

Журнал основан в 1918 г.

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ
ТАВРИЧЕСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО
УНИВЕРСИТЕТА им. В. И. ВЕРНАДСКОГО

Научный журнал

Серия “Биология, химия”

Том 26 (65). № 4

Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского
Симферополь, 2013

Список научных специализированных изданий Украины:
Постановление Президиума ВАК Украины № 1-05/2 от 10 марта 2010 года**Редакционный совет журнала****«Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского»:**

1. Багров Н.В. – д.г.н., проф., академик НАН Украины, (главный редактор)
2. Шульгин В.Ф. – д.хим.н., проф. (зам. главного редактора)
3. Дзедолик И.В. – д.ф.-м.н., доц. (отв. секретарь)

Члены Совета (редакторы серий и разделов серий):

- | | |
|--|--|
| 1. Бержанский В.Н. – д.ф.-м.н., проф. | 7. Копачевский Н.Д. – д.ф.-м.н., проф. |
| 2. Богданович Г.Ю. – д.филол.н., проф. | 8. Непомнящий А.А. – д.и.н., проф. |
| 3. Вахрушев Б.А. – д.г.н., проф. | 9. Подсолонко В. А. – д.э.н., проф. |
| 4. Гришковец В.И. – д.х.н., проф. | 10. Рогань В.Г. – д.ю.н., проф. |
| 5. Казарин В.П. – д.филол.н., проф. | 11. Темурьянц Н.А. – д.б.н., проф. |
| 6. Климчук С.В. – д.э.н., доц. | 12. Шоркин А.Д. – д.филос.н., проф. |

Редакционная коллегия серии «Биология, химия»:**Раздел «Биология»:**

Гольдин П.Е. – к.б.н., доц.
 Ивашов А.В. – д.б.н., проф.
 Коношенко С.В. – д.б.н., проф.
 Коренюк И. И. – д.б.н., проф.
 Котов С.Ф. – к.б.н., доц.
 Лебедева Н.Н. – д.б.н., проф.
 Макачук Н.Е. – д.б.н., проф.
 Мартынюк В.С. – д.б.н., проф.
 Павленко В.Б. – д.б.н., проф.
 Темурьянц Н.А. – д.б.н., проф., (редактор
 серии, редактор раздела «Биология»),
 (timur328@gmail.com)
 Чуян Е.Н. – д.б.н., проф.

Раздел «Химия»:

Гришковец В.И. – д.х.н., проф., (редактор
 раздела «Химия»), (physchem@crimea.edu)
 Еременко И.Л. – академик РАН, с.н.с.
 Земляков А. Е. – д.х.н., проф.
 Новоторцев В.М. – академик РАН
 Першина Е.Д. – к.х.н., доц.
 Федоренко А. М. – д.х.н., проф.
 Чирва В. Я. – д.х.н., проф.
 Шульгин В.Ф. – д.х.н., проф.

**Печатается по решению Ученого Совета Таврического национального университета
им. В.И. Вернадского, протокол № 11 от 11.12.2013 г.**

Подписано в печать 17.12.2013 формат 70x100/16
 17,75 усл. п. л. 14,95 уч.-изд. л. Тираж 500. Заказ № 17/а.
 Отпечатано в информационно-издательском отделе ТНУ,
 пр. Вернадского 4, г. Симферополь, 95007

«Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського»

Науковий журнал. Том 26 (65), №4, Біологія, хімія.
 Сімферополь, Таврійський національний університет ім. В.І.Вернадського, 2013
 Журнал заснований у 1918 р.

Адреса редакції: пр. Вернадського, 4, м. Сімферополь, 95007
 Надруковано у інформаційно-видавничьому відділі Таврійського національного університету
 ім. В.І. Вернадського, пр. Вернадського, 4, м. Сімферополь, 95007
<http://sn-biolchem.crimea.edu/>

© Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, 2013 г.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского

Серия «Биология, химия». Том 26 (65). 2013. № 4. С. 3-8.

УДК 612.172-053.6

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ГОРОДСКИХ ПОДРОСТКОВ РАЗНОГО ПОЛА

Барабан Ю.А.¹, Перекотий Е.В.²

¹*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь, Украина*

²*Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: baraban_y@mail.ru*

Исследовали функциональное состояние сердечно-сосудистой системы 30-ти городских подростков разного пола (г.Симферополь) 13-14 лет методом реографии. Выявлено превышение на 17,3% нормальных значений минутного объема крови, остальные показатели соответствовали возрастной норме. Более выраженная способность к восстановлению гемодинамических показателей после нагрузки обнаружена у девочек.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, подростки, реограмма.

ВВЕДЕНИЕ

Для оценки центральной кардиогемодинамики одним из самых информативных и распространенных методов является реография [1, 2], широко используемая методика оценки параметров центральной гемодинамики. Метод позволяет достаточно точно определить величину сердечного выброса. Величины ударного объема сердца, получаемые при помощи реокардиографии, сопоставимы с таковыми при инвазивном его определении путем разведения по Фику (“золотой стандарт” определения величины ударного объема сердца) и превышает по точности эхокардиографию.

В структуре заболеваемости детского населения особое место занимает группа заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), как наиболее типичное следствие негативного влияния урбанизированной среды [3].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение функционального состояния ССС городских подростков разного пола, проживающих в крымском регионе посредством реографического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 крымских городских школьников 13-14 лет, 16 мальчиках и 14 девочках, проживающих в г. Симферополе. Для регистрации показателей центральной кардиогемодинамики использовали реоанализатор РА5-01. Систолическое (САД, мм.рт.ст.) и диастолическое артериальное давление (ДАД, мм.рт.ст.), измеряли методом Короткова до регистрации реограммы, с последующим расчетом среднего артериального давления (СДД, мм рт.ст.) Регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), ударный объем сердца (УО, мл), минутный объем крови (МОК, л/мин), сердечный индекс (СИ, л/мин/м), ударный индекс УИ (мл/м²); общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, дин с/см⁻⁵) в состоянии покоя, после пробы Руфье (30 приседаний за 45 секунд) и пятиминутного восстановительного периода. Межгрупповое сравнение данных производили по критерию Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При регистрации параметров, характеризующих состояние ССС, были получены следующие результаты. В целом по группе значения показателей, зарегистрированных в состоянии покоя, находились в пределах возрастной нормы за исключением МОК (рис.1), высокие значения которого очевидно были обусловлены пограничными (верхняя граница нормы) величинами ЧСС и УО.

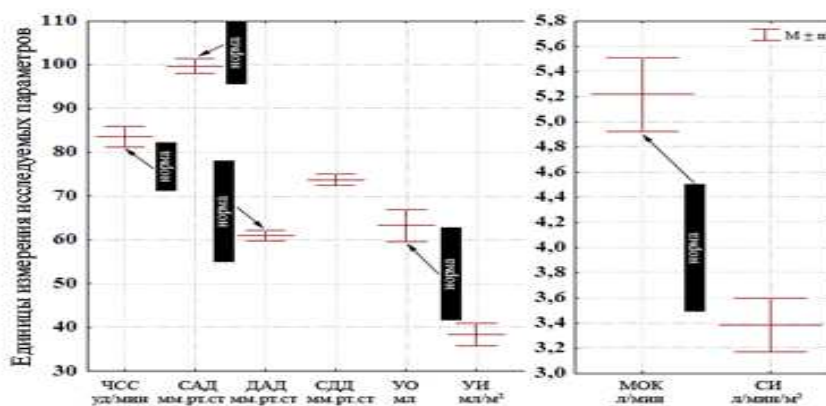


Рис.1. Параметры центральной кардиогемодинамики у школьников 13-14 лет (n=30) в покое.

Учитывая, что возраст 13-14 лет соответствует периоду полового созревания как у мальчиков, так и у девочек, был проведен анализ половых различий показателей кардиогемодинамики. При этом значения показателей в состоянии физиологического покоя соответствовали нормативным значениям и у мальчиков (табл.1), и у девочек (табл.2), за исключением УО и МОК, которые оказались выше

нормативных значений в обеих группах и выше, чем у их сверстников в других регионах (г. Волгоград, Россия) [4], а также ЧСС у девочек.

**Таблица 1.
Параметры центральной кардиогемодинамики у мальчиков 13-14 лет (n=16) в покое**

Показатели	M±m	Медиана (25-75 перцентиль)	Норма
ЧСС (уд/мин)	81,83±3,36	76,35 (69,90-102,00)	72-83
САД (мм рт.ст.)	100,63±2,49	100,00(90,00-110,00)	96-122
ДАД (мм рт. ст.)	62,18±1,98	60,00 (55,00-80,00)	55-78
СДД (мм рт. ст.)	75,30±1,91	73,55 (66,60-90,00)	
УО (мл)	65,90±4,88	64,45 (45,00-92,80)	42-63
МОК (л/мин)	5,31±0,37	4,73 (3,50-7,08)	3,5-4,5
ОПСС (дин/см ²)	1198,31±114,62	1112,000(747,00-1669,00)	
СИ (л/мин/ м ²)	3,39±0,25	3,490 (1,91-4,54)	3-5,66
УИ (мл/м ²)	39,33±3,23	39,80 (16,80-50,00)	

**Таблица 2.
Параметры центральной кардиогемодинамики у девочек 13-14 лет (n=14) в покое**

Показатели	M±m	Медиана (25-75 перцентиль)	Норма
ЧСС (уд/мин)	86,05±3,53	88,00 (76,30-93,80)	74-80
САД (мм рт.ст.)	98,46±2,49	100,00 (90,00-100,00)	100-126
ДАД (мм рт. ст.)	60,00±0,98	60,00 (60, 00-60,00)	57-78
СДД (мм рт. ст.)	72,08±1,33	70,10 (70,00-73,30)	
УО (мл)	62,06±5,72	64,10 (49,30-73,10)	42-52
МОК (л/мин)	5,26±0,47	5,09 (4,77-6,21)	3,5-4,5
ОПСС (дин/см ²)	1070,76±164,98	1007,00 (846,00-1132,00)	
СИ (л/мин/ м ²)	3,47±0,37	3,24 (2,65-4,03)	3-5,66
УИ (мл/м ²)	38,56±4,47	31,40 (28,40-48,30)	

Однако сравнительный анализ исследуемых параметров по критерию Манна-Уитни не выявил достоверных половых различий в значениях показателей кардиогемодинамики в состоянии покоя.

Анализ реакции на предъявление физической нагрузки в группе мальчиков и девочек показал, что для основного ряда параметров изменения носили однонаправленный характер вне зависимости от пола. Так, наблюдали увеличение ЧСС, САД, СДД, УО, МОК, СИ, УИ и снижение ОПСС после физической загрузки по сравнению с их значениями в состоянии покоя (рис.2.).

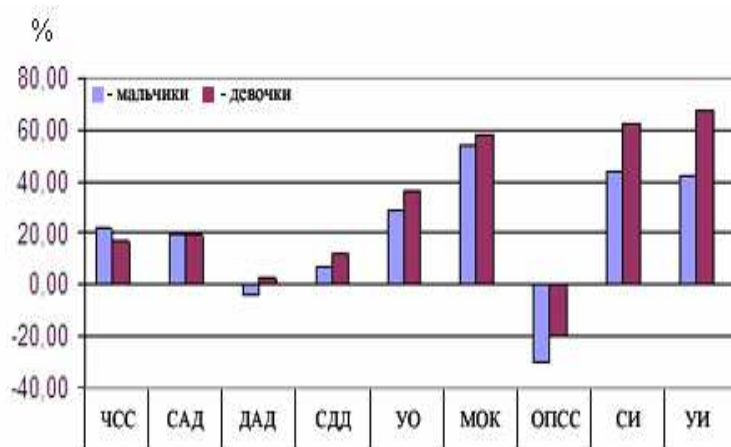


Рис. 2. Изменения (в %) показателей кардиогемодинамики при физической нагрузке относительно покоя у мальчиков (n=16) и девочек (n=14) 13-14 лет.

Для такого показателя как ДАД изменения носили противоположный характер, хотя и были весьма незначительными. Также у девочек в большей степени по сравнению с мальчиками увеличивались УО, МОК, СИ, УИ.

Изменения показателей в восстановительном периоде по отношению к их значениям при физической нагрузке у мальчиков и девочек также носили однонаправленный характер, а именно: для всех параметров, за исключением ОПСС, наблюдали снижение показателей в восстановительном периоде по сравнению с показателями во время физической загрузки (рис.3).

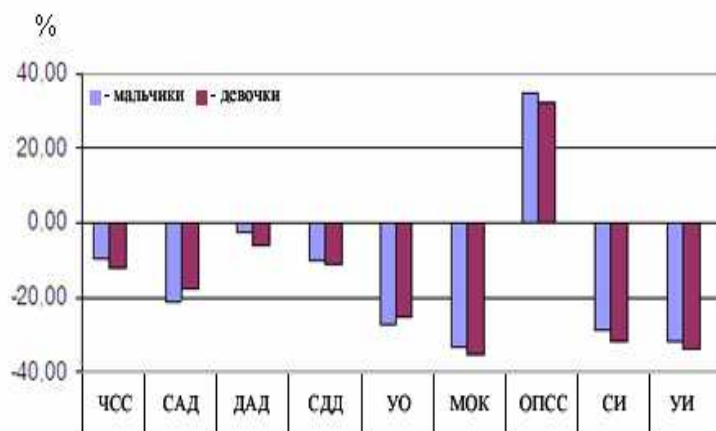


Рис. 3. Изменения (в %) показателей кардиогемодинамики у мальчиков (n=16) и девочек (n=14) в восстановительном периоде относительно состояния покоя.
Примечание.*- достоверность при $p < 0,05$.

У девочек 6 из 9 регистрируемых параметров снижались в большей степени, чем у мальчиков, что, по-видимому, можно расценивать как свидетельство более высокой способности к восстановлению после физической нагрузки у девочек, чем мальчиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы 13-14-летних крымских городских школьников (г. Симферополь) характеризовалось соответствием возрастной норме за исключением минутного объема крови, который превышал верхнюю границу нормы на 17,3% и составил 5,28 л/мин.
2. У мальчиков и девочек не установлено достоверных различий основных гемодинамических параметров в покое.
3. Отмечено отсутствие половых различий в реагировании сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку и характере изменений гемодинамических показателей в восстановительном периоде у мальчиков и девочек 12-13 лет.

Список литературы

1. Акулова А.Д. Реография. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы / Акулова А.Д. – М.: Медицина, 1986.
2. Смирнов И.В. Функциональная диагностика. ЭКГ, реография, спирография / И.В. Смирнов, А.М. Старшов – М., Эксмо, 2008.
3. Гичев Ю.П. Современные проблемы экологической медицины. / Гичев Ю.П. – Новосибирск: СО РАМН, 1996
4. Новикова Е.И. Возрастное развитие функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы подростков, Электронный научно-образовательный журнал ВГПУ «Грани познания», 3,13(2011) www.grani.net.

Барабан Ю.О. Функціональний стан серцево-судинної системи міських підлітків різної статі / Ю.О. Барабан, О.В. Перекопій // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 3-8.

Досліджували функціональний стан серцево-судинної системи 30-ти міських підлітків (м. Симферополь) різної статі 13-14 років методом реографії. Встановлено перевищення на 17,3% норми хвилинного об'єму крові, інші показники відповідали віковій нормі. Більш виражена здатність до відновлення гемодинамічних показників після навантаження встановлена у дівчат.

Ключові слова: серцево-судинна система, підлітки, реограма.

**FUNCTIONAL STATE OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM IN URBAN
ADOLESCENTS OF BOTH GENDERS**

Baraban Ju.A.¹, Perekotiy E.V.²

¹*Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky, Simferopol, Ukraine*

²*Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Ukraine*

E-mail: baraban_y@mail.ru

Examination of cardiovascular functional parameters was performed in thirty 13-14 year old urban adolescents of both genders (Simferopol). Rheography method was used to record cardiovascular parameters such as stroke volume, cardiac output, total peripheral resistance, mean blood pressure, etc at rest and after Ruffier test (30 squats in 45 seconds) and in the end of recovery period after 5 minute rest.

Values of all cardiovascular parameters recorded at rest showed no difference between boys (tabl.1) and girls (tabl.2) (Whitney-Mann test, $p>0.05$) and were within normal ranges, except the stroke volume and cardiac output, which values were 17,3% higher than normal in both groups. Changes of parameters were also similar after exercises in both groups. For example, we observed increase in heart rate, systolic blood pressure, mean dynamic pressure, stroke volume, cardiac output, systolic index, stroke index and decrease of total peripheral resistance after exercises compared to their values at rest. Gender differences revealed that girls showed higher rise of stroke volume, cardiac output, systolic index and stroke index compared to boys.

Changes of cardiovascular parameters during recovery period when compared to their values during exercises were similar in both groups as well. We recorded lower values for all of the parameters except total peripheral resistance (fig.2). In girls group six out of nine analyzed parameters decreased to a greater extend than in boys group.

Revealed reaction can justify that girls have better ability to recover cardiovascular parameters after exercises.

Keywords: cardiovascular system, adolescents, rheography.

References

1. Akulova A.D. Reographia. Instrumental methods of investigation of cardiovascular system (M.,Medicine, 1986)
2. Smirnov I.V., Starshov A.M., Phynctional diagnostic. ECG, reography, spiograph. (M.Eksmo, 2008).
3. Gichev U.P. Modern problems of ecological medicine(Novosibirsk. SO RAMN, 1996).
4. Novikova E.I.Vozrastnoe razvitie funktsionalnix vozmognoستي serdechno-sosudistoi systems podrostkov, elektronniy nauchno-obrazovatelniy gurnal VGPU "Grani poznania", 3,13(2011). www.grani.

Поступила в редакцию 22.11.2013 г.

УДК 591.471.37:597/599

К МЕТОДАМ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Брошко Е.О.

*Институт зоологии им. И. И. Шмальгаузена НАН Украины, Киев, Украина
E-mail: y.broshko@gmail.com*

Данный обзор посвящен методам исследований структурно-биомеханических свойств трубчатых костей конечностей наземных позвоночных. Существует связь формы и функции кости. Ее форма указывает на приспособления к механическим нагрузкам разного характера, определяющимся особенностями локомоции животного. Эти приспособления отображают параметры геометрии поперечного сечения диафиза: площадь и индекс компакты, моменты и радиусы инерции. Величины этих параметров указывают на устойчивость кости к определенным типам нагрузок. Для сравнения показателей разных видов используются методы аллометрии. На аллометрические зависимости влияет ряд факторов: масса тела, характер локомоции, двигательная активность, уровень метаболизма. В литературных данных отмечается неоднородность анализа структурно-биомеханических свойств костей, а также состава исследуемых видов.

Ключевые слова: позвоночные, трубчатые кости, форма, функция, структурно-биомеханические признаки, форма диафиза, геометрия сечения, аллометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема изучения закономерностей изменчивости формы и структурно-биомеханических свойств трубчатых костей конечностей на межвидовом уровне существует уже давно. При этом, данная изменчивость рассматривается как приспособительный механизм, связанный с особенностями локомоции, характерными для вида, и зависимыми также от его экологии, то есть в плане неразрывной взаимосвязи формы кости и ее функции (функциональных возможностей). Существует ряд методов, которые позволяют оценить эту связь путем выражения структурно-биомеханических признаков и их взаимозависимостей в количественных параметрах. В подобных исследованиях возникает ряд методических и аналитических вопросов. Что является первичным: форма или функция, и какой основной критерий их взаимозависимости? Какие признаки позволяют это установить? Какой признак или группа признаков является основным и обуславливает другие? Как оценивать изменчивость признаков среди разных видов? Как изменяется изменчивость на уровне класса и между классами? Этим вопросам и посвящен данный обзор.

1. СВЯЗЬ ФОРМЫ И ФУНКЦИИ

В морфологии трубчатых костей конечностей наземных позвоночных хорошо прослеживаются общие закономерности, исходя из которых форма и функция органа тесно связаны. Особенности функционирования органа задают предпосылки к появлению и закреплению определенных морфологических превращений. С другой стороны, видоизменения функции органа возможны лишь в пределах функциональных потенций, обусловленных определенной морфологией органа. По словам Ф. Я. Дзержинского и Л. П. Корзуна, «функциональные свойства аппаратов опорно-двигательной системы так же консервативны, как и их анатомия... и потому лежат в основе более стабильных связей, слагающих морфоэкологическую специфику...» [цит. по: 1]. Данные авторы полагают, что форма является первичной по отношению к функции, как образующая ее материальный субстрат [1]. Упомянутая морфоэкологическая специфика проявляется, на наш взгляд, именно во влиянии постоянных экологических факторов, определяющих морфо-функциональные специализации в пределах допустимых среди довольно жестких рамок, налагаемых строением и функциональными возможностями скелета конечностей.

Кость рассматривается как целостная механическая конструкция, способная выдерживать механические нагрузки, вызванные рядом факторов. Механическая нагрузка на кость в том или ином положении является результатом совокупного действия массы тела, силы сопротивления субстрата, тяговых усилий мышц и сухожилий, взаимодействия с другими элементами скелета [2-5]. В то же время, в силу особенностей локомоции, ориентации конечностей относительно плоскостей тела (сегментальная и парасагиттальная), экологии животного, кости подвергаются режимам нагрузок разного характера (например, преобладание нагрузок на кручение или на изгиб, разное соотношение силы и интенсивности их действия) [6-9]. Устойчивость кости к этим нагрузкам отображается в ее форме, то есть частных видоизменениях ее отдельных структур и распределении компактной и губчатой костных тканей в конкретном скелетном элементе и у конкретного вида.

Таким образом, уровень и характер нагрузок на локомоторный аппарат является одним из ведущих факторов морфо-функциональных перестроек скелета конечностей [2; 4-6; 10]. Следовательно, по форме кости можно предвидеть преобладание воздействий на нее при нормальных условиях механических нагрузок определенного типа и, соответственно, ее устойчивость к ним [5].

Существует взаимозависимость показателей структурно-биомеханических характеристик с прочностью и жесткостью кости. Так, наблюдается высокая степень корреляции параметров геометрии поперечного сечения диафиза с максимальными разрушающими нагрузками на кость.

2. ГЕОМЕТРИЯ СЕЧЕНИЯ ДИАФИЗА

Показательным в отношении иллюстрации адаптаций костей к определенному режиму нагрузок является распределение компактного костного вещества в стенках вдоль и поперек диафиза. Для полученного изображения внешнего и внутреннего

(медуллярного) контуров конфигурации разной степени сложности (в зависимости от конкретного случая) с помощью специальных методик расчетов определяются параметры геометрии сечения диафиза [10]. В сочетании с физическими свойствами костной ткани как материалу, геометрия сочетания определяет механические свойства кости в ее конкретном участке и в целом [11].

Основными геометрическими параметрами являются: площадь сечения (площадь компакты, S_k) и индекс компакты (i_k , отношение площади компакты к общей площади сечения и площади медуллярной полости в плоскости сечения – показатель устойчивости кости к нагрузкам на сжатие и растяжение), главные (экстремальные) моменты инерции (I_{max} , I_{min} , нагрузки на изгиб), полярный момент инерции (J , нагрузки на кручение), радиусы инерции (i_{max} , i_{min} , производные от площади сечения и моментов инерции) (Рис. 1). Также определяется положение осей главных моментов инерции относительно главных плоскостей (сагиттальной и фронтальной). Взаимные соотношения данных показателей четко коррелируют с формой сечения, и по ним можно определять характер относительных механических нагрузок на кость. Так, чем более отличия величин максимального и минимального моментов инерции, тем более преобладают нагрузки на изгиб относительно одной определенной плоскости (плоскости максимального момента инерции). Соответственно, сечение диафиза приобретает форму, близкую к эллипсу, длинная ось которого совпадает с плоскостью максимальных нагрузок на изгиб. Небольшое соотношение между максимальным и минимальным моментами инерции, наоборот, свидетельствует о более равномерном распределении нагрузок на изгиб по периметру кости. Кости с такими параметрами часто имеют округлую форму сечения диафиза, которая является также приспособлением к нагрузкам на кручение. Анализ совокупности подобных параметров учитывается в работах многих исследователей [10; 12-22].

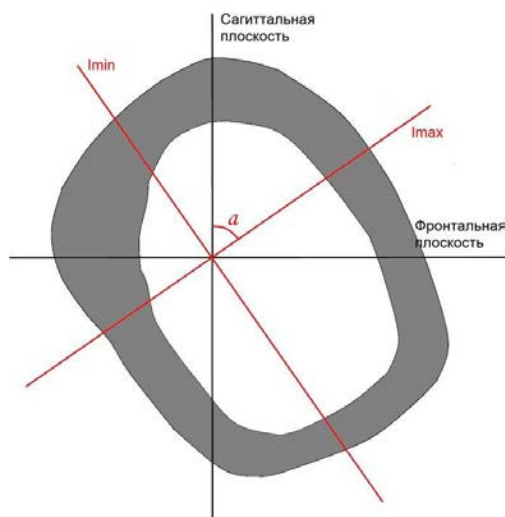


Рис. 1. Расположение осей главных моментов инерции на сечении диафиза.

На основании анализа геометрии сечения диафиза в совокупности с линейными измерениями кости проводятся исследования по таким направлениям [5; 7; 10-12; 14-16; 20-32]:

- анализ связи формы конечностей с характером локомоции и ориентацией конечностей;
- установление тенденций изменчивости формы костей конечностей в эволюционном процессе путем сравнения современных и ископаемых видов с разными типами локомоции и из разных систематических групп;
- сравнение структурно-биомеханических свойств костей конечностей животных, принадлежащих к видам одного или разных отрядов из разных экологических групп;
- оценка индивидуальной изменчивости формы костей, связанная с характером механических влияний в связи со специализацией конечностей;
- анализ последствий продолжительных механических нагрузок, отображающихся на форме кости (при эксперименте).

Все или большинство этих аспектов учитываются, как правило, одновременно в одном исследовании.

На данное время известно огромное количество литературных источников, посвященных исследованиям структурно-биомеханических свойств костей конечностей. Но прослеживается некая разрозненность в отношении учитывания в работах тех или иных признаков. Наряду с линейными размерами не так часто учитываются параметры геометрии сечения диафиза. В данном случае мы усматриваем необходимость создания целостной системы анализа всей совокупности признаков, упомянутых выше, которая бы позволяла наиболее полно оценивать степень морфо-функциональных адаптаций кости в конкретных случаях и устанавливать уровень связей разных признаков между собой.

3. АЛЛОМЕТРИЯ

Рассмотрение отдельных случаев совокупности признаков для каждого вида указывает на приспособления его костей к определенной локомоторной деятельности. Для сравнения структурно-биомеханических параметров разных видов используются математические методы (в частности, функция нелинейной регрессии), показывающие аллометрические зависимости отдельных показателей относительно некоторых общих параметров, в частности, массы тела. По одному из определений, морфологическая аллометрия означает изменения пропорций организма либо его отдельных частей, связанные с изменениями их общих размеров в онто- и филогенезе [33]. Исследования аллометрических зависимостей служат для установления связей количественных признаков с размерами тела, и является основой для сравнений, по которым можно выявить отклонения от общей модели. По мнению К. Шмидт-Ниельсена, это довольно ценный инструмент, позволяющий выявить принципы и связи, которые в противоположном случае остались бы скрытыми [34].

