и VP — в 3-й. Это могло свидетельствовать о формировании у этих пациентов цирротической кардиомиопатии [7, 8]. При этом, в обеих группах, трансформация ПСБФ по HV характеризовалась хорошо выраженным избирательным снижением накопления  $\alpha$ 2-глоб фракции [9, 10].

**Заключение.** Результаты настоящего исследования показывают возможность определения отличительных связей роста диаметра HV при анализе HV-ассоциированных комплексов в индивидуальных наблюдениях после расчетов ПСБФ с использованием предлагаемой экспертно-аналитической технологии. При этом можно было выделить два принципиально отличающихся «образа» HV-ассоциированных комплексов: преобладание процессов репарации тканей печени на фоне усиления кровотока в органе и формирование цирротической кардиомиопатии. При этом абсолютные значения диаметра HV не выходили за пределы принятых нормальных значений. Метод может быть использован в качестве вспомогательного метода в дифференциированной диагностике значений УЗИ показателей печени и оценке динамики формирования печеночных расстройств в персональных наблюдениях на основе результатов определения значений белковых фракций без использования сложных методик в любом линейном лечебно-профилактическом учреждении.

Предлагаемая технология доступна для широкого круга аналитиков, в том числе не являющихся специалистами в статистике, математике или программировании.

#### **Список литературы**

1. Катин М.Л., Гурова М.Ю., Прилуцкий П.С., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Патогенез и клиническое значение синдрома гипердинамического кровообращения при циррозе печени. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. № 1. С. 123–133. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-123-133 [Katin M.L., Gurova M.Yu., Prilutsky P.S., Dzyadzko A.M., Rummo O.O. Pathogenesis and clinical significance of hyperdynamic circulation syndrome in liver cirrhosis. Literature review. A.I. Saltanov Bulletin of Intensive Care. 2021. № 1. P. 123–133(in Russ)].

2. McGettigan B., Hernandez-Tejero M., Malhi H., Shah V. Immune Dysfunction and Infection Risk in Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2025 Jun. № 168(6). P. 1085–1100.
3. Соломенников А.В., Тюкаев А.И., Арсениев Н.А. Объективизация функциональных связей показателей лабораторных исследований, как способ повышения их информативности. Обзор собственных исследований. Медицинский алфавит. 2025. № (5). С. 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-5-7-16> [Solomennikov A.V., Tyukavin A.I., Arseniev N.A. Objectivization of functional connections of laboratory research indicators as a way to increase their informativeness. Own research review. Medical alphabet. 2025. № (5). P. 7–16. (in Russ.)].
4. De Gottardi A., Sempoux C., Berzigotti A. Porto-sinusoidal vascular disorder // *J Hepatol.* 2022 Oct. № 77(4). P. 1124–1135. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.033. Epub 2022 Jun 9.
5. Девяткина Е.И., Ноздрачева Е.В. Исследование биохимических показателей крови и особенности метаболизма при поражении человека вирусом гепатита В // Ученые записки Брянского государственного университета. 2023. № 4(32).
6. Прищепенко В.А. Трипсиноподобная активность сыворотки крови как маркер хронических заболеваний печени / В.А. Прищепенко, Г.И. Юпатов, В.К. Окулич // Гепатология и гастроэнтерология. 2018. Т. 2. № 1. С. 58–64.
7. Andrew Xanthopoulos, Randall C. Starling, Takeshi Kitai. CARDIAC CONSEQUENCES OF NON-CARDIAC DISEASE/Heart Failure, Volume 7, Issue 2, February 2019, Pages 87–97 <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.007>.
8. Premkumar M., Anand AC. Overview of Complications in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Jul-Aug. № 12(4). P. 1150–1174. doi: 10.1016/j.jceh.2022.04.021. Epub 2022 May 14.
9. Li ZW, Tu S, Yu X, Wang YJ, and others. Hepatic and extrahepatic metabolic modulation in hbv-related decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Virulence*. 2024 Dec. № 15(1). P. 2404953.
10. Константинов Д.Ю. Новый способ неинвазивного определения индекса гистологической активности в диагностическом алгоритме пациентов с хроническими вирусными гепатитами / Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов, Е.А. Константинова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. № 4. С. 41–44.

# **ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ**

**УДК 378. 1 + 37.01**

**Антонова Ж.В., Соколова Е.А., Степанова Н.П.,**

**Павлова Р.Н., Соколова М.Н., Крылова Л.С.**

**Северо-Западный государственный медицинский**

**университет им. И.И. Мечникова**

**Санкт-Петербург**

**Zhanna.Antonova@szgmu.ru**

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ СОЦИОКУЛЬТУРНОЙ АДАПТИРОВАННОСТИ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

*В статье рассматриваются методические пути педагогического сопровождения социокультурной адаптации иностранных студентов.*

**Ключевые слова:** уровни социокультурной адаптированности, типы адаптированности, тьюторское сопровождение

**Antonova Zh.V., Sokolova E.A., Stepanova N.P.,**

**Pavlova R.N., Sokolova M.N., Krylova L.S.**

**North-Western State Medical University named after**

**I.I. Mechnikov**

**St. Petersburg**

## **METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE FORMATION OF SOCIO-CULTURAL ADAPTABILITY OF FOREIGN MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS**

*Methodological ways of pedagogical support of socio-cultural adaptation of foreign students are considered.*

**Keywords:** levels of socio-cultural adaptability, types of adaptability, tutor support

Важнейшим направлением образовательной деятельности для многих университетов в настоящее время стала интернационализация. Иностранные студенты из разных стран, приехавшие обучаться в Российские вузы,

сталкиваются с непривычной для себя социокультурной и языковой средой, другими климатическими условиями, новыми методами и формами обучения и т.д. Могут возникать трудности в приспособлении к новым условиям жизни, поэтому ставится задача обеспечить оптимальные условия для социокультурной, социокоммуникативной, социобытовой адаптации иностранных студентов [1, 2, 3].

Наиболее важно для иностранного студента, приехавшего на обучение в Россию, получить информацию об общественных ценностях и специфики групповых норм, которые он должен осознать, принять и соблюдать для успешной ассимиляции в новой культурной, социальной, этнической, академической среде [1, 2].

Иностранные студенты испытывают определенные трудности при вхождении в новую студенческую, дидактическую, языковую среду («языковой барьер»), необычную для них систему образования. И поэтому могут возникать психофизические, учебно-познавательные, социокультурные проблемы. Адаптация иностранных студентов, таким образом, будет включать освоение норм межнационального взаимодействия, выработку стиля поведения, положительного отношения к новой социокультурной среде и будущей профессии [1, 4]. Педагогическое обеспечение и педагогические технологии социокультурной адаптации иностранных студентов призваны помочь им освоить эти этнические нормы и ценности, достичь определенного уровня адаптированности.

Адаптированность — это личностная характеристика, включающая когнитивный, мотивационный, эмоционально-оценочный, деятельностный компоненты, и являющаяся результатом процесса адаптации. Выделяют не менее пяти типов адаптированности, которые проживают иностранные студенты в течение своего периода адаптации: уклонение, приспособление, компромисс, состязание, сотрудничество. Описаны критерии уровня социокультурной адаптированности: когнитивный, эмоционально-оценочный, мировоззренческий, поведенческий [2]. Иностранные студенты могут иметь различные уровни социокультурной

адаптированности: адаптированные (высокий уровень культуры, толерантности, эмоциональной устойчивости, коммуникабельности, социальной активности); активно адаптирующиеся (достаточно толерантны, мало конфликтны, активны, открыты новому); пассивно адаптирующиеся (тревожные, замкнутые, пассивные); дезадаптированные (консервативные, социально безответственные, с выраженной тенденцией к отрицательному поведению) [2].

С дезадаптированными студентами рекомендуется проводить индивидуальные консультации, собеседования для снижения уровня тревожности, оказывать помощь для преодоления культурного шока, стрессогенного воздействия новой культуры. Необходимо привлекать их в полезные виды деятельности. У пассивно адаптирующихся студентов, необходимо формировать знания о вузе и социокультурной среде, улучшать успехи в учебе, повышать уверенность в себе и социальную активность, снижать уровень конфликтности [2]. На успешную учебную деятельность студентов большое влияние оказывает поддержка преподавателей (эмоциональная, индивидуальная и др.) Она не только помогает формировать конструктивное отношение к учебе, но также и снижает уровень стресса и тревожности у студентов [5].

У адаптированных студентов следует поощрять стремление к самообразованию, они даже могут стать наставниками и помощниками для других групп. У активно адаптирующихся студентов целесообразно развивать познавательную активность и поддерживать профессиональную мотивацию. Преподаватель высшей школы создает мотивирующую среду, основанную на актуальности изучаемых тем и практических задач для формирования успешного образовательно-воспитательного процесса в студенческих группах. И поэтому все учебно-методические пособия, используемые для проведения практических занятий по дисциплине, содержат сведения об актуальности и практической значимости изучаемых вопросов. Это позволяет поддерживать интерес к изучению

данной дисциплины и решению различных академических задач.

Для успешной адаптации иностранных студентов к процессу обучения, его организации, нормам и правилам вуза помочь оказывают тьюторы. Проведенные опросы иностранных студентов [1, 2] показали, что 78% респондентов нуждаются в тьюторской поддержке для решения различных проблем, в том числе проблем с успеваемостью (26%). Тьюторское сопровождение китайских студентов на практических занятиях и лекциях по специальным учебным дисциплинам в российских вузах, в том числе и в СЗГМУ им. И.И. Мечникова, показывает, что для такой формы работы требуется определенная подготовка. Связано это со спецификой высшего профессионального медицинского образования. Перевод тьютором устной речи преподавателей, учебных текстов, связанных с медицинской специализацией, требует понимания этиологии медико-биологической терминологии, причем, преподаватель не может проверить качество перевода тьютора с русского языка на китайский. В помощь студентам из Китая, обучающимся по специальности «Стоматология», в СЗГМУ им. И.И. Мечникова был выпущен сборник медико-биологических терминов и словосочетаний на китайском языке, необходимых для обучения в медицинском университете. Обучение китайских студентов в СЗГМУ им. И.И. Мечникова по специальности «Стоматология» проходит с тьюторским сопровождением, направленным на улучшение организации учебного процесса, адаптацию к нормам, правилам и требованиям университета.

Тьютору, сопровождающему обучение студентов медицинским специальностям в медицинском университете, необходимо владеть определенным объемом медико-биологической лексики, иметь представления о биологии и химии. Большая компетентность тьюторов повысит эффективность их работы, сможет помочь наилучшей социокультурной адаптации китайских студентов [3, 6] в университетской среде и процессу обучения.

Методические подходы к решению задач социокультурной адаптированности иностранных студентов условно содержат

четыре этапа направления педагогической деятельности. Одно из направлений такой работы — личностно-ориентированная, индивидуальная регуляция социокультурной адаптации [2]. Этот подход связан с работой тьюторов, кураторов, психологов. Кураторами могут быть как преподаватели, так и студенты старших курсов. Работа кураторов в университете определяется нормативными актами. Кураторы проводят тематические беседы (кураторские часы), тренинги, встречи, лекции и т.д. Куратор воспринимается в студенческой среде как друг и помощник, имеет большой личностный авторитет. Результаты анкетирования студентов показали, что 100% респондентов считают, что работа кураторов способствует адаптации [7].

Познавательный этап основывается на передаче иностранным студентам знаний и умений, которые помогут им в процессе адаптации. В качестве методических подходов и рекомендаций преподавателю к решению проблем социокультурной адаптации иностранных студентов, в том числе и из КНР, можно отнести: создание доброжелательной атмосферы, налаживание регулярной обратной связи, индивидуальный подход, использование интерактивных методов в обучении [8, 9] и т.д. Необходимо вовлекать иностранных студентов в научные работы, предоставлять возможность участвовать в экспериментах с использованием нового оборудования и технологий [8, 9], предоставлять возможность самим выбирать проекты и темы для исследований [8, 9].

При этом хорошо сочетать как индивидуальную, так и групповую формы работы. На данном этапе необходимо использовать потенциальные возможности университета. Например, преподаватели кафедры клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского СЗГМУ им. И.И. Мечникова периодически проводят мастер-классы для студентов с целью показать работу современного оборудования центральной научно-исследовательской лаборатории, центральной больничной клинико-диагностической лаборатории, познакомить с научно-техническими достижениями и их

внедрением в медицинскую практику. [8, 9]. Студенты по своим интересам выбирают темы для написания рефератов, осуществляют литературный поиск, делают презентации по исследуемым вопросам и доклады для студенческой группы. В дискуссию вовлекается вся группа, что делает учебный процесс более интересным, развивает коммуникативные навыки. Однако, для студентов из Китая такая форма обучения является новой, для них необычны учебные беседы, диалоги и дискуссии, поэтому на этом этапе могут возникнуть осложнения, связанные с культурологическими особенностями дискурса [3, 5].

Образовательная система в Китае строится на педагогической авторитарности и отсутствии индивидуального подхода к студенту, а в российских вузах, наоборот, используются диалоговые технологии, такие, например, как «преподаватель–студент» и «студент–студент» и др. [3, 4]. Для такого контингента студентов более успешными являются письменные формы работы и использование печатных текстов, нежели аудирование и говорение. Китайским студентам трудно преодолевать статусно-позиционный барьер, связанный с иерархией коммуникаций, присущей китайской образовательной системе. Все преподаватели, обучающие студентов из КНР, отмечают их высокую работоспособность, хорошую память, дисциплинированность, уважительное отношение к педагогам. Они трудолюбивы, внимательны, спокойны, отличаются выдержанкой и упорством. На познавательном этапе социокультурной адаптации иностранных студентов необходимо уделять внимание вопросам, посвященным истории кафедр, деятельности выдающихся ученых университета и их вкладу в достижения медицинской науки и клинической практики. Информация об этом может быть представлена в виде стендов, выступлениях на конференциях, кратких сообщениях на вводных лекциях в начале изучения дисциплины на кафедре и т.д.

Третье направление методических рекомендаций по улучшению социокультурной адаптации иностранных обучающихся связан с организацией мероприятий во

внеаудиторное время на основе создания толерантной среды [2]. Это, например, общественные мероприятия, организованные по интересам различных этнических студенческих групп, с привлечением представителей других народностей, в том числе российских студентов. В межличностной коммуникации происходит приобщение к русскому языку, мировым историческим и культурным ценностям, завязываются дружеские межнациональные контакты, закладывается основа общения [2, 10]. Это могут быть групповые экскурсии по городу, посещения музеев, выставок и т.д. Обучающиеся участвуют в студенческих праздниках: «День студента», «День культуры различных народов», «Масленица» и т.д.; музыкальных конкурсах; ежегодных митингах, посвященных празднованию Дня Победы, Дня полного освобождения Ленинграда от фашистской блокады. Для иностранных студентов, особенно начальных курсов, очень важным методическим направлением работы является вовлечение их в различные виды социально-значимой деятельности, что необходимо не только для социокультурной адаптации, но и для формирования у них личной ответственности, дисциплинированности и коллективизма. Это могут быть спортивные мероприятия, фестивали, волонтерство (медицинское, событийное, спортивное, экологическое) и т.д. Например, в СЗГМУ им. И.И. Мечникова традиционно проводится сезонное благоустройство территории университета и клинической больницы с привлечением всех студентов. Они с большим энтузиазмом участвуют в этом общественном мероприятии, осознавая, что их труд нужен и полезен. Таким образом, внедрение эффективных стратегий поддержки в социокультурной адаптации иностранных студентов может способствовать развитию личности, хорошей учебе в вузе и успешной реализации своих возможностей в будущей профессии.

#### **Список литературы**

1. Иванова Г.П., Ширкова Н.Н., Логвинова О.К. Социокультурная адаптация иностранных студентов в условиях интернационализации высшего образования // МНКО. 2019. № 6 (79). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsiokulturnaya-adaptatsiya-inostrannyh->

studentov-v-usloviyah-internatsionalizatsii-vysshego-obrazovaniya (дата обращения: 12.09.2025).

2. Иванова Г.П., Иностранный студент в российском вузе: монография / Г.П. Иванова, Н.Н. Ширкова, О.К. Логвинова. Москва: Русайнс. 2022. 137 с. ISBN 978-5-466-01430-3. URL: <https://book.ru/book/945804> (дата обращения: 14.09.2025). Текст: электронный.

3. Сунь Сяопэн Основные проблемы социокультурной адаптации студентов из китайской народной Республики в условиях российской системы высшего образования // Ped.Rev. 2017. № 1(15). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-problemy-sotsiokulturnoy-adaptatsii-studentov-iz-kitayskoy-narodnoy-respublikи-v-usloviyah-rossiyskoy-sistemy-vysshego> (дата обращения: 12.09.2025).

4. Погукаева А.В., Коберник Л.Н., Омельянчук Е.Л. Адаптация иностранных студентов в российском вузе // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24651> (дата обращения: 12.09.2025).

5. Антонова Ж.В., Соколова Е.А., Степанова Н.П. и др. Адаптация студентов к стрессовым факторам в предэкзаменационный и экзаменационный периоды учебного процесса // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 5-й Международной конференции, посвященной 155-летию со дня рождения профессора Е.С. Лондона, Санкт-Петербург, 05–06 декабря 2024 года. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 2024. С. 149–157.

6. Цуй Линь Особенности преподавания учебных дисциплин китайским студентам в российских вузах // Власть истории — История власти. 2023. № 45. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-prepodavaniya-uchebnyh-distsiplin-kitayskim-studentam-v-rossiyskih-vuzah> (дата обращения: 14.09.2025).

7. Цускман И.Г., Степанова Л.В., Сергеева Е.Д. и др. Кураторская деятельность как инструмент воспитательной работы (по результатам анкетирования кураторов и студентов I курса лечебного факультета омского государственного медицинского университета) // Современные проблемы науки и образования. 2025. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=34224> (дата обращения: 13.09.2025). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.34224>

8. Соколова Е.А., Степанова Н.П., Антонова Ж.В. и др. О повышении профессиональной заинтересованности студентов младших курсов медицинского университета в процессе обучения химическим дисциплинам // Педагогика и психология в медицине: проблемы образования и воспитания — вопросы и обсуждение: Сборник трудов III Всероссийский научный конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 06–07 июня 2024 года. Москва: Издательство «Перо». 2024. С. 371–376. EDN SBXAYG.

9. Соколова Е.А., Степанова Н.П., Антонова Ж.В. и др. Научная работа первокурсников медицинского университета // Инновации в образовании: Материалы XV Международной научно-методической конференции,

Краснодар, 11 апреля 2025 года. Краснодар: Кубанский государственный медицинский университет. 2025. С. 373–380.

10. Чечик И.В. Внеаудиторная работа как эффективное средство адаптации иностранных учащихся в российской социокультурной среде // Современное педагогическое образование. 2023. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vneauditornaya-rabota-kak-effektivnoe-sredstvo-adaptatsii-inostrannyyh-uchaschihsya-v-rossiyskoy-sotsiokulturnoy-srede> (дата обращения: 17.09.2025).

**УДК 378.147**

**Витязева О.В.**

*Государственный университет морского и речного флота  
имени адмирала С.О. Макарова  
Санкт-Петербург  
kaf\_chemistry@gumrf.ru*

## **ФОРМИРОВАНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО СОЗНАНИЯ СТУДЕНТОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ХИМИИ**

*Химия — наука о веществах и их превращениях, об основных химических закономерностях, лежащих в процессе практической деятельности человека. Бурное развитие в современную эпоху производительных сил человечества привело к необходимости повышения экологизации современного общественного сознания. Межпредметные связи экологии и химии способствуют формированию системы экологических понятий и представлений и в целом способствуют экологизации сознания современного общества.*

**Ключевые слова:** экологическое сознание, естественнонаучное образование, профессиональная подготовка, межпредметные связи

*Vitjazeva O.V.*

*Admiral Makarov State University of Maritime and Inland  
Shipping  
Saint Petersburg*

## **FORMING STUDENTS' ENVIRONMENTAL CONSCIOUSNESS IN CHEMISTRY STUDIES**

*Chemistry is the science of substances and their transformations, as well as the basic chemical laws that underlie human practice. The rapid development of humanity's productive forces in the modern era has led to the need for increased environmental awareness in society. The interdisciplinary connections between ecology and chemistry*

*contribute to the formation of a system of environmental concepts and perceptions, ultimately promoting the environmentalization of modern society's consciousness.*

**Keywords:** environmental awareness, science education, professional training, and interdisciplinary connections

Целью изучения химии является формирование целостного представления о веществах и их превращениях, об основных химических закономерностях, лежащих в процессе практической деятельности человека. В результате овладения основами химической науки обучающиеся должны уметь анализировать различные жизненные ситуации, связанные с химией, знать правила безопасного обращения с химическими веществами, а также планировать действия, направленные на снижение отрицательного воздействия на окружающую среду [1].

Бурное развитие в современную эпоху производительных сил человечества, в том числе химических производств, привело к необходимости познания взаимосвязей между антропогенными процессами и различными природными явлениями. Приоритетной задачей химии становится регулирование воздействий химических явлений на биосферу. Актуальным является в настоящее время стремление к экологизации всех сфер жизни человеческого общества, что повышает необходимость формирования экологического сознания учащихся вузов уже с первых этапов обучения.

Любой химический производственный процесс представляет собой превращение исходных веществ в конечные продукты. С другой стороны, любой химико-биологический акт в живой природе также представляет собой определенный химический процесс. Для поддержания равновесия внутри экологических систем человеку необходимо знать механизмы взаимодействия между живой и неживой природой. В целом это сводится в основном к определению состава и количества химических загрязнений в окружающей среде.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что в современном мире человеку невозможно без экологических знаний, то есть необходима повсеместная экологизация образования или экологизация сознания [2].

Экологизация сознания (В.И. Медведев, А.А. Алдашева) — это сформированная в виде понятийного аппарата система

отношений человека к его связям с внешним миром, к возможностям и последствиям изменения этих связей в интересах человека или человечества, а также распространение существующих концепций и представлений, имеющих социальную природу, на явления и объекты природы и на их взаимные связи с человеком. В основе экологизации современного общественного сознания лежит идея формирования нового мировоззрения и изменения образа жизни человека. Следует отметить, что экологизация должна быть индивидуальной [3], это первый шаг человеческого общества к устойчивому экологическому развитию [4].

В современном вузе необходимо постоянное развитие экологической грамотности выпускников и их рационального эмоционально-ценостного отношения к окружающей среде. Это достигается, в частности, установлением межпредметных связей экологии с различными учебными дисциплинами. Интеграция экологии с химией позволяет сформировать единую систему понятий о взаимосвязи химических процессов и экологических явлений.