Связь показателей характеристик с независимой переменной (массой тела) выражается уравнением

$$y=ax^b,$$

где x – независимая переменная, y – показатель отдельного признака, a – константа начального роста (интеграционная константа), b – константа равновесия (аллометрическая константа) [10; 33-35].

На полученных графиках нелинейной регрессии по взаимному расположению точек, соответствующих показателям отдельных видов, можно видеть общие тенденции направлений приспособлений в пределах таксонов разного порядка, а также определить особенности, присущие специализированным по характеру локомоции и экологии формам [10; 33; 34].

Исследованиям аллометрических зависимостей таких характеристик костей конечностей как длина, диаметры диафиза, площадь сечения, моменты инерции и другие, посвящено большое количество работ разных лет [10; 23; 25-32; 35-51]. В некоторых исследованиях изменчивости характеристик отдельной кости в роли независимой переменной выступает размерная величина собственно исследуемой кости – ее масса или длина [32; 40; 42-44; 48; 50; 52].

Разные параметры имеют разную пропорциональность роста относительно массы тела. Масса тела является величиной, связанной с объемом тела, который будет возрастать в третьей степени к линейному измерению (например, длине). Таким образом, возрастание массы будет иметь показатель, близкий к этому, с поправкой на плотность вещества. Но, поскольку биомасса имеет плотность близкую 1, то ей можно пренебречь. Еще Г. Галилей указывал, что масса возрастает как куб линейных размеров [53]. Аллометрическая константа площади сечения кости в таком случае будет возрастать во второй степени к линейному измерению [33; 34; 54; 55]. Итак, если для массы кости принять аллометрическую константу 1, то для ее линейных измерений она будет составлять 0,33, а для площадей 0,67. Моменты инерции измеряются в мм⁴, поэтому их аллометрическая константа теоретически составляет 1,33 [31; 55].

Корреляция параметров костей с массой тела описывается по двум альтернативным моделям [10]. Модель упругого подобия показывает аллометрическую константу длины кости к массе тела 0,25, ее диаметров – 0,38, а площади поперечного сечения – 0,75. Эта модель была проиллюстрирована исследованием такой однородной и высокоспециализированной группы млекопитающих как копытные [23; 32; 48]. Другая модель – геометрического подобия (синоним – изометрическая) [49; 56] – используется для сравнения широкого ряда видов из разных отрядов и разных весовых категорий, свидетельствует об изменениях линейных размеров кости относительно массы тела с аллометрической константой 0,33 (0,31-0,36) [10; 25; 38; 41].

Модель геометрического подобия используется для описания зависимостей линейных параметров, а для описания зависимостей механических характеристик (характеристик геометрии сечений) более приемлемой является модель упругого подобия [49]. Последняя и получила свое название из-за того, что, по мнению Т. МакМахона, все размерные и механические характеристики кости связаны с механическими свойствами костной ткани, в частности, ее упругостью [32; 48-50].

Но во многих случаях трудно определить изменчивость характеристик только лишь по модели геометрического либо упругого подобия [36].

Линейные размеры костей тазовой конечности летающих птиц имеют несколько более высокие, в сравнении с млекопитающими, показатели аллометрических констант: длина кости – 0,35 [57], диаметры – 0,39-0,41 [25]. У представителей отдельных отрядов со специфическими приспособлениями к наземной локомоции эти константы могут довольно существенно отличаться: аистообразные имеют относительно более длинные голень и цевку, чем рассчитано уравнением, а гусеобразные, соответственно, имеют относительно более короткие указанные элементы [57].

Сравнивая аллометрические константы млекопитающих и птиц, можно прийти к выводу, что у птиц, как бипедальных животных, скелетные элементы тазовой конечности приобретают относительно несколько большие размеры, поскольку они одни обеспечивают опору при наземной локомоции. В то же время, скелет птиц значительно облегчен, что является приспособлением к полету. Из этого вытекает, что элементы их скелета конечностей, при сохранении относительно небольшой массы, а также высоком аллометрическом возрастании линейных размеров, должны иметь и довольно высокие моменты инерции для обеспечения высокой конструкционной прочности. То есть кости птиц имеют большой запас прочности, чем кости других наземных позвоночных, хотя и являются более тонкостенными.

По данным Э. Бивенера [24], у мелких млекопитающих и птиц геометрические характеристики сечения костей конечностей имеют такие аллометрические константы: площадь сечения – 0,72, главные моменты инерции – 1,43. В этом случае заметно, что весовая категория животного также является определяющей для аллометрических зависимостей его признаков. Тут следует отметить, что у мелких животных уровень метаболизма и двигательной активности относительно более высокие и, соответственно, скелет конечностей испытывает более интенсивные нагрузки, и поэтому нуждается в большем запасе прочности.

Как видим, среди разных таксонов одного либо разных рангов аллометрические константы могут более или менее существенно отличаться в связи с разными морфо-функциональными и локомоторными особенностями их представителей [40].

Следует добавить, что при наличии исследований довольно широких выборок млекопитающих и птиц, в литературных источниках, к сожалению, не встречается упоминаний о подобных сравнительных исследованиях среди пресмыкающихся и земноводных, и, тем более, сравнения их с млекопитающими, как животных с разной ориентацией конечностей (сегментальной и парасагиттальной). Это представляет собой неподдельный интерес, поскольку разные типы ориентации конечностей задают изначально разные режимы нагрузок на кости, и визуально сходные локомоторные адаптации пресмыкающихся и млекопитающих могут нуждаться в разных решениях с точки зрения морфологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Существует необходимость создания единой модели оценки совокупности структурно-биомеханических параметров костей конечностей, которая бы

позволяла получать целостную картину морфо-функциональных адаптаций скелетных структур в соответствии к характеру локомоции и сравнивать их между собой для разных видов и систематических групп. Это необходимо в свете некоторой разобщенности наличествующих литературных данных, где, как правило, учитывается анализ лишь отдельных структурно-биомеханических параметров и рассматривается один либо несколько видов или какая-то одна систематическая группа. Так, на наш взгляд, первичными признаками являются масса тела и масса кости, которые влияют на две группы признаков. Первая – линейные параметры (длина и диаметры кости), определяющиеся в такой же степени и двигательной активностью скелетных элементов. Вторая группа – характеристики геометрии сечения, среди которых центральной видится площадь компакты, которая влияет на моменты и радиусы инерции. Моменты инерции, кроме этого, не менее связаны и с формой диафиза, поскольку являются непосредственным выражением механической устойчивости кости.

2. Морфо-функциональные видоизменения костей конечностей связаны с видоизменениями в процессе эволюции типа конечностей и их ориентацией относительно тела, а также эволюцией локомоции (образование новых, более прогрессивных или специализированных типов локомоции). В частности, важным является сравнительный анализ образования и развития новых форм локомоции у групп животных с разной ориентацией конечностей (сегментальная у пресмыкающихся, парасагиттальная у млекопитающих, промежуточная у некоторых пресмыкающихся и млекопитающих, а также бипедализм у птиц) и их влияния на структурно-биомеханические свойства костей.
3. По нашему мнению, у животных с эволюционно более примитивным положением конечностей (земноводных и пресмыкающихся, примитивных млекопитающих), а также у птиц, могут наблюдаться более высокие аллометрические константы структурно-биомеханических параметров. В частности, сегментальное положение конечностей предусматривает несколько другой режим нагрузок, по сравнению с парасагиттальным, и поэтому выпрямление конечностей с более высоким положением тела над поверхностью земли и с одновременным ускорением локомоции при сохранении сегментальной ориентации требует больших затрат энергии и материала.
4. Уменьшение аллометрических констант массы костей и одновременное увеличение их для параметров геометрии сечения диафиза происходит у высокоспециализированных животных, которым необходимо укрепление скелетных элементов наряду с их облегчением: птицы, древесные, быстро бегающие млекопитающие. Особенно это касается птиц с их тонкостенными костями. То есть, отвечая на традиционный вопрос, можно предположить, что кости птиц прочнее, чем у млекопитающих.

Список литературы

1. Держинский Ф. Я. Современные подходы к интерпретации данных морфологии как путь для получения новых сведений по экологии и эволюции позвоночных (на примере птиц) /

- Ф.Я. Держинский, Л. П. Корзун // Эволюционная морфология от К. Гегенбаура до современности. / Под ред. У. Хоссфельд, Л. Олссон, О. Брайдбах, Г. С. Левит. – СПб: Fineday press, 2004. – С. 269–294.
2. Куммер Б. Развитие и вариации формы длинных костей в зависимости от механического воздействия / Б. Куммер // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1965. – № 7. – С. 21-29.
 3. Kummer B. Biomechanics of the mammalian skeleton. Problems of static stress / B. Kummer // Fortschritte der Zoologie. – 1977. – Vol. 24, No. 2-3. – S. 57-73.
 4. Preuschoft H. Functional anatomy of the upper extremity / H. Preuschoft // The Chimpanzee. – 1973. – Vol. 6. – P. 34-120.
 5. Radasch R. M. Biomechanics of bone and fractures / R. M. Radasch // Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. – 1999. – Vol. 29, No. 5. – P. 1045-1082.
 6. Kummer B. Biomechanische Konsequenzen der tetrapoden Lokomotion / B. Kummer // Zool. Jahrb. Abt. 2. – 1978. – Vol. 99, No. 2. – S. 117-128.
 7. Nauwelaerts S. Morphological correlates of aquatic and terrestrial locomotion in a semi-aquatic frog, *Rana esculenta*: no evidence for a design conflict / S. Nauwelaerts, J. Ramsay, P. Aerts // J. Anat. – 2007. – Vol. 210. – P. 304-317.
 8. Ruff C. Who's afraid of the Big Bad Wolff?: "Wolff's Law" and bone functional adaptation / C. Ruff, B. Holt, E. Trinkaus // American Journal of Physical Anthropology. – 2006. – Vol. 129. – P. 484-498.
 9. Ryan T. M. The three-dimensional structure of trabecular bone in the femoral head of strepsirrhine primates / T. M. Ryan, R. A. Ketcham // Journal of Human Evolution. – 2002. – Vol. 43. – P. 1-26.
 10. Мельник К. П. Локомоторный аппарат млекопитающих. Вопросы морфологии и биомеханики скелета / К. П. Мельник, В. И. Клыков. – К.: Наукова думка, 1991. – 208 с.
 11. Ferretti J. L. Analysis of biomechanical effects on bone and on the muscle-bone interactions in small animal models / J. L. Ferretti, G. R. Cointry, R. F. Capozza, R. Capiglionni, M. A. Chiappe // Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. – 2001. – Vol. 1, No.3. – P. 263-274.
 12. Богданович И. А. Особенности формы поперечных сечений длинных костей конечности у птиц / И. А. Богданович, В. И. Клыков // Vestnik zoologii. – 2011. – Т. 45. – №3. – С. 283-288.
 13. Мельник К. П. Сравнительная оценка жесткости трубчатых костей млекопитающих / К. П. Мельник, В. А. Клыкова // Биомеханика. – Рига, 1975. – С. 73-75.
 14. Burr D. B. Femoral mechanics in the lesser bushbaby (*Galago senegalensis*): structural adaptations to leaping in primates / D. B. Burr, G. Piotrowski, R. B. Martin, P. N. Cook // The Anat. Rec. – 1982. – Vol. 202. – P. 419-429.
 15. Burr D. B. Structural adaptations of the femur and humerus to arboreal and terrestrial environments in three species of macaque / D. B. Burr, C. B. Ruff, C. Johnson // American Journal of Physical Anthropology. – 1989. – Vol. 79. – P. 357-367.
 16. Lieberman D. E. Predicting Long Bone Loading From Cross-Sectional Geometry / D. E. Lieberman, J. D. Polk, B. Demes // American Journal of Physical Anthropology. – 2004. – Vol. 123. – P. 156-171.
 17. Meers M. B. Cross-sectional geometric properties of the crocodylian humerus: an exception to Wolff's Law? / M. B. Meers // J. Zool., Lond. – 2002. – Vol. 258. – P. 405-418.
 18. Meulen M. C. H. van der. Mechanobiologic Influences in Long Bone Cross-Sectional Growth / M. C. H. van der Meulen, G. S. Beaupre, D. R. Carter // Bone. – 1993. – Vol. 14. – P. 635-642.
 19. Polk J. D. A comparison of primate, carnivoran and rodent limb bone cross-sectional properties: are primates really unique? / J. D. Polk, B. Demes, W. L. Jungers, A. R. Biknevicius, R. E. Heinrich, J. A. Runestad // Journal of Human Evolution. – 2000. – Vol. 39. – P. 297-325.
 20. Ruff C. B. Long Bone Articular and Diaphyseal Structure in Old World Monkeys and Apes. I: Locomotor Effects / C. B. Ruff // American Journal of Physical Anthropology. – 2002. – Vol. 119. – P. 305-342.
 21. Ruff C. B. Cross-sectional geometry of Pecos Pueblo femora and tibiae – a biomechanical investigation: I. Method and general patterns of variation / C. B. Ruff, W. C. Hayes // American Journal of Physical Anthropology. – 1983. – Vol. 60. – P. 359-381.
 22. Simons E. L. R. Cross sectional geometry of the forelimb skeleton and flight mode in Pelecaniform birds / E. L. R. Simons, T. L. Hieronymus, P. M. O'Connor // Journal of Morphology. – 2011. – Vol. 272. – P. 958-971.
 23. Alexander R. McN. Allometry of the limbs of antelopes (*Bovidae*) / R. McN. Alexander // J. Zool., Lond. – 1977. – Vol. 183. – P. 125-146.
 24. Biewener A. A. Bone strength in small mammals and bipedal birds: do safety factors change with body size? / A. A. Biewener // J. Exp. Biol. - 1982. – Vol. 98. – P. 289-301.

25. Cubo J. The variation of the cross-sectional shape in the long bones of birds and mammals / J. Cubo, A. Casinos // *Annales des Sciences Naturelles*. – 1998. – Vol. 36, No. 1. – P. 51-62.
26. Demes B. Functional differentiation of long bones in lorises / B. Demes, W. L. Jungers // *Folia primatol.* – 1989. – Vol. 52. – P. 52-58.
27. Demes B. Long bone cross-sectional dimensions, locomotor adaptations and body size in prosimian primates / B. Demes, W. L. Jungers // *Journal of Human Evolution*. – 1993. – Vol. 25. – P. 57-74.
28. Demes B. Body size, locomotion, and long bone cross-sectional geometry in Indriid Primates / B. Demes, W. L. Jungers, K. Selpien // *American Journal of Physical Anthropology*. – 1991. – Vol. 86. – P. 537-547.
29. Kirkpatrick S. J. Scale effects on the stresses and safety factors in the wing bones of birds and bats / S. J. Kirkpatrick // *J. Exp. Biol.* – 1994. – Vol. 190. – P. 195-215.
30. Maloij G. M. O. Allometry of the legs of running birds / G. M. O. Maloij, R. McN. Alexander, R. Njau, A. S. Jayes // *J. Zool., Lond.* – 1979. – Vol. 187. – P. 161-167.
31. Meulen M. C. H. van der. Developmental mechanics determine long bone allometry / M. C. H. van der Meulen, D. R. Carter // *J. theor. Biol.* – 1995. – Vol. 172. – P. 323-327.
32. Scott K. M. Allometric trends and locomotor adaptations in the bovidae / K. M. Scott // *Bull. Am. Mus. Nat. Hist.* – 1985. – Vol. 179. – P. 197-288.
33. Gould S. J. Allometry and size in ontogeny and phylogeny / S. J. Gould // *Biol. Rev. Cambridge Phill. Soc.* – 1966. – Vol. 41, No. 4. – P. 587-640.
34. Шмидт-Нильсен К. Размеры животных: почему они так важны?: Пер. с англ. / К. Шмидт-Нильсен. – М.: Мир, 1987. – 259 с.
35. Клебанова Е. А. Морфофункциональные особенности органов опоры и движения зайцеобразных / Е. А. Клебанова, Р. С. Полякова, А. С. Соколов // *Тр. Зоол. ин-та*. – 1971. – Т.48. – С. 121-151.
36. Клыков В. И. Скелет конечностей некоторых хищных млекопитающих (морфология, пропорции, аллометрия) / В. И. Клыков, К. С. Мусабеков // *Материалы по функциональной морфологии скелета конечностей представителей хищных и копытных млекопитающих*. – К.: Институт зоологии АН Украины, 1993. – С. 3-26.
37. Клыков В. И. Некоторые морфо-биомеханические аспекты адаптации скелета конечностей копытных (*Ungulata*) / В. И. Клыков, К. П. Мельник, В. А. Клыкова // *Материалы по функциональной морфологии скелета конечностей представителей хищных и копытных млекопитающих*. – К.: Институт зоологии АН Украины, 1993. – С. 26-50.
38. Alexander R. McN. Allometry of the limb bones of mammals from shrews (*Sorex*) to elephant (*Loxodonta*) / R. McN. Alexander, A.S. Jayes, G. M. O. Maloij, E. M. Wathuta // *J. Zool., Lond.* – 1979. – Vol. 189. – P. 305-314.
39. Anderson J. F. Long-bone circumference and weight in mammals, birds and dinosaurs / J. F. Anderson, A. Hal-Martin, D. A. Russell // *J. Zool., Lond.* – 1985. – Vol. 207. – P. 53-61.
40. Bertram J. E. A. Differential of the long bones in the terrestrial carnivora and other mammals / J. E. A. Bertram, A. A. Biewener // *Journal of Morphology*. – 1990. – Vol. 204. – P. 157-169.
41. Biewener A. A. Allometry of quadrupedal locomotion: the scaling of duty factor, bone curvature and limb orientation to body size / A. A. Biewener // *J. Exp. Biol.* – 1983. – Vol. 105. – P. 147-171.
42. Bou J. Allometry of the limb long bones of Insectivores and Rodents / J. Bou, A. Casinos, J. Ocana // *Journal of Morphology*. – 1987. – Vol. 192. – P. 113-123.
43. Casinos A. Allometry and adaptation in the long bones of a digging group of rodents (*Ctenomyiinae*) / A. Casinos, F. L. S., C. Quintana, C. Viladiu // *Zoological Journal of the Linnean Society* – 1993. – Vol. 107. – P. 107-115.
44. Christiansen P. Scaling of mammalian long bones: small and large mammals compared / P. Christiansen // *J. Zool., Lond.* – 1999. – Vol. 247. – P. 333-348.
45. Godfrey L. Scaling of limb joint surface areas in anthropoid primates and other mammals / L. Godfrey, M. Sutherland, D. Boy, N. Comberg // *J. Zool., Lond.* – 1991. – Vol. 223. – P. 603-625.
46. Kokshenev V. B. Long-bone allometry of terrestrial mammals and the geometric-shape and elastic-force constraints of bone evolution / V. B. Kokshenev, J. K. Silva, G. J. Garcia // *J. Exp. Biol.* – 2003. – Vol. 224, No. 4. – P. 551-556.
47. McMahon T. A. Size and shape in biology / T. A. McMahon // *Science*. – 1973. – Vol. 179. – P. 1201-1204.
48. McMahon T. A. Allometry and biomechanics: limb bones and adult ungulates / T. A. McMahon // *Amer. Natur.* – 1975. – Vol. 9. – P. 547-563.

49. McMahon T. A. Using body size to understand the structural design of animals: quadrupedal locomotion / T. A. McMahon // *J. Appl. Physiol.* – 1975a. – Vol. 39. – P. 619-627.
50. Prange H. D. Scaling of skeletal mass to body mass in birds and mammals / H. D. Prange, J. F. Anderson, H. Rahn // *The Amer. Natur.* – 1979. – Vol. 113, No. 1. – P. 103-122.
51. Stahl W.R. Systematic allometry in five species of adult primates / W.R. Stahl, J. Y. Gummerson // *Growth.* – 1967. – Vol. 31. – P. 21-34.
52. Ruff C. B. Allometry between length and cross-sectional dimensions of the femur and tibia in *Homo sapiens sapiens* / C. B. Ruff // *American Journal of Physical Anthropology.* – 1984. – Vol. 65. – P. 347-358.
53. Galilei G. Dialogues concerning two new sciences: translated by H. Crew and A. de Salvio. – 1637. – New York: Macmillan, 1914. – 300 p.
54. Goldstein B. Allometric analysis of relative humerus width and olecranon length in some unspecialized burrowing mammals / B. Goldstein // *J. Mammal.* – 1972. – Vol. 53, No. 1. – P. 148-156.
55. Selker F. Scaling of long bone fracture strength with animal mass / F. Selker, D. R. Carter // *Journal of Biomechanics.* – 1989. – Vol. 22, No. 11/12 – P. 1175-1183.
56. Jungers W. L. Shape, relative size, and size-adjustments in morphometrics / W. L. Jungers, A. B. Falsetti, C. E. Wall // *Yearbook of Physical Anthropology.* – 1995. – Vol. 38. – P. 137-161.
57. Alexander R. McN. Allometry of the leg bones of moas (*Dinornithes*) and other birds / R. McN. Alexander // *J. Zool., Lond.* – 1983. – Vol. 200. – P. 215-231.

Брошко Є.О. До методів біомеханічних досліджень трубчастих кісток кінцівок / Є.О. Брошко // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 9-21.

Даний огляд присвячено методам досліджень структурно-біомеханічних властивостей трубчастих кісток кінцівок наземних хребетних. Існує зв'язок форми і функції кістки. Її форма вказує на пристосування до механічних навантажень різного характеру, що визначаються особливостями локомоції тварини. Ці пристосування відображають параметри геометрії поперечного перерізу діафізу: площа та індекс компакти, моменти і радіуси інерції. Величини цих параметрів вказують на стійкість кістки до певних типів навантажень. Для порівняння показників різних видів використовуються методи алометрії. На алометричні залежності впливає ряд чинників: маса тіла, характер локомоції, рухова активність, рівень метаболізму. У літературних даних відмічається неоднорідність аналізу структурно-біомеханічних властивостей кісток, а також складу досліджуваних видів.

Ключові слова: хребетні, трубчасті кістки, форма, функція, структурно-біомеханічні ознаки, форма діафізу, геометрія перерізу, алометрія.

TO THE METHODS OF BIOMECHANICAL INVESTIGATIONS OF LIMBS TUBULAR BONES

Broshko Y.O.

***I.I. Schmalhausen Institute of zoology of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
E-mail: y.broshko@gmail.com***

This review was focused on research methods of structural and biomechanical properties of the terrestrial vertebrates' limb bones. There is a relationship between shape and function of bone. Shape of bone is quite conservative and is the primary with respect to the function. There are a large number of methods that allow us to estimate the relationships between form and function by expression of structural and biomechanical characteristics and their interdependencies in quantitative terms.

Bone shape indicates the adaptation to mechanical loads of different character. These loads are defined by the type of locomotion, the position of the limbs (segmental, parasagittal, intermediate), and ecology of animals. Adaptations of bone are represented by the parameters of the shaft's cross-sectional geometry: cross-sectional area and index, moments and radii of inertia. The values of these parameters indicate the resistance of bone to certain types of loads.

The scaling methods are used to compare the performances of different species (in particular, the function of the nonlinear regression). These methods allow us to assess changes in the parameters with respect to certain of the independent variables (in particular, body mass). The correlation of parameters of bone and body mass is described by two alternative models. First, the model of geometric similarity is used to describe the dependency of linear dimensions. Another model of elastic similarity based on the dependencies of all properties of bone from its' elasticity. The many factors are influencing on the allometric dependency. This is body mass, type of locomotion, locomotor activity, metabolic rate.

There is heterogeneity analysis of the structural and biomechanical properties of bone and sets of the studied species in the literature. No mention of the comparative studies of amphibians and reptiles and comparison of them with birds and mammals. There is a need for a unified model for estimation of sets of structural and biomechanical parameters of limb bones. It will get a complete view of morphological and functional adaptations of skeletal elements. An important perspective is to analyze the origin and development of new forms of locomotion in animal groups with different orientation of the limbs.

Keywords: vertebrates, tubular bones, shape, function, structural and biomechanical characteristics, shaft's shape, cross-sectional geometry, scaling.

References

1. Dzerzhinsky F. Ya. and Korzun L. P., Contemporary interpretation of morphology as a way of obtaining new data on the ecology and evolution of vertebrates (exemplified by birds) (in Russian), *Evolutionary Morphology from K. Gegenbaur to the Present*, 269 (Saint Petersburg, Fineday press, 2003).
2. Kummer B., Development and shape variations of long bones according to the mechanical action (in Russian), *Archive of Anatomy, Histology and Embriology*, **7**, 21 (1965).
3. Kummer B., Biomechanics of the mammalian skeleton. Problems of static stress, *Fortschritte der Zoologie*, **24 (2-3)**, 57 (1977).
4. Preuschoft H., Functional anatomy of the upper extremity, *The Chimpanzee*, **6**, 34 (1973).
5. Radasch R. M., Biomechanics of bone and fractures, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **29 (5)**, 1045 (1999).
6. Kummer B., Biomechanische Konsequenzen der tetrapoden Lokomotion, *Zool. Jahrb. Abt. 2*, **99 (2)**, 117 (1978).
7. Nauwelaerts S., Ramsay J., Aerts P., Morphological correlates of aquatic and terrestrial locomotion in a semi-aquatic frog, *Rana esculenta*: no evidence for a design conflict, *J. Anat.*, **210**, 304 (2007).
8. Ruff C., Holt B., Trinkaus E., Who's afraid of the Big Bad Wolff?: "Wolff's Law" and bone functional adaptation, *Am. J. of Phys. Anthropol.*, **129**, 484 (2006).
9. Ryan T. M. and Ketcham R. A. The three-dimensional structure of trabecular bone in the femoral head of strepsirrhine primates, *J. of Hum. Evol.*, **43**, 1 (2002).
10. Melnik K. P. and Klykov V. I., *Locomotor Apparatus of Mammals. Aspects of Morphology and Biomechanics of the Skeleton* (in Russian), 208 p. (Kiev, Naukova dumka, 1991).

11. Ferretti J. L., Cointry G. R., Capozza R. F., Capiglioneri R., Chiappe M. A. Analysis of biomechanical effects on bone and on the muscle-bone interactions in small animal models, *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, **1** (3), 263 (2001).
12. Bogdanovich I. A. and Klykov V. I. Peculiarities of cross-section shape geometry of birds pelvic limbs long bones (in Russian), *Vestnik zoologii*, **45** (3), 283 (2011).
13. Melnik K. P. and Klykova V. A., Comparative evaluation of the stiffness of mammals long bones (in Russian), *Biomechanics*, 73 (Riga, 1975).
14. Burr D. B., Piotrowski G., Martin R. B., Cook P. N., Femoral mechanics in the lesser bushbaby (*Galago senegalensis*): structural adaptations to leaping in primates, *The Anat. Rec.*, **202**, 419 (1982).
15. Burr D. B., Ruff C. B., Johnson C., Structural adaptations of the femur and humerus to arboreal and terrestrial environments in three species of macaque, *Am. J. of Phys. Anthrop.*, **79**, 357 (1989).
16. Lieberman D. E., Polk J. D., Demes B., Predicting long bone loading from cross-sectional geometry, *Am. J. of Phys. Anthrop.*, **123**, 156 (2004).
17. Meers M. B., Cross-sectional geometric properties of the crocodylian humerus: an exception to Wolff's Law?, *J. Zool., Lond.*, **258**, 405 (2002).
18. Meulen M. C. H. van der, Beaupre G. S., Carter D. R., Mechanobiologic influences in long bone cross-sectional growth, *Bone*, **14**, 635 (1993).
19. Polk J. D., Demes B., Jungers W. L., Biknevicius A. R., Heinrich R. E., Runestad J. A., A comparison of primate, carnivoran and rodent limb bone cross-sectional properties: are primates really unique?, *J. of Hum. Evol.*, **39**, 297 (2000).
20. Ruff C. B., Long Bone Articular and diaphyseal structure in Old World monkeys and apes. I: Locomotor effects, *Am. J. of Phys. Anthrop.*, **119**, 305 (2002).
21. Ruff C. B. and Hayes W. C., Cross-sectional geometry of Pecos Pueblo femora and tibiae – a biomechanical investigation: I. Method and general patterns of variation, *Am. J. of Phys. Anthrop.*, **60**, 359 (1983).
22. Simons E. L. R., Hieronymus T. L., O'Connor P. M., Cross sectional geometry of the forelimb skeleton and flight mode in Pelecaniform birds, *J. of Morph.*, **272**, 958 (2011).
23. Alexander R. McN., Allometry of the limbs of antelopes (*Bovidae*), *J. Zool., Lond.*, **183**, 125 (1977).
24. Biewener A. A., Bone strength in small mammals and bipedal birds: do safety factors change with body size?, *J. Exp. Biol.*, **98**, 289 (1982).
25. Cubo J. and Casinos A., The variation of the cross-sectional shape in the long bones of birds and mammals, *An. des Sc. Natur.*, **36** (1), 51 (1998).
26. Demes B. and Jungers W. L., Functional differentiation of long bones in lorises, *Folia primatol.*, **52**, 52 (1989).
27. Demes B. and Jungers W. L., Long bone cross-sectional dimensions, locomotor adaptations and body size in prosimian primates, *J. of Hum. Evol.*, **25**, 57 (1993).
28. Demes B., Jungers W. L., Selpien K., Body size, locomotion, and long bone cross-sectional geometry in Indriid Primates, *Am. J. of Phys. Anthrop.*, **86**, 537 (1991).
29. Kirkpatrick S. J., Scale effects on the stresses and safety factors in the wing bones of birds and bats, *J. Exp. Biol.*, **190**, 195 (1994).
30. Maloij G. M. O., Alexander R. McN., Njau R., Jayes A. S., Allometry of the legs of running birds, *J. Zool., Lond.*, **187**, 161, (1979).
31. Meulen M. C. H. van der and Carter D. R., Developmental mechanics determine long bone allometry, *J. Theor. Biol.*, **172**, 323 (1995).
32. Scott K. M., Allometric trends and locomotor adaptations in the bovidae, *Bull. Am. Mus. Nat. Hist.*, **179**, 197 (1985).
33. Gould S. J., Allometry and size in ontogeny and phylogeny, *Biol. Rev. Cambridge Phill. Soc.*, **41** (4), 587 (1966).
34. Schmidt-Nielsen K. *Scaling: Why is Animal Size So Important?*, 241 p. (Cambridge, University Press, 1984).
35. Klebanova Ye. A., Polyakova R. S., Sokolov A. S., Morphological and functional features of lagomorphs locomotor organs (in Russian), *Proceedings of the Zoological Institute*, **48**, 121 (1971).
36. Klykov V. I. and Musabekov K. S., Limbs skeleton of some carnivorous mammals (morphology, proportions, allometry) (in Russian), *Materials on the limbs skeleton functional morphology of the some carnivorous and ungulates*, 3 (Kiev, Institute of Zoology AS of Ukraine, 1993).

37. Klykov V. I., Melnik K. P., Klykova V. A., Some morphological and biomechanical aspects of the adaptation of limbs skeleton in ungulates (*Ungulata*) (in Russian), *Materials on the limbs skeleton functional morphology of the some carnivorous and ungulates*, 26 (Kiev, Institute of Zoology AS of Ukraine, 1993).
38. Alexander R. McN., Jayes A. S., Maloij G. M. O., Wathuta E. M., Allometry of the limb bones of mammals from shrews (*Sorex*) to elephant (*Loxodonta*), *J. Zool., Lond.*, **189**, 305 (1979).
39. Anderson J. F., Hal-Martin A., Russell D. A., Long-bone circumference and weight in mammals, birds and dinosaurs, *J. Zool., Lond.*, **207**, 53 (1985).
40. Bertram J. E. A. and Biewener A. A., Differential of the long bones in the terrestrial carnivora and other mammals, *J. of Morph.*, **204**, 157 (1990).
41. Biewener A. A. Allometry of quadrupedal locomotion: the scaling of duty factor, bone curvature and limb orientation to body size, *J. Exp. Biol.*, **105**, 147 (1983).
42. Bou J., Casinos A., Ocana J., Allometry of the limb long bones of Insectivores and Rodents, *J. of Morph.*, **192**, 113 (1987).
43. Casinos A., F. L. S., Quintana C., Viladiu C., Allometry and adaptation in the long bones of a digging group of rodents (*Ctenomyiinae*), *Zool. J. of the Lin. Soc.*, **107**, 107 (1993).
44. Christiansen P., Scaling of mammalian long bones: small and large mammals compared, *J. Zool., Lond.*, **247**, 333 (1999).
45. Godfrey L., Sutherland M., Boy D., Comberg N., Scaling of limb joint surface areas in anthropoid primates and other mammals, *J. Zool., Lond.*, **223**, 603 (1991).
46. Kokshenev V. B., Silva J. K., Garcia G. J., Long-bone allometry of terrestrial mammals and the geometric-shape and elastic-force constraints of bone evolution, *J. Exp. Biol.*, **224** (4), 551 (2003).
47. McMahon T. A., Size and shape in biology, *Science*, **179**, 1201 (1973).
48. McMahon T. A., Allometry and biomechanics: limb bones and adult ungulates, *The Amer. Natur.*, **109** (969), 547 (1975).
49. McMahon T. A., Using body size to understand the structural design of animals: quadrupedal locomotion, *J. Appl. Physiol.*, **39**, 619 (1975a).
50. Prange H. D., Anderson J. F., Rahn H., Scaling of skeletal mass to body mass in birds and mammals, *The Amer. Natur.*, **113** (1), 103 (1979).
51. Stahl W. R. and Gummerson Y., Systematic allometry in five species of adult primates, *Growth*, **31**, 21 (1967).
52. Ruff C. B. Allometry between length and cross-sectional dimensions of the femur and tibia in *Homo sapiens sapiens*. *Am. J. of Phys. Anthrop.*, **65**, 347 (1984).
53. Galilei G., *Dialogues concerning two new sciences: translated by H. Crew and A. de Salvio*, 300 p. (New York: Macmillan, 1914).
54. Goldstein B., Allometric analysis of relative humerus width and olecranon length in some unspecialized burrowing mammals, *J. Mammal.*, **53** (1), 148 (1972).
55. Selker F. and Carter D. R., Scaling of long bone fracture strength with animal mass, *J. of Biomech.*, **22** (11/12), 1175 (1989).
56. Jungers W. L., Falsetti A. B., Wall C. E., Shape, relative size, and size-adjustments in morphometrics, *Yearb. of Phys. Anthrop.*, **38**, 137 (1995).
57. Alexander R. McN., Allometry of the leg bones of moas (*Dinornithes*) and other birds, *J. Zool., Lond.*, **200**, 215 (1983).

Поступила в редакцию 12.11.2013 г.

УДК 616.33-022.44-085+615.331

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИСЕКРЕТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МУЛЬТИШТАМНОГО ПРОБІОТИКА ЗА УМОВ ДІЇ СТРЕСУ

Вірченко О.В., Фалалєєва Т.М., Берегова Т.В., Янковський Д.С.

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна
E-mail: ovirchenko@gmail.com*

Отримані результати свідчать, що за одразу після дії 3-годинного водно-імобілізаційного стресу зростала базальна та стимульована гістаміном (3 мг/кг, внутрішньоочеревино) кисла шлункова секреція. В наступні 3 доби секреція гідрохлоридної кислоти поступово відновлювалася до рівня інтактних щурів. Встановлено, що введення мультиштамного пробіотика ($1,4 \cdot 10^{10}$ КУО/кг, перорально) зменшувало базальну та стимульовану секрецію гідрохлоридної кислоти до показників інтактних щурів. Антисекреторні властивості пробіотиків, підтверджені даними дослідження, є одним з механізмів стрес-протективної дії пробіотичних штамів та їх профілактично-лікувального впливу на стрес-індуковані ерозивно-виразкові ураження в шлунку.

Ключові слова: стрес, кисла шлункова секреція, мультиштамний пробіотик, ерозивно-виразкові ураження.

ВСТУП

Сьогодні в науковому світі питання пошуку нетоксичних гастропротекторних засобів природного походження є актуальним, враховуючи великий відсоток рецидивів виразки шлунка у хворих, для яких застосовували класичну схему лікування даної патології, а також нечутливості окремих пацієнтів до антисекреторних препаратів [1]. Незалежними лабораторіями отримані дані щодо профілактичного та лікувального впливу пробіотичних штамів на виразкоутворення в шлунку на моделях щурів [2-7]. Проте погляди на механізми такої дії залишаються неоднозначними. Окремі дослідження показали, що бактерії, особливо роду *Lactobacillus*, швидко колонізують слизову оболонку шлунка (СОШ) після утворення виразки [3, 8]. Було виявлено, що пробіотичні штами зменшують апоптоз клітин по відношенню до проліферації і стимулюють ангиогенез в стінці шлунка [3]. Dharmani та співавт. (2013) засвідчили ефективність пробіотичної суміші 8 штамів VSL#3 у лікуванні виразки СОШ та підтвердили дані про стимуляцію ангиогенезу в СОШ за умов виразкоутворення [5].

В наших попередніх дослідженнях був встановлений лікувальний ефект мультиштамного пробіотика (МП) «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» на виразкоутворення в СОШ, викликане стресом [9]. Відомо, що за умов стресу зростає секреція гідрохлоридної кислоти в шлунку, яка є агресивним уражуючим фактором по відношенню до СОШ [10]. В роботах, присвячених ефектам пробіотиків на ураження в шлунку, не було приділено уваги вивченню антисекреторних

властивостей пробіотичних штамів. Тому метою даної роботи було з'ясувати, вплив МП на кислотний фактор виразкоутворення у щурів за умов дії стресу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Схема експерименту

Дослідження проведені на 48 щурах-самцях з дотриманням нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 року, Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 року), інших міжнародних угод та національного законодавства у цій галузі. Тварин утримували в умовах акредитованого віварію згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». Прилади, що використовувалися для наукових досліджень, підлягали метрологічному контролю.

Тварини були поділені на 8 груп по 6 щурів у кожній (табл.1).

Таблиця 1

Розділення щурів на дослідні групи

№ груп	Кількість лікувальних введень	Речовина, яку вводили	Тривалість (год) між нанесенням стресу і вимірюванням кислоти шлункової секреції
1	—	—	інтактні щури (не піддавалися стресу)
2	—	—	стрес-контроль (досліджували кислоту шлункову секрецію одразу після стресу)
3	2	вода	24
4	2	мультиштамний пробіотик	24
5	4	вода	48
6	4	мультиштамний пробіотик	48
7	6	вода	72
8	6	мультиштамний пробіотик	72

Щури були піддані дії 3-годинного водно-імобілізаційного стресу (ВІС) за Такагі та співавт., 1964 [11] і 1976 [12]. За добу до початку дослідження щурів не годували, але вони мали вільний доступ до води. Для імобілізації щурів поміщали в металеві перфоровані камери, які опускали вертикально у воду на 3 години так, щоб рівень води досягав яремної ямки щура. Температура води становила 22-23°C.

Після стресу тваринам 3-8 груп вводили воду або водний розчин МП перорально (*per os*) двічі на добу в об'ємі 0,5 мл/200г. Введення починали через 1 годину після закінчення 3-годинного ВІС. МП вводили у дозі 140 мг/кг ($1,4 \cdot 10^{10}$

КУО/кг). В якості мультикомпонентного пробіотика був використаний «Симбітер[®] ацидофільний концентрований», у складі якого 14 пробіотичних штамів родів *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, які знаходяться в мутуалістичній взаємодії.

Дослідження кислоти шлункової секреції.

У тварин всіх груп вимірювали кислоту шлункову секрецію методом перфузії ізольованого шлунку за Гхошем та Шільдом [13, 14]. Щурів наркотизували уретаном [15] дозою 1,15 г/кг маси внутрішньоочеревино (в/о). Виконували трахеотомію, після чого робили лапаротомію по серединній лінії очеревини. З черевної порожнини діставали шлунок, знаходили дванадцятипалу кишку та нижче пілоричного сфінктера підводили лігатуру. Потім через стравохід вводили в шлунок ввідний катетер, по якому подається перфузійний розчин (NaCl, 0,9%, t=37°C), фіксували його на рівні розрізу трахеї. Робили розріз на дванадцятипалій кишці, через який в шлунок вводився ще один катетер – вивідний. Його фіксували трохи нижче пілоричного сфінктера і вище розрізу дванадцятипалої кишки. Ввідний катетер приєднували до перистальтичного насосу НП-1, за допомогою якого перфузійний розчин подавався в шлунок з постійною швидкістю (17 мл за 10 хвилин). Вивідний катетер приєднувався до колектора фракцій, за допомогою якого автоматично збиралися 10-хвилинні проби перфузату впродовж всього дослідження. Впродовж 120 хв збирали проби для визначення базальної секреції, після чого вводили гістамін у дозі 3 мг/кг (в/о) та продовжували відбирати 10-ти хвилинні фракції перфузату, ще впродовж 120 хв.

Визначали рівень базальної і стимульованої секреції кислоти методом титрування гідроксидом натрію за допомогою рН-метра. Прилад вмикали в електромережу за 30 хвилин до початку вимірювань. Мікробюретку заповнювали титрувальним розчином. Для визначення кислотності шлункового соку був використаний 0,01н NaOH. Титрування проводили наступним чином. В титрувальний стакан наливали отриманий в 10-хвилинній пробі перфузат. Стакан після внесення в нього магніту ставили на електромагнітну мішалку, включали мішалку, і в стакан обережно опускали електроди для рН-метрії, повністю занурюючи їх активну частину у воду. Реєстрували рН досліджуваного розчину. Після чого його титрували лугом до рН 7,0. Визначали об'єм лугу, що витратився на титрування об'єму шлункового соку, внесеного в стакан, після чого розраховували дебіт кислоти в мікромолях в шлунковому соці, виділеному за 10 хвилин. Просумувавши дебїти кислоти в кожній 10-хвилинній пробі, вимірювали кількість кислоти, що виділилася шлунком впродовж дослідження.

Статистична обробка результатів

Статистична обробка даних здійснювалася у пакеті програм “Statistica 8.0”. Для аналізу виду розподілу даних був використаний W критерій Шапіро-Уїлка. Оскільки отримані дані були розподілені за нормальним законом, то були використані параметричні методи порівняння вибірок. Застосований критерій Левана, для оцінки рівності дисперсій, і t-критерій Стьюдента для незалежних

вибірок. Розраховували середнє значення (M) і стандартну похибку середнього (m). Значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$ [16].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у інтактних щурів дебіт кислоти становив $27,8 \pm 5,5$ мкмоль/120 хв. Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників [17]. У групах щурів, яких було піддано дії 3-годинного холодового ВІС було виявлено зростання базальної шлункової секреції кислоти. Найбільш значуще збільшення дебіту гідрохлоридної кислоти спостерігалось одразу після нанесення стресу. В групі тварин секрецію, у яких досліджували одразу після дії стресу (стрес-контроль), дебіт становив $82,5 \pm 11,9$ мкмоль/120 хв, тобто спостерігалось зростання кислоти секреції в шлунку на 197% ($p < 0,001$) за умов дії стресу (рис. 1). Стимулюючий вплив стресу на секрецію гідрохлоридної кислоти показаний і в інших дослідженнях [10]. Механізмом даного ефекту є посилення тонічної активності блукаючого нерва за умов нервово-м'язового напруження, викликаного стресовим чинником [18].

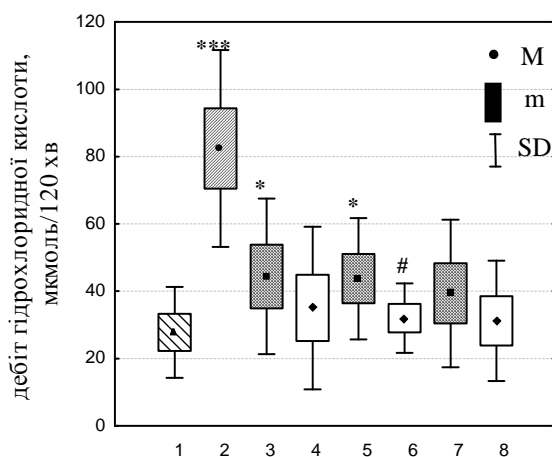


Рис. 1. Базальна секреція гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів після нанесення водно-імобілізаційного стресу та за умов лікувального введення мультиштамного пробіотика ($n=6$ в кожній групі): 1 – інтактний контроль; 2 – стрес-контроль; 3, 5, 7 – через 24, 48, 72 години після стресу у щурів, яким вводили воду; 4, 6, 8 – через 24, 48, 72 години після стресу у щурів, яким вводили мультиштамний пробіотик. *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$, порівняно з інтактним контролем, # – $p < 0,05$, порівняно з відповідною групою щурів, яким вводили воду.

Вже через 24 години після ВІС секреція гідрохлоридної кислоти зменшувалася на 46,1% ($p < 0,001$) порівняно зі стрес-контролем. Через 48 та 72 години після стресу – на 47% ($p < 0,001$) і 52,3% ($p < 0,001$) відповідно. При цьому дебіт гідрохлоридної

кислоти у групах щурів, яким вводили воду після стресу, через 24 та 48 годин залишався вищим на 60% ($p < 0,05$) та 57,3% ($p < 0,05$) порівняно з групою інтактних тварин. Через 72 години після ВІС секреція гідрохлоридної кислоти у щурів, що отримували воду, значущо не відрізнялася від рівня інтактного контролю, хоча тест Левена показав відмінність дисперсій у даних груп тварин, що свідчить про підвищену секрецію кислоти у окремих тварин порівняно з контролем.

У тварин, яким вводили МП, секреція кислоти була значущо меншою через 24, 48 та 72 години після ВІС порівняно з групою стрес-контролю на 57,5% ($p < 0,001$), 61,1% ($p < 0,001$) і 62,1% ($p < 0,001$) відповідно. Встановлено, що якщо при введенні води у перші 2 доби після нанесення стресу, кисла шлункова секреція була більшою порівняно з інтактним контролем, то введення МП відновлювало секрецію кислоти до рівня інтактного контролю. Значущі відмінності між групами, яким вводили воду і МП, були виявлені на 2 добу після нанесення стресу. Рівень базальної секреції кислоти у групі щурів, яким вводили МП, був нижчим на 26,8% ($p < 0,05$), ніж у тварин, яким вводили воду (рис. 1).

При введенні гістаміну секреція гідрохлоридної кислоти у інтактних щурів значущо зростала в 1,92 рази ($p < 0,001$) порівняно з базальним рівнем і складала $51,4 \pm 9$ мкмоль/120 хв (рис. 2).

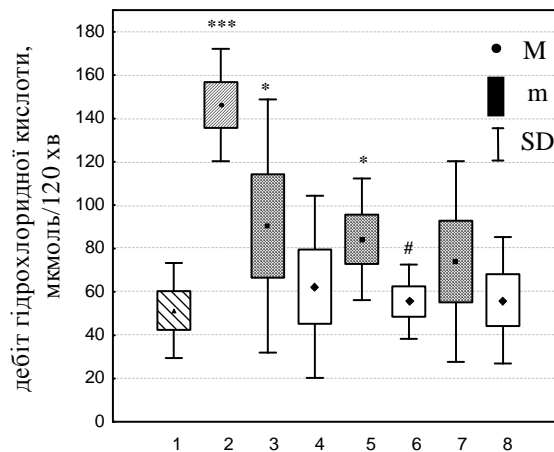


Рис. 2. Стимульована гістаміном (3 мг/кг, в.о.) секреція гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів після нанесення водно-імобілізаційного стресу та за умов лікувального введення мультиштамного пробіотика ($n=6$ в кожній групі): 1 – інтактний контроль; 2 – стрес-контроль; 3, 5, 7 – через 24, 48, 72 години після стресу у щурів, яким вводили воду; 4, 6, 8 – через 24, 48, 72 години після стресу у щурів, яким вводили мультиштамний пробіотик. *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$, порівняно з інтактним контролем, # – $p < 0,05$, порівняно з відповідною групою щурів, яким вводили воду.

Стимульована секреція гідрохлоридної кислоти одразу після нанесення стресу складала $146,2 \pm 25,9$ мкмоль/120 хв, що перевищувало показники інтактного контролю в 2,86 рази ($p < 0,001$) (рис. 2).

Через 24, 48 та 72 години після ВІС в групах щурів, яким вводили воду, стимульована секреція гідрохлоридної кислоти була меншою, ніж у групі стрес-контролю на 38,5% ($p < 0,05$), 42,7% ($p < 0,001$), 49,6% ($p < 0,001$) (рис. 2).

При введенні МП стимульована секреція гідрохлоридної кислоти через 1, 2 та 3 доби після стресу не відрізнялася від рівня інтактного контролю, хоча тест Левена показав відмінність дисперсій в інтактному контролі та у тварин через 24 години після ВІС, що свідчить про підвищену секрецію кислоти у окремих тварин порівняно з контролем. Значущі відмінності між групами, яким вводили воду і МП, були виявлені на 2 добу після нанесення стресу. Рівень стимульованої секреції кислоти у групі щурів, яким вводили МП, був нижчим на 34,1% ($p < 0,05$), ніж у тварин, яким вводили воду (рис. 2).

Таким чином, отримані результати свідчать про відновлення секреції кислоти до показників контролю при введенні МП, що підтверджує антисекреторний вплив пробіотичних штамів за умов стресу. Подібні результати були отримані Бобровою та співавт. (2012), які встановили нормалізуючий вплив пробіотика «Біогайя» на кислотоутворюючу функцію у дітей з хронічним гастродуоденітом [19]. Одним з механізмів впливу МП може бути утворення коротколанцюгових жирних кислот, які є фізіологічно активними речовинами. Дані літератури свідчать, що вони після всмоктування в кров знижують тонічну активність блукаючих нервів, внаслідок чого знижується секреція кислоти у шлунку. Це створює сприятливі умови для гоєння ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка [20].

ВИСНОВКИ

1. МП знижував базальну та стимульовану гістаміном секрецію гідрохлоридної кислоти після стресу до рівня інтактних щурів.
2. Антисекреторні властивості МП є одним з механізмів його лікувального ефекту на виразкоутворення в слизовій оболонці шлунка, викликане стресом.

Список літератури

1. Arakawa T.. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance / T. Arakawa, T. Watanabe, T. Tanigawa [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2012– Vol.18, № 35. – P.4811-4822.
2. Konturek P. C. Probiotic bacteria *Escherichia coli* strain Nissle 1917 attenuates acute gastric lesions induced by stress / P. C. Konturek, Z. Sliwowski, J. Koziel [et al.] // *J Physiol Pharmacol.* – 2009. – Vol.60 Suppl 6, № – P.41-48.
3. Lam E. K. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG enhances gastric ulcer healing in rats / E. K. Lam, L. Yu, H. P. Wong [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2007. – Vol.565, № 1-3. – P.171-179.
4. Senol A. Effect of probiotics on aspirin-induced gastric mucosal lesions / A. Senol, M. Isler, A. G. Karahan [et al.] // *Turk J Gastroenterol.* – 2011. – Vol.22, № 1. – P.18-26.
5. Dharmani P. The probiotic mixture VSL#3 accelerates gastric ulcer healing by stimulating vascular endothelial growth factor / P. Dharmani, C. De Simone, K. Chadee // *PLoS One.* – 2013. – Vol.8, № 3. – P.e58671.

6. Singh P. K. Entrapment of *Lactobacillus acidophilus* into alginate beads for the effective treatment of cold restraint stress induced gastric ulcer / P. K. Singh, P. K. Deol, I. P. Kaur // *Food Funct.* – 2011. – Vol.3, № 1. – P.83-90.
7. Singh P. K. Synbiotic (probiotic and ginger extract) loaded floating beads: a novel therapeutic option in an experimental paradigm of gastric ulcer / P. K. Singh, I. P. Kaur // *J Pharm Pharmacol.* – 2012. – Vol.64, № 2. – P.207-217.
8. Elliott S. N. Bacteria rapidly colonize and modulate healing of gastric ulcers in rats / S. N. Elliott, A. Buret, W. McKnight [et al.] // *Am J Physiol.* – 1998. – Vol.275, № 3 Pt 1. – P.G425-432.
9. Вірченко О.В. Дослідження лікувально-профілактичного впливу мультипробіотика «Симбітер» при розвитку гострих уражень в слизовій оболонці шлунка щурів / О. В. Вірченко, Т. В. Берегова, О. І. Цирюк // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2010. – № 1. – С.41-46
10. Li Y.M. Dynamic functional and ultrastructural changes of gastric parietal cells induced by water immersion-restraint stress in rats / Y. M. Li, G. M. Lu, X. P. Zou [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12, № 21. – P.3368-3372.
11. Takagi K. Studies on the Drugs for Peptic Ulcer. A Reliable Method for Producing Stress Ulcer in Rats / K. Takagi, Y. Kasuya, K. Watanabe // *Chem Pharm Bull (Tokyo).* – 1964. – Vol.12, № – P.465-472.
12. Takeuchi K. A new model of stress ulcer in the rat with pylorus ligation and its pathogenesis / K. Takeuchi, S. Okabe, K. Takagi // *Am J Dig Dis.* – 1976. – Vol.21, № 9. – P.782-788.
13. Ghosh M.N. Continuous recording of acid gastric secretion in the rat / M. N. Ghosh, H. O. Schild // *Br J Pharmacol Chemother.* – 1958. – Vol.13, № 1. – P.54-61.
14. Goel R.K. Effect of graded doses of methysergide on basal and pentagastrin stimulated gastric secretion in anaesthetised rats / R. K. Goel, R. N. Maiti, S. K. Bhattacharya // *Indian J Exp Biol.* – 1996. – Vol.34, № 2. – P.115-117.
15. Maggi C.A. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various systems. Part 1: General considerations / C. A. Maggi, A. Meli // *Experientia.* – 1986. – Vol.42, № 2. – P.109-114.
16. Реброва Ю.О. Статистический анализ медицинских данных / Ю. О. Реброва // – *МедиаСфера*, 2012 – 312 с.
17. John T.A. Effect of the aqueous extract of *entandrophragma utile* bark on gastric acid secretion in ghosh and schild rat preparations / T. A. John, A. O. Onabanjo // *Niger Postgrad Med J.* – 2011 – Vol.18, № 2. – P.111-117.
18. Xie Y. F. Role of parasympathetic overactivity in water immersion stress-induced gastric mucosal lesion in rat / Y. F. Xie, Q. Jiao, S. Guo [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 2005. – Vol.99, № 6. – P.2416-2422.
19. Боброва В.І. Антисекреторні та пробіотичні паралелі при лікуванні дітей з хронічним гастродуоденітом / В. І. Боброва, С. С. Вороніна, Т. В. Рубан [та ін.] // *Перинатологія та педіатрія* – 2010. – Vol.41, № 1. – P.148-151.
20. Берегова Т.В. Значення коротколанцюгових жирних кислот і лактату в регуляції шлункової секреції / Т.В. Берегова, Т.М. Фалалєєва // *Фізіологічний журнал.* – 2006. – Т.52, № 3. – С.41-50.