В ГУМРФ имени адмирала С.О. Макарова в содержание учебного материала по химии включены экологические сведения, такие как влияние деятельности человека на химию морской воды, экологические последствия электрохимической коррозии металлов, взаимодействие веществ как потенциально опасных грузов при транспортировке на водном транспорте. Изучение вопросов экологии через интеграцию с химией расширяет кругозор обучаемых и способствует развитию мотивации к обучению в целом, а воспитательный аспект решения различных экологических проблем побуждает к дальнейшей продуктивной деятельности [5].

Другим направлением повышения мотивации к изучению экологии посредством интеграции с химией является решение на практических занятиях химических задач с экологическим содержанием. В таких задачах рассмотрено какое-либо химическое явление, связанное с экологией (например, влияние на организм человека). Приведем примеры подобных задач, которые можно использовать в учебном процессе.

1. Напишите реакцию диссоциации нитрата свинца (II)  $Pb(NO_3)_2$ . Присутствие каких анионов может осадить свинец? Напишите эту реакцию в полном и кратком ионном виде. Какие

еще ядовитые вещества можно вывести из раствора реакцией ионного обмена?

2. На предприятии не хватило запаса соды для нейтрализации кислотных отходов, и 3,15 кг азотной кислоты были выплыты в канализацию, а оттуда попали в пруд емкостью 10000 м<sup>3</sup>. После этого в пруду погибла вся рыба, даже такая неприхотливая, как плотва. Определите водородный показатель воды, загрязненной азотной кислотой.

3. Природный газ содержит главным образом метан CH<sub>4</sub>, но в нем присутствуют и примеси, например ядовитый сероводород H<sub>2</sub>S. Чтобы удалить примесь сероводорода, можно окислить его перманганатом калия KMnO<sub>4</sub> в кислой среде до серы. Запишите уравнение протекающей при этом окислительно-восстановительной реакции, составьте электронный баланс, укажите окислитель и восстановитель.

4. Хлор, применяемый для дезинфекции питьевой воды, получают электролизом расплава хлорида магния. Составьте схему электролиза. Вычислите массу вещества, выделившегося на аноде, если электролиз проводили в течение 1,5 ч при токе силой 6 А.

5. Из 1 м<sup>3</sup> древесных отходов (сучья, пни, кора, щепа, листья) можно получить 60 л метанола. Рассчитайте массу формалина (40 %-го раствора формальдегида), который можно получить при окислении указанного объема спирта ( $\rho(CH_3OH)=0,791\text{ г/см}^3$ ) [6].

Задачи по химии с экологическим содержанием активизируют учебный процесс, позволяют увлечь студентов, акцентируя их внимание на современных экологических проблемах, а в целом существенно повысить качество их экологических знаний и умений. Правильно организованная преподавателем работа студентов с такими задачами играет важную роль в усвоении их экологического содержания.

Таким образом, межпредметные связи экологии с другими учебными дисциплинами способствуют формированию системы экологических понятий и представлений и в целом способствуют экологизации сознания современного общества [7].

#### **Список литературы**

1. Распутина Е.И. Междисциплинарная интеграция химии и математики при решении задач / Е.И. Распутина, О.В. Витязева, Л.А. Наумова // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине : сборник научных трудов 5-й Международной

конференции, посвященной 155-летию со дня рождения профессора Е.С. Лондона, Санкт-Петербург, 05–06 декабря 2024 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 2024. С. 225–230.

2. Козина Ю.В. Роль экологизации сознания обучающихся в образовательном процессе / Ю.В. Козина // Проблемы современного педагогического образования. 2018. № 61-2. С. 143–146.

3. Иванова И.С. Методика адаптивного обучения химии в вечерней школе: специальность 13.00.02 «Теория и методика обучения и воспитания (по областям и уровням образования)»: дисс. на соискание уч. ст. к. пед. Н. / Иванова Ирина Сергеевна. Санкт-Петербург. 2005. 148 с.

4. Медведев, В. И. Социальная экология. Экологическое сознание: учебник для вузов / В.И. Медведев, А.А. Алдашева. 3-е изд., испр. и доп. Москва: Изд-во Юрайт. 2018. 335 с.

5. Наумова Л.А. Профессиональная направленность обучения химии бакалавров в университете морского и речного флота // Актуальные вопросы и инновации в химии, биологии, экологии, аграрных науках и естественнонаучном образовании: сборник статей по материалам II Всероссийской научно-практической конференции (15 мая 2019 г.). Н. Новгород: Мининский университет. 2019. С. 13–16.

6. Афанасьева М.Н. Задачи по химии с экологическим содержанием. Режим доступа: <https://pedportal.net/starshie-klassy/ekologiya/zadachi-po-himii-s-ekologicheskimi-soderzhaniemi-384984> (дата обращения: 27.08.25.).

7. Чеканушкина Е.Н. Развитие экологических компетенций в физическом воспитании студентов технического вуза / Е.Н. Чеканушкина, Е.А. Харитонов // Наука XXI века: актуальные направления развития. 2023. № 1-1. С. 105

**УДК 577.2:378.147**

**Данилова М.Е., Эверетт М.У.**

*Российский национальный исследовательский медицинский*

*университет имени Н.И. Пирогова*

*Москва*

*margodanilova152@gmail.com*

## **ИНТЕГРАЦИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ: ДНК-БАРКОДИНГ В ПОДГОТОВКЕ СТУДЕНТОВ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА**

Статья посвящена внедрению ДНК-баркодинга в образовательный процесс студентов медико-биологического профиля. Рассмотрены ключевые методические аспекты технологии, предложены пути решения. Результаты демонстрируют эффективность метода для формирования профессиональных компетенций и мониторинга биоразнообразия.

**Ключевые слова:** ДНК-баркодинг, молекулярная идентификация, биоразнообразие, ген COI, биоинформатика, учебная практика

Danilova M.E., Everett M.W.

Pirogov Russian National Research Medical University

Moscow

## INTEGRATION OF EDUCATIONAL TECHNOLOGIES: DNA BARCODING IN TRAINING OF MEDICAL AND BIOLOGICAL FACULTY STUDENTS

*The article focuses on implementing DNA barcoding into the educational process for medical and biological students. Key methodological aspects of the technology are examined, and potential solutions are proposed. The results demonstrate the method's effectiveness for developing professional competencies and biodiversity monitoring.*

**Keywords:** DNA barcoding, molecular identification, biodiversity, COI gene, bioinformatics, educational practice

Современные достижения в области молекулярной биологии и генетики открывают новые горизонты для образовательных технологий [1], особенно в подготовке студентов медико-биологического профиля. В РНИМУ им. Пирогова для студентов I курса «Медицинской биохимии» была разработана учебная практика [2], в которой одной из предложенных небольших научных работ являлось освоение инновационного метода исследования ДНК-баркодинга — технологии, позволяющей идентифицировать виды организмов на основе анализа коротких стандартизованных участков ДНК. Выполнение данного практикума предоставляет уникальные возможности для объективного мониторинга достижения образовательных результатов [3], так как позволяет оценить не только теоретическое понимание принципов метода, но и сформированность практических компетенций (практические лабораторные навыки, биоинформационный анализ, интерпретация данных) на каждом этапе исследования. Анализ итоговых проектных работ и их соответствие заранее заданным критериям служит надежным инструментом суммативного оценивания для проверки уровня освоения

материала и достижения планируемых результатов обучения в соответствии с ФГОС [4].

Интеграция ДНК-баркодинга в образовательный процесс способствует формированию у студентов практических навыков работы с современным лабораторным оборудованием, развивает критическое мышление при анализе результатов, умение анализировать большие массивы данных, позволяет отработать комплекс лабораторных методик и освоить всю цепочку исследований — от сбора материала до интерпретации данных. Однако внедрение таких технологий сталкивается с рядом проблем, включая невозможность оснащения полной стерильности полевых работ, что влечет за собой ошибки в процессе исследования.

В данной статье рассматриваются ключевые аспекты интеграции ДНК-баркодинга в образовательный процесс, его преимущества и возможные пути решения возникающих проблем.

ДНК-баркодинг представляет собой метод молекулярной идентификации организмов, основанный на анализе митохондриального гена COI (цитохромоксидазы 1) для животных, растений, грибов и бактерий используются другие гены. Методика включает несколько этапов: выделение ДНК с использованием лизисного буфера (с солями Tris-HCl и NaCl) и протеиназы K, проведение ПЦР с термостабильными полимеразами (Taq или Pfu) по стандартному протоколу (денатурация 95 °C, отжиг 48 °C, элонгация 72 °C), электрофорез в 1% агарозном геле с ТАЕ-буфером для визуализации результатов, очистку ПЦР-продуктов и их последующее секвенирование по Сенгеру. Ключевыми особенностями метода являются использование стандартизованных протоколов и возможность сравнения полученных последовательностей с референсными базами данных.

В ходе учебной практики по ДНК-баркодингу студенты столкнулись с рядом методических сложностей, обусловленных полевыми условиями проведения работ. Основные проблемы включали: вариабельность выхода ДНК при экстракции, трудности с полным удалением ингибиторов

ПЦР, возможную частичную деградацию образцов из-за неидеальных условий хранения, а также различия в эффективности амплификации между образцами. Особые сложности возникли при интерпретации электрофорограмм, где наблюдалось отсутствие целевых полос у нескольких образцов. Данные трудности могли быть вызваны несколькими факторами такими, как: неполной очисткой ДНК от примесей, человеческим фактором при подготовке реакционных смесей, нехваткой биоматериала для выделения ДНК. Ограниченные сроки практики не позволили провести дополнительные эксперименты для оптимизации условий и повторного анализа проблемных образцов, что в конечном итоге повлияло на точность и воспроизводимость полученных результатов.

В ходе выполнения научной работы был реализован полный цикл ДНК-баркодинга, включая молекулярно-генетические и биоинформационные этапы анализа. Все полученные нуклеотидные последовательности гена цитохромоксидазы 1 (COI) были депонированы в международную базу данных BOLD (Barcode of Life Data System), что позволило верифицировать таксономическую принадлежность исследуемых образцов и внести вклад в глобальную базу генетических штрих-кодов. При этом биоинформационическая обработка данных включала несколько ключевых этапов:

1. Первичную обработку и очистку хроматограмм с использованием программы CodonCode Aligner, где проводилось выравнивание последовательностей, коррекция фонового шума и удаление низкокачественных участков
2. Построение филогенетических реконструкций в программе MEGA X с применением алгоритма максимального правдоподобия (Maximum Likelihood)
3. Анализ внутривидового полиморфизма через построение гаплосетей для оценки генетической структуры популяций

В результате проведенных исследований были успешно идентифицированы следующие виды водных беспозвоночных:

*Plea cryptica* (*Hemiptera: Pleidae*).

*Elodes minuta* (*Coleoptera: Scirtidae*).

*Pilaria discicollis* (*Diptera: Limoniidae*).

*Dina lineata* (*Hirudinida: Erpobdellidae*).

*Ilyocoris cimicoideus* (*Hemiptera: Naucoridae*).

*Aeshna cyanea* (*Odonata: Aeshnidae*)

и представители комплекса *Erpobdella nigricollis* (*Hirudinida: Erpobdellidae*).

Для каждого вида определены характерные нуклеотидные последовательности, установлено филогенетическое положение и уточнены ареалы распространения. Особый интерес представляет идентификация *Dina lineata* — вида, занесенного в Красную книгу Вологодской области, что подчеркивает важность проведенных исследований для мониторинга биоразнообразия.

Однако в ходе работы были выявлены существенные методические сложности: во-первых, анализ последовательностей представителей семейства *Notonectidae* потребовал особого подхода из-за низкого качества полученных сиквенсов, что привело к необходимости их групповой обработки и статистического анализа; во-вторых, еще одной неудачей стала попытка выделения ДНК из медицинской пиявки, обнаруженной в Волге, где этот вид не встречается в естественных условиях. Несмотря на проведенную биопсию и соблюдение всех этапов экстракции, электрофорез не выявил целевых полос, что свидетельствовало об отсутствии амплифицированной ДНК. Эта ситуация подчеркнула важность оптимизации методов выделения ДНК для разных таксономических групп.

Завершением исследовательской работы стала публичная защита, на которой были представлены результаты молекулярно-генетической идентификации видов, филогенетические реконструкции и анализ гаплотипического разнообразия и определены перспективные направления для дальнейших исследований.

Проведенная работа продемонстрировала, что даже при наличии технических сложностей комплексное применение современных молекулярных и биоинформационных методов

возможно получить достоверные научные результаты, а самостоятельное выполнение студентами всех этапов исследования значительно способствовало развитию их практические навыки в области молекулярной генетики и биоинформационного анализа. Полученные в ходе практики данные имеют важное значение для изучения биоразнообразия Центральной России и могут служить основой для дальнейших экологических и эволюционных исследований.

Для преодоления выявленных методических сложностей предлагаются следующие пути оптимизации: (1) разработка видов-специфичных протоколов экстракции ДНК с учетом особенностей разных таксономических групп, включая модификацию состава лизирующих буферов и времени инкубации; (2) внедрение системы контроля качества на каждом этапе работы — от сбора материала до секвенирования; (3) использование альтернативных генетических маркеров для таксонов, демонстрирующих плохую амплификацию COI; (4) применение современных методов очистки ПЦР-продуктов для улучшения качества сиквенсов, если это возможно в полевых условиях. Особое внимание следует уделить стандартизации преаналитического этапа, включая условия транспортировки и хранения образцов, что особенно актуально для полевых исследований. Для сложных случаев (как с медицинской пиявкой) рекомендуется проводить пилотные эксперименты по подбору оптимальных условий экстракции. Реализация этих подходов позволит повысить воспроизводимость и точность результатов ДНК-баркодинга в учебно-исследовательской практике.

Интеграция ДНК-баркодинга в учебный процесс является важным шагом на пути формирования современной, компетентной и конкурентоспособной научной молодежи, готовой к решению комплексных биомедицинских задач. Дальнейшее развитие и совершенствование образовательных технологий в этом направлении будет способствовать не только развитию научных школ университета, но и расширению базы знаний о биоразнообразии, что имеет

большое значение для прикладных и фундаментальных исследований, а также способствует формированию и развитию актуальных на сегодня цифровых компетенций обучающихся [5], необходимых для работы с современным биоинформационическим инструментарием и базами данных.

### **Список литературы**

1. Биохимия и генетика: влияние химических процессов на здоровье человека / Б. Сапаров, А. Аннагурбанов, М. Худайгульева, А. Ягшигельдиева // Ceteris Paribus. 2024. № 11. С. 20–22.
2. Программа учебной практики Б.2.О.У.1 Биологическая практика [Электронный ресурс]: для специальности 30.05.01 Медицинская биохимия / ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; сост. В.В. Евстафьев. Москва. 2020. 27 с. URL: <https://rsmu.ru/index.php?id=1088> (дата обращения: 17.08.2025). Загл. с экрана.
3. Данилова А.С. Мониторинг достижения результатов обучения: педагогический смысл // Педагогическое образование. 2023. Т. 4. № 12. С. 139–143.
4. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 30.05.01 Медицинская биохимия (уровень специалитета): [утверждён Приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 13 августа 2020 г. N 998] // ФГосУР. URL: <https://fgos.ru/fgos/fgos-30-05-01-medicinskaya-biohimiya-998/> (дата обращения: 17.08.2025).
- Данилова А.С., Михайлова Е.И. Современные образовательные инструменты развития цифровых компетенций обучающихся // Цифровизация транспорта и образования: материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 125-летию железнодор. образования в Сибири. 2019. С. 438–443.

**УДК 372.854**

**Жадаев А.Ю., Леонтьев А.А.**

*Нижегородский государственный педагогический  
университет им. Козьмы Минина  
Нижний Новгород  
jadaew2010@yandex.ru*

### **ФОРМИРОВАНИЕ ЛИЧНОСТНОГО ИНТЕРЕСА У ОБУЧАЮЩИХСЯ НА ВНЕКЛАССНОМ МЕРОПРИЯТИИ «УДИВИТЕЛЬНЫЙ МИР ХИМИИ»**

*Формирование и развитие личностного интереса у учащихся 8–11-х классов к изучению химии переходных элементов имеет важное практическое значение, поскольку они находят широкое применение в различных областях наук. Разработанное*

*внеклассное мероприятие «Удивительный мир химии» наибольшим образом способствует развитию личностного интереса у обучающихся средней школы к данной теме.*

**Ключевые слова:** личностный интерес, обучающиеся, внеклассное мероприятие, удивительный мир химии

*Zhadaev A.Yu., Leontiev A.A.*

*Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University (Minin  
University)  
Nizhny Novgorod*

## **DEVELOPING STUDENTS' PERSONAL INTEREST IN THE EXTRACURRICULAR EVENT «THE AMAZING WORLD OF CHEMISTRY»**

*The formation and development of personal interest among students in grades 8–11 in the study of chemistry of transition elements is of great practical importance, since they are widely used in various fields of science. The developed extracurricular event «The Wonderful World of Chemistry» contributes most to the development of personal interest among secondary school students in this topic.*

**Keywords:** personal interest, students, extracurricular activities, the wonderful world of chemistry

Переходные элементы занимают особое место среди всех химических элементов Периодической системы Д.И. Менделеева. И это не случайно, поскольку их уникальные химические и физические свойства делают данные элементы незаменимыми участниками множества природных процессов, начиная от жизнедеятельности организмов и заканчивая геохимией Земли. Переходные элементы представляют собой металлы, которые находятся в группах с 3-й по 12-ю Периодической таблицы Д.И. Менделеева. Они обладают специфическими электронными конфигурациями, позволяющими им проявлять разнообразные степени окисления и формировать комплексные соединения. Именно эта особенность делает их активными участниками окислительно-восстановительных процессов [1–3, 5].

Железо и медь являются одними из наиболее значимых переходных элементов для природы и человека. Железо играет ключевую роль в биологической активности организмов, принимает участие в процессе кроветворения: образует

гемоглобин, доставляющий кислород к различным органам и тканям. При дефиците железа развивается анемия, повышается чувствительность к инфекциям. Оно также входит в состав ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях [4, 6].

Медь важна для фотосинтеза растений, а также является частью множества ферментов, обеспечивающих нормальное функционирование нервной системы животных и человека [7].

Исследование химии переходных элементов чрезвычайно актуально в настоящее время. Во-первых, изучение их свойств важно для понимания функционирования живых организмов и экосистем. Во-вторых, переходные элементы активно применяются в медицине, промышленности и сельском хозяйстве, что требует глубокого знания их характеристик. Понимание механизмов взаимодействия этих элементов с окружающей средой поможет минимизировать их негативное воздействие и улучшить экологическую ситуацию. Все вышеизложенное позволяет сделать вывод об актуальности изучения химии переходных элементов, в том числе в рамках внеклассной работы для учащихся 8–11 классов, что может способствовать формированию личностного интереса у обучающихся к данной теме.

Объект исследования: внеклассная работа по химии для учащихся 8–11 классов.

Предмет исследования: методика проведения лабораторных работ в освоении знаний по химии в средней школе.

Цель работы: систематизация и обобщение знаний у обучающихся 8–11 классов о химии переходных элементов на примерах железа и меди, рассмотрение химических свойств данных элементов и их соединений и нахождения их в природе.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

– провести анализ научной и учебно-методической литературы по выбранной теме исследования;

– подобрать и отработать химические опыты по теме «Удивительный мир химии»;

– разработать и апробировать лабораторные занятия по теме «Удивительный мир химии» для занятий весенней каникулярной школы на базе Мининского университета.

Целью данного внеклассного мероприятия являлось знакомство учащихся с химическими веществами, окружающими нас, их свойствами и значением в жизни человека, продолжить формировать личностный интерес учащихся посредством такого вида учебной деятельности как лабораторное занятие.

В таблице 1 приводится план мероприятий внеклассного мероприятия «Удивительный мир химии», который был организован на весенней каникулярной школе Мининского университета.

**Таблица 1. План мероприятия**

<b>№ п/п</b>	<b>Основное содержание занятия</b>	<b>Методы и методические приемы</b>
1	Вводная часть (определение темы, цели и задач занятия)	Объяснение, беседа.
2	История красящих веществ	Рассказ, беседа, демонстрация
3	Получение красок железа на основе растворов его солей.	Беседа, пояснение с элементами рассказа, выполнение демонстрационного и лабораторного опыта
4	Заключительная часть	Обобщение, краткие выводы

Данное мероприятие носит учебно-воспитательный характер, способствует развитию личностного интереса учащихся, любознательности, расширению кругозора, представления об окружающей действительности. Кроме того, происходит активизация деятельности учащихся за счёт проведения несложного лабораторного эксперимента, благодаря которому учащиеся учатся обращаться с химическими веществами и применять полученные теоретические знания в своей повседневной жизни и в быту.

**Список литературы**

1. Ахметов Н.С. Общая и неорганическая химия / Н.С. Ахметов. Москва: Высшая школа. 2001.

2. Глинка Н.Л. Общая химия: учебник для вузов / Н.Л. Глинка; под ред. В.А. Попкова, А.В. Бабкова. 20-е изд., перераб. и доп. Москва: Изд-во Юрайт, 2025. 717 с.
3. Демонстрационные опыты по общей и неорганической химии: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / под ред. проф. Б.Д. Степина. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2003. 336 с.
4. Железо и его соединения: свойства и методы определения: учебно-методическое пособие для студентов направления «Педагогическое образование», профиль «Химия». Саратов. 2017.
5. Третьяков Ю.Д. Неорганическая химия. Химия элементов: учебник в 2 томах / Ю.Д. Третьяков. М.: изд-во МГУ, ИКЦ «Академкнига». 2007.
6. Железо // Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова. URL: <https://www.chem.msu.ru/rus/history/element/Fe.html> (дата обращения: 02.03.2025).
7. Медь // Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова. URL: <https://www.chem.msu.ru/rus/history/element/Cu.html> (дата обращения: 02.03.2025).

**УДК 372.854**

**Иванова И.С., Попов А.С., Чухно А.С.**

*Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова  
Санкт-Петербург  
Ivanovaira1@yandex.ru*

**РАБОЧАЯ ТЕТРАДЬ КАК СРЕДСТВО РАЗВИТИЯ  
ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И  
САМОСТОЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ  
НА ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЯХ ПО ДИСЦИПЛИНЕ  
«ОБЩАЯ ХИМИЯ»**

Статья посвящена рабочей тетради — необходимому учебному материалу дисциплины «Общая химия» для студентов специалитета обучающихся по специальности 31.05.04 Остеопатия. Подробно раскрывается структура рабочей тетради на примере темы «Окислительно-восстановительные реакции». Особое внимание авторы обращают на использование рабочей тетради как средства развития познавательной активности и самостоятельности студентов на практических занятиях и во внеаудиторное время.