Вірченко А.В. Исследование антисекреторных свойств мультиштамного пробиотика / А.В. Вірченко, Т.М. Фалалєєва, Т.В. Береговая, Д.С. Янковский // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.22-29.

Полученные результаты свидетельствуют, что за сразу после действия 3-часового водно-иммобилизационного стресса увеличивалась базальная и стимулированная гистамином (3 мг/кг, внутривенно) кислая желудочная секреция. В последующие 3 суток секреция гидрохлоридной кислоты постепенно восстанавливалась до уровня интактных крыс. Установлено, что введение мультиштамного пробиотика ($1,4 \cdot 10^{10}$ КОЕ/кг, перорально) уменьшало базальную и стимулированную секрецию гидрохлоридной кислоты к показателям интактных крыс. Антисекреторные свойства пробиотиков, подтвержденные данными исследования, являются одним из механизмов стресс-протективного действия пробиотических штаммов и их профилактического и лечебного воздействия на стресс-индуцированные эрозивно-язвенные поражения в желудке.

Ключевые слова: стресс, кислая желудочная секреция, мультиштамный пробиотик, эрозивно-язвенные поражения.

STUDY OF ANTISECRETORY PROPERTIES OF MULTISTRAIN PROBIOTIC
UNDER INFLUENCE OF STRESS

Virchenko O.V., Falalyeyeva T.M., Beregova T.V., Yankovsky D.S.

Taras Shevchenko' Kyiv National University, Kiev, Ukraine

E-mail: ovirchenko@gmail.com

The search of natural non-toxic medicines with gastoprotective action is of a great importance. There are a few studies that confirm preventive and therapeutic action of probiotics on gastric lesions induced by various factors. However, the probiotics effects on gastric acid secretion (GAS) in ulcerative state were not examined. In our previous work we established therapeutic influence of multistrain probiotic, which consists of 14 strains of genera *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, on gastric lesions induced by water-immersion restraint stress (WIRS). So the aim of this study was to investigate antisecretory properties of multistrain probiotic under condition of stress action.

Rats were divided into 8 groups 6 animals in each. 1st group – intact rats, others were subjected to WIRS. GAS was studied immediately and in 3 consecutive days after stress. The treatment with probiotic or water was performed during 1, 2 or 3 days after WIRS. Probiotic was administered at a dose 1.4×10^{10} CFU / kg, orally, dissolved in water in a volume 0,5 ml/200g. GAS was studied by the method of Ghosh and Shild.

Results of the research indicated that basal and stimulated by histamine (3 mg / kg, intraperitoneally) GAS increased immediately after the 3-hour WIRS. For the next 3 days the GAS is gradually restored. The introduction of multistrain probiotic reduced basal and stimulated GIS to the level of intact rats. Antisecretory properties of probiotics proved by this study are one of the mechanisms of stress-protective action of probiotic strains and their preventive and therapeutic effects on stress-induced erosive and ulcerative lesions of the stomach.

Keywords: stress , gastric acid secretion, multistrain probiotic, erosive and ulcerative lesions.

Поступила в редакцію 27.11.2013 г.

УДК 612.65 : 616-056.216

СВЯЗЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ПОМОГАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ С УРОВНЕМ РАЗВИТИЯ И ПАРАМЕТРАМИ ФОНОВОЙ ЭЭГ РЕБЕНКА

Дягилева Ю.О., Белалов В.В., Куленкова А.А., Зайцева А. П., Кийк Ф.Н., Павленко В.Б.

*Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: yulia_dyagileva@mail.ru*

В статье приводится описание методики исследования феномена помогающего поведения у детей в возрасте 24-42 месяцев. Предлагаемая методика отличается эффективностью, простотой и быстротой выполнения, что необходимо для работы с детьми раннего возраста. Предлагается оценить уровень развития помогающего поведения по скорости выполнения задания. Показано, что степень выраженности помогающего поведения связана с уровнем когнитивного и речевого развития и отражается в паттерне фоновой ЭЭГ ребенка.

Ключевые слова: помогающее поведение, когнитивное развитие, импрессивная и экспрессивная речь, мелкая и крупная моторика, ЭЭГ.

ВВЕДЕНИЕ

По-прежнему актуальным остается вопрос о природе альтруистического поведения у человека. Какие факторы вносят больший вклад в его формирование: биологические или социальные? Многочисленные исследования показывают: уже самые маленькие дети имеют биологическую предрасположенность к одному из видов альтруистического поведения – помощи другим [1-3], более того, ближайшие (в эволюционном плане) родственники человека, шимпанзе, также способны безвозмездно оказывать помощь [4]. Большинство детей уже в возрасте 14-18 месяцев способны подать упавший предмет или, например, помочь открыть шкаф, если у вас заняты руки и т.д. Дети делают это «просто так», без поощрения или похвалы [5,6]. При этом, для того чтобы помочь, ребенок должен понимать действия другого человека, определить конечную цель конкретного действия и быть мотивированным, чтобы помочь ее достичь. Следовательно, уровень развития помогающего поведения (УПП) может быть связан с общим уровнем развития ребенка. В тоже время не все люди способны помогать другим. С одной стороны, это может быть связано с социальной природой альтруистического поведения: социальные нормы и культурные предпочтения играют решающую роль в его проявлении [7,8]. С другой стороны, это детерминировано генетически. Показано, что склонность людей совершать добрые поступки связана с целым рядом генов, в том числе с геном вазопрессинового рецептора *AVPR1a* [9] и геном рецептора окситоцина *OXTR* [10]. Следовательно, способность к помогающему поведению может быть связана с индивидуальным медиаторным профилем субъекта, который

является важным компонентом механизмов работы мозга, и будет отражаться в параметрах его электрической активности (ЭЭГ).

В связи с вышесказанным, целью данной работы было выявить связь между УПП, с одной стороны, и уровнем когнитивного, речевого и моторного развития ребенка, а также параметрами его фоновой ЭЭГ, с другой стороны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

План исследования одобрен этическим комитетом Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Перед исследованием с родителями каждого ребенка проводилась подробная беседа о процедуре предстоящего исследования. После этого родители давали письменное согласие на бесплатное участие ребенка в исследовании. Все этапы исследования проводились в присутствии родителей или близких родственников ребенка.

Все исследование проводилось в течение двух дней. По согласованию с родителями выбирали время, когда ребенок наиболее активен (чаще всего в утреннее время, после завтрака). Если во время исследования ребенок проявлял признаки усталости, то исследование переносили на дополнительный третий день.

В исследовании приняли участие 43 ребенка (26 мальчиков и 17 девочек) в возрасте от 24 до 42 месяцев. Средний возраст детей составлял $35,1 \pm 4,9$ месяца. Все дети не имели хронических заболеваний в анамнезе и рисовали правой рукой.

Проявление помогающего поведения у ребенка оценивалось по методике предложенной F. Warneken, M. Tomasello [1] с изменениями. На стол перед ребенком устанавливалась специальная коробочка, в которой есть небольшое отверстие сверху и полностью открыта грань, направленная к ребенку. Т.е. только ребенок мог видеть, что лежит в коробке и мог достать что-то оттуда. Затем экспериментатор ставил на коробку кружку и как-бы помешивая в ней «чай» случайно ронял ложку в верхнее отверстие на коробке. Ничего не говоря ребенку, безуспешно пытался достать упавшую ложку через верхнее маленькое отверстие. Ребенок понимал, что это произошло случайно и отдавал ложку экспериментатору (рис. 1). При этом осуществлялась видеорегистрация эксперимента.

Фиксировали время, через которое ребенок отдает ложку. Исследование показало, что все дети или отдавали ложку в первые 60 сек или не отдавали вообще. УПП оценивали в баллах: 9 баллов – ребенок отдает ложку через 0.1-5.9 сек; 8 баллов – 6.0-12.9 сек., 7 баллов – 13.0- 19.9 сек, 6 бал. – 20.0-26.9 сек., 5 бал. – 27.0-33.9 сек., 4 бал. – 34.0-40.9 сек., 3 балла – 41.0-47.9 сек., 2 балла – 48.0-54.9 сек, 1 бал – 55.0-60.0 сек. Ребенок получал 0 баллов, если вообще не отдавал ложку.

Уровень когнитивного, речевого (импрессивная и экспрессивная речь) и моторного (мелкая и крупная моторика) развития определяли с помощью международной тест-системы Бейли III (BSID-III) [11]. Тестирование проводилось в игровой форме. Для каждого ребенка составляли конкретный набор и порядок заданий исходя из его возраста (в месяцах и днях). Если ребенок не справлялся хотя бы с одним из первых трех заданий для своего возраста, то переходили к серии заданий предыдущей возрастной группы. Задания в тесте расположены в порядке усложнения. Тест прекращается, когда ребенок не выполнял пять заданий подряд.

За каждое правильно выполненное задание ребенку присваивали один балл. К сумме правильно выполненных заданий прибавляли число баллов, равное порядковому номеру первого выполненного задания. Итоговую сумму баллов, набранную ребенком отдельно по каждой шкале, используя руководство к тесту Бейли переводили в 145-ти балльную систему. Независимо от возраста, ребенок мог набрать от 55 до 145 баллов. Норма для когнитивного, речевого и моторного развития по тесту Бейли составляет от 90 до 110 баллов.

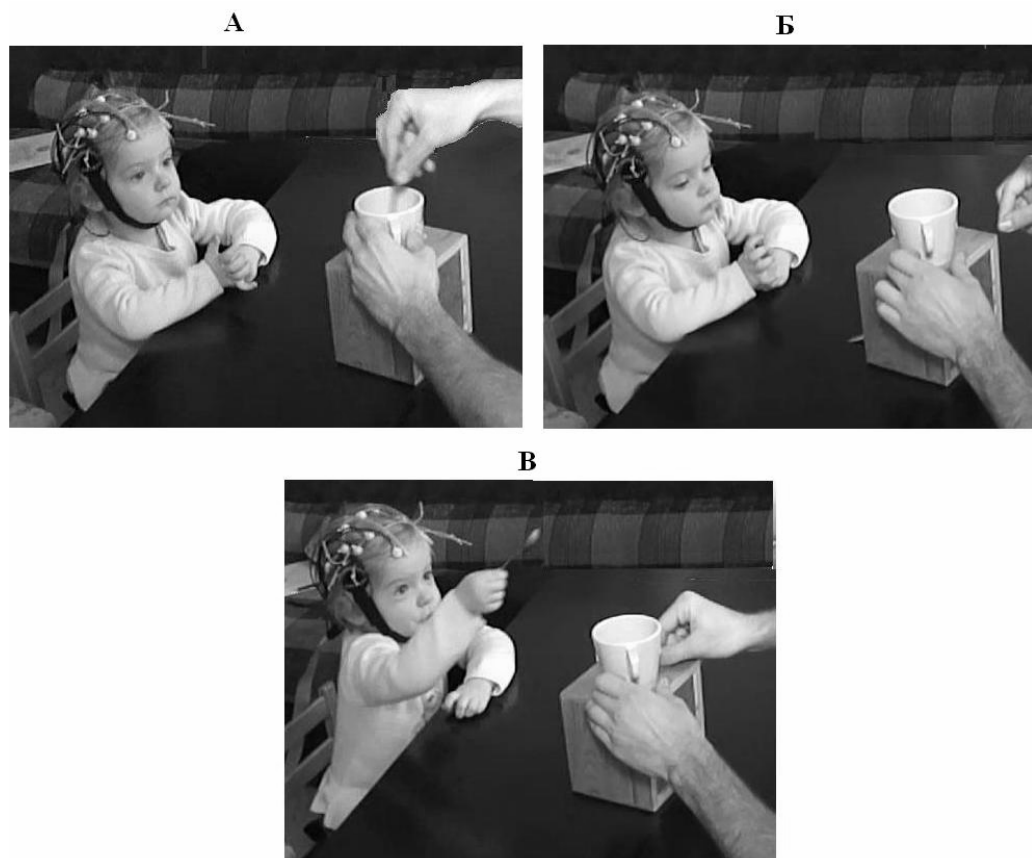


Рис. 1. Изучение помогающего поведения у ребенка (по методике, предложенной F. Warneken, M. Tomasello [1] с изменениями).

А. Экспериментатор ставит на коробку (грань, направленная к ребенку, полностью открыта) кружку и помешивает в ней «чай». Б. Случайно роняет ложку в маленькое верхнее отверстие на коробке. В. Ребенок отдает ложку.

ЭЭГ регистрировали в состоянии спокойного бодрствования при открытых глазах. Продолжительность записи составляла 60 с. Для регистрации ЭЭГ использовали 16-ти канальный компьютерный телеметрический

электроэнцефалограф («Тредекс», Украина). Отводящие электроды располагали в соответствии с международной системой «10-20». В качестве референтного электрода в каждом случае использовали все электроды, кроме активного, объединенные вместе. Нейтральный («заземляющий») электрод располагали между локусами С3 и С4. Для записи и интерпретации ЭЭГ в работе использовалась разработанная нами компьютерная программа [12]. Частота оцифровки сигналов составляла 250 Гц. Используя цифровые фильтры, регистрировали ЭЭГ в полосе 1,5–48 Гц, а затем обрабатывали с помощью быстрых преобразований Фурье; применялось сглаживание по методу Блэкмена. Определяли значения спектральной плотности мощности (СПМ, $\text{мкВ}^2/\text{Гц}$) в следующих диапазонах: тета-ритм (4-6 Гц), альфа-ритм (7-10 Гц), бета-ритм (11-29 Гц) и гамма-ритм (30-45 Гц) [13-15]. Поскольку не было полной уверенности в отсутствии небольших по амплитуде артефактов от движений в частотной полосе дельта-ритма, данный ритм исключали из анализа. Каждую запись ЭЭГ предварительно просматривали визуально, артефакты связанные с движениями удаляли.

Анализ взаимосвязей показателей проводили с применением критерия Спирмена. Достоверными считали коэффициенты корреляции при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что УПП у детей в возрасте 24-42 месяцев в среднем составляет $7,1 \pm 2,9$ балла. При этом из 43 детей, принимающих участие в исследовании, 4 ребенка получили 0 баллов, так как не проявили помогающего поведения и не подали упавшую ложку.

Уровень развития ребенка, определяемый по шкалам Бейли, находился в пределах нормы для всех показателей. Так средний уровень когнитивного развития у исследуемой группы детей составил $105,9 \pm 8,9$ баллов; импрессивной речи $110,6 \pm 10,9$ баллов, экспрессивной речи $100,2 \pm 10,7$ баллов, мелкой и крупной моторики $105,6 \pm 10,8$ и $105,5 \pm 11,5$ баллов, соответственно.

Показано, что УПП статистически значимо связан с уровнем когнитивного и речевого развития ребенка. При этом наиболее тесная связь выявлена между УПП и уровнем развития импрессивной речи. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице.

Проведенный корреляционный анализ также позволил выявить наличие статистически значимой связи между УПП и СПМ ритмов фоновой ЭЭГ ребенка. Результаты этого анализа представлены на рис. 2. Из рисунка видно, что УПП в наибольшей степени связан с СПМ альфа-ритма в левом полушарии и с СПМ гамма-ритма в правом полушарии.

Как отмечалось во Введении, способность оказывать помощь другим людям проявляется у детей на втором году жизни [4-6]. Появление этого феномена связано с достижением определенного когнитивного и речевого уровня развития ребенка, что подтверждается результатами данного исследования. Это свидетельствует о том, что в основе помогающего поведения лежат определенные нейрофизиологические механизмы, связанные с развитием ассоциативных областей и речевых центров коры головного мозга, что также подтверждается корреляциями

между УПП и СПМ ритмов ЭЭГ. В поведении ребенка созревание указанных мозговых механизмов проявляется тем, что дети становятся более коммуникабельными и хорошо понимают действия других людей. Стоит отметить, что среди когнитивных процессов речь занимает особое место, поскольку, включаясь в разнообразные познавательные акты (мышление, восприятие, ощущение) она способствует пониманию человеком получаемой информации и выполняет коммуникативную функцию [16]. На основе результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что чем лучше развиты коммуникативные способности ребенка, тем легче дети понимают другого человека, и тем быстрее придут к нему на помощь.

Таблица

**Связь выраженности помогающего поведения
с уровнем когнитивного, речевого и моторного развития ребенка**

Уровень развития ребенка по шкалам Бейли	Коэффициент корреляции (R)	Уровень значимости (p)
Когнитивное развитие	0,32	0,042*
Импрессивная речь	0,44	0,004**
Экспрессивная речь	0,38	0,020*
Мелкая моторика	0,16	0,320
Крупная моторика	0,27	0,120

Примечание: Звездочками отмечены достоверные связи при * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Корреляции УПП с СПМ альфа-ритма, выявленные в отведениях, соответствующих расположению речевых центров мозга, а также в теменной ассоциативной области, могут отражать функциональную зрелость указанных регионов неокортекса [17,18]. Обращает на себя внимание корреляции УПП с СПМ альфа-ритма в правом центральном отведении, которое соответствует расположению системы зеркальных нейронов [20]. Известно, что ЭЭГ коррелятами активности этой системы нейронов служит реактивность мю-ритма ЭЭГ, который находится в диапазоне альфа-активности [21]. Считается, что благодаря системе зеркальных нейронов, человек имплицитно понимает и предвосхищает действия других людей, не прибегая к сложным сознательным умозаключениям [22].

Преобладание корреляций УПП с СПМ гамма-ритма в правом полушарии вероятно отражает уровень развития образного мышления и способности к невербальной коммуникации [23].

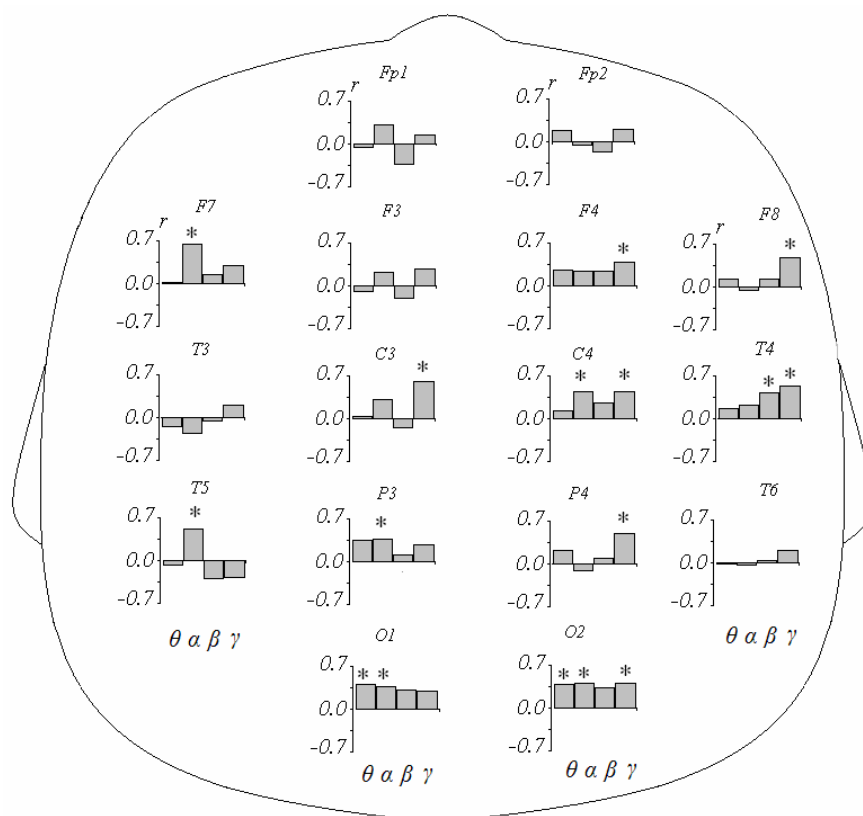


Рис. 2 Диаграмма коэффициентов корреляции между уровнем помогающего поведения и величиной спектральной плотности мощности ритмов ЭЭГ.

Каждый график на рисунке соответствует определенному отведению. По оси абсцисс представлены ритмы ЭЭГ: тета-ритм (θ), альфа-ритм (α), бета-ритм (β) и гамма-ритм (γ). По оси ординат – значения коэффициентов корреляции. Звездочками отмечены корреляции, достигшие статистической значимости, $p \leq 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Уровень помогающего поведения статистически значимо связан с уровнем когнитивного и речевого развития ребенка.
2. Уровень помогающего поведения отражается в паттерне ЭЭГ ребенка. Степень выраженности помогающего поведения в наибольшей степени связана с мощностью альфа-ритма в левом полушарии и мощностью гамма-ритма в правом полушарии.

Список литературы

1. Warneken F. Altruistic helping in human infants and young chimpanzees / F. Warneken, M. Tomasello // *Science*. – 2006. – V. 311. – P. 1301–1303.
2. Over H. Eighteen-month-old infants show increased helping following priming with affiliation / H. Over, M. Carpenter // *Psychol. Sci.* – 2009. – V.20, № 10. – 1189–1193.
3. Hamlin K.J. Social evaluation by preverbal infants / J. K. Hamlin, K. Wynn, P. Bloom // *Nature*. – 2007. – V. 450. – P. 557–559.
4. Warneken F. Varieties of altruism in children and chimpanzees / F. Warneken, M. Tomasello // *Trends in cognitive science*. – 2009. – V. 13, №9. – P. 397–402.
5. Warneken F. Helping and cooperation at 14 months of age / F. Warneken, M. Tomasello // *Infancy*. – 2007. – V. 11. – P. 271–294.
6. Warneken F. Extrinsic rewards undermine altruistic tendencies in 20-month-olds / F. Warneken, M. Tomasello // *Dev. Psychol.* – 2008. – V. 44. – P. 1785–1788.
7. Olson K.R. Foundations of cooperation in preschool children. / K. R. Olson, E. S. Spelke // *Cognition*. – 2008. – V. 108. – P. 222–231.
8. Hay D.F. The transformation of prosocial behavior from infancy to childhood / D.F. Hay, K.V. Cook // In *Socioemotional Development in the Toddler Years* (Brownell, C. and Kopp, C.B., eds), – 2007. - P. 100–131.
9. Individual differences in allocation of funds in the dictator game associated with length of the arginine vasopressin 1a receptor RS3 promoter region and correlation between RS3 length and hippocampal mRNA / A. Knafo, S. Israel, A. Darvasi [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. - 2007. – V.7, №3. – P. 266–275.
10. The Oxytocin Receptor (OXTR) Contributes to Prosocial Fund Allocations in the Dictator Game and the Social Value Orientations Task / S. Israel, E. Lerer, I. Shalev [et al.] // *PLoS ONE*. - 2009. - V. 4(5). – P. 5535.
11. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed./ N. Bayley // San Antonio, TX Harcourt Assessment Inc, 2006.
12. А.с. 32317 Компьютерна програма для запису та аналізу електроенцефалограми з паралельним записом мови. EEG Mapping 3.0. / Зінченко Є. М., Павленко В. Б., Луцок М. В., Фокіна Ю. О., Павленко О. М. ; дата реєстрації 04.03.2010.
13. Marshall P.J. Development of the EEG from 5 months to 4 years of age / P.J. Marshall, Y. Bar-Haim, N.A. Fox // *Clinical Neurophysiology*. – 2002. – V. 113. – P. 1199–1208.
14. Strogonova T.A. EEG alpha rhythm in infants / T.A. Strogonova, E.V. Orekhova, I.N. Posikera // *Clin. Neurophysiology*. – 1999. – V. 110, № 6. - P. 997–1012.
15. Jennekens W. Topography of maturational changes in EEG burst spectral power of the preterm infant with a follow up at 2 years of age/ W. Jennekens, H. J. Niemarkt, M. Engels [et al.] // *Clinical neurophysiology*. – 2012. – V. 123, № 11. – P. 2130–2138.
16. Циркин В. И. Физиологические основы психической деятельности и поведения человека / В. И. Циркин, С. И. Трухина // М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 524 с.
17. Фарбер Д. А. Функциональное созревание мозга в раннем онтогенезе/ Д. А. Фарбер // М.: Просвещение, 1969. – 279 с.
18. Фарбер Д. А. Энцефалограмма детей и подростков / Д. А. Фарбер, В. В. Алферова // М.: Педагогика, 1972. – 215 с.
19. Cortical mechanisms of human imitation / M. Iacoboni, R.P. Woods, M. Brass [et al.] // *Science*. – 1999. – V. 286. – P. 2526–2528.
20. Molenberghs P. Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies / Molenberghs, R. Cunnington, J.B. Mattingley // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2012. – V. 36. – P. 341–349.
21. Ross E. The mirror mechanism and mu rhythm in social development / E. Ross, R. E. Vanderwert, N. A. Fox [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2012. (article in press).
22. Рамачандран В. Разбитые зеркала: теория аутизма / В. Рамачандран, Л. Оберман // *В мире науки*. – 2007. – № 3. – С. 34–46.
23. Боголепов Н. Н. Функциональная межполушарная асимметрия (хрестоматия) / Боголепов Н. Н. // М.: Научный мир, 2004. - 728 с.

Дягілева Ю.О. Зв'язок вираженості інструментальної допомоги з рівнем розвитку і параметрами фонові EEG дитини / Ю.О. Дягілева, В.В. Бєлалов, Г.А. Куленкова, А.П. Зайцева, Ф.Н. Кійк, В.Б. Павленко // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 30-38.

У статті наводиться опис методики дослідження феномена інструментальної допомоги у дітей у віці 24-42 місяців. Запропонована методика відрізняється ефективністю, простотою і швидкістю виконання, що необхідно для роботи з дітьми раннього віку. Пропонується оцінити рівень розвитку інструментальної допомоги за швидкістю виконання завдання. Показано, що ступінь вираженості інструментальної допомоги пов'язана з рівнем когнітивного та мовного розвитку і відображається в паттерні фонові EEG дитини.

Ключові слова: інструментальна допомога, когнітивний розвиток, імпресивна і експресивна мова, дрібна та велика моторика, EEG.

THE RELATION OF SEVERITY OF HELPING BEHAVIOR WITH THE LEVEL OF DEVELOPMENT AND THE PARAMETERS OF CHILD EEG

Diaghileva Y. O., Belalov V.V., Kyleneva A.A., Zaitseva A.P., Kiyk F.N., Pavlenko V.B.

*Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Ukraine
E-mail: yulia_dyagileva@mail.ru*

The article describes the methods of investigation of the phenomenon of helping behavior in children aged 24-42 months. The group consisted of 43 children (26 boys, mean age=35.1m±4.9m) living in two-parent families. The level of helping behavior (LHB) was evaluated according to the method proposed by Warneken, Tomasello, with modifications. A child is sitting in front of a box that has a hole at the top and an open side directed toward the child. The experimenter made «tea» and placed the cup on the box where he continued to stir tea with a spoon. The experimenter “accidentally” dropped the spoon into the hole. Without saying anything to the child, he unsuccessfully tries to get the spoon through the hole. The child gives the spoon back. The proposed method is efficient, simplicity and speed of execution, it is necessary for work with young children. We proposed to assess the level of helping behavior by the performing task speed. We analyzed the time delay after which the child returned the spoon. LHB was scored from 0 to 9 points, where 0p – child doesn't return the spoon; 9p - the spoon is returned in 0.1-5.9s; 8p. - 6.0-12.9s, 7p. - 13.0- 19.9s, 6p. - 20.0-26.9s, 5p. – 27.0-33.9 s, 4p. – 34.0-40.9 s, 3 p. – 41.0-47.9 s, 2 p – 48.0-54.9 s, 1p.– 55.0-60.0 s.

The level of cognitive, language, and motor development was determined by test Beyley.

EEG signals were registered from 16 electrodes in the eye-opened resting state and spectral power was evaluated for theta (4-6Hz), alpha (7-10Hz), beta (11-29Hz) and gamma (30-45Hz) bands. Statistical analyses were performed with the help of Spearman's correlation coefficient. LHB was 7.1±2.9p (4 kids got 0p). It is shown that the severity of helping behavior related to the level of cognitive and language development and is reflected in the pattern of child EEG. The LHB was the most related to the EEG alpha power in the left and gamma power in the right hemisphere. The correlations for alpha band appeared at sites corresponding to the location of the brain speech centers, mirror neuron system and parietal association area, that can reflect level of their functional maturity. Prevalence of the correlations

between LHB and gamma power in the right hemisphere probably reflects children's ability to nonverbal communication.

Keywords: helping behavior, cognitive development, impressive and expressive language, fine and gross motor, EEG.

References

1. Warneken F., Tomasello M., Altruistic helping in human infants and young chimpanzees, *Science*, **311**, 1301 (2006).
2. Over H., Carpenter M., Eighteen-month-old infants show increased helping following priming with affiliation, *Psychol. Sci.*, **20** (10), 1189 (2009).
3. Hamlin J. K., Wynn K., Bloom P., Social evaluation by preverbal infants, *Nature*, **450**, 557 (2007).
4. Warneken F., Tomasello M., Varieties of altruism in children and chimpanzees, *Trends in cognitive science*, **13** (9), 397 (2009).
5. Warneken F., Tomasello M., Helping and cooperation at 14 months of age, *Infancy*, **11**, 271 (2007).
6. Warneken F., Tomasello M., Extrinsic rewards undermine altruistic tendencies in 20-month-olds, *Dev. Psychol.*, **44**, 1785 (2008).
7. Olson K. R., Spelke E. S., Foundations of cooperation in preschool children, *Cognition*. – **108**, 222 (2008).
8. Hay D.F., Cook K.V., The transformation of prosocial behavior from infancy to childhood, *In Socioemotional Development in the Toddler Years* (Brownell, C. and Kopp, C.B., eds), 100 (2007).
9. Knafo A., Israel S., Darvasi A. [et al.] Individual differences in allocation of funds in the dictator game associated with length of the arginine vasopressin 1a receptor RS3 promoter region and correlation between RS3 length and hippocampal mRNA, *Genes, Brain and Behavior*, **7** (3), 266 (2007).
10. Israel S., Lerer E., Shalev I. [et al.] The Oxytocin Receptor (*OXTR*) Contributes to Prosocial Fund Allocations in the Dictator Game and the Social Value Orientations Task, *PLoS ONE*, **4**(5), 5535 (2009).
11. Bayley N., Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed, *San Antonio, TX Harcourt Assessment Inc* (2006).
12. Zinchenko E.M., Pavlenko V.B., Lutsyuk M.V. [et al.], Computer program for recording and analysis EEG with parallel language recording. EEG Mapping 3.0., *Patent № 32317*, date of registration 04.03.2010.
13. Marshall P.J., Bar-Haim Y., Fox N.A., Development of the EEG from 5 months to 4 years of age, *Clinical Neurophysiology*, **113**, 1199 (2002).
14. Strogonova T.A., Orekhova E.V., Posikera I.N., EEG alpha rhythm in infants, *Clin. Neurophysiology*. – **110** (6), 997 (1999).
15. Jennekens W., Niemarkt H. J., Engels M. [et al.], Topography of maturational changes in EEG burst spectral power of the preterm infant with a follow up at 2 years of age, *Clinical neurophysiology*, **123**(11), 2130 (2012).
16. Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Physiological basis of mental activity and behavior, *Moscow Medical Book, N. Novgorod: Publishing House of the NGMA*, 524 p. (2001).
17. Farber D.A., Functional maturation of the brain in the early ontogeny, *M.: Education*, 279p. (1969).
18. Farber D.A., Alferov V., Children and teenagers encephalogram, *Moscow: Pedagogy*, 215 p (1972).
19. Iacoboni M., Woods R.P., Brass M. [et al.], Cortical mechanisms of human imitation, *Science*. **286**, 2526 (1999).
20. Molenberghs P., Cunnington R., Mattingley J.B., Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **36**, 341 (2012).
21. Ross E., Vanderwert R. E., Fox N. A. [et al.] The mirror mechanism and mu rhythm in social development, *Neuroscience Letters*, (2012). (article in press).
22. Ramachandran V., Oberman A., The broken mirror: the theory of autism, *In the world of science*, **3**, 34 (2007).
23. Bogolepov N.N. Functional hemispheric asymmetry (anthology), *Scientific World*, 728 p. (2004).

Поступила в редакцию 12.11.2013 г.

УДК 577.112:612

**ПРОЦЕССЫ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ,
МЕТГЕМОГЛОБИНООБРАЗОВАНИЯ И ГЕНЕРИРОВАНИЯ АКТИВНЫХ
ФОРМ КИСЛОРОДА В ЭРИТРОЦИТАХ БОЛЬНЫХ ЭРИТРЕМИЕЙ**

Ёлкина Н.М.

*Крымский факультет Запорожского национального университета, Симферополь, Украина
E-mail: nataleiolkina@gmail.com*

Установлено, что в эритроцитах больных эритремией интенсификация процессов пероксидации липидов и метгемоглибинообразования сопровождается усилением генерирования супероксиданиона и гидроксил-радикала.

Вместе с этим, наблюдается некоторое снижение содержания в эритроцитах нитрат-анионов и существенное увеличение активности индуцибельной NO-синтазы.

Ключевые слова: эритроциты, супероксиданион, гидроксил-радикал, пероксидация липидов, метгемоглибинообразование, метаболизм оксида азота, эритремия.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение биохимических особенностей организма человека при различных заболеваниях является одной из задач современной биологии и медицины [1-3]. Известно, что при многих заболеваниях нарушается прооксидантно-антиоксидантное равновесие, активизируются свободно-радикальные реакции, развивается окислительный стресс [4-8]. В патологический процесс могут вовлекаться эритроциты [9, 10]. Поэтому представляется важным понять, как происходит генерирование активных форм кислорода (АФК) и окисление различных органических соединений в эритроцитах в условиях патологии, в частности, при гематологических заболеваниях онкологического характера.

В связи с этим, целью настоящей работы было изучение процессов генерирования АФК, а также перекисного окисления липидов (ПОЛ) и метгемоглибинообразования в эритроцитах при эритремии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследований служили эритроциты практически здоровых людей (25 доноров станции переливания крови г. Симферополя) и больных эритремией I степени (9 человек, средний возраст 59,0 лет). В каждой обследованной группе соотношение мужчин и женщин было приблизительно одинаковым. Кровь больных брали на базе Крымского онкологического центра при поступлении в стационар перед началом лечения.

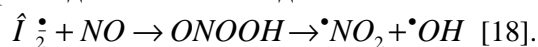
Эритроциты гемолизировали в дистиллированной воде, взяв за основу метод Драбкина [11]. В гемолизатах эритроцитов определяли содержание метгемоглобина [12], первичных продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты) [13] и вторичных продуктов ПОЛ (ТБК-активные продукты) [14], а также скорость генерирования супероксиданиона ($\hat{I}_{\frac{1}{2}}^{\bullet}$) и \bullet ОН-радикала [15], процентное содержание нитрат-анионов (NO_3^-) и активность индуцибельной синтазы оксида азота (i NOS) [16, 17]. Использовали спектрофотометрические методы биохимического анализа. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследований, в эритроцитах больных эритремией существенно усиливаются реакции пероксидации липидов, о чем свидетельствует увеличение содержания диеновых конъюгатов (в 3,3 раза) и ТБК-активных продуктов (в 2,0 раза) по сравнению с контрольной группой доноров (таблица 1).

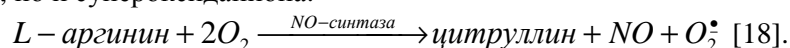
Имеются данные о том, что перекисное окисление липидов, связанное с образованием первичных и, в дальнейшем, вторичных продуктов ПОЛ, в основном, обусловлено действием \bullet ОН-радикала и супероксиданиона [18].

Было выявлено, что в эритроцитах больных эритремией скорость генерирования супероксиданиона возрастает в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой, а скорость генерирования \bullet ОН-радикала увеличивается в 6,2 раза (таблица 2). Согласно современным представлениям, основная роль в инициации реакций ПОЛ отводится \bullet ОН-радикалу, генерирование которого может осуществляться разными путями, в частности, через образование пероксинитрита в реакции между супероксиданионом и оксидом азота:



Существенный вклад этого пути в генерирование \bullet ОН-радикала в эритроцитах при эритремии подтверждается некоторым снижением уровня NO_3^- -анионов (на 22%) и достоверным увеличением активности индуцибельной NO-синтазы (в 2,0 раза) по сравнению с контрольной группой (таблица 3).

Необходимо отметить, что NO-синтазная реакция является источником не только NO, но и супероксиданиона:



Пути утилизации $\hat{I}_{\frac{1}{2}}^{\bullet}$ также разнообразны и связаны с образованием как свободных радикалов (\bullet ОН, \bullet NO₂), так и стабильных метаболитов NO, например, нитрат-анионов, способных энзиматическим путем превращаться в оксид азота [18].

Из этого следует, что реакции, ведущие к образованию оксида азота, его метаболитов и \bullet ОН-радикала, имеют циклический характер и тесно сопряжены между собой в общем пуле метаболических процессов.

Самостоятельный интерес представляет генерирование супероксиданиона, возрастающее в эритроцитах при эритремии. Вполне вероятно, что NO-синтазная

реакция генерирует только определенную часть $\hat{I} \frac{\bullet}{2}$, поскольку не является в эритроцитах единственным источником супероксиданиона. Большую роль в образовании $\hat{I} \frac{\bullet}{2}$ играет также окисление гемоглобина с его переходом в метформу:

Таблица 1
Содержание диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов ПОЛ в эритроцитах больных эритремией (процентная доля от показателя контрольной группы*); М ± m

Обследованные группы	Диеновые конъюгаты	ТБК-активные продукты
Контрольная группа	100 ± 17,0	100 ± 11,8
Больные эритремией	333,0 ± 55,0**	201,6 ± 17,6**

* – контроль – 100%;

** – достоверность различия показателя по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

Таблица 2
Скорость генерирования супероксиданиона и \bullet ОН-радикала, содержание нитрат-анионов (NO_3^-) в эритроцитах больных эритремией (процентная доля относительно показателя контрольной группы*); М ± m

Обследованные группы	Скорость генерирования $\hat{I} \frac{\bullet}{2}$	Скорость генерирования \bullet ОН-радикала	NO_3^-
Контрольная группа	100 ± 17,0	100 ± 16,0	100 ± 16,0
Больные эритремией	264,5 ± 39,0**	622 ± 65,0**	78,0 ± 10,0

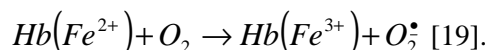
* – контроль – 100%;

** – достоверность различия показателя по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

Таблица 3
Активность индуцибельной синтазы оксида азота (i NOS) и содержание метгемоглобина (MtHb) в эритроцитах больных эритремией (М ± m)

Обследованные группы	Активность i NOS, $\mu\text{моль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мл}^{-1}$	Содержание MtHb, %
Контрольная группа	2,1 ± 0,34	2,5 ± 0,30
Больные эритремией	4,2 ± 0,59*	11,18 ± 0,75*

* – достоверность различия показателя по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).



Как показали исследования, у больных эритремией прослеживается выраженное метгемоглибинообразование: содержание метгемоглобина в эритроцитах возрастает в 4,47 раза по сравнению с контрольной группой (таблица 3).

Тот факт, что в наших исследованиях отмечается более выраженное генерирование \bullet ОН-радикала по сравнению с супероксиданионом, позволяет предположить возможность активизации в эритроцитах больных эритремией утилизации супероксиданиона по пути генерирования \bullet ОН-радикала (вышеупомянутая реакция через образование пероксинитрита, реакции Хабер-Вайса и Фентона: $2O_2^{\bullet} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$; $O_2^{\bullet} + Fe^{3+} \rightarrow O_2 + Fe^{2+}$; $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow \bullet OH + OH^- + Fe^{3+}$) [18].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительной интенсификации генерирования \bullet ОН-радикала и супероксиданиона, а также метгемоглибинообразования в эритроцитах при эритремии, что создает условия для усиления прооксидантного статуса эритроцитов и окислительного преобразования не только липидов, но и других функционально-значимых органических компонентов, прежде всего, эритроцитарных энзимов и гемоглобина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В эритроцитах больных эритремией интенсифицируются реакции пероксидации липидов и метгемоглибинообразование.
2. При эритремии в эритроцитах существенно возрастает генерирование супероксиданиона и гидроксил-радикала. Прослеживается более активное генерирование \bullet ОН-радикала.
3. Усиление генерирования \bullet ОН-радикала и супероксиданиона в эритроцитах больных может быть обусловлено как активизацией утилизации оксида азота и его стабильных метаболитов, так и метгемоглибинообразованием.

Список литературы

1. Меньщиков Е.Б. Окислительный стресс при воспалении / Е.Б. Меньщиков, Н.К. Зенков // Успехи совр. биол. – 1997. – Т. 117, № 2. – С. 155-169.
2. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии / Ю.А. Владимиров // Биохимия. – 2004. – Т. 69, вып. 1. – С. 5-7.
3. Kaur K. Lipid peroxidation and the level of antioxidant enzymes in coronary artery disease / K. Kaur // Indian J. of Clin. Biochem. – 2008. – V. 23, № 1. – P. 33-37.
4. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5-18.
5. Меньщиков Е.Б. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщиков. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
6. Муравлёва Л.Е. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л.Е. Муравлёва, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Ключев // Фундаментальные исследования. – 2010, № 1. – С. 74-78.
7. Сато Э. Окислительный стресс вызывает регресс гемопоэза печени плода / Э. Сато, Э. Накагава, К. Хирамото, С. Ямамацу // Биохимия. – 2004. – Т. 69, № 1. – С. 25-29.

8. Ranjan R. Oxidative stress in erythrocytes, liver and kidneys of X-ray exposed rabbits / R. Ranjan // Res. report Florida. – 2009. – V. 42, № 2. – P. 88-93.
9. Ёлкина Н.М. Энзиматическая активность эритроцитов человека при ишемической болезни сердца в условиях развития окислительного стресса / Н.М. Ёлкина, С.В. Коношенко, И. Шашуа // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. – Серия: Биология, химия. – 2011. – Т. 24 (63), № 2. – С. 124-128.
10. Новицкий В.В. Белковый спектр мембран эритроцитов у больных раком легкого и с опухолями головы и шеи / В.В. Новицкий, В.Е. Гольберг, М.В. Колосова // Бюл. эксперим. биол. и медиц. – 1999. – Прил. 1. – С. 18-20.
11. Drabkin D. A simplified technique for large scale crystallization myoglobin and haemoglobin in the crystalline / D. Drabkin // Arch. Biochem. – 1949. – V. 21. – P. 224-226.
12. Кушаковский М.С. Метгемоглобинемии / М.С. Кушаковский // Справочник по функциональной диагностике. – М.: Медицина, 1970. – С. 423-427.
13. Гаврилов В.Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лаб. дело. – 1988, № 2. – С. 60-64.
14. Мещишен І.Ф. Метод визначення загальної антиоксидантної активності плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мещишен, В.П. Пишак, В.П. Польовий // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 165-167.
15. Basaga H.S. Biochemical aspects of free radicals / H.S. Basaga // Cell. Biol. – 1990. – V. 68, № 5. – P. 989-998.
16. Jsukahara H. Effect of NOS inhibitions on bone metabolism in growing rats / H. Jsukahara // Amer. J. Physiol. – 1996. – V. 270, № 5. – P. 840-845.
17. Chin S.Y. Increased activity and expression of Ca²⁺-depended NOS in renal cortex of ANG II-infused hypertensive rats / S.Y. Chin, K.N. Pandey, S.J. Shi // Amer. J. Physiol. – 1999. – V. 277, N 5. – P. 797-804.
18. Ткаченко М.М. Вікові особливості змін скорочувальних судинних реакцій і вміст вільних радикалів кисню та метаболітів оксиду азоту у мишей лінії BALB/c за умов перебування у зоні відчуження / М.М. Ткаченко, В.Ф. Сагач, О.В. Базілюк, А.В. Коцюруба, Г.М. Поперека, Л.Г. Степаненко, О.Ф. Сенюк // Фізіол. журн. – 2005. – Т. 51, № 3. – С. 32-41.
19. Дубинина Е.Е. Активность супероксиддисмутазы и содержание метгемоглобина в эритроцитах человека и животных / Е.Е. Дубинина, Л.А. Данилова, Л.Ф. Ефимова, А.П. Соловьев, А.М. Бейн // Журн. эволюционной биохим. и физиол. – 1988. – Т. 24, вып. 4. – С. 552-568.

Йолкина Н.М. Процеси пероксидації ліпідів, метгемоглобіноутворення та генерування активних форм кисню в еритроцитах хворих на еритремію / Н.М. Ёлкина // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 39-45

Установлено, що в еритроцитах хворих на еритремію інтенсифікація процесів пероксидації ліпідів і метгемоглобіноутворення супроводжується посиленням генеруванням супероксиданіону та гідроксил-радикалу.

Разом із тим, спостерігається деяке зниження вмісту в еритроцитах нітрат-аніонів та суттєве підвищення активності індукцибельної NO-синтази.

Ключові слова: еритроцити, супероксиданіон, гідроксил-радикал, пероксидація ліпідів, метгемоглобіноутворення, метаболізм оксиду азоту, еритремія.

**PROCESSES OF LIPIDS PEROXIDE AND METHHEMOGLOBIN FORMATION
AND GENERATION OF OXYGEN ACTIVE FORMS IN ERYTHROCYTES OF
PATIENTS WITH ERYTHRAEMIA**

Yolkina N.M.

*Crimea faculty of Zaporozhie National University, Simferopol, Ukraine
E-mail: nataleiolkina@gmail.com*

Elucidation of the molecular basis of various diseases and pathological states of human organism is one of the most significant problems of medicine and biology [1-3]. It is known, that under many pathologies prooxidative-antioxidative balance is disturbed, free-radical reaction are activated and oxidative stress is development [4-8]. Given that in some diseases erythrocytes are involved in pathological process [9, 10], the aim of the present work was to study the indexes of lipids peroxide and methhemoglobin formation and generation of oxygen active forms in erythrocytes of patients with erythraemia. The materials for the study were the erythrocytes of healthy subjects (control group) and patients with erythraemia I degree (9 patients, middle age – 60 years). The blood of patients was taken in Crimea Cancer Centre before treatment for an illness. The erythrocytes were hemolysed by distilled water. In hemolysates of erythrocytes was determined the content of primary (dien conjugates) [11] and secondary (TBA-active) products of lipids peroxides [12], methhemoglobin [13] and rate of generation of superoxideanion and hydroxyl-radicals [14], percentage content of nitrate-anion [15] and activity of inducible – NO-synthase (iNOS) [15, 16]. It has been shown, that in erythrocytes of patients with erythraemia the reactions of lipids peroxidation are intensified essentially. The content of dien conjugates was risen (233% higher as compared with control group). The content of TBA-products was risen also (100% higher as compared with control group). At present time it is known that the main significance for initiation of lipids peroxide reactions have hydroxyl-radicals [17]. One from ways of hydroxyl-radicals formation is reaction of superoxideanion with nitric oxide [17]. It is confirmed by some lowering of the content of nitrate-anions (22% less as compared with control group) and significant rising of the activity of inducible NO-synthase (100% higher as compared with control group). It is known, that NO-synthase reaction produced not only NO, but superoxideanion also. Great importance for generation of superoxideanion is attached with formation of methhemoglobin [18]. It has been shown, that in erythrocytes of patients with erythraemia the content of methhemoglobin is risen (347% higher as compared with control group). So far as the content of $\cdot\text{OH}$ -radicals is far more than the content of superoxideanion, it may be assumed that in erythrocytes of patients significant part of superoxideanion is utilized in the way of generation of hydroxyl-radicals.

Thus, under erythraemia the development of oxidative stress creates conditions for intensification of prooxidative state of erythrocytes and oxidative modification not only lipids, but others organic components.

Keywords: erythrocytes, superoxideanion, hydroxyl-radicals, lipids peroxidation, methhemoglobin formation, metabolism of nitric oxide, erythraemia.

References

1. Menshikov E.B., Zenkov N.K., Oxidative stress under inflammation, *Impr. mod. biol.*, **117**, **2**, 155 (1997).
2. Vladimirov U.A., Active forms of oxygen and nitric: importance for diagnostic, prophylactic and therapeutics, *Biochemistry.*, **69**, **1**, 5 (2004).
3. Kaur K., Lipid peroxidation and the level of antioxidant enzymes in coronary artery disease, *Indian J. Clin. Biochem.*, **23**, **1**, 33 (2008).
4. Dubinina E.E., Pustigina A.V., Oxidative modification of proteins, it importance in pathological states, *Ukr. biochem. J.*, **80**, **6**, 5 (2008).
5. Menshikov E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Oxidative stress: pathological states and diseases, 284 p. (ARTA, Novosibirsk, 2008).
6. Muravljova L.E. Oxidative modification of proteins: the problems and perspectives of investigation, *Fund. Investig.*, **1**, 74 (2010).
7. Sato E., Nakagawa E., Chiramoto K., Jamamazu C., Oxidative stress causes regress of homopoesis of lever and embryon, *Biochemistry*, **69**, **1**, 25 (2004).
8. Ranjan R. Oxidative stress in erythrocytes, liver and kidneyes of X-ray exposed rabbits, *Res. report Florida*, **42**, **2**, 88 (2009).
9. Yolkina N.M., Konoshenko S.V., Shashua I., Enzym activity of human erythrocytes under ischemic heart disease, *Scientific Notes Taurida National V.I. Vernadsky University*, **24** (**63**), **2**, 124 (2011).
10. Novitski V.V., Goldberg V.E., Kolosova M.V., Protein spector of erythrocyte membranes of patients with lung cancer and tumours of head and neck, *Bul. experim. biol. and med.*, **suppl. 1**, 18 (1999).
11. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Chmara N.F., Measuring of dien conjugates in blood plasma by UV-absorption of heptane and isopropanol extracts, *Lab. affair.*, **2**, 60 (1988).
12. Mecshishen I.F., Pishak V.P., Poljovij V.P., Method for definition of total blood plasma antioxigative activity, *Bukovina medic. herald*, **11**, **3**, 165 (2007).
13. Kushakovski M.S. Methhemoglobinemias, 423 p. (Medicine, Moskow, 1970).
14. Basaga H.S. Biochemical aspects of free radicals, *Cell. Biol.*, **68**, **5**, 989 (1990).
15. Green L.L., Wagner D.A., Glogowski J., Analysis of nitrate, nitrite and [N⁺⁵]-nitrate in biological fluids, *Anal. Biochem.*, **126**, **1**, 131 (1982).
16. Chin S.Y., Pandey K.N., Shi S.J., Increased activity and expression of Ca²⁺ – depended NOS in renal cortex of ANG II-infused hypertensive rats, *Amer. J. Physiol.*, **277**, **5**, 797 (1999).
17. Tkachenko M.N., Sagach V.F., Baziljuk O.V., Kotsuruba A.V., Popereka G.M., Stepanenko L.G., Senjuk O.F., Age-related peculiarities of contractive vascular reactions and the content of the free radicals of oxygen and metabolites of nitric oxide in BALB/c mice in conditions of alienation zone, *Physiol. J.*, **51**, **3**, 32 (2005).
18. Dubinina E.E. Danilova L.A., Efimova L.F., Solovijov A.P., Bein A.M., Activity of superoxidisedismutase and content of methhemoglobin in erythrocytes of human and animals, *J. of Evolution Biochem. and Physiol.*, **24**, **4**, 552 (1988).

Поступила в редакцию 21.11.2013 г.

УДК 612.176.4+612.825.8

ВЕГЕТАТИВНІ ПРОЯВИ РЕАКЦІЙ ТЕРМІНОВОЇ АДАПТАЦІЇ СТУДЕНТІВ ДО ІНФОРМАЦІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Ісаков О.А.¹, Ляшенко В.П.¹, Петров Г.С.²

¹*Дніпропетровській національний університет імені Олеся Гончара, Україна*

²*Дніпропетровський державний інститут фізичної культури і спорту, Дніпропетровськ*

E-mail: lyashenkov@mail.ru

За часовими, частотними та нелінійними показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) аналізували адаптаційні реакції студентів і студенток природничих і гуманітарних спеціальностей до інформаційного навантаження. Показано, що у студентів природничих спеціальностей в регуляції ВСР превалює симпатичний тонус, в той час як у студентів гуманітарних спеціальностей – нормотонічний. Встановлена кореляція між домінуючим тонусом вегетативної регуляції та резервними можливостями організму і діапазоном адаптаційно-компенсаторних реакцій на інформаційне навантаження. Розглядається можлива залежність означених реакцій від статі, направленості навчання і вихідного тону вегетативної нервової системи.

Ключові слова: вегетативна нервова система, термінова адаптація, студенти, варіабельність серцевого ритму, інформаційне навантаження.

ВСТУП

Дослідження закономірностей процесів адаптації людини до факторів зовнішнього середовища є однією з актуальних проблем сучасної фізіології. У цьому ряду істотне місце належить питанням адаптації студентів, оскільки навчання у вищій школі є складним і тривалим процесом, що вимагає витрат внутрішньої енергії, фізичних зусиль і емоційної стійкості [1, 2]. Постійні зміни і реформи в системі вищої освіти, інтенсифікація навчання, збільшення потоку інформації пред'являють підвищені вимоги до адаптаційних механізмів і їх резервів у студентів [3, 4]. Суттєві коливання клімато - магнітних факторів, а також соціально - економічні перетворення в країні є фоном, на якому адаптаційні процеси до навчального навантаження набувають нових характеристик. Спостерігається зростання необхідності переробки великих об'ємів інформації за менший відрізок часу. В зв'язку з цим особливу актуальність набувають дослідження індивідуальних особливостей і механізмів адаптації студентів до інформаційного навантаження. До того ж навчальна робота студентів має свою специфіку та особливості, пов'язані з характером занять, профілем вузу та факультету. У зв'язку з цим важливого значення набуває питання про можливість специфічного впливу змісту освітньої програми на основні компоненти адаптаційного процесу.

Вирішення цієї проблеми дозволяє оцінити можливості як резервів адаптації студентів, так і прогнози ефективності їх діяльності в умовах виробництва.