**Ключевые слова:** рабочая тетрадь, остеопатия, общая химия, студенты специалитета

*Ivanova I.S., Popov A.S., Chukhno A.S.*  
*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,*  
*St. Petersburg*

**WORKBOOK AS A MEANS OF DEVELOPING COGNITIVE  
ACTIVITY AND INDEPENDENCE OF STUDENTS IN  
PRACTICAL CLASSES IN THE DISCIPLINE «GENERAL  
CHEMISTRY»**

*The article is devoted to the workbook, a necessary educational material of the discipline «General Chemistry» for specialty students studying in the specialty 31.05.04 Osteopathy. The structure of the workbook is described in detail using the example of the topic «Redox reactions». The authors pay special attention to the use of the workbook as a means of developing students' cognitive activity and independence in practical classes and extracurricular activities.*

**Keywords:** *workbook, osteopathy, general chemistry, specialty students*

С сентября 2022 г. Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова начал обучение студентов по программе специалитета с присвоением квалификации «Врач-остеопат» — новой медицинской специальности остеопатия, включенной в номенклатуру специальностей высшего профессионального образования Приказом Минздрава № 700н 07.10.2015 г. Под остеопатией понимают целостную систему мануальной диагностики и лечения, направленной на восстановление нервной регуляции, кровообращения и биомеханики тела человека [6]. Целостный подход к телу, безболезненность, минимальное количество противопоказаний, использование рук вместо инструментов и лекарств, эффективность на всех этапах: профилактическом, лечебном, реабилитационном — все это плюсы остеопатического лечения.

В остеопатию студенты приходят осознанно. Это, как правило, студенты после среднего специального или высшего образования. В связи с этим содержательные линии курса «Общая химия» для студентов остеопатов (табл. 1) направлены на реализацию не только предметных, но и прикладных знаний, умений, что отражается в содержании рабочей тетради.

**Таблица 1.** Тематический план практических занятий по дисциплине «Общая химия»

Тема и ее краткое содержание	Вид практической деятельности студентов	Кол-во часов
ПЗ.1. Химический эквивалент. Концентрации растворов. Различные способы приготовления растворов точной концентрации	Входной тест. Решение задач. Лабораторная работа 1. Способы приготовления растворов точной концентрации. Самостоятельно (фильм в MOODLE)	4
ПЗ.2. Химическое равновесие. Формирование и деструкция костной ткани	Тест 1. Химический эквивалент. Концентрации растворов. Лабораторная работа 2. Смещение химического равновесия	4
ПЗ.3. Теория электролитической диссоциации. pH растворов и различные способы его измерения	Тест 2. Кислотность и щелочность растворов. pH. Гидролиз солей. Лабораторная работа 3. Определение pH растворов с использованием кислотно-основных индикаторов. Самостоятельно (фильм в MOODLE «Гидролиз солей»)	4
ПЗ.4. Буферные растворы, состав, приготовление, свойства, pH. Буферные системы организма	Лабораторная работа 4. Приготовление буферных растворов, исследование их свойств и определение буферной емкости	4
ПЗ.5. ОВР, электродный потенциал, ЭДС и направление реакции. Составление уравнений ОВР	Лабораторная работа 5. Влияние различных факторов на протекание ОВР Контрольная работа	4
ПЗ.6. Поверхностные явления. Адсорбция	Тест 3. Лабораторная работа 6. Изучение адсорбции аммиака из водных растворов на твердых адсорбентах	4
ПЗ.7. Коллоиды. Получение, свойства, устойчивость, коагуляция	Лабораторная работа 7. Получение гидрофобных коллоидных растворов (золей) и изучение их свойств	4

ПЗ.8. Особенности растворов ВМВ	Лабораторная работа 8. Измерение вязкости и расчет молярной массы полимера. Коллоквиум	4
---------------------------------	--	---

Лабораторные работы [2] направлены на совершенствование знаний (знакомством с современным оборудованием и их устройств (диализ, диагностических лаборатории, электрофорез и др.)), выработке экспериментальных умений (такое важное для врача остеопата умение работать руками) путем решения ситуационных задач и др.

Рабочая тетрадь является важным помощником в реализации содержательных линий курса и выступает средством развития познавательной активности и самостоятельности студентов за счет следующей структуры (для понимания сделаем комментарии по теме «Окислительно-восстановительные реакции, электродный потенциал, ЭДС и направление реакции»):

*1. Практическое значение и области применения знаний данной темы в медицине*

Приведём пример. Практическое значение: окислительно-восстановительные реакции (ОВР) имеют важное биологическое и медицинское значение.

1. ОВР являются единственными самопроизвольными процессами в живых организмах, обеспечивают так называемое тканевое дыхание и служат источниками энергии.

2. Действие медикаментов и дезинфицирующих средств: эффективность многих препаратов основана на их окислительных свойствах.

3. Обезвреживание токсинов: ОВР используются животными организмами для окисления вредных промежуточных продуктов (метаболитов), что приводит к увеличению их растворимости в воде и выделению почками.

4. Применение антидотов: тиосульфат натрия используется как универсальный антидот благодаря своей восстановительной способности.

5. Диагностика заболеваний: регистрация биопотенциалов позволяет выявлять заболевания, например, ЭКГ для сердца и энцефалография для мозга. Кроме того, окислительно-восстановительный дисбаланс может

привести к клеточным повреждениям и способствовать возникновению заболеваний.

*2. Планируемые результаты обучения (компетентностно-ориентированная цель)*

Пример. Планируемые результаты обучения (тема «ОВР»): уметь определять степень окисления элементов в соединениях; уяснить сущность процессов окисления и восстановления; знать важнейшие окислители и восстановители, а также продукты их превращения в зависимости от условий протекания реакций; уметь расставлять коэффициенты в ОВР; уметь составлять ОВР на основе исходных веществ и среды реакции в водных растворах; вычислять молярную массу эквивалентов окислителя и восстановителя; определять направления ОВР, пользуясь рядом стандартных окислительно-восстановительных потенциалов.

*3. Вопросы для самоподготовки* (материал излагается на лекции, к вопросам прилагается ссылка на литературу с указанием страниц).

*4. Необходимые термины, которыми должен овладеть обучающийся*

Пример (тема «ОВР»). Студенты должны уметь использовать термины и объяснять значения: степень окисления, ОВР, окислитель, восстановитель, окисление, восстановление, электродный потенциал окислителя и восстановителя, ЭДС, связь ЭДС с самопроизвольностью и направлением процесса.

*5. Мониторинг (проверка знаний в виде тестирования)*

Студентам предлагается выполнить тестовые задания в электронном виде в соответствующем разделе системы дистанционного образования «Среда электронного обучения 3KL» (Русский MOODLE). Результаты тестирования (процент правильных ответов и полученную оценку) студент вносит в рабочую тетрадь. Ниже представлен фрагмент рабочей тетради.

*Результаты тестирования в системе «Среда электронного обучения ЗKL» (Русский MOODLE):*

Процент правильных ответов \_\_\_\_\_ %  
Оценка \_\_\_\_\_  
Зачтено \_\_\_\_\_  
«\_\_\_\_ » 20 \_\_\_\_ г.

**6. Протокол лабораторной работы с оставленными местами для заполнения)**

Приведём фрагмент из Лабораторной работы № 4 «Влияние различных факторов на протекание ОВР».

Опыт 1. Определение направления самопроизвольного протекания ОВР.

Установите, какая реакция будет протекать самопроизвольно в системе, содержащей смесь веществ:  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeSO}_4$ ,  $\text{I}_2$  и  $\text{KI}$ . Для этого проделайте следующее:

1. Выделите из указанных четырех реагентов две окислительно-восстановительные (red/ox) пары. Для каждой пары выпишите уравнения полуреакции восстановления из таблицы стандартных электродных потенциалов и соответствующее значение потенциала.

2. Укажите частицу, которая будет играть роль окислителя в полуреакции с наибольшим потенциалом. Укажите частицу, которая будет играть роль восстановителя в полуреакции с наименьшим потенциалом.

3. Вычислите ЭДС и оцените, является ли ОВР обратимой или необратимой.

4. Решите вопрос о том, в каком направлении протекает полуреакция для окислителя и в каком — для восстановителя (по сравнению с направлением, которое указано таблице потенциалов).

5. Составьте полное (сбалансированное) уравнение реакции.

6. Выберите необходимые реагенты и экспериментально проверьте возможность протекания ОВР. Запишите признаки образования продуктов реакции.

---

---

Примечание: Наличие в рабочей тетради названий химических веществ, уравнений реакций, а также графических элементов рисунков, таблиц и схем позволяет более рационально распределить время практической части занятия.

## *7. Задания и вопросы для внеаудиторной подготовки (самостоятельной работы).*

Рабочая тетрадь по химии как средство индивидуализации обучения может способствовать развитию самостоятельности учащихся, если она содержит дифференцированные [3, 4, 5, 7] задания и обратную связь. Приведём пример разноуровневых задания по теме «ОВР».

- Уровень воспроизведения. Какие реакции называются окислительно-восстановительными? Что называется степенью окисления элемента? Что называется процессом: а) окисления, б) восстановления?
  - Уровень применения знаний. Определите степени окисления элементов, образующих следующие соединения.  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ ; Расставьте коэффициенты в уравнениях окислительно-восстановительных реакций и укажите их тип: межмолекулярные, внутримолекулярные, диспропорционирования.  $1.\text{Mg} + \text{H}_2\text{SO}_4(\text{конц}) \rightarrow \text{H}_2\text{S} + \dots$   $2.\text{KClO}_3 \rightarrow \text{O}_2 + \dots$   $3.\text{H}_2\text{S} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{S} + \dots$  и др.

- Уровень трансформации знаний. ОВР играют важную роль в жизнедеятельности организма, в частности в процессе дыхания и обмене веществ. Многие фармацевтические свойства медицинских препаратов связаны с их окислительно-восстановительными свойствами. Например, тиосульфат натрия применяют в качестве универсального антидота (противоядия). Это основано на его способности участвовать в ОВР в роли как окислителя, так и восстановителя. Приведите примеры таких реакций. (Примечание: В случае отравлений соединениями мышьяка, ртути и свинца, прием внутрь раствора тиосульфата натрия приводит к образованию труднорастворимых и потому практически неядовитых сульфатов. При отравлениях синильной кислотой или цианидами тиосульфат натрия дает возможность превратить эти токсичные вещества в менее ядовитые роданистые соединения. При отравлении галогенами и другими сильными окислителями антитоксическое действие триосульфата натрия обусловлено его умеренными восстановительными свойствами).

Методика работы с тетрадью базируется на постоянном уменьшении помощи учителя и переходе через задания нарастающей степени трудности от репродуктивного к продуктивному типу мышления. Задания для слабого студента

предполагают усвоение основного материала, необходимого для общего понимания темы. В связи с развивающим характером обучения студент, усваивавший только основное, будет овладевать приемами самостоятельной работы и др. Данная методика использования рабочей тетради на печатной основе с дифференцированными заданиями при индивидуализации обучения способствует развитию самостоятельности учащихся и в дальнейшем в уменьшении стресса [1] на экзамене. Это выражается в повышении уровня усвоения учебного материала и мотивации обучения; в формировании адекватной самооценки; самостоятельному выявлению пробелов в знаниях, в увеличении числа студентов, усваивающих и закрепляющих материал при минимальной помощи преподавателя; в переходе студентов к решению задач более высокого уровня.

Рабочая тетрадь является необходимым учебным материалом для практических занятий и самостоятельной работы обучающихся на кафедре клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В. В. Соколовского. Рабочая тетрадь позволяет студентам актуализировать, усвоить, систематизировать, а также закрепить учебный материал, помогает правильно оценить свои знания (самоконтроль в виде тестирования), тем самым повышает эффективность на всех этапах обучения, минимизирует затраты времени на практических занятиях и внеаудиторную самостоятельную работу как студентов, так и преподавателей.

Таким образом, современная рабочая тетрадь — это дидактический комплекс, предназначенный для работы на практических занятиях или внеаудитории непосредственно на ее страницах, способствует дифференциации и индивидуализации процесса обучения, средством развития познавательной активности и самостоятельности.

#### **Список литературы**

1. Антонова Ж.В., Соколова Е.А., Степанова Н.П. и др. Адаптация студентов к стрессовым факторам в предэкзаменационный и экзаменационный периоды учебного процесса // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сб. н. тр. 5-й Международной конференции, посвященной 155-летию со дня рождения проф. Е.С. Лондона, СПб., 05–06 декабря 2024 года. — СПб: СЗГМУ им И.И. Мечникова. 2024. С. 149–157.
2. Иванова И.С., Попов А.С., Гайковая Л.Б. Особенности отбора и структурирования содержательных линий курса «Общая химия» для студентов, обучающихся по специальности 31.05.04 Остеопатия //

Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сб. н. тр. 3-й международной конференции, посвященной 110-летию д.б.н., проф. А.П. Бресткина, СПб., 01–02 декабря 2022 года. Том Часть 2. СПб.: СЗГМУ имени И.И. Мечникова, 2022. С. 142–148.

3. Иванова И.С., Попов А.С., Гайковая Л.Б. Особенности разработки ситуационных задач по химии для студентов медицинских вузов // Современные достижения химико-биологических наук в проф. и клин. медицине: Сб.н.тр. 2-й ВНПК с международным участием, Санкт-Петербург, 02–03 декабря 2021 года. СПб: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. С. 281–285.

4. Иванова И.С. Методика адаптивного обучения химии в вечерней школе: специальность 13.00.02 «Теория и методика обучения и воспитания (по областям и уровням образования)»: дис. на соискание уч. ст.к. п. н. СПб, 2005. 148 с.

5. Литвинова Т.Н., Быков И.М., Волкова Н.К. Межпредметная интеграция химических дисциплин в медицинском вузе // Современные проблемы науки и образования. 2009. № 2. С. 51–52.

6. Мохов Д.Е. Что такое остеопатия и как она поможет вам быть здоровым. СПб.: «Невский ракурс». 2017. 184 с.

7. Распутина Е.И., Витязева О.В., Наумова Л.А. Междисциплинарная интеграция химии и математики при решении задач // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сб. н. тр. 5-й Международной конференции, посвященной 155-летию со дня рождения проф. Е.С. Лондона, Санкт-Петербург, 05–06 декабря 2024 года. СПб: СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2024. С. 225–230.

**УДК 372.854**

**Игошева З.В.<sup>1</sup>, Пиманова Н.А.<sup>1</sup>, Кукаев Н.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Нижегородский государственный педагогический университет  
им. Козьмы Минина

Нижний Новгород, Россия

НГПУ им. К. Минина,

Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> Техническая средняя школа имени Павле Савича, Нови-Сад  
Сербия

Zayka.rogova@mail.ru

## **РОЛЬ «ЭСТАФЕТНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» В ФОРМИРОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ**

*В статье рассматривается принцип «эстафетного образования» как перспективной педагогической модели, направленной на формирование профессиональных компетенций, анализируются ключевые характеристики эстафетного образования, обеспечивающие преемственность знаний и практических умений на различных этапах профессиональной подготовки.*

**Ключевые слова:** «эстафетное образование», профессиональные компетенции, преемственность образования, интеграция знаний, практико-ориентированное обучение, формирование компетенций

**Igosheva Z.V.<sup>1</sup>, Pimanova N.A.<sup>1</sup>, Kukaev N.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Kozma Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University  
(Minin University)

<sup>2</sup> Pavle Savich Technical Secondary School, Novi-Sad, Serbia

## **THE ROLE OF «RELAY EDUCATION» IN THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL COMPETENCIES**

*The article examines the principle of «relay education» as a promising pedagogical model aimed at the formation of professional competencies, analyzes the key characteristics of relay education, ensuring the continuity of knowledge and practical skills at various stages of professional training.*

**Keywords:** «relay education», professional competencies, continuity of education, integration of knowledge, practice-oriented learning, competence formation

Актуальность исследования обусловлена возрастающими требованиями к качеству профессиональной подготовки специалистов в условиях медицинского вуза. Современная система высшего образования сталкивается с необходимостью поиска эффективных моделей обучения, обеспечивающих не только усвоение теоретических знаний, но и формирование практических компетенций, способности к их применению в реальных профессиональных ситуациях [2].

«Эстафетное образование» представляет собой педагогическую модель, основанную на принципе последовательной передачи знаний от теоретических дисциплин к практическим модулям, от учебных заданий к профессиональным задачам. Данная модель предполагает построение образовательного процесса как непрерывной цепи взаимосвязанных элементов, где каждый последующий этап основывается на результатах предыдущего [5].

Также в основу «эстафетного образования» может быть заложен принцип передачи знаний от старших курсов к младшим, что существенно укрепляет практические и теоретические основы. В контексте высшего образования данная модель реализуется через систему наставничества, где студенты старших курсов активно участвуют в образовательном процессе младших курсов. Такой подход позволяет создать непрерывную образовательную траекторию, где каждый этап обучения логически вытекает из предыдущего и подготавливает к последующему. Основой данной модели выступают идеи, подчеркивающие важность взаимодействия между обучающимися разного уровня подготовки для формирования профессиональных компетенций [6; 12; 15].

На базе Мининского университета с 2018 г. функционирует студенческое научное общество (СНО) «Мир химии» [13; 14; 16]. Студенты старших курсов под руководством опытных педагогов курируют младшие курсы, передавая им свои знания и педагогический опыт.

«Эстафетное образование», реализуемое через систему наставничества старших курсов младшим, представляет особую ценность для медицинских вузов, где формирование клинического мышления и практических компетенций требует особенно тесной интеграции теории и практики [11]. На примере дисциплины «Химия» такая модель демонстрирует уникальные

преимущества, позволяя преодолеть традиционный разрыв между фундаментальной подготовкой и клиническими применениями.

Старшекурсники, уже освоившие клинические дисциплины и прошедшие практику, способны продемонстрировать младшим студентам, как химические законы и процессы лежат в основе физиологических, патофизиологических и фармакологических механизмов. Например, объясняя кислотно-основное равновесие не как абстрактное понятие, а как ключевой элемент понимания ацидоза и алкалоза у пациентов, старшие наставники помогают младшим курсам увидеть непосредственную связь между химией и клинической практикой [11].

Одним из ключевых преимуществ «эстафетного образования» в медицинском вузе является возможность формирования прикладных навыков работы с лабораторными и диагностическими методами, основанными на химических принципах. Старшекурсники могут проводить для младших студентов мастер-классы по выполнению биохимических анализов, интерпретации результатов лабораторной диагностики, основам фармацевтической химии [8]. Так, при изучении темы наставники могут продемонстрировать применение комплексных соединений в качестве контрастных средств для МРТ или антидотов при отравлениях металлами. Такой подход не только углубляет понимание химии, но и формирует профессиональные компетенции, необходимые будущему врачу: умение анализировать лабораторные данные, понимать механизмы действия лекарств, оценивать биохимические процессы в норме и патологии [3; 8].

«Эстафетное образование» в медицинском вузе также способствует формированию профессиональной идентичности и корпоративной культуры. Когда студенты-медики старших курсов делятся своим опытом и знаниями с младшими, они не только передают академические и практические навыки, но и воспитывают в них ценности медицинского сообщества: взаимопомощь, непрерывное обучение, ответственность за передачу знаний [9]. Для самих наставников такая работа становится возможностью углубить свои знания по химии, ведь именно необходимость объяснять сложные темы младшим курсам заставляет их структурировать и систематизировать собственные познания по данному предмету [6; 7].

Несмотря на преимущества, модель имеет ряд существенных рисков. Во-первых, это возможное снижение качества передачи знаний из-за недостаточной подготовки наставников. Студенты старших курсов могут не обладать достаточным педагогическим опытом, чтобы корректно доносить информацию, что способно привести к закреплению ошибок или упрощенному пониманию сложных тем. Во-вторых, возникает вопрос мотивации: далеко не все старшекурсники готовы тратить время на менторство без четкой системы поощрений [7]. В-третьих, необходима тщательная координация со стороны преподавателей, чтобы избежать противоречий между тем, как материал подают наставники и как его преподают на кафедре. Наконец, существует риск увеличения академической нагрузки как для младших, так и для старших студентов, что может привести к их «выгоранию» [4; 7].

Внедрение модели «эстафетного образования» в медицинском вузе требует последовательной организационной работы. Первостепенное значение имеет разработка нормативно-правовой базы, регламентирующей статус студента-наставника, систему его мотивации и критерии оценки эффективности деятельности [4]. Особое внимание следует уделять созданию системы подготовки наставников через специальные педагогические семинары и методические мастер-классы, где старшекурсники освоят основы преподавания сложных химических тем и научатся выстраивать межпредметные связи с клиническими дисциплинами [4; 5; 10].

Важным этапом является интеграция «эстафетного образования» в учебный процесс медицинского вуза. Необходимо разработать курсы и практикумы, где старшекурсники будут проводить занятия под контролем преподавателей кафедры химии [5; 10]. Например, ввести модуль «Клиническая биохимия для начинающих», где студенты старших курсов на конкретных примерах разбирают применение химических знаний в диагностике и лечении [1; 3]. Мониторинг эффективности следует проводить через регулярные опросы участников, оценку академических результатов младших курсов и анализ удовлетворенности всех сторон образовательного процесса [4]. Поэтапное внедрение, начиная с пилотных групп и отдельных дисциплин, позволит отработать механизмы

взаимодействия и масштабировать успешный опыт на весь вуз [10].

«Эстафетное образование» представляет собой перспективную модель интеграции теоретической и практической подготовки студентов медицинских вузов. На примере дисциплины «Химия» продемонстрирована эффективность данной системы для формирования не только предметных знаний, но и клинического мышления уже на ранних этапах обучения [3; 11]. Механизм передачи знаний от старшекурсников младшим создает условия для естественного освоения профессиональных компетенций через погружение в контекст будущей практической деятельности [5; 6].

Реализация модели требует системного подхода, включающего закрепление статуса наставников, разработку методического обеспечения и создание мотивационной системы [4; 10]. Особое значение приобретает координация между теоретическими кафедрами и клиническими базами для обеспечения содержательной преемственности [5; 11].

«Эстафетное образование» способствует формированию профессионального сообщества в вузе, укрепляет корпоративную культуру и готовит студентов к непрерывному профессиональному развитию [9; 15].

#### **Список литературы**

1. Артемова Т.В. Химия: учебник для медицинских вузов / Т.В. Артемова, Г.Н. Капланская, Л.М. Леонтьева. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020. 496 с.
2. Бабанский Ю.К. Оптимизация процесса обучения / Ю.К. Бабанский. М.: Педагогика. 1982. 192 с.
3. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 944 с.
4. Бордовская Н.В. Педагогика: учебник для вузов / Н.В. Бордовская, А.А. Рean. СПб.: Питер. 2009. 304 с.
5. Вербицкий А.А. Контекстное образование в медицинском вузе: теория и технологии / А.А. Вербицкий, Н.А. Бакшаева. М.: Логос. 2018. 248 с.
6. Выготский Л.С. Педагогическая психология / Л.С. Выготский. М.: Педагогика-Пресс. 1999. 536 с.
7. Дьяченко М.И. Психология высшей школы / М.И. Дьяченко, Л.А. Кандыбович. Минск: Изд-во БГУ. 1981. 383 с.
8. Збарский Б.И. Биологическая химия: учебник / Б.И. Збарский, И.И. Иванов, С.Р. Мардашев. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. 704 с.