Відмінною рисою термінової адаптації є те, що діяльність організму протікає на межі його можливостей при майже повній мобілізації фізіологічних резервів. На основі багаторазової реалізації термінової адаптації розвивається довготривала адаптація, яка характеризується тим, що в підсумку поступового кількісного накопичення певних змін організм набуває нову якість у відповідному виді діяльності. Саме тому інформаційне навантаження є фактором, що активізує неспецифічний компонент стресової реакції, причому форма прояву останньої в значній мірі залежить від стану механізмів регуляції. Розгортання адаптаційного процесу супроводжується змінами функціонального перебудовування вегетативної нервової системи та центральних регулюючих механізмів. Аналіз механізмів регуляції, співвідношення рівнів центрального і автономного контурів дозволяє об'єктивно оцінити ефективність адаптації і її резерви [5]. З цього погляду, варіабельність серцевого ритму (BCP) є індикатором адаптаційних реакцій, що визначає її прогностичне і діагностичне значення.

Виходячи з цього, метою представленої роботи було виявлення специфіки вегетативних проявів реакцій термінової адаптації до інформаційного навантаження студентів природничих та гуманітарних спеціальностей Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, що може розкрити деякі механізми формування функціонального стану організму і притаманних йому термінових адаптаційних реакцій.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні приймали участь 178 умовно здорових студентів природничих та гуманітарних спеціальностей Дніпропетровського національного університету ім. О. Гончара віком 18–19 років. На момент обстеження суб'єкти не пред'являли скарг на здоров'я, на наявність головного болю, фізичну стомленість, сонливість. До обстеження не залучали осіб які займаються спортом, а також тих, хто за добу до обстеження вживав медикаменти, алкоголь, каву.

Особливості реакцій термінової адаптації студентів до інформаційного навантаження визначали за показниками варіабельності серцевого ритму. Реєстрацію кардіоінтервалів здійснювали до та відразу після інформаційного навантаження. Інформаційне навантаження було пред'явлене у комп'ютерному вигляді тестів Шульте, Горбова та Бурдона, які дозволяють оцінити здатності до сприйняття значимої інформації.

Для реєстрації варіабельності серцевого ритму використовувався монітор серцевого ритму POLAR RS800CX (Фінляндія, POLAR). Запис проводили згідно з вимогами до проведення дослідження [6]: в один і той же час – 9.00-12.00, в комфортних умовах, після короткострокової адаптації, при спокійному диханні, у дівчат – в між менструальний період. Реєстрація кардіоритмів проводилась протягом 5 хвилин у комфортному положенні сидячі до та відразу після інформаційного навантаження.

Проводили аналіз трьох категорій BCP: часовий аналіз (Time – Domain Results), частотний аналіз (Frequency – Domain Results), та нелінійний аналіз (Nonlinear Results). У частотній області аналізували показники HF (мс^2 ; %); LF (мс^2 ; %); VLF

(мс²; %); LF/HF; Total (мс²). В часовій області – Mean RR (мс); SDNN (мс); RMSSD (мс); pNN50 (%). Нелінійні властивості варіабельності серцевого ритму були проаналізовані за допомогою скатерограми (Scatter – розсіювання). За графіками варіаційної пульсограми визначали ряд показників, що дозволили у сукупності дати якісну оцінку вегетативного тону: моду, варіаційний розмах, амплітуду моди [6].

Статистична обробка результатів здійснювалась за допомогою пакетів “Statistika 6.0” та “Microsoft Excel”. Було використано методи непараметричної статистики: медіану, та інтерквартильний розмах. Порівняння залежних вибірок проводили за допомогою критерію Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні є очевидним, що ймовірність розвитку як донозологічних, так і виражених патологічних розладів значною мірою залежать від інтенсивності вегетативних реакцій на звичайні дії зовнішнього середовища. Характер вегетативних реакцій у відповідь на зовнішні впливи може визначитися багатьма факторами, виявлення ролі яких дозволить здійснювати ефективне попередження можливих порушень процесів адаптації студентів до навчання [2, 7]. Специфіка праці студентів характеризується впливом на організм великого обсягу інформаційного навантаження в умовах дефіциту часу, що призводить до типових змін ряду вегетативних функцій і прогресуючого зниження рівня здоров'я [4].

Вегетативні реакції становлять певну сумарну і неспецифічну характеристику регуляторних механізмів [8]. Їх реєстрація, в тому числі і зміни частоти серцевих скорочень, відносяться до непрямих методів вимірювання інформаційних процесів мозку, пов'язаних з управлінням функцій організму. Саме тому, розлад вегетативного забезпечення будь-якого виду діяльності в організмі здатне зіграти фатальну роль, і як мінімум, створити недостатньо оптимальну адаптацію, яка може проявитися у вигляді м'яких астеничних розладів (втома, дратівливість, підвищена стомлюваність), так і бути причиною серйозного патологічного стану [9]. Одним з важливих факторів в цьому контексті стає направленість навчання, що полягає в щоденній роботі студентів з певним видом інформаційних сигналів в умовах змінного середовища. Виходячи з поставлених задач ми досліджували модуляцію показників вегетативних адаптаційних реакцій студентів різного напрямку навчання під дією інформаційного навантаження.

Оцінка скатерограм показала (табл. 1), що до інформаційного навантаження як у юнаків, так і у дівчат природничих і гуманітарних спеціальностей існувала врівноваженість процесів регуляції зі сторони вегетативної нервової системи. Необхідно підкреслити, що майже всі отримані показники знаходились в межах норми для осіб даної статі та віку. У всіх досліджених студентів спостерігалось лише незначне зниження, відносно норми, показника моди (Mo, мс). Амплітуда моди (Amo, %), яка виражає вірогідність моди у відсотках і свідчить про варіабельність серцевого ритму, а також є відображенням ефекту централізації управління ритмом серця і адаптаційних процесів в цілому коливалась у діапазоні 31,64-36,55%. Найбільше значення індексу напруження (И) регуляторних систем чи стрес-індексу, який відрізняється високою чутливістю до посилення тону

ВЕГЕТАТИВНІ ПРОЯВИ РЕАКЦІЙ ТЕРМІНОВОЇ АДАПТАЦІЇ СТУДЕНТІВ ...

симпатичної нервової системи спостерігалось у студенток гуманітарних спеціальностей – 118,93 у. о., найменше – 68,09 у. о. у студентів природничих спеціальностей, але обидва показника знаходились в межах норми (80 – 150 у. о.).

Таблиця 1

Показники скатерограм та варіаційних пульсограм ВСР досліджених студентів до інформаційного навантаження (Медіана, верхній і нижній квартилі)

Показник	Природничі спеціальності		Гуманітарні спеціальності	
	юнаки	дівчата	юнаки	дівчата
Мо	0,7 0,6; 0,73	0,7 0,65; 0,72	0,63 0,59; 0,72	0,61*** 0,56; 0,68
АМо	36,55 32,23; 43,99	35,56 30,44; 37,99	31,64* 27,27; 41,44	33,32 28,97; 44,75
ВР	0,37 0,29; 0,45	0,28** 0,24; 0,34	0,27 0,24; 0,29	0,25* 0,21; 0,3
ВПР	4,35 3; 5,03	5,57** 4,15; 6,4	5,49* 4,86; 7,36	6,72* 5,24; 8,39
ІВР	95,8 78,48; 125,65	115** 96,06; 159,72	105,71 98,51; 167,57	142,52 130,07; 161,83
ПАПР	55,29 45,02; 69,48	48,99 42,23; 60,75	46,84* 40,69; 64,18	60,15 46,14; 75,62
ІН	68,09 53,42; 103,93	82,8 65,3; 129,94	89,83* 71,02; 135,11	118,93* 97,57; 145,6

Примітка: Мо – мода, с; АМо – амплітуда моди, %; ВР – варіаційний розмах, с; ВПР – вегетативний показник ритму, у.о; ІВР – індекс вегетативної рівноваги, у.о; ПАПР – показник адекватності процесів регуляції, у.о; ІН – індекс напруження регуляторних систем (стрес-індекс); *– вірогідність, різниця показників відносно досліджених природничих спеціальностей при $p < 0,05$. **– вірогідність, різниця показників відносно досліджених юнаків аналогічних спеціальностей при $p < 0,05$.

Гендерний аналіз показав, що до інформаційного навантаження вірогідна різниця існувала серед студентів природничих спеціальностей по показникам варіаційного розмаху, вегетативного показника ритму та індексу вегетативної рівноваги, а серед гуманітарних спеціальностей – по показнику моди.

Порівняльний аналіз по напрямку навчання дав несподівані для нас результати, оскільки свідчить, що як юнаки, так і дівчата гуманітарних спеціальностей мають більшу варіабельність серцевого ритму і такі показники скатерограм та варіаційних пульсограм, які в більшій мірі відповідають вегетативній рівновазі, натомість у студентів природничих спеціальностей вони свідчать про незначне превалювання симпатичного тону.

Результати частотних показників варіабельності серцевого ритму (Time – Domain Results) (табл. 2) студентів природничих спеціальностей показали, що як для юнаків, так і для дівчат в межах стандарту (Стандарти використання показників

ВСР, розроблені Європейським товариством кардіологів і Північно-американським товариством кардіостимуляції та електрофізіології) [10] знаходились нормовані показники низькочастотного (LF, %) спектру, загальної потужності (Total) та абсолютні показники високочастотного (HF) спектру. У юнаків спостерігалось підвищення показників, відносно стандартів, дуже низькочастотного спектру (VLF, ms², %) та низькочастотного (LF, ms²) спектру в 1,3 – 1,6 разів, а також зниження майже в 2 рази нормованого показника високочастотного (HF, %) спектру, що в цілому характерне для стану стривоженості і напруження регуляторних систем. Наслідком такого розподілу потужностей спектру є збільшення в 2 рази коефіцієнту вагосимпатичного балансу (LF/HF), і зростання індексу централізації (ІЦ) до 6,46, що говорить про наявність симпатикотонії та превалювання центрального контуру регуляції.

Таблиця 2

Показники частотного спектру ВСР досліджених студентів до інформаційного навантаження (Frequency – Domain Results) (Медіана, верхній і нижній квартилі)

Показник	Природничі спеціальності		Гуманітарні спеціальності	
	юнаки	дівчата	юнаки	дівчата
VLF, ms ²	2072 1526,5; 2685	1064** 643; 1781	1737 1068; 2582,25	1994,5*** 1397; 3045,25
VLF, %	41,6 34,85; 56,05	41,8 23,35; 52,75	45,915 33,83; 54,23	48,95** 36,56; 58,57
LF, ms ²	1935 1184; 3687,5	1113 854,5; 1688	1369,5 1060; 1699,5	1608,5 869; 1982,5
LF, %	47,7 29,4; 50,9	38,6 34,55; 50,8	37,4 29,2; 48,58	33,8 21,88; 38,45
HF, ms ²	620 445; 874	529** 264; 741,5	683 481,25; 797	683,5* 464; 1001,25
HF, %	13,5 9,9; 17,6	14,9 13,05; 24,4	17 12,86; 18,79	16,78 10,54; 21,825
Total, ms ²	4348 3382,5; 7230,5	2702 2144,5; 3880	3726 2618,5; 5330,5	4534,5 2948,5; 5909
LF/HF	3,13 1,85; 4,4	2,54 1,39; 3,63	2,15* 1,74; 2,9	1,6 1,27; 3,32

Примітка: *– вірогідність, різниця показників відносно досліджених природничих спеціальностей при $p < 0,05$. **– вірогідність, різниця показників відносно досліджених юнаків аналогічних спеціальностей при $p < 0,05$.

Дівчата природничих спеціальностей мали знижені, порівняно зі стандартом, показники високочастотного (HF, ms², %) спектру і підвищені показники дуже низькочастотного спектру (VLF, %). Також виявлено підвищення в 1,5 рази вагосимпатичного коефіцієнту, що може свідчити про домінування симпатичної ланки регуляції. Індекс централізації у досліджених студенток дорівнював 4,12, що є показником превалювання центральних механізмів регуляції. Така картина може

вказувати на дисбаланс активності відділів вегетативної нервової системи та наявність стресу. Незначні гендерні особливості показників ВСР, на наш погляд, могли бути відображенням деяких гормональних корелятивів, бо відомо, що статевих відмінностей у показниках ВСР немає.

У студентів гуманітарних спеціальностей в межах стандарту знаходились ті ж показники, що й у студентів природничих спеціальностей – нормовані показники низькочастотного (LF, %) спектру, загальної потужності (Total, ms^2) та абсолютні показники високочастотного (HF, ms^2) спектру. Нижчим за стандарт виявився лише нормований показник потужності високочастотного (HF, %) спектру. Всі інші досліджені показники були вищими за стандарт, що найшло відображення в зростанні коефіцієнту вагосимпатичного балансу (LF/HF) і індексу централізації (ІЦ) у юнаків до 2,15 і 4,55, а у дівчат до 1,6 і 5,27 відповідно. Така картина у студентів гуманітарних спеціальностей може свідчити про збалансовану роботу відділів вегетативної нервової системи та наявність більш нормотонічного типу регуляції серцевого ритму.

Результати часового аналізу варіабельності серцевого ритму (табл. 3) виявили, що у дівчат природничих спеціальностей та у юнаків гуманітарних показник середньоквадратичного відхилення (SDNN), який відображає сумарний ефект впливу симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи на синусів вузол серця, був вірогідно нижчим за стандарт і відповідні дані іншої спеціальності. Всі інші показники: RMSSD та pNN50 у досліджених студентів знаходились в межах стандарту.

Таблиця 3

Показники часового аналізу ВСР студентів до інформаційного навантаження (Time – Domain Results) (Медіана, верхній і нижній квартилі)

Показник	Природничі спеціальності		Гуманітарні спеціальності	
	Юнаки	Дівчата	Юнаки	Дівчата
SDNN, ms	67,8 61,15; 84,15	52** 46,9; 62,85	53,15* 46,43; 71,28	63,4* 55,85; 75,38
RMSSD, ms	40,9 31,8; 50	35,8** 25,25; 41	38,75 33,63; 41,4	39,15 31,85; 49,58
pNN50, %	15 9,35; 20,55	15,2 5,5; 19,25	16,65 5,15; 17,88	12,5 8,73; 18,78

Примітка: * – вірогідність, різниця показників відносно досліджених природничих спеціальностей при $p < 0,05$. ** – вірогідність, різниця показників відносно досліджених юнаків аналогічних спеціальностей при $p < 0,05$.

Після отримання результатів ВСР студентів обох напрямків навчання, всім дослідженим було запропоновано пройти тести Шульте, Горбова, Бурдона в комп'ютеризованому вигляді. Таким чином, кожен студент отримав однакове дозоване інформаційне навантаження. Слід підкреслити, що юнакам і дівчатам

природничих спеціальностей на проходження цих тестів було необхідно, в середньому, 12 і 13 хвилин, а технічних – 14 і 11 хвилин відповідно.

Аналіз скатерограм та варіаційних пульсограм ВСР студентів після інформаційного навантаження показав (табл. 4), що вірогідні зміни існували по показникам ВР серед дівчат природничих спеціальностей і по показникам Мо, ВР та ВПР серед юнаків і індексу напруження серед дівчат гуманітарних спеціальностей.

Таблиця 4
Показники скатерограм та варіаційних пульсограм ВСР досліджених студентів після інформаційного навантаження (Медіана, верхній і нижній квартилі)

Показник	Природничі спеціальності		Гуманітарні спеціальності	
	юнаки	дівчата	юнаки	дівчата
Мо	0,67 0,63; 0,76	0,73 0,64; 0,74	0,7© 0,64; 0,8	0,65* 0,61; 0,69
АМо	37,81 36,53; 44,35	33,82** 31,27; 36,51	35,13 29,58; 41,76	36,64 29,58; 44,53
ВР	0,34 0,31; 0,41	0,3**£ 0,26; 0,35	0,32© 0,3; 0,34	0,28** 0,26; 0,32
ВПР	4,02 2,96; 5,21	4,69** 4,04; 5,74	4,4© 3,48; 5,31	5,38*** 4,66; 6,6
ІВР	106,21 81,17; 122,03	111,33 90,56; 143,93	110,32 96,61; 127,11	119,9 11,22; 176,6
ПАПР	57,20 49,87; 64,39	48,66** 43,89; 53,11	51,06* 41,88; 59,23	57,24** 46,63; 67,37
ІН	81,3 48,01; 96,75	77,16 66,18; 100,41	82,4 61,98; 94,72	95,71£ 74,99; 130,9

Примітка: © – вірогідність, різниця показників відносно юнаків до інформаційного навантаження при $p < 0,05$. £ – вірогідність, різниця показників відносно дівчат до інформаційного навантаження при $p < 0,05$. Інші позначки як у таблиці 1.

Після наданого 10-15 хвилинного інформаційного навантаження нами була відмічена тенденція до зростання показника амплітуди моди (АМо), що є корелятом зниження варіабельності серцевого ритму і адаптаційних можливостей організму. Незважаючи на це, детальний аналіз не виявив зсувів будь-яких показників скатерограм за межі норми для осіб даного віку та статі.

Стосовно змін показників частотного спектру ВСР (рис. 1) слід підкреслити, що інформаційне навантаження у студентів природничих спеціальностей призводило до вірогідного підвищення загальної потужності спектру (Total, ms^2), що у юнаків було пов'язано з вірогідним зростанням нормованого показника дуженизькочастотного спектру (VLF, %). Це знайшло відображення у зростанні співвідношення LF/HF і індексу централізації. Така картина свідчить про включення в адаптаційні реакції центральних ерготропних і гуморально-метаболических механізмів регуляції серцевого ритму.

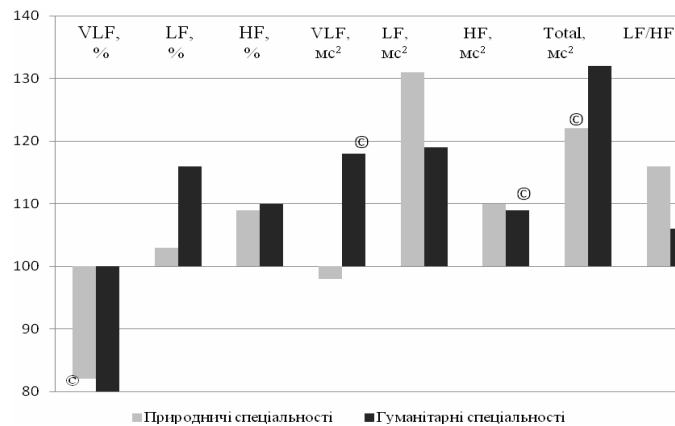


Рис.1 Показники частотного аналізу ВСП юнаків після інформаційного навантаження (Frequency – Domain Results)

Примітка: по вісі абсцис – показники частотного аналізу ВСП; по вісі ординат – медіана, % по відношенню до інформаційного навантаження; ©– вірогідність, різниця показників відносно до інформаційного навантаження при $p < 0,05$.

У юнаків гуманітарних спеціальностей дозоване інформаційне навантаження викликало вірогідне зростання абсолютних показників дуженизькочастотного (VLF, мс²) і високочастотного (HF, мс²) спектрів, що призвело до зростання співвідношення LF/HF і індексу централізації. Крім того, вийшли за межі норми і стали вищими за неї показники: загальної потужності – у юнаків природничих і гуманітарних спеціальностей і дуженизькочастотного спектру (VLF, мс²) у юнаків гуманітарних спеціальностей.

Частотний аналіз ВСП дівчат показав (рис. 2), що у студенток природничих спеціальностей вірогідно виростили показники загальної потужності спектру (Total, мс²) і співвідношення LF/HF, а у студенток гуманітарних – абсолютні і нормовані показники низькочастотного спектру (LF, мс², %) і співвідношення LF/HF, яке вийшло за межі стандарту і перевищило його в 1,7 рази. Крім того, вищими за норму став показник загальної потужності спектру (Total, мс²) і низькочастотного спектру (LF, мс²) у студенток природничих спеціальностей.

Щодо показників часового аналізу (рис. 3), то вірогідні зміни після інформаційного навантаження спостерігались за показниками стандартного відхилення середніх значень NN-інтервалів (SDNN, мс) у юнаків і дівчат природничих спеціальностей і юнаків гуманітарних спеціальностей, а також показника RMSSD, який відображає здатність синусного вузла до концентрації серцевого ритму у дівчат природничих спеціальностей. Всі інші показники часового аналізу варіабельності серцевого ритму у студентів природничих спеціальностей мали тенденцію до зниження, а у студентів гуманітарних – до зростання. Таким чином, зниження більшості часових показників ВСП під дією стандартного інформаційного навантаження у студентів гуманітарних спеціальностей відповідає посиленню впливів симпатичної нервової системи і вищих центрів регуляції, в той

час зростання означених показників у студентів гуманітарних спеціальностей – посиленню впливів парасимпатичної нервової системи.

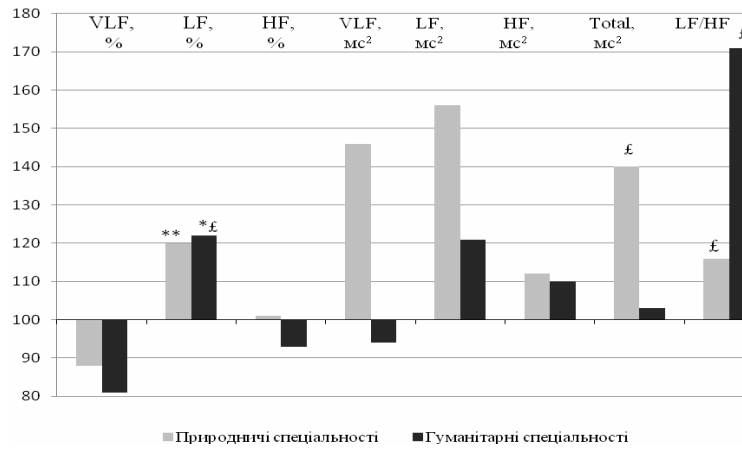


Рис. 2 Показники частотного аналізу ВСР дівчат після інформаційного навантаження (Frequency – Domain Results)

Примітка: * – вірогідність, різниця показників відносно природничих спеціальностей при $p < 0,05$. £ – вірогідність, різниця показників відносно до інформаційного навантаження при $p < 0,05$. Інші позначки як на рис. 1.

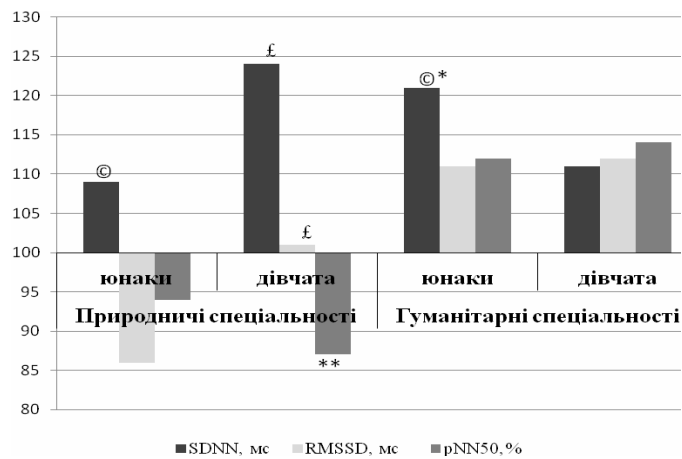


Рис. 3 Показники часового аналізу ВСР студентів після інформаційного навантаження (Time – Domain Results).

Примітка: * – вірогідність, різниця показників відносно досліджених природничих спеціальностей при $p < 0,05$; ** – вірогідність, різниця показників відносно досліджених юнаків аналогічних спеціальностей при $p < 0,05$; © - вірогідність, різниця показників відносно юнаків до інформаційного навантаження при $p < 0,05$; £ - вірогідність, різниця показників відносно дівчат до інформаційного навантаження при $p < 0,05$.

На сьогодні, враховуючи величезний масив даних, який можна отримати при реєстрації варіабельності серцевого ритму, досить актуальними є методи сумарної оцінки показників ВСР. Одним з таких методів є сумарна оцінка регуляторних систем (СОРС) [11]. СОРС хлопців і дівчат природничих спеціальностей як до, так і після інформаційного навантаження була в діапазоні від +4 до +6, що відповідає стану функціонального напруження і мобілізації функціональних резервів серцево-судинної системи. Адаптація організму до пред'явлених задач забезпечується в цьому випадку більш високим, ніж у нормі напруженням регуляторних систем. У студентів гуманітарних спеціальностей СОРС дорівнювала +3, що відповідає верхній межі норми і мінімальному напруженню систем регуляції, а також задовільною адаптацією до умов зовнішнього середовища. Така ситуація характерна для збалансованої активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи.

Наші результати показали, що в сучасному ритмі життя з безперервним потоком інформації реакції термінової адаптації студентів до інформаційного навантаження виявились задовільними. Ці вегетативні реакції являють собою специфічну категорію показників, що відображають функціональний стан людини. Відомо, що розумова діяльність супроводжується складним комплексом нейрогуморальних зрушень, які забезпечують ефективну адаптацію до роботи і формування відповідного рівня функціонального стану. Очевидно, що зміст вегетативних реакцій при інформаційному навантаженні визначається поєднанням безлічі факторів. Представляється також очевидним, що ймовірність розвитку патологічних розладів значною мірою залежить від інтенсивності вегетативних реакцій на звичайні дії зовнішнього середовища. В якості інформаційного навантаження тести Шульте, Горбова і Бурдона, на проходження яких студенти витрачали 8-15 хвилин, дозволяють оцінити здатності студентів до сприйняття значущої інформації. Сьогодні серйозне занепокоєння викликає ентропія інформаційного простору, що призводить до падіння якості інформації за рахунок швидкого збільшення її кількості. Найбільша кількість даних, які людина може сприйняти, становить близько 8 одиниць на секунду [12]. Відповідність за забезпечення сприйняття інформації цілком лягає на вегетативну нервову систему. Не менш важливим аспектом вивчення вегетативних реакцій при розумовій роботі слід вважати гендерний чинник. Наявні відомості про гендерні особливості реакцій на розумове навантаження носять суперечливий характер - від повного заперечення гендерних відмінностей до висновку про більшу поширеність патології серцево-судинної системи у чоловіків, зайнятих розумовою працею, в порівнянні з жінками [13, 14]. Ми не виявили значущих відмінностей між юнаками і дівчатами в формуванні вегетативних адаптаційних реакцій на інформаційне навантаження. Також, не було різниці в механізмах формування цих реакцій у студентів різних напрямків навчання. Адаптаційна реакція і її енергетичне забезпечення, а значить і здатність до переробки інформаційних сигналів залежали від вихідного тону вегетативної нервової системи. Тобто, підвищений симпатичний тонус у студентів природничих напрямків навчання під впливом інформаційного навантаження призводив до напруження регуляторних систем і мобілізації функціональних

резервів серцево-судинної системи. Натомість, таке ж інформаційне навантаження на фоні виявленої нормотонії у студентів гуманітарних спеціальностей характеризувалось мінімальним напруженням систем регуляції і адаптації. В сучасних умовах підвищеного інформаційного навантаження до організму людини пред'являються високі адаптаційні вимоги. На сьогодні здоров'я людини в багатьох випадках залежить від інформаційної резистентності, яка ґрунтується на вегетативному забезпеченні цих процесів. При розумовій праці мозок - це не тільки регулюючий, але і працюючий орган, тому вплив інтелектуальних навантажень позначається насамперед на функціональному стані центральної нервової системи і організму в цілому.