9. Климов Е.А. Психология профессионального самоопределения / Е.А. Климов. М.: Academia. 2004. 304 с.
10. Краевский В.В. Методология педагогики: новый этап / В.В. Краевский, Е.В. Бережнова. М.: Academia, 2006. 400 с.
11. Леонтьев А.Н. Деятельность. Сознание. Личность / А.Н. Леонтьев. М.: Смысл. Academia. 2005. 352 с.
12. Малинин В.А., Повшедная Ф.В., Лебедева О.В., Пугачев А.В. Наставничество как действенная форма становления и развития личности молодого учителя // Вестник Мининского университета. 2023. Т. 11. № 1.
13. Новик И.Р., Жадаев А.Ю., Абрамов О.Н. Об организации пилотного студенческого кружка «Мир химии» // Педагогическое взаимодействие: возможности и перспективы: материалы II Междунар. науч.-практ. конф. Саратов. 2020. С. 654–661.
14. Новик И.Р., Козлов А.В., Жадаев А.Ю. Об особенностях организации студенческих кружков в педагогическом вузе // Проблемы современного педагогического образования: сб. науч. тр. Сер. Педагогика и психология. Ялта: РИО ГПА. 2021. Вып. 70. Ч. 3. С. 88–91.
15. Рубинштейн С.Л. Основы общей психологии / С.Л. Рубинштейн. СПб.: Питер. 2002. 720 с.
16. СНО. Информационный ресурс: сообщество «ВКонтакте» [Электронный ресурс]. URL: <https://vk.com/club227126257> (дата обращения: 22.09.2025).

**УДК 372.854**

**Легошина О.Е.**

**МБОУ «Школа № 135»**

*Национальный исследовательский Нижегородский  
государственный университет им. Н.И. Лобачевского  
Нижний Новгород  
lo23@mail.ru*

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ТЕХНОЛОГИИ «МИРОВОЕ КАФЕ» НА УРОКЕ ХИМИИ**

*«Мировое кафе» (*The World Cafe*) — это способ группового обсуждения в непринужденной обстановке. Метод Мирового кафе — это интерактивная техника, которая способствует обмену знаниями и идеями в группе.*

*Методику активно используют в разных сферах: обучении, психологии, бизнесе, потому что она обладает рядом преимуществ. В мировом кафе может участвовать большое количество человек — от нескольких десятков до сотен. Для обсуждения не нужно специальное оборудование, его можно провести и в помещении, и на свежем воздухе. Управлять дискуссией несложно — нужно распределить роли и выбрать*

участников, которые будут контролировать обсуждение в группах.

**Ключевые слова:** инновационная технология, генерация идей, обмен мнениями, дискуссия, диалог, нетрадиционные формы работы

**Legoshina O.E.**

*School № 135*

*National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod  
Nizhny Novgorod*

## **USING ELEMENTS OF WORLD CAFÉ TECHNOLOGY IN A CHEMISTRY LESSON**

*The World Cafe is a way of group discussion in a relaxed atmosphere. The World Cafe Method is an interactive technique that promotes the exchange of knowledge and ideas in a group. The technique is actively used in various fields: education, psychology, business, because it has a number of advantages. A large number of people can participate in a global cafe — from several dozen to hundreds. No special equipment is needed for the discussion, it can be held both indoors and outdoors. Managing the discussion is not difficult — you need to distribute roles and choose participants who will control the discussion in the groups.*

**Keywords:** innovative technology, idea generation, exchange of views, discussion, dialogue, non-traditional forms of work

Использование инновационной технологии «Мирового кафе» на уроках химии предполагает организацию учебной деятельности, которая способствует активному вовлечению учащихся в процесс обучения и развитию у них критического мышления. Основные аспекты, связанные с применением учителем данной технологии на уроках химии, приводятся ниже.

### **Основные принципы метода «Мировое кафе»**

**Открытость:** Все участники свободно выражают своё мнение и предлагают идеи, создавая доверительную обстановку.

**Творческий подход:** Ученики стимулируются выдвигать оригинальные мысли и находить нестандартные пути решения проблем.

**Коллективное взаимодействие:** Групповая работа развивает умение сотрудничать и укрепляет чувство коллективизма.

## **Этапы подготовки занятия**

*Определение темы:* важно подобрать значимую тему для дискуссии — например, «Значение углерода в природных процессах и жизнедеятельности человека».

*Формулировка вопросов:* заранее подготовьте актуальные вопросы, направленные на активизацию обсуждений. Примеры вопросов:

- Чем важен углерод для климата Земли?
- Какие углеродосодержащие вещества особенно важны для человечества?
- К каким последствиям ведет вмешательство человека в цикл углерода?

## **Проведение мероприятия**

*Деление на команды:* Класс делится на малые группы (примерно по 4–6 учеников). Каждой группе предоставляется отдельный рабочий стол.

*Перемещение групп:* Через определенное время (около 10–15 мин) группы переходят за следующий стол, встречаясь там с новыми вопросами. Таким образом ученики обмениваются мнениями и обогащают знания друг друга.

*Модерация процессов:* Каждая группа выбирает своего координатора («фасilitатора»), следящего за ходом беседы и соблюдением временных рамок.

## **Завершение мероприятия**

*Подведение итогов:* По завершении всех этапов обсуждения каждый коллектив представляет свои итоги остальным участникам, демонстрируя найденные решения и открытия.

*Самоанализ:* Организуйте рефлексию среди школьников, предложив подумать над тем, чему именно они научились и какие аспекты оказались самыми любопытными.

## **Применение системно-деятельностного подхода**

*Система знаний:* Технология даёт возможность рассмотреть роль углерода как части общей картины химической науки, помогая осознать межпредметные связи и воспринимать химию целостно.

Учащемуся принадлежит *активная позиция*: Вместо пассивного восприятия дети самостоятельно формулируют гипотезы, исследуют вопросы, принимают решения и презентуют свои достижения.

*Связь теории с жизнью:* Рассмотрение практических примеров использования углерода в различных сферах человеческой деятельности придаёт учёбе значимость и стимулирует познавательную активность.

### **Универсальность и гибкость методики**

Технология «Мировое кафе» прекрасно интегрируется в учебный процесс разных уровней сложности, позволяя вовлечь каждого ученика в обсуждение, вне зависимости от начального уровня подготовки. Такой подход поддерживает принципы инклюзивной педагогики.

### **Выгоды использования технологии «Мировое кафе»**

- Повышается вовлённость и мотивация учащихся благодаря активному участию в учебном процессе.
- Развивается способность мыслить критически, вести диалог и эффективно взаимодействовать с одноклассниками.
- Глубже усваивается материал, посредством совместного анализа и обмена опытом внутри коллектива.

### **Выводы**

Применение методики «Мировое кафе» на занятиях по химии создаёт живую, активную учебную атмосферу, способствуя формированию глубоких знаний и необходимых компетенций для успешной социализации и профессионального роста учащихся.

Таким образом, использование технологии «Мирового кафе» на уроках химии в 9 классе способствует формированию универсальных учебных действий и реализации системно-деятельного подхода. Это позволяет создать активную образовательную среду, где учащиеся развивают необходимые навыки и компетенции, соответствующие требованиям ФГОС.

### **Список литературы**

1. Абашкина О. Что такое world cafe? [текст] // Справочник по управлению. 2011. № 2. С. 44–56.
2. Крутиков Г.И. Формы организации занятий по технологии [текст] / Г.И. Крутиков // Школа и производство. 1999. № 2. С. 24–25.
3. Принципы проведения The World Cafe Всемирного (международного) кафе. Адаптированный перевод М.А. Пронина и Р. Афтанделяна при участии Е. Марчук. <http://www.theworldcafe.com/translations/worldcafe-principles-rus.pdf>.
4. Решетников В.Г. Организационно-методическое сопровождение и методическая поддержка деятельности педагогов в условиях модернизации образования [текст] / В.Г. Решетников // Омский научный вестник. 2013. № 15. С. 174-177.

**УДК 61-057.875:546:371.3**

**Литвинова Т.Н., Литвинова М.Г.**

*Кубанский государственный медицинский университет*

*Краснодар*

*tnl\_2000@inbox.ru*

**МНОГОУРОВНЕВАЯ ИНТЕГРАЦИЯ — НЕОБХОДИМОЕ  
УСЛОВИЕ И ИНСТРУМЕНТ КАЧЕСТВЕННОЙ  
ХИМИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ  
МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА**

*Перед медицинским образованием в настоящее время стоят вызовы, связанные с реализацией интегративности знаний, с возникшей экономической ситуацией, требующей выстраивания новых многомерных связей. Ответы на эти вызовы требуют системного подхода, центральным звеном которого является многоуровневая интеграция.*

*В статье рассматривается многоуровневая интеграция химии с другими фундаментальными и клиническими дисциплинами в содержательном и деятельностном аспектах, приведены примеры интегративных связей.*

**Ключевые слова:** медицинское образование, химия, многоуровневая интеграция

*Litvinova T.N., Litvinova M.G.*

*Kuban State Medical University*

*Krasnodar*

**MULTI-LEVEL INTEGRATION AS A NECESSARY  
CONDITION AND TOOL FOR PROPER CHEMICAL  
TRAINING OF MEDICAL STUDENTS**

*The development of education currently faces challenges related to the knowledge integration that has arisen in the economic problems, requiring the construction of new multidimensional links. Answers to these challenges require a systemic connection, the central part of which is multi-level integration. The article considers the problem of multi-level integration among Chemistry and other fundamental and clinical disciplines in constructive and activity aspects. Examples of integrative interlinks are also given.*

**Keywords:** medical education, chemistry, multi-level integration

В условиях постоянного роста объема информации, изменения требований к подготовке специалиста медицинского профиля в России идет реформирование высшей медицинской школы. Предложена новая модель высшего, в том числе медицинского, образования. Можно выделить такие основные направления развития медицинского образования как непрерывность; фундаментализация; многоуровневая интеграция; гуманизация и гуманитаризация; компьютеризация и цифровизация.

Интеграция наук усиливает влияние на социальный, научно-технический прогресс, развитие медицины. Именно интегративный подход в его ранних формах стал предметом исследования многих ученых и, особенно, в области естественнонаучного образования (Беляева А.П., Берулава М.Н., Кузнецова Н.Е., Чебышев Я., Каган В. и др.) [1].

Интегративный подход означает реализацию принципа интеграции в педагогическом процессе, обеспечивает его целостность и системность.

Интеграция как тенденция развития образования решает проблему поиска приоритетов, стратегии и механизмов его развития в России, ставит серьезную проблему ухода из предметно-центристской ориентации в образовательном поле в создаваемые более интегративные системы, переход от экstenсивно-информационного характера обучения к интенсивно-фундаментальному.

Анализ литературы относительно развития химической подготовки будущих врачей, отражаемого в современных реформах среднего и высшего профессионального образования, позволяет установить, что необходимым условием, а также инструментом повышения качества медицинского образования является многоуровневая интеграция.

Вопросы интегрированного обучения в высшем образовании изучались многими исследователями. В работах В.В. Краевского, А.В. Петровского, Н.Ф. Талызиной рассматриваются вопросы интеграции педагогики с другими науками. Пути интеграции в содержании образования раскрывают Г.Д. Глейзер и В.С. Леднев. Проблемы интеграции воспитания и обучения рассматривают Л.И. Новикова и В.А. Караковский. Интеграция в организации обучения представлена в трудах С.М. Гапеенкова и Г.Ф. Федорца [2].

Интересный взгляд на интеграционные процессы, в том числе на многоуровневую интеграцию в инженерном образовании, представлен в работах Т.А. Старшиновой, Ф.Т. Шагеевой и др. [3, 4].

В документе «СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» НА ПЕРИОД ДО 2025 ГОДА сказано: «Высшая медицинская школа — это новая высокотехнологичная система учебного оборудования, новые учебные программы, электронные средства обучения, новые условия для реализации федеральных государственных образовательных стандартов. Она должна обеспечить выпускникам систему интегрированных теоретических и клинических знаний, умений и навыков, помочь освоить высокотехнологичные методы и методики, сформировать способность к социальной адаптации специалиста». Наши зарубежные коллеги также пишут, что: «Интегрированное образование, которое объединяет теоретические знания и практические навыки, становится ключевым элементом эффективного медицинского обучения» [5].

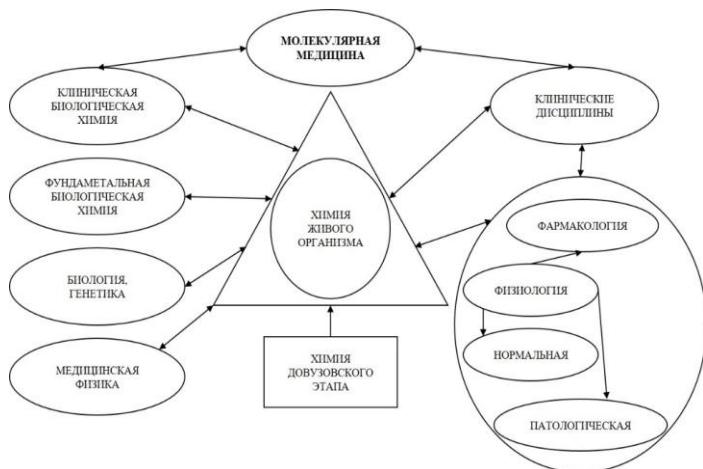
Разработанная нами [1] интегративно-модульная система обучения химии студентов медицинского вуза, как показывает опыт работы, является гибкой, лабильной, позволяет адаптировать содержание, структуру курса химии, методику его изучения к изменяющимся условиям, актуальным нормативным документам, научным достижениям химии и медицины.

В настоящее время в условиях реализации ФГОС ВО 3++ содержание курса химии мы представили в виде трех модулей:

- 1) Основы общей химии.
- 2) Основы биоорганической химии.
- 3) Основы коллоидной химии и физико-химические методы анализа. Содержание курса химии пронизано интегративными связями с другими фундаментальными и клиническими дисциплинами (см. рис. 1).

В нашем курсе мы выделяем связи внутри каждого модуля (внутримодульные), между модулями (межмодульные), межпредметные горизонтальные — предметы первого курса, вертикальные — предметы старших курсов (внутривузовские). Находясь в тесном взаимодействии с Российскими и зарубежными вузами, выделяем межвузовские интегративные

связи. Примером является учебник «Химия для студентов медицинского вуза», написанный Т.Н. Литвиновой (КубГМУ) и В.В. Хорунжим (СПбГПМУ), получивший гриф ФУМО, издающийся с 2019 по 2025 год. Международная научно-методическая конференция «Инновации в образовании» проводится ежегодно совместно тремя вузами: Кубанский государственный медицинский университет, Белорусский УО «Белорусский государственный медицинский университет», Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, как демонстрация сотрудства вузов разных стран.



**Рис. 1.** Межпредметные связи курса химии

Приведем примеры интегративных связей разного уровня.

В модуле «Основы общей химии» основные законы, закономерности протекания химических процессов представлены в четырех основных типах обратимых процессов: протолитические, гетерогенные, редокс- и лигандообменные. Все эти процессы стремятся к химическому равновесию как наиболее энергетически выгодному (энергия Гиббса минимальна), другое дело, что мы химического равновесия не достигаем, так как организм человека — динамическая система. Любое равновесие характеризуется константой равновесия:  $K_{\text{дисс}}$  слабого электролита, константа гидролиза, константа гетерогенного равновесия и т.д.

В организме происходят конкурирующие процессы разных типов, в результате которых конкуренцию выигрывает образование более прочного соединения: более слабый электролит с меньшей  $K_{\text{дисс}}$ , более прочное малорастворимое соединение с меньшим значением  $K_s$  гетерогенного равновесия. В организме человека самые прочные соединения — это  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  и  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ , которые составляют неорганическую основу костной ткани и зубной эмали. Эти знания нужны всем врачам, но, особенно, травматологам, ортопедам, стоматологам.

Модуль «Основы общей химии» служит базой для изучения основ биоорганической химии, которая, в свою очередь, служит пропедевтикой фундаментальной биохимии.

Последовательно и преемственно, а, главное, интегрировано, студенты изучают основы ферментативного катализа (I курс), классы ферментов (II курс) и применение ферментов в клинической практике, ферментодиагностика, ферментотерапия (V курс).

В настоящее время актуальными являются знания образования активных форм кислорода, галогенов и антиоксидантной системы организма, они активно изучаются при различных патологических состояниях. Этот учебный интегративный материал студенты изучают в курсах химии, фундаментальной и клинической биохимии, терапии и др.

Свойства биологически важных органических соединений таких как белки, нукleinовые кислоты, низкомолекулярные спирты, карбоновые кислоты, альдегиды и кетоны, рассматриваемые в курсе химии, необходимы для понимания биохимических процессов, происходящих в организме. Многие из представителей этих классов соединений применяются в виде лекарственных препаратов, а значит будут востребованы при изучении фармакологии.

Как известно, организм человека — «большой коллоид», поэтому знания, получаемые студентами в третьем модуле курса химии, проникают в другие фундаментальные и клинические дисциплины.

Для реализации содержательных интегративных связей важно подчеркивать профессиональную направленность химических знаний и умений, что мы и делаем при изучении как теоретического материала, выполнении лабораторного

практикума, так и при решении разнохарактерных химических задач.

Очень важно реализовывать интегративные связи не только в содержательном аспекте, но и в деятельностном [6]. Так, способы выражения концентрации вещества в растворе изучаются только в курсе химии, но применяются практически во всех дисциплинах. И поэтому мы создали банк расчетных задач с медико-биологическим содержанием.

Приведем примеры таких задач.

При отравлениях цианидами внутривенно вводят 2% раствор нитрита натрия ( $\rho=1,011$  г/мл). Рассчитайте молярную концентрацию и титр соли в растворе.

При гипохромных анемиях вместе с препаратами железа назначают 8,2–8,4%-ный раствор хлороводородной (соляной) кислоты. Разовая доза составляет 2 мл (40 капель), суточная 6 мл (120 капель). Рассчитайте массу HCl, содержащуюся в разовой и суточной дозах ( $\rho=1,039$  г/мл).

Показаниями к применению хлорида калия являются гипокалиемия, интоксикация наперстянкой, аритмия различного происхождения. Вычислите молярную, моляльную концентрации и мольные доли хлорида калия и воды в растворе, содержащем 245,7 г соли в 1000 г воды ( $\rho=1,131$  г/мл).

Разнохарактерные расчетные задачи развивают мышление, логику, математические умения. Так, расчет pH растворов заставляет студентов вспомнить действия с логарифмами и антилогарифмами.

Лабораторные опыты также носят медико-биологический характер. Например, студенты выполняют опыты, посвященные роли буферных систем в поддержании кислотно-щелочного равновесия, измеряют pH биологических жидкостей колориметрическим и потенциометрическим методами и др.

Для эффективного внедрения интеграции на разных уровнях необходимо разработать технологический аспект, учитывающий специфику медицинского образования и требования государства, системы здравоохранения к подготовке будущего врача. Инновационные технологии обучения должны включать профессионально направленные учебные материалы, дистанционные образовательные ресурсы, позволяющие проводить обучение в удобное для обучающихся время и месте [7].

Технология интегрированного обучения в медицинском вузе подразумевает объединение различных дисциплин и подходов для формирования у студентов целостного представления о медицинской помощи пациентам, профилактических мероприятиях для оздоровления нации, пропаганде здорового образа жизни [8].

Интеграция различных дисциплин в медицинском образовании является важным аспектом формирования высококвалифицированных специалистов.

### **Список литературы**

1. Литвинова Т.Н. Теория и практика интегративно-модульного обучения общей химии студентов медицинского вуза — дис. ...доктора пед. наук. Санкт-Петербург. 2002. 496 с.
2. Cook D.A. Computerized Virtual Patients in Medical Education: A Systematic Review and Meta-Analysis. Academic Medicine / D.A. Cook, P.J. Erwin, S.M. Triola. 2020. № 95(6). Р. 893-901.
3. Старшинова Т.А. Многоуровневая интеграция: процессы в инженерном образовании // Вестник Оренбургского государственного университета. 2022. № 4(236). С. 143–148.
4. Шагеева Ф.Т. Педагогическая инженерия — новый интегративный профиль обучения в профессиональном образовании / Ф.Т. Шагеева. Т.А. Старшинова // Известия Балтийской государственной академии рыбопромыслового флота. 2024. № (3(69)). С. 28–32. Режим доступа: <https://doi.org/10.46845/2071-5331-2024-3-69-28-32>.
5. Рохижонов А.Р. Основные направления совершенствования методики интегрированного обучения в медицинском образовании // Universum: медицина фармакология. 2025. № 4(121). URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/19664>.
6. Литвинова Т.Н. Химия в медицинском вузе: содержательный и процессуальный аспекты / Т.Н. Литвинова, М.Г. Литвинова // Международная научно-практическая конференция «Интеграция науки, образования и практики в современной психологии, педагогике: проблемы и решения». 29 апреля 2023 г. Ташкент. 2023. Vol. 4(1). С. 30–34.
7. Simulation Technology for Skills Training and Competency Assessment in Medical Education / S.B. Issenberg, W.C. McGaghie, E.R. Petrusa [et al.] // Journal of the American Medical Association. 2011. № 296(9). Р. 1055–1062.
8. Литвинова Т.Н. Формирование основ здорового образа жизни у студентов медицинского вуза при изучении химии на основе межпредметной интеграции «Здоровая семья — здоровое поколение»: материалы докладов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / Т.Н. Литвинова, М.Г. Литвинова, отв. ред. Н.Ю. Скрябина Ростов-н/Дону: Изд-во РостГМУ. 2020. С. 146–150.

**УДК 574(577: 61)378.1**

**Магомедова М.А., Газимагомедова М.М.,**

**Абдуллаева А.М.**

**Дагестанский государственный медицинский университет**

**Махачкала**

**madi1975@bk.ru**

**ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ**

*В статье рассматриваются ключевые проблемы теории и практики химико-биологического образования в медицинских учебных заведениях. Анализируются современные тенденции развития естественнонаучной подготовки будущих врачей, выявляются противоречия между требованиями профессиональных стандартов и традиционными подходами к обучению. Исследуется влияние компетентностного подхода на содержание и методику преподавания химико-биологических дисциплин.*

**Ключевые слова:** химико-биологическое образование, медицинский вуз, компетентностный подход, профессиональная подготовка, естественнонаучные дисциплины

**Magomedova M.A., Gazimagomedova M.M., Abdullaeva A.M.**

*Dagestan State Medical University*

*Makhachkala*

**PROBLEMS OF THEORY AND PRACTICE OF CHEMICAL-BIOLOGICAL EDUCATION IN MEDICAL UNIVERSITY**

*The article examines key problems of theory and practice of chemical-biological education in medical educational institutions. Modern trends in the development of natural science training of future doctors are analyzed, contradictions between professional standards requirements and traditional teaching approaches are identified. The influence of competence-based approach on content and methodology of teaching chemical-biological disciplines is investigated.*

**Keywords:** chemical-biological education, medical university, competence-based approach, professional training, natural science disciplines

Современная система медицинского образования переживает период значительных трансформаций, обусловленных изменениями в научной парадигме, технологических подходах и требованиях к профессиональной подготовке врачей. В контексте этих изменений особую актуальность приобретает вопрос совершенствования химико-биологического образования как фундаментальной основы медицинской подготовки.