ВИСНОВКИ

Наші дослідження показали, що вегетативні прояви реакцій термінової адаптації студентів різних напрямків навчання до інформаційного навантаження задовільні і залежать від вихідного тону вегетативної нервової системи.

1. У юнаків і дівчат природничих спеціальностей виявлено підвищення відносно стандартів індексу напруження, показників дуже низькочастотного спектру (VLF) та низькочастотного (LF) спектру в 1,3 – 1,4 разів, а також зниження, порівняно зі стандартом, показника високочастотного (HF) спектру. Наслідком цього є вірогідне збільшення в 1,5-2 рази коефіцієнту вагосимпатичного балансу (LF/HF), що вказує на порушення співвідношення впливу симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи на регуляцію серцевого ритму, превалювання центрального контуру регуляції та наявність симпатикотонії.
2. Юнакам і дівчатам гуманітарних спеціальностей була притаманна така ж тенденція модуляції показників відносно стандартів, як і студентам природничих спеціальностей, але абсолютні значення частотного спектру були такі, що свідчили про збалансовану роботу відділів вегетативної нервової системи та наявність більш нормотонічного типу регуляції серцевого ритму. В той же час було зареєстровано зростання, відносно стандартів, коефіцієнту вагосимпатичного балансу (LF/HF) і індексу централізації (Ц) у юнаків до 2,15 і 4,55, а у дівчат до 1,6 і 5,27 відповідно.
3. У студентів природничих і гуманітарних спеціальностей інформаційне навантаження призводило до таких змін показників ВСР, що сумарна оцінка регуляторних систем (СОРС) хлопців і дівчат природничих спеціальностей була в діапазоні від +4 до +6, що відповідає стану функціонального напруження і мобілізації функціональних резервів серцево-судинної системи. У студентів гуманітарних спеціальностей СОРС дорівнювала +3, що відповідає збалансованій роботі симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, мініальному напруженню систем регуляції, а також задовільній адаптації до пред'явленого інформаційного навантаження.

Список літератури

1. Андрианов В.В. Вариабельность сердечного ритма при выполнении различных результативных задач / Андрианов В.В., Василюк Н.А. // Физиол. человека. – 2001. – Т.27. – №4. – С. 50-55.
2. Виленский М.Я. Здоровый образ и стиль жизни студента: методологический анализ/ М.Я. Виленский // Педагогическое образование и наука. – 2009. – № 3. – С. 15 – 18.
3. Макаренко М.В. Гемодинамика головного мозга и сердечный ритм при умственной деятельности людей с разными индивидуально-типологическими свойствами высших отделов центральной нервной системы / М.В. Макаренко, В.С. Лизогуб, Л.И. Юхименко, Н.П. Черненко // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2012. – Т. 25 (64), № 4. – С.136-143.
4. Хватова М.В. Физиологические механизмы адаптации к различным образовательным средам / М.В. Хватова, Е.В. Волкова // Рос. физиол. журн. XIX съезд физиол. общества им. И. П. Павлова. Тез. докл. Часть 2. – 2004. – Т. 90. – №8. – С. 181-182.
5. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации / Р. М. Баевский [и др.]. – М.: Наука, 2002. – 53 с.
6. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.М. Клецкин. – М.: Наука, 1998. – 221 с.
7. Алексанянц Г.Д. Использование феномена сердечно-дыхательного синхронизма для оценки регуляторно-адаптивных возможностей организма юных спортсменов/ Г.Д. Алексанянц // Теория и практика физ. культуры. – 2004. – № 8. – С. 25.
8. Агаджанян, Н.А. Учение о здоровье и проблемы адаптации / Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. - Ставрополь: Изд-во СГУ, 2000. - 204 с.
9. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение./ под ред. А. М. Вейна. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2003. – 752 с.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standarts of Measurement. Physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – V. 93. – P. 1043–1065.
11. Бабунц И.В. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех. – Москва, 2010. – 112 с.
12. Алферов А. В. Механизация и автоматизация управленческого труда / А. В. Алферов ; под общ. ред. В. Г. Шорина. - М. : Знание, 1976. - 255 с.
13. Shoemaker, J.K. Gender affects sympathetic and hemodynamic response to postural stress / J.K. Shoemaker, C.S. Hogeman, M. Khan, D.S. Kimmery, L.I. Sinoway // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – V. 281. – N5. – P. 2028-2035.
14. Eller, N.H. Total power and high frequency components of heart rate variability and risk factors for atherosclerosis / N.H. Eller // Auton. Neurosci. – 2007. – V. 131. – N. 1-2. – P. 123-130.

Исаков А.А. Вегетативные проявления реакций срочной адаптации студентов к информационной нагрузке / А.А. Исаков, В.П. Ляшенко, Г.С. Петров // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.46-59.

По временным, частотным и нелинейными показателями вариабельности сердечного ритма (ВСР) анализировали адаптационные реакции студентов и студенток естественных и гуманитарных специальностей к информационной нагрузке. Показано, что у студентов естественных специальностей в регуляции ВСР превалирует симпатический тонус, в то время как у студентов гуманитарных специальностей - нормотонический. Установлена корреляция между доминирующим тонусом вегетативной регуляции и диапазоном адаптационно - компенсаторных реакций и резервных возможностей организма на информационную нагрузку. Рассматривается возможная зависимость указанных реакций от пола, направленности обучения и исходного тонуса вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, срочная адаптация, студенты, вариабельность сердечного ритма, информационная нагрузка.

AUTONOMIC MANIFESTATIONS REACTIONS URGENT ADAPTATION OF STUDENTS TO INFORMATION OVERLOAD

Isakov A.A.¹, Ljashenko V.P.¹, Petrov G.S.²

¹Dnepropetrovsk National University of Oles Gonchar, Ukraine

²Dnepropetrovsk State Institute of Physical Culture and Sport, Dnepropetrovsk

E-mail: lyashenkov@mail.ru

On time, frequency, and nonlinear heart rate variability (HRV) analyzed the adaptive response of male and female students of natural and humanities to information load. The study involved 178 students of healthy natural and humanities Dnepropetrovsk National University. Honchar aged 18-19. Features urgent adaptation reactions of students to the information load is determined by the heart rate variability. Registration cardio performed before and immediately after the data load. Information load has been presented in the form of computer tests Schulte, Gorbova and Bourdon, which assess the ability to perceive important information .

For registration of heart rate variability used a heart rate monitor POLAR RS800CX (Finland, POLAR). Analyzed three categories HRV: time analysis (Time - Domain Results), frequency analysis (Frequency - Domain Results), and nonlinear analysis (Nonlinear Results). In the time domain analyzed indicators HF, LF, VLF, LF/HF, Total. In the frequency domain - Mean RR, SDNN, RMSSD, pNN50. Nonlinear properties of heart rate variability were analyzed using skaterogramy (Scatter - scattering). According to the graph variational pulsogramy determined number of indicators which together give a qualitative assessment of autonomic tone: fashion, variation range, the amplitude of fashion. Our studies showed that autonomic manifestations of urgent adaptation reactions students of different specialties to load satisfactory information and depend on the initial tone of the autonomic nervous system. Do boys and girls Natural Sciences revealed elevation relative standards of stress index, indicators are very low frequency range (VLF) and low frequency (LF) range of 1,3 – 1,4 times, as well as a decline compared with the standard indicator of the high (HF) spectrum. The result is a significant increase in the coefficient of 1,5-2 vagosimpaticheskoy balance (LF/HF), which indicates a violation of relations influence of the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system on heart rate regulation, the prevalence of central regulation and the presence of sympathetic. Boys and girls humanities was inherent modulation of the same trend indicators on standards, as well as students of natural specialties, but the absolute values of the frequency spectrum were those who showed a balanced work of the divisions of the autonomic nervous system and the availability of more normotonicheskogo type of heart rhythm regulation. At the same time, recorded an increase, relative to the standards vagosimpaticheskoy balance ratio (LF/HF) and centralization index (CI) in boys and 4,55 to 2,15, and the girls to 1,6 and 5,27, respectively. Students of natural and humanities information load led to the changes of HRV that the total valuation of the regulatory systems (SARS) guys Natural Sciences was in the range of +4 to +6, which corresponds to a state of functional stress and mobilization of functional reserves of cardio - vascular system. Arts Students SARS is +3, which corresponds to a balanced work of sympathetic

and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system, the minimum voltage regulation systems, as well as satisfactory adaptation to the presented information load. The correlation between the dominant tone of the autonomic regulation and range of adaptive - compensatory reactions and reserve capacity of the organism to the information overload. The possible dependence of the reactions of sex, orientation training and initial tone of the autonomic nervous system.

Keywords: autonomic nervous system, special adaptation, students, heart rate variability, the information load.

References

1. Andrianov V. V, Vasylyuk N. A. Heart rate variability during various productive tasks, *Physiology. Man*, **27**, № 4 (2001) P. 50-55.
2. Vilensky M. J. Healthy way of life and style of the student: a methodological analysis, *Teacher education and science*. № 3 (2009) P. 15 - 18.
3. Makarenko M. V., Lizogub V. S., Yukhimenko L. I., Chernenko N. P. Cerebral hemodynamics and heart rate during mental activity of people with different individual- typological properties of higher central nervous system, *Proceedings of the Tauride National University V. I. Vernadsky. Series «Biology, chemistry»* **25 (64)**, № 4 (2012) - P.136 -143.
4. Khvatova M. V., Volkova E. V. Physiological mechanisms of adaptation to different educational environments, *Rus. Physiol. journal. XIX Congress of Physiol. Society named. Pavlov. Tez. of reports*. Part 2. **90**, № 8. (2004) - P. 181-182.
5. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems: method. recommendations / RM Baevsky [et al.] - Moscow: Nauka, 2002 . – 53p.
6. Baevsky R. M., Kirillov O. I., Kletskin S. M. Mathematical analysis of changes in heart rate during stress. - Moscow: Nauka, 1998. – 221p.
7. Aleksanyants G. D. Using the phenomenon of cardiorespiratory synchronism to assess the regulatory and adaptive capabilities of the organism of young sportsmen, *Theory and Practice nat. culture*. № 8 (2004) P. 25.
8. Aghajanian N. A., Baevskii P. M., Berseneva A. P. Teaching about health and adjustment problems, - Stavropol Univ SSU, 2000. 204 p.
9. Autonomic dysfunction: The clinic, diagnosis, treatment. Ed. A. Wayne. - Moscow: OOO "Medical Information Agency" (2003), 752 p.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standarts of Measurement. Physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. - 1996 . - V. 93. - P. 1043-1065.
11. Babunts IV ABCs of HRV analysis / IV Babunts , EM Mirijanyan , Y. Mashaeh . - Moscow, 2010. - 112.
12. Alferov A. V. Mechanization and automation of administrative work. - M.: Knowledge, 1976. 255 p.
13. Shoemaker J. K., Hogeman C.S., Khan M., Kimmerly D. S., Sinoway L. I. Gender affects sympathetic and hemodynamic response to postural stress, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*, **281**, N5. (2001) P. 2028-2035.
14. Eller N. H. Total power and high frequency components of heart rate variability and risk factors for atherosclerosis, *Auton. Neurosci*. **131**, N. 1-2 (2007), - P. 123-130.

Поступила в редакцію 29.11.2013 г.

УДК 613.693:616.9(477.75)

ВЛИЯНИЕ КОСМИЧЕСКОЙ ПОГОДЫ НА ИНФЕКЦИОННУЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В Г. СЕВАСТОПОЛЕ

Костюк А.С., Ушакова О.В., Туманянц К.Н.

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: alexkostyuk@mail.ru*

Выявила зависимость инфекционной заболеваемости от колебаний солнечной активности у жителей г. Севастополь. В периоды максимума солнечной активности наблюдается увеличение заболеваемости острыми кишечными инфекциями, сальмонеллезами, гриппом. На годы минимумов солнечной активности приходились только окончания и затухания эпидемий этих заболеваний.

Ключевые слова: солнечная активность, числа Вольфа, инфекционные заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Выяснение особенностей влияния факторов, связанных с солнечной активностью, на биологические объекты является в настоящее время одной из наиболее актуальных междисциплинарных проблем. На сегодняшний день имеется достаточное количество фактов, указывающих на то, что многие явления на нашей планете – внутриклеточные биохимические процессы, характер течения различных заболеваний, показатели смертности и рождаемости, параметры состояния всех функциональных систем организма человека и животных, а также события, происходящие на уровне биосферы и планеты в целом, связаны с действием гелиогеофизических факторов [1-3].

Особое значение космофизических факторов для биологических систем состоит в том, что они являются идеальным средством для сигнализации, обеспечивая биологические системы не только актуальной, но и прогностической информацией, являясь для нее своеобразным код-сигналом. Поэтому гелиобиологические исследования должны одновременно учитывать специфику результатов, получаемых для разных масштабов пространства, времени, различных уровней иерархии биологических систем.

Отдельный интерес привлекает проблема связи эпидемий с активностью Солнца, о которой говорил еще А.Л. Чижевский в начале прошлого столетия. Ухудшение эпидемической ситуации обусловлено социальными факторами, однако, как и при других заболеваниях, нужно учитывать и экологические факторы, в частности, солнечную активность, которые является не просто важными, а, возможно, и первостепенными. В связи с этим целью нашего исследования было изучение связи цикличности развития эпидемического процесса ряда

инфекционных заболеваний, выявленных у жителей г. Севастополь в период с 1971 по 2012 годы, с вариациями космической погоды.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ различных инфекционных заболеваний населения г. Севастополь за период 1971-2012 гг.. В бактериологической лаборатории городской санитарно-эпидемиологической станции г. Севастополь анализировались испражнения на предмет выявления острых кишечных заболеваний, сальмонеллеза, гриппа.

Кишечные заболевания – группа инфекционных заболеваний, бактериальной, вирусной или протозойной этиологии, объединенных сходным характером клинических проявлений в виде дисфункции желудочно-кишечного тракта и симптомами внекишечных расстройств.

Материал для бактериологического исследования собирается в стерильную посуду. Испражнения, помещенные в консервант, суспендируются в изотоническом растворе хлорида натрия в соответствии 1:5 или 1:10 и засеваются не позднее 2 часов после взятия. При использовании консервантов оптимальны те же сроки, но материал пригоден для исследования еще в течение 12-24 часов. Объем испражнений, вносимых в консервант, не должен превышать 1/3 его объема, после внесения в пробирку, испражнения перемешиваются. Материал, помещенный в консервант, сохраняется до начала исследования при 4-6°C.

В качестве консервантов (транспортных сред) используется забуференный глицериновый, фосфатно-буферный консерванты (рН 8.0). Исследуемый материал сохраняется при 4-6°C, вплоть до учета результата посевов на пластинчатые среды, а при целенаправленном исследовании на персиний – до 14 дней (с целью накопления).

Пищевые интоксикации возникают при приеме пищи, зараженной токсинами, либо бактериями и их токсинами, а также токсинами грибов. Основными возбудителями **сальмонеллез** есть *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. choleraesuis*, *S. heidelberg*, *S. anatum*, *S. haifa*, *S. derby* и др.

Взятый на бактериологическое исследования материал от больных сальмонеллезом (рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения) перед посевом гомогенизируется в стерильной ступке с пептонной водой или 0,85% раствором хлорида натрия в соотношении 1:5, а также нейтрализуется 10% раствором бикарбоната натрия.

Испражнения, мочу, промывные воды, рвотные массы, навоз, секционный материал, пищевые продукты и смывы сеют в среду накопления (селенитовый, магниевый или желчный бульон), а также параллельно на среду Плоскирева или висмут-сульфитный агар. Посевы выращиваются при 37°C, а через 6-8 ч из среды накопления производится пересев на агар Плоскирева. На следующий день исследуются изолированные лактозонегативные колонии (бесцветные в среде Плоскирева и черные или зеленоватые на висмут-сульфитном агаре), микроскопируют их и пересевают на трицукровый агар Олькеницкого для накопления чистой культуры. На третий день выделяют культуры, идентифицируют

их. Для изучения биохимических свойств их сеют в среде Гисса или исследуют в стандартных энтеротестах.

Грипп – острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое вирусом гриппа. Характеризуется катаральным воспалением верхних дыхательных путей, лихорадкой, выраженной общей интоксикацией.

Для диагностики гриппа исследовали мазки из носа, зева и задней стенки глотки, смывы из носовой части глотки. Оптимальным сроком отбора клинического материала являются первые трое суток от начала заболевания.

Для получения клинических материалов поочередно в обе полости носа больного на глубину 2-3 см вводили тампон легким движением по наружной стенке носа. Затем тампон слегка опускают книзу, вводят в нижний носовой ход, прижимают наружную стенку носа и вращательными движениями тщательно снимают слущенный эпителий. Тампоны погружают в пробирку с 2 мл фосфатно-буферного раствора.

Для получения осадка клеток цилиндрического эпителия пробирки с тампонами энергично встряхивают, тампоны отжимают и удаляют. Полученную суспензию клеток центрифугируют в течение 5-7 мин при 2000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляют, осадок суспензируют пастеровской пипеткой в нескольких каплях остающейся на дне жидкости и используют для приготовления мазков, которые наносят на тщательно обезжиренные чистые предметные стекла (последние хранят до использования в этиловом 96-градусном спирте). Стекла высушивают, маркируют, на каждое из них наносят по 8-10 капель осадка клеток и готовят мазки диаметром 6-7 мм, расположенные в шахматном порядке, которые высушивают при комнатной температуре под вентилятором. Затем мазки фиксируют, погружая стекла на 10 мин в химически чистый безводный ацетон, предварительно охлажденный до 2-4°C. Стекла с мазками обрабатывают флуоресцирующими антителами в течение 30 мин при комнатной температуре (13-22°C) или в течение 20 мин при +37°C во влажной камере. Затем препараты вынимают, стряхивают с них капли флуоресцирующих антител, споласкивают стекла в дистиллированной воде и помещают в сосуд с фосфатно-буферным раствором для промывания мазков (2 раза по 10-15 мин при комнатной температуре). Далее препараты споласкивают дистиллированной водой и высушивают в вертикальном положении при комнатной температуре под вентилятором.

Мазки просматривают с масляной иммерсией, обращая внимание на число и тип клеток, уровень их свечения, наличие флуоресцирующих включений. Диагностическое значение имеет выявление специфического свечения в клетках цилиндрического эпителия, имеющих бокаловидную форму или округлую форму с относительно крупным ядром и малой цитоплазматической зоной. Диагностическим доказательным является обнаружение 5-7 клеток цилиндрического эпителия с отчетливо видимым зеленоватым специфическим свечением, яркость которого оценивается на один крест и более.

Заболееваемость выражали из расчета на 100 тыс. населения.

В качестве гелиогеофизических показателей использовались числа Вольфа (W), предоставленные Институтом земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В. Пушкова РАН (<http://www.izmiran.ru>).

Статистическую обработку и анализ материала проводили с помощью параметрических статистических методов, возможность применения которых была показана проверкой полученных данных на закон нормального распределения. Для оценки достоверности наблюдаемых изменений использовали *t*-критерий Стьюдента. Для определения корреляционной зависимости между исследуемыми показателями использовали коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что максимальное количество встречаемости заболевания у людей острыми кишечными инфекциями отмечается в периоды высокой солнечной активности. Так, например, в периоды с 1977 по 1981 годы, с 1989 по 1992 годы, с 1999 по 2002 годы, когда числа Вольфа с средним составляли 155, 157 и 119 соответственно, количество выявленных острых кишечных заболеваний было максимальным и составило 3520, 2255 и 1623 соответственно (рис. 1).

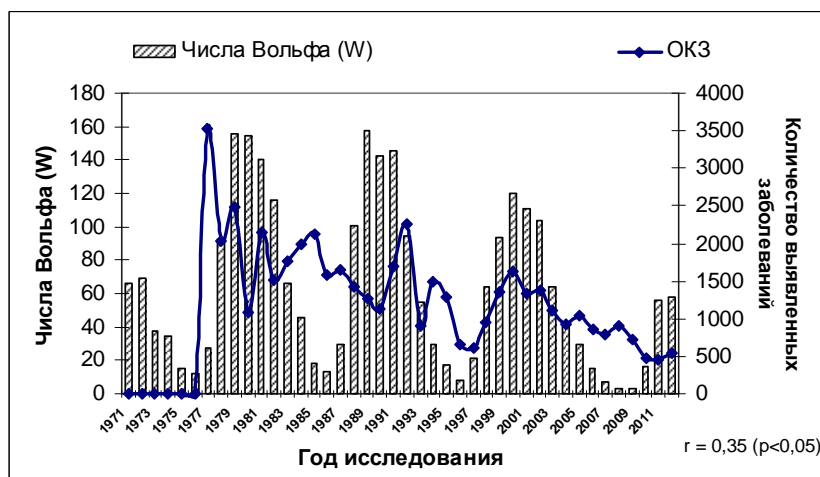


Рис. 1. Сравнение ежегодного количества выявлений острых кишечных заболеваний (ОКЗ) с числами Вольфа (W).

Следует отметить положительную корреляцию между уровнем солнечной активности (числа Вольфа (W)) и количеством выявленных инфекций ($r=0,35$ ($p<0,05$)). Как видно, по мере уменьшения чисел Вольфа частота регистрации кишечных инфекций уменьшается.

Анализ результатов исследования показал, что годы солнечных максимумов сопровождались эпидемиями сальмонеллеза. Так, в 1979 и 1991 гг. отмечались

вспышки заболеваемости, когда случаи выявления болезни составили 530 и 337 (рис. 2).

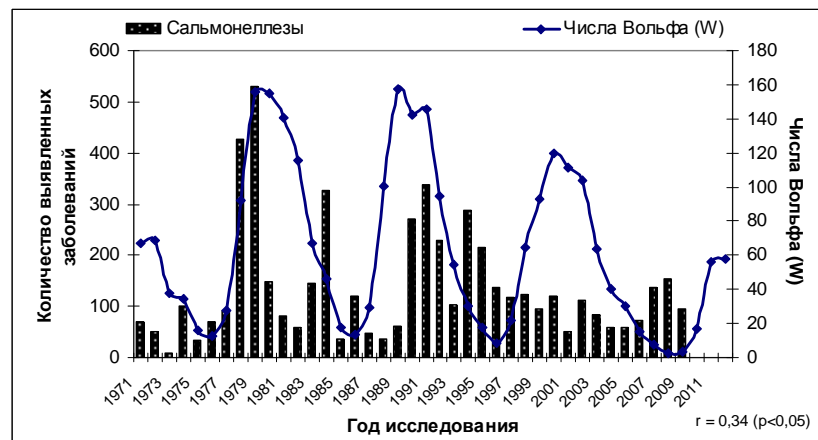


Рис. 2. Сравнение ежегодной заболеваемости сальмонеллезом в г. Севастополь в период с 1971 по 2012 гг. с вариациями чисел Вольфа (W).

Годы минимумов солнечной активности характеризовались ослаблением и сокращением этих эпидемий, что подтверждает положительный коэффициент корреляции между исследуемыми показателями ($r=0,34$ ($p<0,05$)).

Влияние вариаций солнечной активности на жизнедеятельность микроорганизмов и на инфекционные заболевания в целом было доказано во многих исследованиях. Так, Ю.Н. Ачкасова с сотр. (1978) обнаружили, что скорость размножения кишечной палочки различна в дни разной полярности межпланетного магнитного поля – когда знак отрицательный, они растут хуже [4].

Кроме того, установлено, что как и солнечная активность, инфекционные заболевания, и в частности, кишечные, характеризуются изменениями от сезона к сезону. Максимумы кишечных инфекций приходятся на конец лета – начало осени.

Кроме того, нами был проведен анализ данных о влиянии гелиогеофизических возмущений на частоту заболеваемости гриппом. Так, сопоставление количества заболевания гриппом с уровнем солнечной активности показало следующее: наибольшее число выявленной вирусной инфекции совпадает с максимумами солнечной активности. Максимальная солнечная активность была зафиксирована в 1979, 1989 и 2000 годах, в эти же годы отмечался пик вирусного заболевания (рис. 3). Кроме того, установлено, что с уменьшением солнечной активности количество обследованных лиц, заболевших гриппом, также падает (от 196655 случаев в 1979 году до 83085 случаев в 2000 году), коэффициент корреляции составил $r=0,36$ ($p<0,05$).

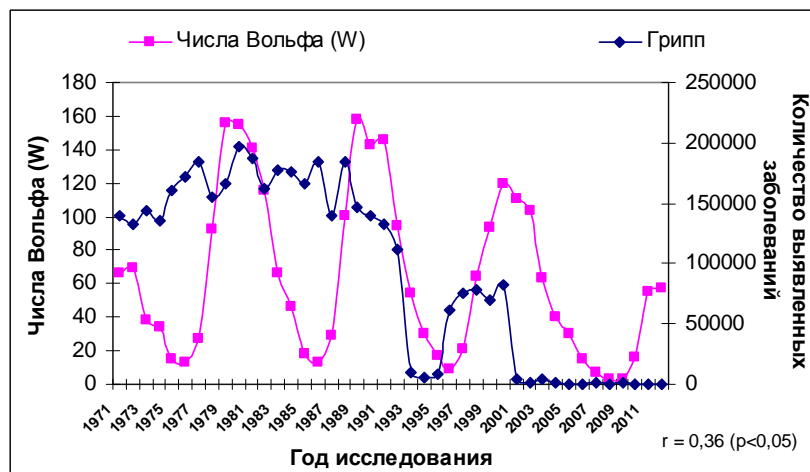


Рис. 3. Сравнение численности больных гриппом с ходом солнечной активности (числа Вольфа (W)).

Как известно, большие гриппозные вспышки обычно развиваются именно зимой. Они связаны не с зимним холодом, а с изменениями вируса гриппа, которые зависят от сезона. Первый вирус гриппа был выделен в 1933 г. Наблюдения за вирусом показали, что его резкие изменения наблюдались при максимальной и при минимальной солнечной активности. Именно в эти периоды резко увеличивается и качественно меняется биоэффективный поток солнечного излучения.

Изменчивость вируса происходит под действием и других природных факторов. Важную роль при этом играет иммунная система организма. Изменения вируса происходят непрерывно, постепенно. Но в разные периоды скорость этих изменений различна. При высокой солнечной, а значит и магнитной активности, возрастает вариабельность (изменчивость) признаков вируса. Когда же эти изменения затрагивают те структуры вируса, которые ответственны за его способность вызывать эпидемии, то в это время и происходит подъем эпидемического процесса, вспышка эпидемий.

При рассмотрении гриппозных эпидемий во времени было замечено следующее: эпидемии имеют тенденцию то следовать одна за другой через 1–3 года, то оставлять между собою промежутки времени, равные нескольким годам. Следовательно, истинный период гриппозной эпидемии за 500 лет в среднем число, равное 11,3 года. Отклонение начальных лет эпидемий от максимума солнечной активности в ту или другую сторону равно в среднем 2,3 года. Иными словами, эпидемии гриппа имеют тенденцию начинаться за 2,3 года до максимума или спустя 2,3 года после такового. Если эпидемия дает вторую волну в том же солнечном периоде, последняя отстоит от окончания первой эпидемической волны в среднем на три года. Интенсивность эпидемии, по-видимому, находится в зависимости от интенсивности в деятельности Солнца. Сезонный фактор играет ту роль, что приближает или отдаляет вспышку эпидемии. На основании изложенного

открывается возможность сделать прогноз о наиболее вероятном размещении во времени эпидемий гриппа на некоторый срок вперед.