Химико-биологическое образование в медицинском вузе представляет собой интегрированную систему формирования естественнонаучных компетенций, необходимых для понимания молекулярных основ жизнедеятельности организма и механизмов действия лекарственных средств. Данная система включает в себя изучение общей, неорганической и органической химии, биохимии, молекулярной биологии, физиологии и других смежных дисциплин [3].

Проведенный нами анализ современного состояния химико-биологического образования в медицинских вузах России позволяет выделить ряд системных проблем. Во-первых, наблюдается противоречие между растущим объемом научных знаний в области химии и биологии и сокращением аудиторного времени, отводимого на изучение базовых дисциплин. Согласно данным Министерства здравоохранения РФ, за последние десять лет количество часов на изучение химических дисциплин в медицинских вузах сократилось в среднем на 25% [2].

Представляется, что данная тенденция к сокращению аудиторных часов не учитывает фундаментальную роль химико-биологических знаний в формировании профессионального мышления врача. Без глубокого понимания молекулярных механизмов патогенеза заболеваний невозможна эффективная клиническая практика.

Во-вторых, существует проблема недостаточной интеграции между отдельными дисциплинами химико-биологического цикла. Традиционный предметоцентрический подход к обучению приводит к фрагментарности знаний и затрудняет формирование целостного представления о биохимических процессах в организме. Исследования показывают, что студенты испытывают значительные трудности при установлении причинно-следственных связей между химическими процессами на молекулярном уровне и физиологическими функциями органов и систем [1].

Третьей важной проблемой является недостаточная мотивация студентов к изучению теоретических дисциплин химико-биологического профиля. Многие первокурсники не осознают практической значимости химических знаний для будущей врачебной деятельности, что приводит к формальному усвоению материала без понимания его профессиональной релевантности. Данная проблема усугубляется разрывом между школьной и вузовской подготовкой по естественнонаучным дисциплинам [6].

Можно прийти к выводу, что проблема мотивации напрямую связана с методическими подходами к преподаванию. Необходимо уже с первых занятий демонстрировать студентам практическую значимость изучаемых химических процессов для понимания механизмов действия лекарств и патогенеза заболеваний.

Четвертая проблема касается технологического обеспечения образовательного процесса. Современное химико-биологическое образование требует использования высокотехнологичного оборудования для проведения лабораторных работ и демонстрационных экспериментов. Однако материально-техническая база многих медицинских вузов не соответствует современным требованиям, что ограничивает возможности практической подготовки студентов [12].

В контексте решения выявленных проблем особое внимание следует уделить внедрению компетентностного подхода в химико-биологическое образование. Федеральные государственные образовательные стандарты высшего образования по направлению «Лечебное дело», «Педиатрия» предусматривают формирование целого комплекса общепрофессиональных и профессиональных компетенций, связанных с пониманием химических и биологических основ жизнедеятельности [7].

Представляется целесообразным пересмотреть традиционные подходы к структурированию содержания химико-биологического образования. Вместо изолированного изучения отдельных дисциплин необходимо создать интегрированные модули, объединяющие химические, биохимические и физиологические аспекты изучения определенных систем организма.

Перспективным направлением развития химико-биологического образования в медицинском вузе является внедрение проблемно-ориентированного обучения (Problem-Based Learning, PBL). Данный подход предполагает организацию учебного процесса вокруг решения клинически значимых проблем, требующих применения химико-биологических знаний. Зарубежный опыт показывает высокую эффективность PBL-методологии в формировании профессиональных компетенций будущих врачей [8–11].

Важным аспектом совершенствования химико-биологического образования является использование современных информационных технологий. Виртуальные лаборатории, интерактивные молекулярные модели, компьютерные симуляции биохимических процессов позволяют преодолеть ограничения традиционных методов обучения и обеспечить более глубокое понимание изучаемого материала [8–11]. При помощи методов вышеперечисленных образовательных технологий, у студентов создается представление, что организм — это единая целостная система, где развитие патологического процесса в одном органе не может протекать обособленно, не затрагивая другие органы и ткани [4].

Можно утверждать, что цифровизация химико-биологического образования не должна полностью заменять традиционные лабораторные практикумы, а дополнять их, расширяя возможности визуализации сложных процессов и обеспечивая индивидуализацию обучения.

Особого внимания заслуживает вопрос подготовки преподавательских кадров для химико-биологического образования в медицинских вузах. Современный преподаватель должен обладать не только глубокими знаниями в предметной области, но и владеть современными педагогическими технологиями, понимать специфику медицинского образования и потребности практического здравоохранения. Система повышения квалификации преподавателей естественнонаучных дисциплин нуждается в существенной модернизации [8].

Анализ международного опыта показывает, что эффективная система химико-биологического образования в медицинских вузах должна основываться на принципах междисциплинарности, практикоориентированности и непрерывности. Ведущие медицинские школы мира уделяют

особое внимание интеграции фундаментальных и клинических дисциплин уже на ранних этапах обучения, что способствует формированию клинического мышления и профессиональной идентичности будущих врачей [10].

Представляется необходимым разработать национальную стратегию развития химико-биологического образования в медицинских вузах России, учитывающую как мировые тенденции, так и специфику отечественной системы здравоохранения и медицинского образования.

В заключение следует отметить, что проблемы теории и практики химико-биологического образования в медицинском вузе носят комплексный характер и требуют системного подхода к их решению. Ключевыми направлениями совершенствования данной области образования являются: интеграция содержания химико-биологических дисциплин, внедрение инновационных педагогических технологий, укрепление материально-технической базы, подготовка квалифицированных преподавательских кадров и развитие международного сотрудничества в области медицинского образования.

Только комплексное решение выявленных проблем позволит обеспечить высокое качество подготовки врачей, способных эффективно применять химико-биологические знания в клинической практике и быть готовыми к непрерывному профессиональному развитию в условиях стремительно развивающейся медицинской науки.

#### **Список литературы**

1. Абдулаева П.З., Османова А.А., Магомедова М.А. Образование, просвещение и формирование экологической культуры населения — как правовой путь решения экологических проблем. В сборнике: Проблемы экологической медицины. Материалы V Республиканской научно-практической конференции. 2015. С. 255–259.
2. Глыбочки П.В. Основные задачи развития медицинского и фармацевтического образования в ходе исполнения Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» / П.В. Глыбочки // Медицинское образование и вузовская наука. 2012. № 1. С. 12–15.
3. Литвинова Т.Н. Современные подходы к обучению химии в медицинском вузе / Т.Н. Литвинова, М.Г. Литвинова // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27831> (дата обращения: 15.09.2025).
4. Магомедова М.А. Инновационные аспекты преподавания биохимии в медицинском вузе. Медицинское образование: история и современность.

материалы научного семинара, посвященного 90-летию Дагестанского государственного медицинского университета. Махачкала. 2022. С. 78–80.

5. Магомедова М.А., Арбуханова М.С., Газимагомедова М.М. Проблемы изучения биохимии в медицинском вузе и пути их решения // В сборнике: Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине. Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2020. С. 289–291.

6. Федеральный закон от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» // Консультант Плюс. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_140174/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/) (дата обращения: 15.09.2025).

7. ФГОС ВО 3++ по специальности 31.05.01 Лечебное дело. Приказ Минобрнауки России от 12.08.2020 № 988 // Федеральные государственные образовательные стандарты. URL: [http://fgosvo.ru/uploadfiles/FGOS%20VO%203++/Spec/310501\\_C\\_3\\_15102020.pdf](http://fgosvo.ru/uploadfiles/FGOS%20VO%203++/Spec/310501_C_3_15102020.pdf) (дата обращения: 15.09.2025).

8. Ассоциация медицинских и фармацевтических вузов России. Рекомендации по совершенствованию подготовки преподавательских кадров. 2024. URL: <https://www.amfr.ru/recommendations/faculty-development-2024> (дата обращения: 15.09.2025).

9. Harvard Medical School. Problem-Based Learning in Medical Education. 2025. URL: <https://hms.harvard.edu/departments/medical-education/problem-based-learning> (дата обращения: 15.09.2025).

10. Johns Hopkins University School of Medicine. Integrated Curriculum in Medical Education. 2025. URL: <https://www.hopkinsmedicine.org/som/curriculum/integrated-learning> (дата обращения: 15.09.2025).

11. Российское общество биохимиков и молекулярных биологов. Аналитический отчет о состоянии преподавания биохимии в медицинских вузах России. 2024. URL: <https://www.biochemistry.ru/reports/education-2024> (дата обращения: 15.09.2025).

**Малышева П.А.<sup>1</sup>, Новик И.Р.<sup>1</sup>, Ковлер Л.Д.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Нижегородский государственный педагогический  
университет имени Козьмы Минина  
Нижний Новгород*

<sup>2</sup>*Sami Shamoon College of Engineering (SCE)  
Беэр Шева, Израиль  
polinka.malysheva@yandex.ru*

## **ЭКСКУРСИЯ КАК ФОРМА ОРГАНИЗАЦИИ ИЗУЧЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ**

*В статье рассматривается экскурсия как эффективная форма обучения при изучении химических производств. Представлена педагогическая ценность экскурсий, проведен сравнительный анализ традиционной (очной) и виртуальной экскурсии, приведены примеры реализации.*

**Ключевые слова:** химическое образование, традиционная экскурсия, виртуальная экскурсия, обучение

***Malysheva P.A.<sup>1</sup>, Novik I.R.<sup>1</sup>, Kovler L.D.<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>*Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University  
(Minin University)  
Nizhny Novgorod*

<sup>2</sup>*Sami Shamoon College of Engineering (SCE)  
Beersheba, Israel*

## **AN EXCURSION AS A FORM OF STUDY ORGANIZATION CHEMICAL INDUSTRIES**

*The article considers an excursion as an effective form of education in the study of chemical industries. The pedagogical value of excursions is presented, a comparative analysis of traditional (full-time) and virtual excursions is carried out, and examples of implementation are given.*

**Keywords:** chemical education, traditional excursion, virtual excursion, training

Экскурсия в современном обучении определяется как форма внеаудиторной работы, представляющая собой посещение объектов с образовательной целью [1]. Педагогической ценностью экскурсии является умение применять полученные теоретические знания в практических ситуациях.

В современном образовательном пространстве достаточно часто применяются традиционные (очные) экскурсии, особенностью данной формы обучения является прямой контакт с реальной производственной средой, но с быстрым развитием технологий все чаще появляется возможность использовать виртуальные экскурсии [5; 6], которые обладают рядом неоспоримых преимуществ: доступность, безопасность, экономичность. Для более широкого изучения каждой из экскурсий был проведен сравнительный анализ, который отражен в таблице 1.

**Таблица 1.** Сравнительный анализ традиционной и виртуальной экскурсии на химическом производстве

№	Критерий	Традиционная экскурсия	Виртуальная экскурсия
1	Форма участия	Прямое присутствие на производстве	Удаленное
2	Вовлеченность	Полная, с реальным наблюдением и восприятием процесса	Ограниченнная, только визуально-информационная
3	Доступность	Ограниченнная	Полная доступность (возможно проводить в любое время)
4	Безопасность	Необходимо соблюдать технику безопасности	Полная безопасность
5	Интерактивность	Прямое взаимодействие с работниками производства	Использование мультимедиа
6	Зависимость от внешних условий	Частичная зависимость от погоды и графика работы производства	Отсутствие зависимости от погодных условий и времени

В результате анализа можно сказать, что каждая из экскурсий имеет свои как положительные, так и отрицательные аспекты [3]. Традиционные экскурсии помогают сформировать полное представление о реальной производственной среде и обеспечить полную вовлеченность учащихся. В то же время, они имеют ограничения по доступу и безопасности. Виртуальные экскурсии, напротив, являются более гибкими в плане доступности и безопасности. Они не имеют временных или других внешних факторов, мешающих проводить экскурсию. Однако слабым местом данного вида экскурсии является ограниченное погружение в реальную производственную среду.

Структура организации каждой традиционной (реальной) экскурсии состоит из 3 этапов:

– Подготовительный урок (занятие). На нем происходит получение новых знаний перед предстоящей экскурсией.

– Экскурсия. На данном этапе происходит ознакомление с материалами экскурсии.

– Итоговый урок (занятие). На данном этапе происходит подведение итогов и обобщение всех полученных знаний. Проводится рефлексия.

Например, экскурсия в пожарное депо, позволит обучающимся на практике увидеть применение знаний о химических свойствах подгруппы углерода в реальных жизненных ситуациях.

В июле 2025 г. для студентов IV курса, группы БХ-21-1 Мининского университета в рамках производственной практики по прикладной химии были организованы реальные экскурсии на кирпичный завод ОАО «Керма», водопроводную станцию очистки воды «Слудинская» АО «Нижегородский Водоканал» и фармацевтическое предприятие АО «Нижфарм», входящее в концерн STADA. В качестве подготовки студенты сделали доклады о данных производствах, отметив индивидуальные особенности каждого из них, делающие их незаменимыми в своей отрасли.

Экскурсии проводили специально обученные сотрудники данных производств, настоящие профессионалы в своей области знаний, мастера производственного обучения. Все экскурсии проходили в дружелюбной, располагающей к общению обстановке. Во время них студенты задавали вопросы и получали на них четкие квалифицированные ответы. Все

обучающиеся были довольны, что посетили вышеуказанные предприятия, что отметили в своих эссе, написанных после экскурсий.

Поскольку ряд предприятий по разным причинам посетить очно не удалось, студенты изучали их на виртуальных экскурсиях, подготовленных ими по образцу А.П. Плескуниной [5; 6]. Каждый студент сделал доклад о «предприятии своей мечты», отразив особенности выбранного производства, делающие его лучшим в своей отрасли и желаемым местом работы для студентов. Были рассмотрены нижегородские и российские предприятия пищевой, фармацевтической, химической промышленности. Проанализированы сырье, технологические схемы, цеха, транспортные развязки, социальные преимущества разных производств. Студенты сравнивали как производства одной отрасли, например, разные хлебозаводы или предприятия молочной промышленности, так и предприятия разных отраслей, выбирая наиболее интересные для себя.

Таким образом, для будущих учителей было организовано очное и виртуальное знакомство с производствами Нижегородской области и России в целом, что поможет им привить своим учащимся гордость за отечественную промышленность, желание работать на благо страны.

Студенты отметили, что для учащихся — будущих медиков и фармацевтов актуальны экскурсии на различные фармацевтические предприятия, ознакомление с их историей, выбранной «нишей» и ассортиментом продукции каждого из них, с оригиналными лекарствами и дженериками, применяемыми для лечения разных заболеваний.

Экскурсии помогают в проведении профорIENTаций для школьников, помогают в непростом выборе профессии, способствуют развитию профмотивации обучающихся [2; 4].

#### **Список литературы**

1. Буринская Н.Н. Учебные экскурсии по химии. М. 1989.
2. Воронина И.А., Новик И.Р., Мичурина А.С. О профорIENTационной программе «Химия в моей будущей профессии» для девятиклассников // Проблемы современного педагогического образования. Сер.: Педагогика и психология. Сб. науч. трудов: Ялта: РИО ГПА, 2018. Вып. 59. Ч. 3. С. 191–194.
3. Емельянов Б.В. Экскурсоведение. М.: Советский спорт, 2000.
4. Мичурина А.С., Новик И.Р. О профессиональном выборе старшеклассников // Сб. материалов IV Региональной научно-практической

конференции «Инновационная деятельность в образовании» (30 октября 2017 г.). Н. Новгород: НГПУ им. К. Минина, 2017. С. 108–111.

5. Плескушкина А.П., Новик И.Р. Виртуальные экскурсии по химии как оптимальный способ знакомства с рядом химических производств // Инновационные идеи и методические решения в преподавании естественных наук: материалы X Всероссийской научно-методической конференции, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне (6–12 января 2020 года). Иваново: Институт развития образования Ивановской области. 2020 г. С. 88–89.

6. Плескушкина А.П., Новик И.Р. Организация виртуальных экскурсий на производство // Модернизация технологий и содержания обучения в соответствии с новым ФГОС: опыт; проблемы; перспективы». Материалы Межрегиональной научно-практической Интернет-конференции с международным участием (28 мая 2020 г.). Липецк ГАУДПО ЛО «ИРО», 2020. С. 105–108.

**УДК 378.147**

**Наумова Л.А.**

*Государственный университет Морского и речного флота  
имени адмирала С.О. Макарова  
Санкт-Петербург  
lan.online@mail.ru*

## **КОРРЕКТИРОВКА РАБОЧЕЙ ПРОГРАММЫ КУРСА ХИМИИ ПРИ ОБУЧЕНИИ СПЕЦИАЛИСТОВ**

*В статье рассматривается корректировка разделов рабочей программы для подготовки специалистов — электромехаников ГУМРФ им. адм. С.О. Макарова с учетом требований профессиональных стандартов. Определяется актуальность добавления в программу курса химии для профиля «Эксплуатация судового электрооборудования и средств автоматики» вариативной части содержания с учетом профессиональной направленности обучения.*

**Ключевые слова:** Рабочая программа, профессиональная направленность, обучение химии

**Naumova L.A.**

*State University Admiral S.O. Makarov Marine and River Fleet  
Saint Petersburg*

## **ADJUSTMENT OF THE WORK PROGRAM CHEMISTRY COURSE IN THE TRAINING OF SPECIALISTS**

*The article considers the adjustment of sections of the work program for the training of electromechanical specialists at the S.O. Makarov GUMRF, taking into account the requirements of*

*professional standards. The relevance of adding a variable part of the content to the chemistry course program for the profile «Operation of marine electrical equipment and automation» is determined, taking into account the professional orientation of the training.*

**Keywords:** work program, professional orientation, chemistry education

В условиях современной экономики на рынке труда могут конкурировать выпускники, обладающие компетентностью и умением самостоятельно принимать решения, то есть вузы должны выпускать специалистов, знания, умения и навыки которых, соответствуют требованиям профессиональных стандартов. Это предъявляет особые требования к процессу высшего образования.

Преобразование системы формирования будущих профессионалов вносит корректизы в изучаемые курсы и нуждается в интеграции знаний общеобразовательных и профессиональных. В том числе это касается и изучения дисциплины «Химия», так как она является обязательной частью учебной программы технического вуза. Реализация образовательной деятельности в вузе начинается с формирования основной профессиональной образовательной программы, определения ее направленности и содержания.

Для установления соответствия требованиям профессиональных стандартов в ФГОУ ВО «ГУМРФ имени адмирала С.О. Макарова» разработаны рабочие программы для каждой специальности. Например, рабочие программы по химии для курсантов специальности 26.05.07 «Эксплуатация судового электрооборудования и средств автоматики» содержат базовые знания по химии, являющиеся инвариантной частью содержательного компонента стандарта инженерного морского образования.

Важным помощником в реализации содержательных линий курса является химический эксперимент, самостоятельная работа и разноуровневые задания [1, С. 147].

В инвариантном содержании дисциплины, структурированном по темам, содержится информация об основных понятиях, законах и закономерностях химических процессов, а также разделы по химии растворов и электрохимических процессов. Дисциплина «Химия» формирует

основы базовых знаний для дальнейшего понимания материала специальных дисциплин, например, материаловедения, основ электротехники и технической эксплуатации судового электрооборудования, а также безопасности жизнедеятельности. И поэтому к инвариантной части содержательного компонента программы требуется добавление вариативной части, которая обеспечит подготовку к дальнейшему обучению специальным дисциплинам.

В связи с этим, для подготовки к изучению материала дисциплин «Основы электротехники» и «Материаловедение», необходимо заложить теоретическую базу для дальнейшего понимания, в частности, свойств электротехнических материалов (проводников, полупроводников, магнитных материалов, изоляторов). Сформировать понятие о жидких, твердых и газообразных электроизоляционных материалах, получить представление о химических свойствах изоляторов: стекла, керамики, фарфора, пластмассы, оргстекла и так далее, изучаемые в одноименной дисциплине.

Вариативная часть курса учитывает специфику направления подготовки курсантов по специальностям и содержит разделы, представляющие практическую ценность химии в области будущей профессии [2, С. 140].

Поэтому в раздел рабочей программы по химии «Основные законы и понятия химии» включены темы: «Металлы, как проводниковые материалы, неметаллы. Полупроводниковые материалы, определение их по положению в Периодической системе Д.И. Менделеева, классификация полупроводников по химическому составу, кристаллические и аморфные соединения. Газообразные, жидкие и твердые диэлектрики. Классификация по агрегатному состоянию». В разделе «Химия растворов» добавлены темы: «Керамика, стекло и фарфор как дисперсные системы», «Растворы и расплавы электролитов, являющиеся проводниками второго рода», «Электропроводность морской воды и природных вод». В разделе «Электрохимические процессы» в вариативной части рассмотрены подробно металлы и их сплавы, как проводники электрического тока с точки зрения химической и электрохимической коррозии металлов. Особое внимание удалено коррозии и способам защиты от коррозии металлов в морской воде и атмосфере.

Взаимодействие веществ с морской водой и атмосферой, данные о химическом строении и реакционной способности основных загрязнителей природы: нефтепродуктов, хлорорганических соединений, тяжелых металлов положены в основу представлений о химическом загрязнении окружающей среды. [3, С. 15] Это подготовит курсантов к изучению курса «Безопасность жизнедеятельности».

Включение в учебное содержание дисциплины такой информации, «оживляет» лекции по химии, позволяет увлечь обучаемого, преодолевая характерное для студентов нехимических специальностей технических вузов скептическое отношение к химии, вовлечь его в процесс обучения, повысить мотивацию в обучении и эффективность организации учебной деятельности. [4, С. 383].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что корректировка рабочих программ в соответствии с особенностями профессии будущих инженеров, в данном случае морских электромехаников, дальнейшее введение программ в процесс подготовки будущих специалистов, создает не только базовую, но и профессионально значимую систему знаний, которая будет востребована в последующей профессиональной деятельности.

#### **Список литературы**

1. Иванова И.С. Особенности отбора и структурирования содержательных линий курса «Общая химия по специальности» для студентов, обучающихся по специальности 31.05.04 Остеопатия./ И.С. Иванова, А.С. Попов, Л.Б. Гайковая // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине : Сб. н. тр. 3-й международной конференции, посвященной 110-летию доктора биологических наук, профессора А.П. Бресткина, Санкт-Петербург, 01–02 декабря 2022 года. Ч. 2. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2022. С. 142–148.
2. Витязева О.В. Инновации в содержании курса химии в соответствии с ФГОС нового поколения / О.В. Витязева, Л.А. Наумова // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сборник научных трудов 3-й международной конференции, посвященной 110-летию доктора биологических наук, профессора А.П. Бресткина, Санкт-Петербург, 01–02 декабря 2022 года. Ч. 2. СПб: СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2022. С. 137–142.
3. Наумова Л.А. Профессиональная направленность обучения химии бакалавров в университете морского и речного флота / Л.А. Наумова // Актуальные вопросы и инновации в химии, биологии, экологии, аграрных науках и естественнонаучном образовании: сборник статей по материалам II Всероссийской научно-практической конференции, Нижний Новгород, 15

мая 2019 года / Мининский университет. Нижний Новгород: ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный педагогический университет имени Козьмы Минина». 2019. С. 13–16.

4. Витязева О.В. Изучение химии морской воды в ГУМРФ им. Адмирала С.О. Макарова / О.В. Витязева, Л.А. Наумова // Актуальные проблемы химического и экологического образования: Материалы 65-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 18–20 апреля 2018 года. СПб: Центр научно-информационных технологий «Астерион». 2018. С. 382–384.

5. Миронова М.В., Танганова Т.А. Анализ компетенций в образовательных и профессиональных стандартах в сфере таможенного дела // Формирование компетенций выпускников вуза: соответствие образовательным и профессиональным стандартам: Сб. ст. междунар. науч.-метод. конф. Вып.26. Улан-Удэ: Изд-во ВСГУТУ. 2019. 500 с.

**УДК 378**

**Новик И.Р.<sup>1</sup>, Новик В.Ю.<sup>2</sup>, Магницкая М.Ю.<sup>1</sup>,  
Иванова С.М.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Нижегородский государственный педагогический  
университет имени Козьмы Минина*

<sup>2</sup>*Волжский государственный университет водного  
транспорта  
Нижний Новгород  
irnovik@mail.ru*

## **РАЗВИТИЕ ИНЖЕНЕРНОГО МЫШЛЕНИЯ СТУДЕНТА ПОСРЕДСТВОМ БИЛИНГВАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ В ВУЗЕ**

*Настоящая статья посвящена выявлению приоритетных направлений формирования инженерного мышления у студентов в процессе изучения специальных и профессиональных дисциплин в высшей школе. Подчеркивается значимость системного инженерного подхода в условиях современного образовательного и технологического пространства. В качестве примеров приводятся учебные занятия, построенные на основе междисциплинарной интеграции химии и английского языка. Особое внимание уделяется описанию уровней инженерного мышления и их характеристик. Научная новизна работы определяется тем, что впервые обобщены, структурированы и конкретизированы возможные формы образовательной деятельности, способствующие развитию системного инженерного мышления при параллельном освоении химии и иностранного языка. Полученные результаты позволяют*

сделать вывод о том, что межпредметное взаимодействие в учебном процессе является эффективным механизмом формирования системности как ключевого качества инженерного мышления будущего специалиста.

**Ключевые слова:** инженерное мышление; обучение английскому языку; обучение химии; подготовка инженерно-технических и педагогических кадров; межпредметная интеграция; системное мышление

*Novik I.R.<sup>1</sup>, Novik V.Yu.<sup>2</sup>, Magnitskaya M.Yu.<sup>1</sup>, Ivanova S.M.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University*

*<sup>2</sup> Volga State University of Water Transport*

*Nizhny Novgorod*

## **DEVELOPMENT OF STUDENT ENGINEERING THINKING THROUGH BILINGUAL CHEMISTRY TEACHING AT A UNIVERSITY**

*This article is devoted to identifying the priority areas of engineering thinking formation in students in the process of studying special and professional disciplines in higher education. The importance of a systematic engineering approach in the conditions of the modern educational and technological space is emphasized. As examples, training sessions are given, based on the interdisciplinary integration of chemistry and English. Special attention is paid to the description of the levels of engineering thinking and their characteristics. The scientific novelty of the work is determined by the fact that for the first time, possible forms of educational activity that contribute to the development of systemic engineering thinking in the parallel study of chemistry and a foreign language have been generalized, structured, and specified. The results obtained allow us to conclude that interdisciplinary interaction in the educational process is an effective mechanism for developing systemic thinking as a key quality of the engineering thinking of future specialists.*

**Keywords:** engineering thinking; teaching English; teaching chemistry; training of engineering and pedagogical personnel; interdisciplinary integration; systemic thinking

Развитие инженерного мышления является необходимым для наращивания технологического потенциала страны, ее суверенитета в данной области и независимости от других стран.

В литературе существует ряд определений инженерного мышления (табл. 1).

**Таблица 1.** Определения инженерного мышления

Авторы	Определения инженерного мышления
З.С. Сазонова, Н.В. Чечеткина	Системное творческое техническое мышление, позволяющее видеть проблему целиком с разных сторон. Особенности инженерного мышления: способность выявлять техническое противоречие и осознанно изначально ориентировать мысль на идеальное решение без затрат энергии и средств; ориентация мысли в наиболее перспективном направлении, с точки зрения законов развития технических систем; способность управлять психологическими факторами, осознанно форсировать творческое воображение [7, с. 25–26]
К.А. Федулова, А.А. Карпов	Использование системы мыслительных способов, действий и приемов, направленных на решение теоретических и практических задач в производственно-технологической сфере. В итоге формируются алгоритмы производственных процессов, а также программные продукты деятельности педагогов [8]
О.Р. Шефер	1) Системное техническое мышление, направленное на решение задач инженерной направленности; 2) состоит из элементов творческой деятельности, креативности со стороны всех участников, задействованных в процессе создания продукта; 3) предполагает коллаборацию между всеми участниками [9, с. 299]
Д.А. Мустафина	Проявляется при решении инженерных задач, позволяет быстро и точно решать поставленные задачи, направленные на удовлетворение технических потребностей [2, с. 13]
Итак, инженерное мышление — это не просто набор знаний в области техники, а особый тип мышления, который предполагает системный подход к выявлению проблем и проектному их решению. Процесс обучения должен включать формирование у студентов комплексного понимания всех аспектов производственной деятельности, от идеи до воплощения в технологию	

З.С. Сазонова, Н.В. Чечеткина считают [7, С. 25–26], что в условиях рыночной экономики для инженера, наряду с творческим техническим мышлением, становятся необходимыми: стратегическое, экологическое и экономическое мышление; понимание общих закономерностей цикличности производственно-экономического развития; умение правильно оценить фазу цикла, на которой находится процесс инновации в конкретном производстве или предприятии; умение прогнозировать ситуацию на развивающемся рынке спроса.

Вслед Т.В. Донцовой, А.Д. Арнаутовой, которые полагают, что в основе формирования инженерного мышления лежит проектная деятельность как связующее звено между теорией и практикой в образовании [1], мы обучаем студентов проектному методу.

Реализация профильного инженерного обучения в условиях непрерывного и преемственного образования на доступном уровне должна начинаться с дошкольного обучения (Зуев П.В., Кощеева Е.С., Казарбин А.В., Лунина Ю.В.) [7], либо в начальной школе (Мамалыга Р.Ф., Корелин Д.С., Тверская Н.А., Новик И.Р., Пиманова Н.А., Козочкина К.А., Дедюра И.С. и др.) [2; 5]. В начальной, средней и старшей школе для поэтапного развития инженерного мышления учащихся необходимы специально обученные инженерные педагогические кадры, приходящие от вузов и формирующие инженерное мышление школьников.

Исследования Т.В. Донцовой, А.Д. Арнаутова [1] показали, что молодому поколению недостаточно видеть какой-либо даже талантливо выполненный программный продукт, рекламу и пр. Современная молодежь готова не только участвовать в разработках, творить, конструировать, но и, главное, видеть и оценивать результаты своего творчества. При этом выявление интересов и склонностей учащихся, а также их профессиональное самоопределение наиболее продуктивно и целесообразно при участии учащихся в различных интеллектуально-творческих конкурсах, школьных, районных, городских, вузовских и факультетских олимпиадах и конференциях на разных уровнях [5].

Вопросу развития инженерного мышления у студентов педагогического вуза посвящены работы Б.Н. Гузанова, К.А. Федуловой [8], О.Р. Шефер [9], А.В. Феоктистова и др. Эти

авторы отмечают, что для эффективной подготовки будущих учителей необходимо использовать самые разнообразные творческие подходы, что требует реализации инновационных направлений в разработке учебных планов, рабочих программ и содержания конкретных занятий.

Значимость развития инженерного мышления в процессе обучения была рассмотрена в работах зарубежных и отечественных ученых (Robinson J.A., Алебастрова Л.К., Альтшуллер Г.С., Белозерцева В.И., Кудрявцева Т.В., Лебедева О.Г., Коротковой Н.Н., Мустафиной Д.А., Мухиной М.В., Никитаева В.В., Симоненко В.Д., Смирновой В.С., Усовой А.В., Шамало Т.Н. и др.).

Результаты психолого-педагогических исследований (Э.де Бено, Василейский С.М., Линькова Н.П., Моляко В.А., Пейсахов Н.М., Платонов К.К., Пономарев Я.А., Эсаулов А.Ф., Альтшуллер Г.С., Зиновкина М.М. и др.) [7] показали, что именно системность — основа творческого инженерного мышления.

Модель формирования инженерного мышления, предложенная в Волжском политехническом институте [5; 6], предполагает, что инженерное мышление включает следующие компоненты: технический (умение анализировать состав, структуру, устройство и принцип работы технических объектов в измененных условиях), конструктивный (построение определенной модели решения поставленной проблемы или задачи), исследовательский (определение новизны в задаче, умение сопоставить с известными классами задач, умение аргументировать свои действия, полученные результаты и делать выводы) и экономический (рефлексия качества процесса и результата деятельности с позиций требований рынка). Д.А. Мустафина, И.В. Ребро и Г.А. Рахманкулова [6] выделяют три уровня развития инженерного мышления: низкий, средний и высокий.

Теоретическими основами развития системного инженерного мышления студента являются работы И.Ю. Асмановой, И.И. Басхаевой, Д.А. Мустафиноой, И.А. Ревина, И.В. Червоной и др. [5; 6], в которых раскрываются уровневые характеристики, этапы технологии и моделирования изучаемого процесса. На основе данных исследований нами выделена характеристика уровней развития инженерного мышления. Она приведена в таблице 2.

**Таблица 2. Уровни развития инженерного мышления**

Уровень	Характеристика инженерного мышления на данном уровне	Уровни развития способности думать системно
Низкий	Способность использовать необходимый минимум технической информации и, при этом, отсутствие осознания значимости технологического знания в целом для профессионального роста; отсутствие конкурентной настойчивости, желания самоорганизоваться и быть лидером; отсутствие креативных идей, требует регулярной помощи в проблемной ситуации	Люди в состоянии выделить важные факторы, структурировать полученную информацию. Сфера применения навыков системного мышления включает только те вопросы, в которых человек компетентен и способен выделить причинно-следственные связи
Средний	Способность использовать большую часть необходимого минимума технической информации, осознание значимости технологического знания в целом для профессионального роста; способность ориентироваться в конкурентной ситуации, креативность, занимает положение «ситуационного лидера»; нуждается в помощи в нестандартных ситуациях, медленно переключается на другое занятие; не может решить сложные проблемы	Люди способны к анализу различной, в том числе и многофакторной информации, выделению причинно-следственных связей. Они способны представить несколько способов разрешения какой-либо ситуации, увидеть риски каждого из вариантов, нивелировать их
Высокий	Широкий кругозор, способность настаивать на своем мнении, наличие эффективной системы	Данная группа людей не только способна к анализу комплексной информации, но и генерирует на основе

	<p>личной работы, знание верного способа использования изобретения; способность представить результат; чувствительность к нестандартным решениям, сообразительность, независимость</p>	<p>анализа многофакторных явлений новые способы решения практических проблем, способны к прогнозированию результатов на основе неполной либо противоречивой картины</p>
	<p>Системность является основой инженерного мышления, способствует решению различных производственных проблем. Системное мышление дает возможность более объективно оценивать реальность, абстрагироваться от частных деталей и перевести фокус внимания на целое. Это позволяет преодолеть позиции узкоспециализированного специалиста, объективно оценить объект, подойти к улучшению работы всей системы; переносить опыт деятельности с одной системы на другие, подобные ей; на основе анализа характерных той или иной системе свойств, базовых принципов функционирования предполагать условия функционирования схожих систем, что значительно упрощает и ускоряет решение проблем; ставить правильно цели исследования, находить способы их достижения, прогнозировать специфику развития объекта исследования, создавать новые и отличные системы</p>	<p>Система включает цель функционирования; структурные элементы; внутренние и внешние связи; информационные, материальные и другие ресурсы; продукт, получаемый на выходе; условия функционирования.</p> <p>Умение выделить набор элементов, концептуально подходящий под характеристики системы, ускоряет процесс аналитического разбора данной системы, принятия решения по проблемам ее функционирования.</p> <p>Именно поэтому необходимость развития производства и обновления производственной практики на современном этапе требует развития системного мышления как вида мыслительной деятельности будущего инженера</p>

Проблемой установления межпредметных связей в условиях интеграции химии с английским языком занимались: лингвисты (Дьяченко Е.И., Дьяченко М.В. и др.) и методисты (Аршанский Е.Я., Берулава М.Н., Данилюк А.Я., Пак М.С., Соколков Е.А., Титова И.М., Шаталов М.А., Чернобельская Г.М. и др.) [3; 4].

Интегративный подход подразумевает синтез — т.е. переход от частных единиц обучения, таких как знания, умения и навыки (ЗУН) к многосложной системе. Таким образом, синтез в процессе обучения происходит на уровнях внутрипредметной и межпредметной интеграции [3; 4]. Межпредметная интеграция в системе обучения возрастает по мере усвоения учащимися одного предмета и дает базу для изучения другого.

Понятие является формой отражения в мышлении предметов и явлений через выделение общности признаков у объектов одного класса. Общие базовые понятия, составляющие курс химии: «химический элемент», «вещество», «химическая реакция» и «химическое производство». С помощью внутрипредметных и межпредметных связей следует в краткие сроки преобразовать данные понятия в теоретические системы уровня, который находится выше, имеющие большой спектр использования [3].

Основным понятием, которое вводится при обучении химии на нескольких языках, например, родном и неродном, является **билингвальное обучение**. В этом случае обучение естественно-научному предмету осуществляется на двух языках, в данном случае — на русском и английском. Основные этапы билингвального обучения: подготовительный, ознакомительный, аналитический, прикладной, итоговый. Их характеристика дана в наших статьях [3; 4]. В них же рассмотрено применение методов и приемов билингвального обучения в образовательном процессе при изучении химии.

Предметно-языковое интегрированное обучение состоит из разных образовательных подходов, например, **погружение, двуязычное образование**. Межпредметные связи включают совмещение различных педагогических технологий, форм и методов обучения, приемов и методов учебной деятельности учащихся. В статьях [3; 4] нами рассмотрены такие приемы, как **визуальная поддержка, последовательный перевод, переключение кода** и др.; особое внимание уделено

## **билингвальному раскрытию этимологии и билингвальной контекстной замене.**

Концепция «интегрированное обучение предмету и иностранному языку» (переводится на английский язык как «content and language integrated learning (CLIL)»). Понятие о предметно-языковом интегрированном обучении было открыто Дэвидом Маршем и Энн Мальверс [10]. Такое обучение имеет своей основой методологические принципы, которые относятся к так называемым *методам «языкового погружения»*.

С целью появления способности использовать билингвальный химический язык, необходимо осуществлять разнообразные формы работы со студентами с использованием источников сети Интернет [3; 4]. Так, при изучении темы «Кислород» («Oxygen») студентам следует выполнить компьютерные презентации на выбор по различным направлениям «Аллотропные модификации элемента — кислород» («Allotropic modifications of oxygen»), «Свойства кислорода» («Properties of oxygen»), «Свойства и применение озона» («Properties and uses of ozone»). Для выполнения заданий обучающиеся имеют возможность пользоваться ресурсами сети Интернет на английском языке и в завершающем слайде своей презентации написать ссылки на использованные литературные и сетевые источники.

Нами была проведена качественная оценка эффективности применения различных форм работы на интегративных занятиях по химии и иностранному языку, способствующих развитию не только языковой компетенции, но и системного инженерного мышления студентов.

Дидактические возможности предмета «иностранный язык», способствующие развитию инженерного мышления студента, заключаются во введении в практику изучения иностранного языка заданий, предполагающих систематизацию и оценку истинности информации, оценку функций процесса и внутренних системных взаимосвязей ходе анализа системы, развитие навыков предвидения дальнейшей работы.

Возможные формы деятельности, используемые в ходе изучения иностранного языка с целью развития системного инженерного мышления, включают: описание предложенных графиков, диаграмм, циклических схем процессов; выделение преимуществ и недостатков процесса; определение логической последовательности; создание либо описание модели процесса;

решение проблемных ситуаций; задания на развитие навыка анализа и классификации, сворачивания и разворачивания информации. Для обеспечения успешности данного процесса преподавателям иностранного языка необходимо раскрывать на конкретном учебном материале характеристики системного стиля мышления; выстраивать учебно-познавательную деятельность студентов на основе форм и методов работы, предполагающих развитие системного стиля мышления и т.д.

Интегрированное обучение химии и английскому языку является важным и многообещающим, поскольку дает обучающимся возможность увидеть результаты применения собственных языковых знаний уже сейчас, а не через неопределенный промежуток времени в будущем.

Интеграция химии и английского языка помогает изучать иностранный язык в аутентичном контексте с прямым использованием в своей речи элементов того содержания, которое изучается и позволяет закреплять языковые средства на примере определенных процессов и вещей. Это позволяет поднять познавательный интерес и усилить мотивацию студентов к изучению химии и английского языка.

Выявлено, что использование билингвального обучения на занятиях по химии во многом позволит решить вопрос с более оптимальным использованием времени для развития инженерного мышления обучающихся.

### **Список литературы**

1. Донцова Т.В., Арнаутов А.Д. Формирование инженерного мышления в процессе проектной деятельности // Инженерное образование. 2014. № 16. С. 70–75.
2. Мустафина Д.А., Ребро И.В., Раҳманкулова Г.А. Негативное влияние формализма в знаниях студентов при формировании инженерного мышления // Инженерное образование. 2011. № 7. С. 10–15.
3. Новик В.Ю., Новик И.Р., Магницкая М.Ю. Основы билингвального обучения химии // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сборник научных трудов 5-й международной научно-практической конференции, посвященной 155-летию со дня рождения профессора Е.С. Лондона. Санкт-Петербург, 05–06 декабря 2024 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 2024. Ч. 2. С. 200–210.
4. Новик В.Ю., Новик И.Р., Магницкая М.Ю. Основные методы и приемы билингвального обучения химии // Проблемы современного педагогического образования. Сборник научных трудов: Ялта: РИО ГПА. 2024. Вып. 84. Ч. 2. С. 269–274.

5. Пиманова Н.А., Козочкина К.А., Копосова Н.Н., Дедюра И.С., Новик И.Р. Особенности преподавания химии в инженерных классах // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сборник научных трудов 4-й международной конференции, посвященной 135-летию со дня рождения профессора В.В. Лебединского, Санкт-Петербург, 07–08 декабря 2023 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 2023. С. 214–218.
6. Рахманкулова Г.А., Кузьмин С.Ю., Мустафина Д.А., Ребро И.В. Формирование инженерного мышления студентов через исследовательскую деятельность: монография. Издательские решения [По лицензии Ridero]. 2015. 113 с.
7. Сазонова З.С., Чечеткина Н.В. Развитие инженерного мышления — основа повышения качества образования: Учебное пособие / МАДИ (ГТУ). М.: 2007. 195 с.
8. Федулова К.А. Развитие информационного мышления студента профессионально-педагогического вуза / К.А. Федулова // Инновации в профессиональном и профессионально-педагогическом образовании: материалы 24-й Междунар. науч.-практ. конф. Екатеринбург, 23–24 апреля 2019 г. Екатеринбург: Изд-во ФГАОУ ВО «РГППУ». 2019. С. 282–285.
9. Шефер О.Р., Лебедева Т.Н., Крайнева С.В., Кочеткова Г.С. Диверсифицированные подходы и стратегии формирования инженерного мышления у студентов педагогических вузов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Акмеология образования. Психология развития. 2024. Т. 13. Вып. 4 (52). С. 296–310. <https://doi.org/10.18500/2304-9790-2024-13-4-296-310>, EDN: DBMIOU Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0).
10. Maljers A., Marsh D. y Wolff D. (eds.) (2007). Windows on CLIL: Content and Language Integrated Learning in the European Spotlight. The Hague: European Platform for Dutch Education.

*Распутина Е.И.*

Государственный университет морского и речного флота  
имени адмирала С.О. Макарова  
Санкт-Петербург  
kaf\_math@gumrf.ru

## **ФОРМИРОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ СТУДЕНТОВ- МЕДИКОВ НА ОСНОВЕ СЮЖЕТНЫХ ЗАДАЧ**

Статья посвящена проблеме формирования профессиональной математической компетентности у студентов медицинских вузов. Причина низкой мотивации к изучению основ высшей математики кроется в слабой связи абстрактных математических понятий с будущей профессиональной деятельностью. В качестве эффективного решения предлагается интеграция в учебный процесс сюжетных задач с медико-биологическим содержанием. Использование таких задач представлено как стратегический элемент подготовки, позволяющий преодолеть абстрактность математического знания и показать его практическую значимость в медицине.

**Ключевые слова:** профессиональная математическая компетентность, медицинское образование, сюжетная задача, фармакокинетика, дифференциальные уравнения

*Rasputina E.I.*

*Admiral Makarov State University of Maritime and Inland  
Shipping  
Saint Petersburg*

## **FORMATION OF PROFESSIONAL MATHEMATICAL COMPETENCE OF MEDICAL STUDENTS BASED ON STORY-BASED PROBLEMS**

*The article is devoted to the problem of the formation of professional mathematical competence among students of medical universities. The reason for the low motivation to study the basics of higher mathematics lies in the weak connection of abstract mathematical concepts with future professional activity. Integration of plot problems with biomedical content into the educational process is proposed as an effective solution. The use of such tasks is presented as a strategic element of training, which makes it possible to*

*overcome the abstractness of mathematical knowledge and show its practical significance in medicine.*

**Keywords:** professional mathematical competence, medical education, plot problem, pharmacokinetics, differential equations

В программах подготовки медицинских работников и специалистов в области здравоохранения высшая математика не является профильной дисциплиной в прямом смысле этого слова, так как не изучает непосредственно строение организма, патологические процессы или методы лечения. Математика была и остается фундаментальной наукой, изучение которой призвано сформировать основы естественнонаучного мировоззрения и обеспечить будущих медиков необходимой математической грамотностью.

Современный специалист, работающий в медицинской сфере и здравоохранении, все чаще сталкивается с необходимостью обработки и анализа количественных данных: от интерпретации результатов лабораторных и инструментальных исследований и расчета дозировок препаратов до работы со сложным диагностическим оборудованием и анализа статистики в доказательной медицине. В этой связи математическая подготовка становится не просто формальным элементом учебного плана, а важным компонентом профессиональной компетентности выпускника медицинского вуза [1].

Однако при всей очевидной значимости математической подготовки мотивация студентов-медиков к добросовестному и глубокому изучению высшей математики зачастую остается низкой. Основная причина этого — слабая, с их точки зрения, связь абстрактных математических понятий и методов с их будущей профессиональной деятельностью [2]. Эффективным инструментом преодоление разрыва между теорией и практикой представляется широкое использование в учебном процессе сюжетных (прикладных) задач с медицинским и биологическим содержанием. Задачи, построенные на актуальном профессиональном материале, выполняют двойную функцию. Во-первых, они наглядно демонстрируют практическую значимость математического аппарата, выступая связующим звеном между абстрактной теорией и реальными профессиональными ситуациями. Во-вторых, именно медицинский контекст способен вызвать подлинный интерес у

студентов, мотивируя их к более добросовестному изучению курса высшей математики, так как они начинают воспринимать его не как набор формальных правил, а как язык описания и инструмент решения своих будущих профессиональных задач [3].

Таким образом, интеграция сюжетных задач медико-биологической направленности в курс математики представляется крайне актуальной методической задачей, направленной на повышение качества фундаментальной подготовки будущих медицинских работников.

Сюжетная задача о расчете оптимального времени повторного введения лекарственного препарата наглядно иллюстрирует применение методов интегрирования дифференциального уравнения с разделяющимися переменными в фармакокинетике [4].

**Задача.** Пациенту массой 100 кг внутривенно введена начальная доза обезболивающего препарата из расчета 2 мг/кг. Известно, что препарат выводится из организма по закону кинетики первого порядка (со скоростью, пропорциональной его текущему количеству). Период полувыведения (время, за которое количество препарата в крови уменьшается вдвое) составляет 4 часа. Определите, через какое время количество препарата в крови уменьшится до критического уровня, когда необходимо ввести следующую дозу. Критический уровень препарата составляет 25% от введенной начальной дозы.

Перейдем от сюжетной задачи к её математической модели. Естественный язык задачи заменим на математический символьный язык.

Рассчитаем начальную дозу обезболивающего препарата:  $2 \cdot 100 = 200$  мг. Критический уровень препарата, составляющий 25% от 200 мг, равен  $200 \cdot 0,25 = 50$  мг.

Найдем закон изменения количества обезболивающего препарата в организме в зависимости от времени. Обозначим количество обезболивающего препарата в организме в момент времени  $t$ , измеряемое в часах, через  $x=x(t)$ . По условию задачи, скорость изменения количества препарата  $\frac{dx}{dt}$  пропорциональной

его текущему количеству:

$$\frac{dx}{dt} = -kx,$$

здесь  $k$  — коэффициент пропорциональности.

Математическая модель задачи — дифференциальное уравнение с разделяющими переменными. Проинтегрируем его.

$$\begin{aligned}\frac{dx}{x} &= -kdt; \quad \int \frac{dx}{x} = \int -kdt; \quad \ln|x| = -kt + C_*; \\ x &= e^{-kt+C_*}; \quad x = e^{C_*} \cdot e^{-kt}; \quad x = Ce^{-kt}, C = e^{C_*}.\end{aligned}$$

Пусть  $e^{C_*} = C$ , тогда

$x = Ce^{-kt}$  — общее решение дифференциального уравнения.

Решим задачу Коши. По начальным условиям  $x(0)=200$  определим постоянную интегрирования  $C$  и запишем частное решение дифференциального уравнения.

$$x(0) = Ce^{-k \cdot 0} = 200 \Rightarrow C = 200.$$

Таким образом, частное решение примет вид:

$$x = 200e^{-kt}.$$

Найдем коэффициент пропорциональности  $k$ , используя понятие периода полуыведения: за 4 часа количество обезболивающего препарата уменьшится вдвое:

$$x(4) = 200e^{-4k} = 100 \Rightarrow k = \frac{1}{4} \ln 2.$$

Закон изменения количества обезболивающего препарата в организме примет вид:

$$x = 200e^{\frac{-1}{4} \ln 2 t} \text{ или } x = 200 \cdot 2^{\frac{-1}{4} t}.$$

Для определения времени, через которое количество препарата в крови достигнет критического уровня 50 мг, решим уравнение:

$$200 \cdot 2^{\frac{-1}{4} t} = 50; \quad 2^{\frac{-1}{4} t} = \frac{1}{4}; \quad 2^{\frac{-1}{4} t} = 2^{-2} \Rightarrow t = 8.$$

Таким образом, повторную дозу обезболивающего препарата потребуется ввести через 8 часов.

Интеграция сюжетных задач медико-биологической направленности при изучении основ высшей математики

представляется не просто методическим приемом, а стратегическим элементом современной подготовки медицинских специалистов. Такие задачи, демонстрирующие непосредственную применимость математики в будущей профессиональной деятельности, позволят преодолеть абстрактность математического знания и позволит сформировать математическую составляющую профессиональной компетентности студентов-медиков.

### **Список литературы**

1. Антоненко Г.В. Этапность преподавания математики и медицинской физики для студентов высших образовательных медицинских учреждений / Г.В. Антоненко, Н.В. Карабенко, Н.Г. Короткиева и др. // Непрерывное образование в России: состояние и перспективы: Материалы докладов XIII Всероссийской научно-практической конференции, Ростов-на-Дону, 29–30 сентября 2023 года. Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет. 2023. С. 6–11.
2. Лопатина Е.С. Проблемы в изучении математики для студентов медицинских направлений / Е.С. Лопатина, Л.С. Месяцева, Л.Х. Чомаева // Физико-химическая биология: материалы XII международной научной интернет-конференции, Ставрополь, 20–22 ноября 2024 года. Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет. 2024. С. 48–50.
3. Муравьева Н.В. О важности дополнительного физико-математического образования в медицинском университете / Н.В. Муравьева // Естественнонаучные основы медико-биологических знаний : Сборник докладов IV Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 80-летию РязГМУ, Рязань, 19–20 апреля 2023 года. Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2023. С. 103–106. EDN IDKMD.
4. Абдрасулова С. Ж. Актуальность преподавания математики в медицинском вузе / С.Ж. Абдрасулова, Ж.Ж. Абдрасулова, Ж.Д. Абдуллаева // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. № 2. С. 302–309. DOI 10.33619/2414-2948/75/41.

**Суханов С.В.**

Нижегородский государственный педагогический  
университет им. Козьмы Минина  
Нижний Новгород  
sukhanov.sergej2001@yandex.ru

## **РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ОТВЕТ ВЫЗОВАМ КЛИПОВОГО МЫШЛЕНИЯ ПОДРОСТКОВ**

*В статье рассматривается проблема оценки учебных достижений подростков в условиях доминирования клипового мышления. Анализируются ограничения традиционных методов контроля, обосновывается тезис о том, что накопительные системы оценки, в частности рейтинговая система, являются наиболее адекватным и эффективным инструментом в данном контексте.*

**Ключевые слова:** критериальная система оценки, рейтинговая система, накопительная оценка, клиповое мышление, формирующее оценивание, образовательная мотивация, оценка результатов обучения

*Suhanol S.V.*

*Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University (Minin  
University)  
Nizhny Novgorod*

## **RATING SYSTEM OF ASSESSMENT AS AN EFFECTIVE RESPONSE TO THE CHALLENGES OF CLIP THINKING OF TEENAGERS**

*The article discusses the problem of assessing the educational achievements of adolescents in the context of the dominance of clip thinking. The limitations of traditional control methods are analyzed, and the thesis that cumulative assessment systems, in particular the rating system, are the most adequate and effective tool in this context is substantiated.*

**Keywords:** criteria assessment system, rating system, cumulative assessment, clip thinking, formative assessment, educational motivation, assessment of learning outcomes

Цифровая трансформация общества кардинально изменила когнитивный ландшафт подрастающего поколения. Подростки, являющиеся цифровыми аборигенами, мыслят не линейно-текстовыми структурами, а мозаичными, фрагментарными образами — «клипами». Это явление, известное как *клиповое мышление*, характеризуется высокой скоростью переключения внимания, ориентацией на визуальный контент, потребностью в немедленной обратной связи и трудностями с концентрацией на длительных, монотонных задачах [5].

Традиционная система оценки знаний, построенная на финальных контрольных работах и устных экзаменах, вступает в острое противоречие с этими особенностями. Она провоцирует стресс, не успевает за скоростью восприятия учащихся и зачастую оценивает не системные знания, а возможность их разового воспроизведения. В связи с этим возникает насущная потребность в поиске таких средств оценивания, которые были бы не только адекватны вызовам времени, но и превращали особенности клипового мышления из препятствия в ресурс. Таким эффективным инструментом является *рейтинговая накопительная система оценки*.

Клиповое мышление — это тип восприятия информации, при котором мир предстает не в виде логических последовательностей, а в виде калейдоскопа разрозненных, ярких и коротких образов, приходящих на смену друг другу [6]. Его формирование обусловлено воздействием телевидения, видеохостингов и социальных сетей (TikTok, клипы Вконтакте и др.), где контент подается небольшими порциями, максимально насыщенными смыслом и эмоциями.

С точки зрения образовательного процесса, можно выделить два основных вектора влияния данного феномена [4]:

– *Негативный* — снижение способности к глубокому анализу, концентрации на объемных текстах и длительной самостоятельной работе.

– *Потенциально позитивный* — высокая скорость обработки информации, умение быстро переключаться между задачами, ориентация на визуальные и интерактивные форматы, восприимчивость к игровым механикам.

Задача современного педагога заключается не в борьбе с этим типом мышления, а в его грамотной адаптации и использовании сильных сторон.

Традиционные формы контроля знаний, к числу которых относятся итоговые контрольные работы, экзамены и сочинения, в современных образовательных условиях демонстрируют ряд системных недостатков, существенно ограничивающих их эффективность. *Во-первых*, они провоцируют высокий уровень стресса и создают антимотивационную среду, поскольку единовременная проверка большого объема материала оказывает чрезмерное психологическое давление, что подавляет познавательную активность подростка [3]. *Во-вторых*, наблюдается явное несоответствие формата подобных заданий когнитивным особенностям учащихся: длительная письменная работа, требующая непрерывной концентрации, вступает в прямое противоречие с фрагментарной природой клипового мышления. *В-третьих*, ключевым дефицитом является запаздывающая обратная связь; результат, получаемый учащимся спустя дни или даже недели, утрачивает свою актуальность и диагностическую ценность для подростка, ориентированного на немедленное реагирование. Наконец, традиционная система оценивания преимущественно сфокусирована на финальном результате, а не на процессе обучения, что делает ее мало пригодной для оценки текущей работы, индивидуального прогресса и персональной образовательной траектории ученика.

Рейтинговая система оценки представляет собой современный инструмент образовательной диагностики, методологической основой которого выступает *накопительный (кумулятивный) принцип*. В его рамках содержание учебной дисциплины подвергается дидактическому структурированию и делится на логически завершенные модули (тематические блоки), каждый из которых соответствует определенному количеству рейтинговых единиц (баллов), отражающих его сложность, объем и значимость в рамках курса. Вся учебная деятельность обучающегося формализуется в систему разноуровневых заданий, каждому из которых присваивается четко детерминированный балльный эквивалент. К таким видам деятельности относятся: выполнение домашних заданий, текущая работа на лекционных и семинарских занятиях, защита мини-проектов и лабораторных работ, прохождение промежуточных тестовых испытаний, а также учебная

активность (дискуссионное участие, решение нестандартных задач, творческие инициативы) [1, 2].

Ключевое отличие данной системы от традиционной заключается в процедуре итогового оценивания. Итоговая оценка не является результатом единовременной финальной процедуры (например, экзамена или зачета), а выводится путем суммирования всех баллов, набранных учащимся на протяжении всего учебного периода (четверти, семестра, полугодия). Таким образом, фиксация академических результатов происходит непрерывно, а финальное оценивание представляет собой формализованное подведение итогов этой поэтапной работы.

Данный подход трансформирует саму философию оценки: из разового, *констатирующего акта* она превращается в *непрерывный процессуальный механизм*. Это позволяет сместить фокус с контроля исключительно результата на всестороннюю оценку процесса обучения, включая динамику, прилежание и систематичность работы ученика. Рейтинговая система, по своей сути, реализует идеи формирующего оценивания, выполняющего не только контролирующую, но и мотивационную, организационную и корректирующую функции, что делает ее адекватным ответом на вызовы современного образования.

Акцент на рейтинговой накопительной системе оценки позволяет трансформировать вызовы клипового мышления в педагогические преимущества:

1. *Дробление учебного процесса на «клипы»* — объемный учебный материал структурируется на мелкие, логически завершенные модули и задания. Для подростка это трансформирует неподъемную «гору знаний» в череду понятных, достижимых целей. Он видит не абстрактную цель «выучить тему», а конкретную: «набрать 20 баллов за эту неделю, выполнив три небольших задания». Это соответствует *фрагментарному и нелинейному восприятию* информации.

2. *Визуализация прогресса и немедленная обратная связь* — рейтинг по своей сути визуален. Таблицы личного и группового прогресса, графики, диаграммы — все это наглядно демонстрирует ученику его движение вперед. Накопление баллов после каждого выполненного задания — это и есть моментальная обратная связь, которая так важна для поколения социальных сетей (как, например, лайки и репосты). Ученик не

ждет конца четверти, чтобы увидеть результат — он видит его здесь и сейчас [3].

3. *Геймификация и повышение мотивации* — рейтинговая система по умолчанию содержит мощный игровой компонент. Накопление баллов, движение вверх по рейтинговой таблице, получение бонусов за дополнительные задания — это классические игровые механики. Она превращает учебу в своего рода «образовательную стратегию», где нужно набирать очки и «прокачивать» свой уровень. Это создает здоровую соревновательную среду и внутреннюю мотивацию, основанную на азарте и достижении, а не на страхе перед плохой оценкой [3].

4. *Снижение тревожности и управление рисками* — поскольку оценка не зависит от единственного мероприятия, исчезает феномен «заваленного экзамена». У обучающегося всегда есть возможность улучшить свой результат, выполняя другие виды работ, набрав недостающие баллы. Это снижает учебный стресс и формирует установку на то, что ошибка — это не катастрофа, а точка для дальнейшего роста и работы.

5. *Стимулирование систематической работы* — данная система де-факто приучает подростка к регулярной, системной учебной деятельности. Чтобы набрать высокий суммарный балл, нельзя работать урывками; необходимо последовательно включаться в процесс. Таким образом, система организует и структурирует само клиповое мышление, приучая его к определенному ритму и дисциплине, но делая это на понятном для него языке.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что клиповое мышление современного подростка — это не барьер, который необходимо сломать, а новая реальность, требующая пересмотра педагогического инструментария в целом. Рейтинговая система оценки, как форма накопительного оценивания, демонстрирует высокую эффективность в данной ситуации, поскольку не противостоит ключевым особенностям такого мышления, а использует их в образовательных целях. Она трансформирует фрагментарность в систему мелких, достижимых целей, потребность в визуализации — в наглядные графики прогресса, а тягу к игровым механикам и мгновенной обратной связи — в мощный мотивационный инструмент. Важнейшим преимуществом рейтинга является его организующая и управленческая функция — он не просто

констатирует результат, а мягко и эффективно направляет учебную деятельность ученика, структурируя его познавательную активность и формируя навыки систематической работы.

Таким образом, рейтинговая накопительная система становится ключевым элементом в построении личностно-ориентированной образовательной среды, адекватной вызовам цифровой эпохи.

### **Список литературы**

1. Гуменникова Ю.В. Накопительная система оценивания: проектирование, апробация и результаты применения / Ю.В. Гуменникова, А.Л. Золкин, М.Р. Богданов, М.Б. Узденова // Мир науки. Педагогика и психология. 2024. Т. 12. № 5. URL: <https://mir-nauki.com/PDF/09PDMN524.pdf> DOI: 10.15862/09PDMN524.
2. Иванова Ю.Н., Балабина Н.А. Рейтинговая накопительная система оценки знаний обучающихся в системе среднего профессионального образования // Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ. 2016. № 4 (7) октябрь–декабрь. URL: <http://ejournal.omgau.ru/index.php/2016-god/7/32-statya-2016-4/497-00242>. ISSN 2413-4066.
3. Лежнина Л.В., Шишковский В.И. Балльная система оценивания как фактор повышения мотивации студентов к учебной деятельности. // Вестник Томского государственного педагогического университета. 2010. № 10.
4. Митрофанова И.И. Клиповое мышление: реальность и перспективы. // Речевые технологии / Speech Technologies. 2018. № 1–2. С. 67–81.
5. Собкин В.С., Федотова А.В. Подросток в социальных сетях: к вопросу о социально-психологическом самочувствии. // Национальный психологический журнал. 2018. С. 23–36.
6. Фрумин И.Д., Эльконин Б.Д. Образовательное пространство как пространство развития («Школа взросления») // Вопросы психологии. 1993.

*Суханов С.В., Новик И.Р.*

Нижегородский государственный педагогический  
университет им. Козьмы Минина  
Нижний Новгород  
sukhanov.sergej2001@yandex.ru

## **НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА**

### **ШКОЛЬНИКОВ КАК АЛЬТЕРНАТИВА**

### **ИНДИВИДУАЛЬНОМУ ПРОЕКТУ В 10-11 КЛАССЕ**

Согласно ФГОС СОО, выполнение индивидуального проекта является обязательным. Его реализации препятствуют недостаточность компетенций у обучающихся и небольшая консультационная поддержка. Научно-исследовательская деятельность (НИД) признается альтернативой проекту, превосходящей его по ряду критериев. НИД организуется для достижения образовательных результатов ФГОС и обеспечения преемственности между школой и вузом.

**Ключевые слова:** научно-исследовательская деятельность, индивидуальный проект, критерии оценки, образовательные результаты, межпредметные знания, система наставничества, методическая система

*Suhanov S.V., Novik I.R.*

*Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University  
(Minin University)  
Nizhny Novgorod*

## **SCIENTIFIC RESEARCH WORK OF SCHOOLCHILDREN**

### **AS AN ALTERNATIVE TO AN INDIVIDUAL PROJECT**

### **IN GRADES 10-11**

*According to the Federal State Educational Standard, the implementation of an individual project is mandatory. However, the implementation of this project is hindered by the lack of competencies among students and the limited availability of consulting support. Research and development activities (RDA) are recognized as an alternative to the project, which surpasses it in several criteria. RDA is organized to achieve the educational outcomes of the Federal State Educational Standard and to ensure continuity between schools and universities. Keywords: research and development activities, individual project, evaluation criteria, educational outcomes,*

*interdisciplinary knowledge, mentorship system, and methodological system.*

**Keywords:** *research activities, individual project, evaluation criteria, educational outcomes, interdisciplinary knowledge, mentoring system, methodological system*

С 2020 года, в связи с введением в действие обновлённого Федерального государственного образовательного стандарта среднего общего образования (ФГОС СОО) третьего поколения, выполнение и защита индивидуального проекта стали обязательными элементами учебной программы для всех обучающихся 10–11 классов. Результат данной деятельности подлежит обязательной фиксации в документе об образовании — аттестате о среднем общем образовании [5].

Тем не менее процесс планирования и реализации индивидуальных проектов сопряжён для значительной части школьников с существенными трудностями, обусловленными комплексом факторов:

1. *Дефицит сформированных проектно-исследовательских компетенций:* отсутствие у обучающихся системных знаний о методологии и этапах проектной деятельности, методах сбора и анализа эмпирических данных, а также правилах оформления результатов работы.

2. *Трудности в выборе и формулировке темы проекта:* недостаточная осведомленность в актуальных проблемах различных предметных областей, неумение конкретизировать широкую тему и сформулировать четкую, реализуемую цель и задачи.

3. *Нехватка временных ресурсов:* высокий уровень учебной нагрузки в старших классах, совмещение подготовки к государственной итоговой аттестации с проектной деятельностью, что приводит к дефициту времени для глубокого и системного погружения в проект.

4. *Недостаточный уровень организационной и консультационной поддержки:* ограниченное количество времени, которое педагог-куратор может уделить каждому обучающемуся для систематического руководства, а также нехватка узкоспециализированных консультантов по конкретным темам проектов.

В соответствии с требованиями Федерального государственного образовательного стандарта среднего общего образования (ФГОС СОО) третьего поколения, реализация индивидуального проекта направлена на достижение следующих ключевых метапредметных образовательных результатов [4]:

– *сформированность компетенций в области самостоятельной познавательной деятельности*, включая умение выявлять проблему, формулировать исследовательские вопросы, находить и критически оценивать релевантную информацию, а также генерировать и применять решения.

– *развитие когнитивных способностей*, в частности, навыков логического анализа, синтеза, аргументации и критического мышления, необходимых для верификации данных и построения умозаключений.

– *владение компетенциями*, такими как целеполагание, стратегическое и тактическое планирование, организация деятельности, управление временем (тайм-менеджмент) и рефлексия для достижения запланированного результата.

Реализация научно-исследовательской деятельности (НИД) школьниками в полной мере соответствует ключевым положениям обновленного Федерального государственного образовательного стандарта среднего общего образования (ФГОС СОО). Более того, данный формат работы потенциально экстраполирует установленные требования, предлагая более глубокий и системный подход к достижению метапредметных и личностных результатов. Таким образом, научно-исследовательская деятельность является не противоречащей, а *адекватной и наиболее полной формой* достижения данных результатов, так как ее методологическая структура имманентно включает все указанные компоненты.

Анализ методических рекомендаций по осуществлению индивидуального проекта также позволяет констатировать отсутствие нормативных противоречий для реализации НИД в качестве одной из форм индивидуального проекта. Данный вывод находит прямое подтверждение в положениях документа, регламентирующих возможность выбора тематики проектов, связанной с учебно-исследовательской и научно-исследовательской деятельностью обучающихся [1, 2].

В таблице 1 систематизирована аргументация, обосновывающая содержательные и педагогические

преимущества научно-исследовательской деятельности над проектной в контексте развития компетенций обучающихся.

**Таблица 1.** Сравнение выполнения индивидуального проекта и ведения научного исследования школьниками

Индикатор	Индивидуальный проект	НИД	Обоснование преимущества НИД
Цель	Чаще всего <i>формальна</i> : «получить зачет», «сделать презентацию», «сделать макет»	Получить <i>новое знание</i> , ответить на конкретный исследовательский вопрос	Формирует <i>научное мышление и понимание</i> , что «знание=процесс», а не готовый факт
Процесс	Может быть <i>поверхностным</i> : сбор информации из интернета, ее компиляция; проведение социальных опросов среди одноклассников	Использование <i>научного метода</i> : Постановка проблемы, выдвижение гипотезы, проведение эксперимента/анализа, выводы	Развивает <i>системное мышление, навыки планирования и анализа</i> . Учит отличать факты от мнений
Результат	Конкретный <i>продукт</i> : презентация, доклад, макет. Часто <i>репродуктивный</i>	<i>Научный отчет</i> , исследовательская работа с обязательными элементами (введение, методы, результаты, обсуждение, выводы)	Формирует <i>навык академического письма и структурированного изложения мыслей</i> , что критически важно для дальнейшей учебы в вузе

Роль ученика	«Исполнитель» задания	<i>Молодой исследователь, который самостоятельно (под руководством) ведет научный поиск</i>	Повышает внутреннюю мотивацию, дает ощущение реального открытия и авторства
Экспертиза	Оценка учителем или школьной комиссией	Может быть представлена на <i>внешних конкурсах, конференциях</i> . Это объективная оценка от экспертов из вузов	Дает возможность получить <i>серьезное внешнее признание</i> , что является мощным стимулом для повышения мотивации учения и может дать преимущества при поступлении

Ключевым аргументом в пользу интеграции научно-исследовательской деятельности в образовательный процесс являются ее значительные дидактические преимущества. Реализация НИД в формате индивидуального проекта способствует целостному развитию комплекса компетенций у обучающегося. Прежде всего, она направлена на формирование подлинного научного типа мышления, в рамках которого школьники проводят критический анализ источников, учатся различать научное и ненаучное знание и выстраивать доказательные рассуждения. Для одаренных учащихся такая деятельность открывает возможности углубленной работы в сферах науки уже на школьной скамье, тем самым полностью удовлетворяя их познавательные потребности и поддерживая учебную мотивацию.

Важным практическим результатом выступает формирование навыков академической коммуникации, поскольку результатом

работы становится не просто доклад, а полноценное исследование, оформленное в соответствии с требованиями к научному тексту — его структурой, понятийным аппаратом и терминологической точностью. Последующая публичная защита на конференциях становится логическим завершением этого процесса и прямой подготовкой к будущей учебной и научной деятельности в высшей школе. Кроме того, сама природа научного исследования носит междисциплинарный и метапредметный характер, что позволяет естественным образом интегрировать знания из различных предметных областей и тем самым в полной мере реализовать один из ключевых принципов ФГОС.

Успешная трансформация индивидуального учебного проекта в полноценное научное исследование невозможна без создания комплекса организационно-педагогических условий, обеспечивающих методологическую строгость и практическую реализуемость работы обучающегося. Главным условием является наличие *квалифицированного научного руководителя* — педагога или привлеченного научного сотрудника из высшего учебного заведения, — который обладает глубокими компетенциями в области методологии и методики научного исследования в конкретной предметной области. Ключевое значение приобретает не только формальное наличие эксперта, но и *систематическое осуществление им обучающей деятельности и консультационной поддержки с использованием элементов наставничества* [3].

Реализация модели наставничества, предполагающей индивидуальное сопровождение, постепенную передачу исследовательского опыта и развитие автономии обучающегося, способствует формированию устойчивых навыков самостоятельной научной работы. Такой руководитель не только консультирует обучающегося, но и обеспечивает соответствие работы критериям научной добросовестности, корректности применяемых методов и обоснованности выводов, выступая одновременно в роли наставляемого и научного консультанта. Интеграция наставничества в процесс руководства исследованием существенно повышает эффективность усвоения методологических принципов исследования и способствует более успешной реализации научно-исследовательской деятельности школьниками.

Не менее важным условием выступает *обеспечение необходимой ресурсной базы*, которая включает доступ к специализированному оборудованию, лабораториям, современным информационно-аналитическим системам и научной литературе. Это создает материально-технические предпосылки для проведения экспериментов, работы с источниками и получения достоверных результатов, соответствующих современному уровню развития науки.

Наконец, существенным элементом является *разработка прозрачной и объективной системы критерииев оценивания*, специально акцентированной на исследовательской составляющей работы. Данная система должна включать оценку корректности выбранной методологии, обоснованности выдвинутой гипотезы, достоверности и, по возможности, новизны полученных результатов, а также глубины их анализа и рефлексии. Такой подход к оцениванию смещает фокус с формального представления продукта на содержательные аспекты исследования, что способствует формированию у обучающегося адекватного представления о нормах и ценностях научной деятельности.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что научно-исследовательская деятельность является не просто допустимой альтернативой индивидуальному проекту, но и его *оптимальной содержательной моделью* для достижения метапредметных результатов, заявленных во ФГОС. Ее внедрение способствует повышению качества образования, формированию исследовательской культуры обучающихся и эффективной реализации принципа преемственности между школьным и вузовским образованием.

#### **Список литературы**

1. Лазарев В.С. Проектная деятельность в школе / В.С. Лазарев. Сургут: РИО СурГПУ. 2014.
2. Леонтович А.В. Исследовательская и проектная работа школьников. 5–11 классы / А.В. Леонтович, А.С. Саввичев / под ред. А.В. Леонтовича. М.: ВАКО. 2014.
3. Суханов С.В., Новик И.Р. Элементы наставничества как инструмент осуществления научно-исследовательской деятельности школьниками // В сборнике: Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине. Сборник научных трудов 5-й Международной конференции, посвященной 155-летию со дня рождения профессора Е.С. Лондона. Санкт-Петербург. 2024. С. 235–239.

4. ФГОС Среднее общее образование. Приказ Минобрнауки России от 17.05.2012 г. № 413 (ред. от 11.12.2020). URL: <https://fgos.ru/fgos/fgos-soo/>.

5. Федеральный закон от 29.12.2012 № 273-ФЗ (ред. от 31.07.2020) «Об образовании в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.08.2020). URL:

[https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_140174/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/).

**УДК 373**

**Сямтомова О.В., Михайлова Н.В., Губаева Р.А.,  
Великова М.В., Лобанова О.А., Машек О.Н.**

*Национальный медицинский исследовательский центр имени  
В. А. Алмазова  
Санкт-Петербург  
s.olgavlad@yandex.ru*

**ОТРАЖЕНИЕ ВОСПИТАТЕЛЬНОГО КОМПОНЕНТА  
В РАБОТЕ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ ЕСТЕСТВЕННОНАУЧНЫХ  
ДИСЦИПЛИН**

Воспитание является сложным, социально значимым процессом, особенно в рамках специалитета медицинского Вуза. Вопрос воспитательного компонента преподаваемой дисциплины является одной из педагогических задач не только воспитательных служб. Профессорско-преподавательский состав своим отношением к дисциплине осуществляют воспитательную деятельность.

**Ключевые слова:** воспитательный компонент, воспитание через предмет, социализация, развитие личности, специалитет

*Syamtomova O.V., Mikhaylova N.V., Gubaeva R.A.,  
Velikova M.V., Lobanova O.A., Mashek O.N.  
Almazov National Medical Research Centre  
Saint Petersburg*

**REFLECTION OF THE EDUCATIONAL COMPONENT IN  
THE WORK OF A NATURAL SCIENCE TEACHER**

*Education is a complex, socially significant process, especially within the framework of the specialty of a medical university. The issue of the educational component of the discipline being taught is one of the pedagogical tasks of not only educational services. The teaching staff, through their attitude to discipline, carry out educational activities.*

***Keywords: educational component, education through the subject, socialization, personality development, specialty***

Воспитательная работа в современной системе высшего образования является основополагающим фактором по формированию выпускника вуза как конкурентоспособной личности, обладающей профессиональными знаниями, высоким культурным уровнем, как самодостаточную личность, способную к саморазвитию и брать на себя ответственность за принятые решения [1].

Воспитание подрастающего поколения на современном этапе представляет собой формирование определённых компетенций. Актуальность воспитательной компоненты деятельности преподавателя в современных условиях одновременно являются социальным запросом и важнейшей составляющей образовательного процесса.

Студенты младших курсов проводят в учебном заведении примерно четыре–пять пар в день. В астрономических часах это составляет примерно 6–7 часов. С каждым из преподавателей они могут видеться и общаться около трёх часов, и, как правило, это учебное время, отведённое соответствующей учебной дисциплине. Также взаимодействие преподавателей и студентов ограничено пространственными рамками аудиторий. Учитывая эти особенности необходимо выработать особый подход к воспитательному процессу. Такой особенностью, по мнению преподавателей кафедры, является осуществление процесса воспитания через предмет. При этом необходим индивидуальный подход к каждому студенту.

Большинство преподавателей отметили, что современные студенты очень разные. У них, как правило, отличаются — уровень социализации, готовность справляться с трудностями, работоспособность, навыки общения и обучения. Студенты, в свою очередь, отметили, что им самим характерна лёгкость в получении информации, владение большим объемом информации, открытость миру, адаптивность, критичное мышление, самостоятельность.

Современный преподаватель также должен отличаться рядом качеств и требований как со стороны самого преподавателя, так и со стороны студентов. Для современного преподавателя очень важным, по мнению студентов, является доброжелательность,

уважительное отношение, глубокое знание своей дисциплины, умение и желание донести основы преподаваемой дисциплины. Студенты младших курсов в большей степени ожидают от преподавателей учебную компоненту.

По мнению преподавателей кафедры, успешный учебный процесс осуществляется при воспитании через предмет, которое складывается из следующих составляющих: лекции и практические занятия, лабораторный практикум, олимпиадное движение, дни науки, патриотическое воспитание, международное студенческое сотрудничество. Остановимся более подробно на каждом из пунктов, акцентируя внимание на воспитательном аспекте, и ещё раз отметим, что по мнению сотрудников кафедры воспитательная работа осуществляется через преподаваемую дисциплину.

Патриотическое воспитание молодого поколения не является исключительным веянием времени. Наши первокурсники, которые будут заниматься врачебной деятельностью, должны быть высоко нравственными, ответственными и эmpатичными. Рассказывая о профессиональном вкладе врачей и учёных в развитие науки, страны, осуществляется формирование личности врача. Преподаватели кафедры отметили памятные даты, которые должен знать и помнить житель России и Санкт-Петербурга. Такими датами являются 9 мая, 9 декабря, 8 сентября, 18 января, 24 января. Преподаватели не только говорят о значимости этих дат, но и для большего охвата студентов I и II курсов силами сотрудников кафедры составляются электронные стенгазеты, которые выкладываются на странице дисциплины, а также в распечатанном виде выкладываются в информационном стенде кафедры.

Лекционные и практические занятия — основная часть аудиторных занятий студентов младших курсов. Обучающиеся проводят большую часть дня в аудиторном времени. Аудиторная работа включает в себя лекционные и практические занятия. Это то время, в котором студенты взаимодействуют не только с преподавателями, но и между собой, как внутри самой группы, так и между группами. Сохраняя приоритет дисциплинарной, учебной значимости, преподаватели кафедры, прежде всего своим поведением, организацией образовательного пространства, межличностным взаимодействием формируют и воспитывают положительное отношение к учебному процессу, к

процессу становления профессиональных навыков, к работе в учебном коллективе. Работа в клинике или другом медицинском заведении предполагает и включает, как индивидуальную ответственность, так и умение работать в коллективе. Таким образом, при организации практического занятия, чтении лекции уделяется внимание воспитательной компоненте.

Лабораторный практикум является важной частью таких учебных дисциплин как химия и биохимия. Лабораторный практикум может выполнять не только учебные, развивающие задачи, но и воспитательные. Для этого он организуется таким образом, что выполняет следующие воспитательные задачи:

1) *формирование организаторских навыков*: каждому студенту предоставляется возможность организовать не только свою работу, но и побывать в роли руководителя, чтобы провести часть лабораторной работы, распределить функции в группе при выполнении исследования, при оформлении отчета о проведенной работе;

2) *отработка индивидуальной работы*: так как во время лабораторного практикума студенты работают не только в группах и парах, но и самостоятельно, выполняя определённую экспериментальную задачу, делают самостоятельный индивидуальный вывод;

3) *работа в команде*;

4) *научный стиль общения*: по окончанию экспериментальной работы студенты делают устный отчёт, представляя выводы, отрабатывая навык научного стиля общения друг с другом.

Студенческая олимпиада (СО) — это организованная форма краткосрочного во времени состязания студентов, требующая от участников высокого развития интеллектуальных способностей, демонстрации знаний, умений и навыков в предметных областях, устойчивых личностных и коммуникативных качеств его участников [2]. Олимпиадное движение является важной частью работы студенческого научного общества кафедры химии и биохимии (ранее кафедры естественнонаучных дисциплин). Студенты первого и второго курсов ежегодно принимают участие в Региональной предметной Олимпиаде высших учебных заведений (Технологический университет); Всероссийской олимпиаде по общей химии для студентов I и II курсов (РГПУ

им. А.И. Герцена); Олимпиаде по химии среди студентов университетов, академий и других высших учебных заведений медицинского, фармацевтического и ветеринарного профилей (СПбГМПУ). Участие в Олимпиадном движении вносит значимый вклад в воспитательный процесс, так как очень дисциплинирует студентов. Во-первых, они должны организовать свой рабочий учебный день таким образом, чтобы было время для подготовки к выступлению на Олимпиаде. Во-вторых, это движение формирует ответственное отношение к Вузу, к команде участников, так как участие предполагает достойное представление вуза. И в-третьих, во время подготовки осуществляется научное взаимодействие с преподавателями, что воспитывает навык сотрудничества. Кроме того, участие студентов в олимпиадах углубляют знания конкретной дисциплины, развиваются навыки практических знаний, формируют умение демонстрировать результаты своей работы, прививают навыки взаимодействия в команде, что необходимо во врачебной деятельности [3].

Трудно переоценить роль значимых дат высшего образования, таких как, день знаний и день науки, в формировании мировоззрения обучающегося. 1 сентября — День знаний, является большим праздником и для студентов, и для всего преподавательского состава. Отметим, что студенты, особенно первокурсники, впервые ощущают единение и становятся частью студенческого сообщества, знакомятся с старшекурсниками, преподавательским составом, почётными гостями. Все это важно для формирования духа Университета, духа сопричастности. 8 февраля — День Российской науки. В этот день студенты, особенно младших курсов, могут проявить себя как докладчики на студенческих научных секциях, послушать лекции специалистов.

Международное сотрудничество студентов вносит огромный вклад в формирование единого образа врача будущего. В прошлом учебном году, осенью 2024 года с сентября по ноябрь студенты из Казахстана (КГМУ) проходили стажировку в Центре Алмазова. Обучение велось совместно в группах с обучающимися лечебного факультета Института медицинского образования. Дружественный настрой со стороны студентов Центра Алмазова, и со стороны студентов из Казахстана способствовал успешному освоению дисциплины биохимия.

Соревновательная составляющая общения перекликалась с чувством взаимопомощи и взаимоответственности.

Таким образом, преподаватели кафедры химии и биохимии отмечают, что воспитательная компонента не снижает образовательный уровень, только способствует его повышению.

#### **Список литературы**

1. Немкина Е.А., Донскова О.А. Воспитательная работа как основной элемент педагогической деятельности в вузе // Вестник ВИЭПП. 2024. С. 25.
2. Репина Е.Г. Олимпиадное студенческое движение в вузах: особенности, принципы, накопленный опыт // EDCRUNCH Ural: новые образовательные технологии в вузе–2017. Екатеринбург. 2017. С. 437–442.
3. Ланге К.В., Хусаинова Д.Ф. Олимпиадное движение. Взгляд студентов Уральского государственного медицинского университета // Медицинское образование, наука, практика: Сборник статей X Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, 22–23 апреля 2025 г. Т. 1. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2025.

**УДК 372.854**

**Удалкин И.С., Иванова И.С.**

*Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова  
Санкт-Петербург  
Ivanovaairal@yandex.ru*

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИДАКТИЧЕСКОЙ ИГРЫ «ЯЩЕРИЦА-АК» ПО ТЕМЕ «АМИНОКИСЛОТЫ» КАК СРЕДСТВО АКТУАЛИЗАЦИИ ЗНАНИЙ ПО ХИМИИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА**

*В статье описывается методика проведения дидактической игры «Ящерица-АК», способствующая актуализации знаний студентов на практическом занятии по теме «Аминокислоты». Данная игра предназначена для студентов 1 курса, изучающих дисциплину «Химия». Игра ранжирована по уровням сложности.*

**Ключевые слова:** дидактическая игра, аминокислоты, студенты медицинского вуза

*Udalkin I.S., Ivanova I.S.*  
*North-Western State Medical University named after*  
*I.I. Mechnikov*  
*St. Petersburg*

**USING THE DIDACTIC GAME «LIZARD-AA»  
ON THE TOPIC «AMINO ACIDS» AS A MEANS  
OF UPDATING THE KNOWLEDGE OF CHEMISTRY  
OF MEDICAL STUDENTS**

*The article describes the methodology of the didactic game «Lizard-AA», which contributes to the updating of students' knowledge in a practical lesson on the topic «Amino Acids». This game is designed for 1<sup>st</sup> year students studying the discipline of Chemistry. The game is ranked by difficulty levels.*

**Keywords:** didactic game, amino acids, medical university students

Изучение органической химии является важной составляющей общего медицинского образования, а конкретная тема: «Аминокислоты, пептиды, белки» имеют особое значение, как в теоретическом, так и в практическом аспекте [4]. Дидактические игры могут представлять материал в более наглядной и увлекательной форме, актуализировать знания, что поможет студентам справиться с первыми трудностями.

На данный момент дидактические игры по химии выпускаются в электронном и печатном формате. В качестве примеров можно привести игры по неорганической химии:

- «Periodic: A Game of The Elements» (США), или вариант на русском языке издательства CrowdGames под названием «PERIODIC. ТАБЛИЦА МЕНДЕЛЕЕВА»;
- КВАРТET: «Химические элементы 1, 2» (Россия);
- Просто Робот и Союз Арбуз: «Сон Менделеева» (Россия);
- «Хит Тим» (Банда умников, Россия).

По органической химии нами выявлены следующие игры зарубежных издательств без российской локализации:

- «React! The Organic Chemistry» (США, Университет Калифорнии, г. Беркли);
- Molecular (Великобритания, Лондон).

К сожалению, настольных игр по органической химии российских издателей нами не обнаружены.

Все игры в основном рассчитаны на школьные знания, что создаёт необходимость в разработке дидактических игр для студентов.

По теме «Аминокислоты» мы предлагаем дидактическую игру «Ящерица-АК», ее можно провести как очно, так и в онлайн формате Moodle [3], как самостоятельная подготовка к практическому занятию.

Дидактическая игра «Ящерица-АК» — настольная игра, рассчитанная от 2 до 12 человек, состоящая из 50 карточек с вопросами. Вопросы задаются студентам по очереди, делятся по уровню сложности и имеют свой индивидуальный номер. Цель игры: как можно дольше продержаться в игре, отвечая на вопросы из карточек. Студент, не ответивший правильно на два вопроса, выбывает из игры.

Методика проведения игры:

1. Выбрать уровень игры.
2. Разделиться на группы (в группе не больше 12 человек), выбрать ведущего. Ведущий берёт нужный лист с ответами (Это помогает избежать ошибочных представлений [2]).
3. Карточки складываются в одну колоду. Игроки по очереди тянут верхнюю карту и зачитывают вопрос.
4. Далее тот, кто читал вопрос — отвечает на него. Ведущий во время игры проверяет ответы игроков по листу. Если ответ правильный, то ведущий подтверждает это, если ответ неправильный, то ведущий просит ответить других игроков. Карточку 1 балл получает тот, кто смог ответить правильно. Если никто не знает правильный ответ, то ведущий говорит сам правильный ответ и откладывает карточку.

5. Побеждает тот, кто набрал большее количество картбаллов.

Для наглядности карточки оформлены разным цветом. Зелёные карточки соответствуют начальному уровню сложности игры, жёлтые — продвинутому.

Блоки вопросов: Легкий уровень (определения, классификационные признаки, изомерия, физические свойства, биологическая роль); продвинутый (химические свойства, получение, свойства пептидов). Приведем примеры таких карточек (табл. 1).

**Таблица 1.** Примеры вопросов разных уровней сложности по теме «Аминокислоты»

Лёгкий уровень	Продвинутый уровень
Аминокислоты — это (дайте определение)	Сколько молекул KOH прореагирует с одной молекулой тирозина?
Протеиногенные аминокислоты — это (дайте определение)	Какая реакция среди в растворе трипептида ГЛИ-ГЛУ-АЛА?
Изоэлектрическое состояние — это (дайте определение)	Дополните Реакция трансаминирования $\alpha$ -аминокислот приводит к образованию ...и...
Лактам-лактимная таутомерия — это (дайте определение)	Дополните Основной путь синтеза заменимых $\alpha$ -аминокислот организма — реакция....

В помощь студентам рекомендуется следующая литература [1, 5]. Перед соответствующим практическим занятием «Аминокислоты. Пептиды. Белки» по дисциплине «Химия» преподаватель предупреждает студентов о данной игре.

Использование дидактических игр способствует актуализации знаний, росту познавательной активности студентов, а также способствует быстрому мониторингу на практическом занятии, снятию напряжения и повышению мотивации к дальнейшему изучению органической химии.

### **Список литературы**

1. Биоорганическая химия: учебное пособие / под ред. проф. В.А. Дадали, доц. Е.А. Соколовой. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 2025. 164 с.
2. Иванова И.С., Попов А.С., Чухно А.С. Определение pH растворов, или как избежать ошибок при изучении индикаторов // Химия в школе. 2022. № 2. С. 55–58.
3. Иванова И.С., Попов А.С. Организация и мониторинг самостоятельной работы студентов по химии с использованием электронных средств обучения // Информационные технологии в современном инженерном образовании: Материалы межвузовской научно-практической конференции, Петергоф, 15 апреля 2020 года. СПб.: Военный институт (ЖДВ и ВОСО), 2020. С. 97–101.
4. Иванова И.С., Степанова Н.П., Соколова Е.А. Эксперимент при изучении темы «Аминокислоты» // Химия в школе. 2019. № 10. С. 69–72.
5. Тестовые задания по биоорганической химии для студентов I курса. Методическое пособие для студентов медицинских вузов. СПб.: Изд-во СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2011. 96 с.

**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ**

**6-й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ**  
**«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ХИМИКО-**  
**БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И**  
**КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ»,**  
**ПОСВЯЩЕННОЙ 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ**  
**ПРОФЕССОРА В. В. СОКОЛОВСКОГО**

**Санкт-Петербург**  
**20–21 ноября 2025 года**

*Под редакцией Л. Б. Гайковой, Н. В. Бакулиной*

Технический редактор: В.А. Завадская

Подписано в печать 20.10.2025 г. Формат бумаги 60×84/16.

Уч.-изд. л. 18,52. Усл. печ. л. 26,5.

Тираж 18 экз. Заказ № 241.

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова  
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова  
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.