Таким образом, полученные нами данные согласуются с литературными сведениями о том, что частота инфекционных заболеваний резко увеличивается в годы повышенной солнечной активности.

Связь различных заболеваний с космофизическими факторами была обнаружена многими исследователями [5-8]. Однако следует отметить, что полной синхронности с солнечной активностью в ряде случаев не наблюдается. Так по данным статистики г. Донецка за 1986-2006 гг. [9], периодичность вспышек вирусного гепатита, кори, краснухи и эпидемического паротита составила 2-3, 5-7 и 10-20 лет; вспышки названных заболеваний отмечены в годы минимальной или максимальной солнечной активности. Анализ заболеваемости туберкулезом в Украине с 1997 по 2007 гг. подтвердил циклический характер динамики процесса с периодами, среди которых наиболее устойчивы $3,55 \pm 0,03$; $4,26 \pm 0,05$ и $8,9 \pm 0,01$ года. Все эти периоды близки к известным ритмам в солнечной и геомагнитной активности. Отмечено, что максимальная заболеваемость и смертность от туберкулеза наблюдалась за 1-2 года до минимума солнечной активности в 2005 г. [10].

Возникновение эпидемий – это сложное явление со многими составляющими: состояние иммунной системы макроорганизма, пути передачи инфекции, социальные и другие факторы. Однако именно эти исследования позволили обратить внимание ученых на различие поведения микроорганизмов в периоды разной солнечной активности.

Как известно, распространение инфекционных заболеваний зависит от трех факторов: источника инфекции, механизма ее передачи и степени восприимчивости человека или животного. При изменении солнечной активности меняются свойства источника инфекции, в качестве которых чаще всего выступают микроорганизмы. Важное значение имеет и то обстоятельство, что в периоды высокой солнечной активности изменяется интенсивность размножения многих животных-переносчиков возбудителей различных инфекций.

От уровня солнечной активности зависит и кислотность, а также бактерицидность желудочного сока. Установлено, что чем больше солнечная активность, а значит и возмущенность магнитного поля Земли, тем ниже кислотность желудочного сока, тем меньше человек защищен от действия кишечных бактерий. Ведь при уменьшении концентрации соляной кислоты патогенным микробам легче проникнуть в нижележащий отрезок желудочно-кишечного тракта. Поэтому при ее изменении в желудке в сторону уменьшения создаются благоприятные условия для внедрения возбудителей инфекционных заболеваний в организм человека.

Большинство исследователей считает, что ведущим агентом в спектре факторов космической погоды, вызывающим многочисленные биологические эффекты следует рассматривать электромагнитные и излучения [3, 11], при этом особую роль в передаче сигнала может играть вода в силу ее уникальных свойств [12-13]. Результаты моделирования этих воздействий на микроорганизмах в лабораторных, условиях заслуживают отдельного рассмотрения. Биологически эффективным может

быть и действие высокоэнергетических частиц, способных к ионизации атмосферы и возникновению электронно-фотонных ливней, что подтверждается выявленной связью между биологическими событиями и космическими лучами [14].

Таким образом, выявление характера связи между солнечной активностью и возбудителями инфекций дает основание для составления долгосрочного прогноза заболеваемости и соответственно планирования профилактических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Обнаружена зависимость эпидемического процесса в г. Севастополь от колебаний солнечной активности.
2. В периоды максимума солнечной активности наблюдается увеличение количества встречаемости заболеваний у жителей г. Севастополь острыми кишечными инфекциями, сальмонеллезами, гриппом. На годы минимумов солнечной активности приходились только окончания и затухания эпидемий.

Список литературы

1. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь / Чижевский А.Л. – М. : Мысль, 1976. – 349 с.
2. Чижевский А.Л. Космический пульс жизни: Земля в объятиях Солнца / Чижевский А.Л. – М. : Гелиотараксия, 1995. – 767 с.
3. Владимирский Б.М. Влияние солнечной активности на биосферу-ноосферу / Б.М. Владимирский, Н.А. Темуриянц. – М. : МНЭПУ, 2000. – 274 с.
4. Ачкасова Ю.Н. Секторная структура межпланетного магнитного поля и размножение бактерий в лабораторном эксперименте / Ю.Н. Ачкасова, В.П., Бобова, Н.И. Брызгунова, Б.М. Владимирский // Солнечные данные. – 1978. – №1. – С. 99-102.
5. Бароян О.В. Очерки по мировому распространению важнейших заразных болезней человека / Бароян О.В. – М. : Медицина, 1967. – 346 с.
6. Стадольник В.С. О влиянии гелиогеофизических факторов на эволюцию инфекционных болезней человека / В.С. Стадольник // Влияние солнечной активности на атмосферу и биосферу Земли. – 1971. – С. 98-103.
7. Фролов А.Ф. Эпидемический процесс гриппа и некоторые факторы биосферы физической природы / А.Ф. Фролов, М.И. Орлюк, В.И. Запорожная, А.А. Роменец // Доповіді Національної академії наук України. – 2009. – № 1. – С. 172-176.
8. Ягодинский В.Н. Гелиогеофизические факторы развития эпидемического процесса / В.Н. Ягодинский // Проблемы космической биологии. – 1973. – Т. 18. – С. 47-67.
9. Нецветов М. Периодичность вспышек вирусного гепатита, кори, краснухи и эпидемического паротита / М. Нецветов, П. Хиженков, М. Роменский, Е. Алексеева // Материалы конференции «Космос и биосфера», 1-6 октября 2007, Судак. – К., 2007. – С. 105.
10. Цейслер Ю.В. Динамика заболеваемости туберкулезом в Украине в период с 1997 по 2007 гг. и ее связь с солнечной активностью / Ю.В. Цейслер, В.С. Мартынюк // Материалы конференции «Космос и биосфера», 29 сентября – 6 октября, 2009, Судак. – К., 2009. – С. 100-101.
11. Фараоне П. Гелиогеофизические эффекты в ежедневных показателях жизнедеятельности бактерий / П. Фараоне, А.А. Конрадов, Т.А. Зенченко, Б.М. Владимирский // Геофизические процессы и биосфера. – 2005. – Т. 4, № ½. – С. 89-97.
12. Галль Л.Н. Электромагнитное излучение в передаче энергии молекулярной ячейке живой системы / Л.Н. Галль // Электромагнитные излучения в биологии и медицине: Труды IV Международной конференции. Калуга, Россия, 21-23 октября 2008. – Калуга : КГПУ им. К.Э. Циолковского. – С. 90.
13. Мирошников А.И. Периодическая вариабельность роста клеток *Escherihia coli* и зерен пшеницы как вероятный результат изменения свойств воды под действием электрохимических и

- космофизических факторов / А.И. Мирошников // Материалы конференции «Космос и биосфера», 1-6 октября 2007, Судак. – К., 2007.– С. 227.
14. Связь роста микрофлоры с внеземными агентами / Н.К. Белишева, И.В. Калашников, Е.Н. Чеботарева [и др.] // Материалы конференции «Космос и биосфера», 1-6 октября 2007, Судак. – К., 2007.– С. 76-77.

Костюк О.С. Вплив космічної погоди на інфекційну захворюваність у м. Севастополі / О.С. Костюк, О.В. Ушакова, К.М. Туманянц // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 60-69.

Виявила залежність інфекційної захворюваності від коливань сонячної активності у жителів м. Севастополь. У періоди максимуму сонячної активності спостерігається збільшення захворюваності на гострі кишкові інфекції, сальмонельози, грип. На роки мінімумів сонячної активності припадали тільки закінчення і загасання епідемій цих захворювань.

Ключові слова: сонячна активність, числа Вольфа, інфекційні захворювання.

INFLUENCE OF COSMIC WEATHER ON COMMUNICABLE DISEASES IN SEVASTOPOL

Kostyuk A.S., Ushakova O.V., Tumanyants K.N.

*Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine
E-mail: alexkostyuk@mail.ru*

In the present study, there was analyzed variety of infectious diseases in the city of Sevastopol for the period 1971-2012 years. In the bacteriological laboratory of the city sanitary-epidemiological station feces were analyzed for detection of acute intestinal diseases, salmonellosis, and influenza. As heliogeophysical indicators were the Wolf number (W), provided by the Pushkov institute of terrestrial magnetism, ionosphere and radio wave propagation (IZMIRAN).

Thus, dependency was found of infectious diseases from fluctuations in solar activity. Found that during periods of high solar activity, incidences of acute intestinal infections, salmonella, and flu were increased. Analysis of the results of the study showed that when the amount of Wolf numbers was decreased, the frequency of registration of the study of diseases was reduced, as evidenced by the positive correlation between the level of solar activity and the number of detected infections. In the years of solar minimum is only the end of the decay and epidemics of these diseases.

Thus, the identification of the nature of the relationship between solar activity and infectious agents provides a basis for drawing up long-term prognosis of disease and accordingly planning of preventive measures.

Keywords: solar activity, the Wolf numbers, infectious disease.

References

1. Chizhevskiy A.L., *Zemnoye ekho solnechnykh bur'* (Moskva, Mysl', 1976).
2. Chizhevskiy A.L., *Kosmicheskiy pul's zhizni: Zemlya v ob'yatiyakh Solntsa* (Moskva, Geliotaraksiya, 1995).
3. Vladimirskiy B.M., Temur'yants N.A., *Vliyaniye solnechnoy aktivnosti na biosferu-noosferu* (Moskva, MNEPU, 2000).
4. Achkasova Yu.N., Bobova V.P., Bryzgunova N.I., Vladimirskiy B.M., *Sektornaya struktura mezhpplanetnogo magnitnogo polya i razmnozheniye bakteriy v laboratornom eksperimente, Solnechnyye dannyye*, 1, 99 (1978).
5. Baroyan O.V., *Ocherki po mirovomu rasprostraneniyu vazhneyshikh zaraznykh bolezney cheloveka* (Moskva, Meditsina, 1967).
6. Stadol'nik V.S., *O vliyanií geliogeofizicheskikh faktorov na evolyutsiyu infektsionnykh bolezney cheloveka, Vliyaniye solnechnoy aktivnosti na atmosferu i biosferu Zemli*, 98 (1971).
7. Frolov A.F., Orlyuk M.I., Zaporozhnaya V.I., Romenets A.A. *Epidemicheskii protsess grippa i nekotoryye faktory biosfery fizicheskoy prirody, Dopovídi Natsional'noí akademii nauk Ukraíni*, 1, 172 (2009).
8. Yagodinskiy V.N., *Geliogeofizicheskiye faktory razvitiya epidemicheskogo protsessa, Problemy kosmicheskoy biologii*, 18, 47 (1973).
9. Netsvetov M., Khizhenkov P., Romenskiy M., Alekseyeva Ye., *Periodichnost' vspyshek virusnogo gepatita, kori, krasnukhi i epidemicheskogo parotita, Materialy konferentsii «Kosmos i biosfera»* (Sudak, 2007), p. 105.
10. Tseysler Yu.V., Martynyuk V.S. *Dinamika zabolevayemosti tuberkulezom v Ukraine v period s 1997 po 2007 gg. i yeye svyaz' s solnechnoy aktivnost'yu, Materialy konferentsii «Kosmos i biosfera»* (Sudak, 2009), p. 100-101.
11. Faraone P., Konradov A.A., Zenchenko T.A., Vladimirskiy B.M. *Geliogeofizicheskiye efekty v yezhednevnykh pokazatelyakh zhiznedeyatel'nosti bakteriy, Geofizicheskiye protsessy i biosfera*, 4 (1/2), 89 (2005).
12. Gall' L.N. *Elektromagnitnoye izlucheniye v peredache energii molekulyarnoy yacheyke zhivoy sistemy, Trudy IV Mezhdunarodnoy konferentsii «Elektromagnitnyye izlucheniya v biologii i meditsine»* (Kaluga, Rossiya, 2008), p. 90.
13. Miroshnikov A.I. *Periodicheskaya variabel'nost' rosta kletok Escherihia coli i zeren pshenitsy kak veroyatnyy rezul'tat izmeneniya svoystv vody pod deystviyem elektrokhimicheskikh i kosmofizicheskikh faktorov, Materialy konferentsii «Kosmos i biosfera»* (Sudak, 2007), p. 227.
14. Belisheva N.K., Kalashnikov I.V., Chebotareva Ye.N., Kachanova T.L., Lammer K.H., Biyernat Kh.K. *Svyaz' rosta mikroflory s vnezemnymi agentami, Materialy konferentsii «Kosmos i biosfera»* (Sudak, 2007), p. 76-77.

Поступила в редакцию 26.11.2013

УДК 612.822.3+612.825.5

ИЗМЕНЕНИЯ МЕЖЦЕНТРАЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ В ЭЭГ ЖИВОТНОГО ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СЕАНСОВ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПО СХЕМЕ АЛЬФА/ТЕТА-ПРОТОКОЛА

Куличенко А.М.

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: alexander.kulichenko@gmail.com*

В хронических опытах на бодрствующих кошках исследовали динамику связей спектральной мощности (СМ) основных ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ), отведенной в четырех проекционных областях коры больших полушарий, а также изменения межполушарной асимметрии и передне-заднего градиента спектральной мощности ЭЭГ (ПЗГСМ) альфа-ритма ЭЭГ, связанные с действием обратной связи по схеме альфа/тета-протокола ЭЭГ (экспериментальная серия) (ЭЭГ-ОС) и ее имитацией (контрольная серия). Выявлены особенности динамики степени синхронности СМ ритмов ЭЭГ. Анализ результатов, полученных в каждой из серий позволил выявить высокую степень реактивности тета-осцилляций. Статистически значимыми явились различия в динамике асимметрии альфа-ритма: во время сеансов ЭЭГ-ОС растет ПЗГСМ альфа-ритма; правосторонняя асимметрия альфа-ритма ЭЭГ изменялась на левостороннюю. Обсуждаются возможные механизмы наблюдаемых различий в эффектах сеансов ЭЭГ-ОС и его имитации.

Ключевые слова: обратная связь по ЭЭГ, межцентральные связи, корреляции, межполушарная асимметрия, передне-задний градиент спектральной мощности ЭЭГ.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что большинство заболеваний ЦНС и когнитивных расстройств сопровождаются нарушением пространственно-временной организации нервных процессов, формированием несоответствующей действительности комбинации взаимодействия нервных элементов [1–3]. Это находит свое подтверждение при анализе структуры взаимодействия отдельных компонентов электроэнцефалограммы (ЭЭГ), отражающей межцентральные взаимоотношения [4, 5]. В связи с этим важным становится вопрос об изучении физиологических механизмов регуляции, в основе которых лежит индивидуальная пластичность функций [6–8]. Метод обратной связи (ОС) по характеристикам электроэнцефалограммы (ЭЭГ-ОС, нейротерапия) является действенным способом нормализации структуры электрической активности головного мозга в случаях некоторых патологий ЦНС [9–12].

Несмотря на достаточно большое число работ, посвященных применению методов биологической обратной связи в лечении различных патологических состояний, значительная часть вопросов, связанных с механизмами биоуправления, а также успешности и эффективности этого метода, остается нерешенной. В том

числе, недостаточно изучен характер изменений межцентральных взаимоотношений, который служит одним из индикаторов при психопатологических расстройствах [13; 14].

С этой целью нами проведены исследования, в результате которых выявлено участие деятельности аминергических структур ствола головного мозга в формировании эффектов ЭЭГ-ОС [15–17]. В литературе имеются сведения о динамике спектральной мощности ритмов ЭЭГ в результате нейротерапии [18, 19], но анализ межцентральных взаимоотношений в ЭЭГ мог бы предоставить более полные данные об изменении функционирования ЦНС под воздействием ЭЭГ-ОС. В доступной литературе имеются лишь единичные сообщения [20], посвященные данной проблематике.

Вышеизложенное определило основную цель настоящего исследования – изучение особенностей пространственно-временной организации электрической активности полушарий мозга животных в условиях сеансов ЭЭГ-ОС.

Для решения поставленной цели нами выдвинуты следующие задачи:

- 1) провести анализ динамики взаимосвязей спектральной мощности (СМ) ритмов ЭЭГ различных областей коры больших полушарий животных, зарегистрированной во время сеансов ЭЭГ-ОС;
- 2) изучить изменения межполушарной асимметрии (МПА) СМ альфа-ритма ЭЭГ животных, обусловленные сеансами ЭЭГ-ОС;
- 3) определить возможность и направленность модификации передне-заднего градиента спектральной мощности (ГСМП) СМ альфа-ритма ЭЭГ животных с помощью сеансов ЭЭГ-ОС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123 от 18 марта 1986 г.).

Динамику пространственно-временной организации электрической активности полушарий мозга животных в условиях сеансов ЭЭГ-ОС изучали на 3-х кошках обоего пола массой 2,5–4,0 кг.

Перед каждой серией опытов животных обучали спокойно сидеть в течение длительного времени в специальном фиксирующем гамаке, расположенном в звукоизолированной камере. Животных предварительно оперировали под наркозом (нембутал 40 мг/кг, внутривенно). Все оперативные действия проводили с соблюдением принципов асептики и антисептики.

ЭЭГ-электроды изготавливали из позолоченной проволоки диаметром 1,0 мм, сгибая ее в виде кольца диаметром 4,0 мм. Активные электроды располагали на костях черепа над лобной, правой и левой височными и затылочной областями коры (лобный и затылочный электроды размещались по сагиттальной линии). Референтный электрод располагался в лобной пазухе. Отводящую поверхность каждого ЭЭГ-электрода помещали в небольшое углубление на кости черепа, сделанное бором; электроды фиксировали с помощью акрилоксида и соединяли с контактами миниатюрного разъема, также закрепленного на черепе. Разъем мог

соединяться с входами электроэнцефалографа тонким гибким кабелем, что позволяло регистрировать ЭЭГ у бодрствующего животного. После размещения ЭЭГ-электродов поверхность черепа заливали акрилоксидом. Послеоперационный уход заключался в регулярной обработке раневых поверхностей перекисью водорода и раствором бриллиантовой зелени, а также включал внутримышечное введение антибиотиков.

Через 2-3 суток после операции состояние животного обычно позволяло приступать к серии сеансов отведения ЭЭГ в условиях, приближенных к свободному поведению (в состоянии двигательного покоя).

ЭЭГ отводили монополярно с помощью электроэнцефалографа "Bioscrypt BST-112" (Германия), сигнал от которого через лабораторный интерфейс SDI-ADC16-16 (выполнен на базе сдвоенного трехканального 10-разрядного аналого-цифрового преобразователя со временем оцифровки 30 мкс ("Saturn Data International", Украина) поступал на вход IBM PC. Частота оцифровки суммарной электрической активности неокортекса составляла 200 Гц.

Сеансы ЭЭГ-ОС проводили по следующей схеме: регистрация фоновых показателей, подача звукового сигнала обратной связи («белый» шум, 1-5-я мин воздействия), последствие (6-я мин). Управляемым параметром являлась интенсивность шума, которая менялась в пределах 50-80 дБ в зависимости от значений отношения СМ альфа- к СМ тета-ритма ЭЭГ затылочного отведения (сеансы действия, экспериментальная серия). Чем большим было значение данного соотношения мощностей указанных ритмов ЭЭГ, тем меньшую громкость имел «белый» шум. Согласно наблюдениям поведенческих проявлений, высокая громкость «белого» шума являлась фактором, беспокоящим животное и, видимо, в определенной степени неприятным для него. Вначале добивались того, чтобы животное начинало связывать значения управляемого параметра ЭЭГ (отношения СМ альфа-ритма и СМ тета-ритма) с уровнем шума, проводя 50-70 сессий обучения не проводя записи ЭЭГ. Затем приступали к проведению сеансов, при которых регистрировали ЭЭГ. После 7-10 таких сеансов начинали проводить плацебо-сессии (контрольная серия). В этой серии уровень громкости звукового сигнала не был связан с паттерном текущей ЭЭГ; применялись звуковые сигналы записей, которые были сделаны ранее. В ходе регистрации суммарной электрической активности неокортекса стремились проводить один сеанс действия и один плацебо-сеанс.

Указанная методика позволяла проводить записи ЭЭГ у каждого животного в течение 1-2 мес. Данные эксперимента обрабатывались off-line с помощью компьютерной программы "EEG Mapping 3", разработанной Е.М. Зинченко. Для обработки выбирали безартефактные записи длительностью 60 с. В процессе обработки запись ЭЭГ, разбивалась на 30 эпох величиной 2,0 с и подвергалась спектральному анализу на основе быстрого преобразования Фурье. Выделяли следующие частотные компоненты: 1-3, 4-7, 8-13, 14-30 и 31-48 Гц (дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмы соответственно), по которым рассчитывали их значения СМ. Для оценки пространственно-временных отношений ЭЭГ вычисляли коэффициент линейной корреляции между значениями мощности изучаемых

ритмов по всем сопоставлениям каждого из полушарий (Fz-Pz, T₃-T₄, T₃-Fz, T₃-Pz, T₄-Fz, T₄-Pz).

В настоящем исследовании использован альтернативный подход к оценке сходства между биоэлектрической активностью разных областей коры головного мозга: анализ корреляционной синхронности ЭЭГ. Он позволяет определить степень синхронности ЭЭГ в заданном частотном диапазоне по коэффициентам корреляции Пирсона между значениями СМ ЭЭГ, предварительно отфильтрованных посредством преобразования Фурье. Упорядоченная последовательность таких корреляций между используемыми отведениями (в данном случае 6 пар отведений) названа профилем синхронности (ПС) [21] и именно такие профили, как топографические паттерны ЭЭГ–синхронизма, являются исходным материалом для дальнейшего анализа.

Для оценки силы связи применялась шкала английского статистика Чеддока: слабая — от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; высокая — от 0,7 до 0,9; весьма высокая — от 0,9 до 1,0 [22].

В качестве характеристики межцентральных взаимоотношений (синхронности электрической активности) использовалась сумма корреляционных связей СМ для каждого из пяти выделенных ритмов ЭЭГ, отведенной в четырех (см. выше) проекционных зонах коры. Исходные значения суммы корреляционных связей СМ для выделенных ритмов ЭЭГ (первая минута записи) принимались за 100%. В результате, с помощью данного подхода эффект действия ЭЭГ-ОС на топографические паттерны ЭЭГ–синхронизма выражался в %.

Коэффициент межполушарной асимметрии (кМПА) подсчитывался по формуле:

$$кМПА = (d - s) / (d + s) \times 100 \quad (1),$$

где d , s – значения спектральной мощности ритма ЭЭГ в правом и левом соответственно [23]. Положительное значение кМПА соответствует правосторонней асимметрии индекса ритма, а отрицательное – левосторонней.

ПЗГСМ альфа-ритма ЭЭГ рассчитывался по формуле:

$$ПЗГ = (f - p) / (f + p) \times 100 \quad (1),$$

где f , p – значения спектральной мощности ритма ЭЭГ в передней и задней областях коры больших полушарий, соответственно.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1.1. Характер межцентральных взаимоотношений основных ритмов ЭЭГ животных в состоянии физиологического покоя.

Анализ спонтанной ЭЭГ животных, отведенной в исходный период экспериментальной сессии позволил выявить свойственный ему ПС межцентральных взаимоотношений основных ритмов ЭЭГ. Как видно из рисунка 1 наиболее выраженные межцентральные связи наблюдались в диапазоне бета- и гамма- осцилляций СМ ЭЭГ. В бета-диапазоне они проявляются в правом

полушарии ($T_4-Fz - r=0,89$, $T_4-Pz - r=0,91$) и передне-заднем направлении ($Fz-Pz - r=0,88$). В гамма-составляющей спектра ЭЭГ профиль синхронизма представлен исключительно в правом полушарии ($T_4-Fz - r=0,92$, $T_4-Pz - r=0,94$).

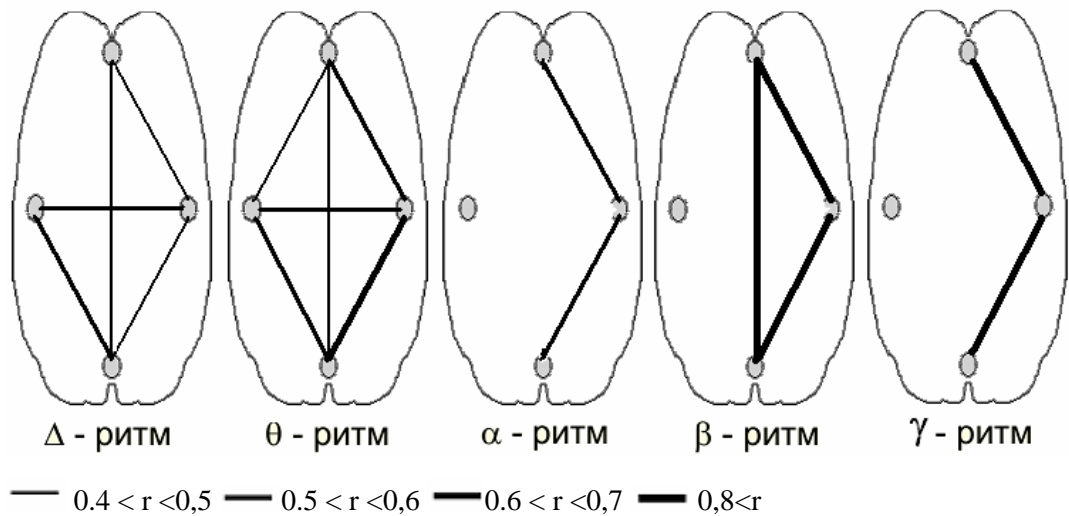


Рис. 1. Выраженность межцентральных связей спектральной мощности ритмов ЭЭГ у бодрствующей кошки до использования альфа/тета протокола «регуляция громкости белого шума».

Примечание: толщина соединительных линий указывает на соответствующий ей диапазон значений коэффициентов корреляций.

Менее сильными, но большими по количеству характеризовались взаимосвязи в тета-диапазоне. Как и для высокочастотных составляющих спектра ЭЭГ в данном диапазоне наблюдалось преобладание синхронизации электрической активности в правом полушарии ($T_4-Fz - r=0,47$, $T_4-Pz - r=0,67$) над левым ($T_3-Fz - r=0,60$, $T_3-Pz - r=0,79$). В передне-заднем направлении ($Fz-Pz$) связь СМ данного ритма являлась умеренной ($r=0,49$). Синхронизация тета-ритма между отведениями T_3-T_4 проявилась в наиболее выраженной по сравнению с другими частотными составляющими спектра ЭЭГ плотности связи ($r=0,67$).

1.2. Динамика межцентральных взаимоотношений основных ритмов ЭЭГ животных во время сеансов ЭЭГ-ОС.

Во время подачи звукового сигнала ОС («белый» шум, 1-5-я мин воздействия) наблюдались характерные для каждой из двух серий эксперимента изменения синхронизации суммарной электрической активности. В записях экспериментальной сессии, подобно наблюдаемому во время плацебо-сеансов, зафиксировано заметное (рис. 2, А), но в меньшей степени выраженное увеличение синхронности электрической активности в области дельта-ритма ЭЭГ.

В определенной степени стабильность уровня синхронности СМ альфа- (рис. 2, В) и бета- (рис. 2, Г) ритмов ЭЭГ животных проявлялась в экспериментальной сессии, в то время как в контроле – наблюдался ее значительный рост.

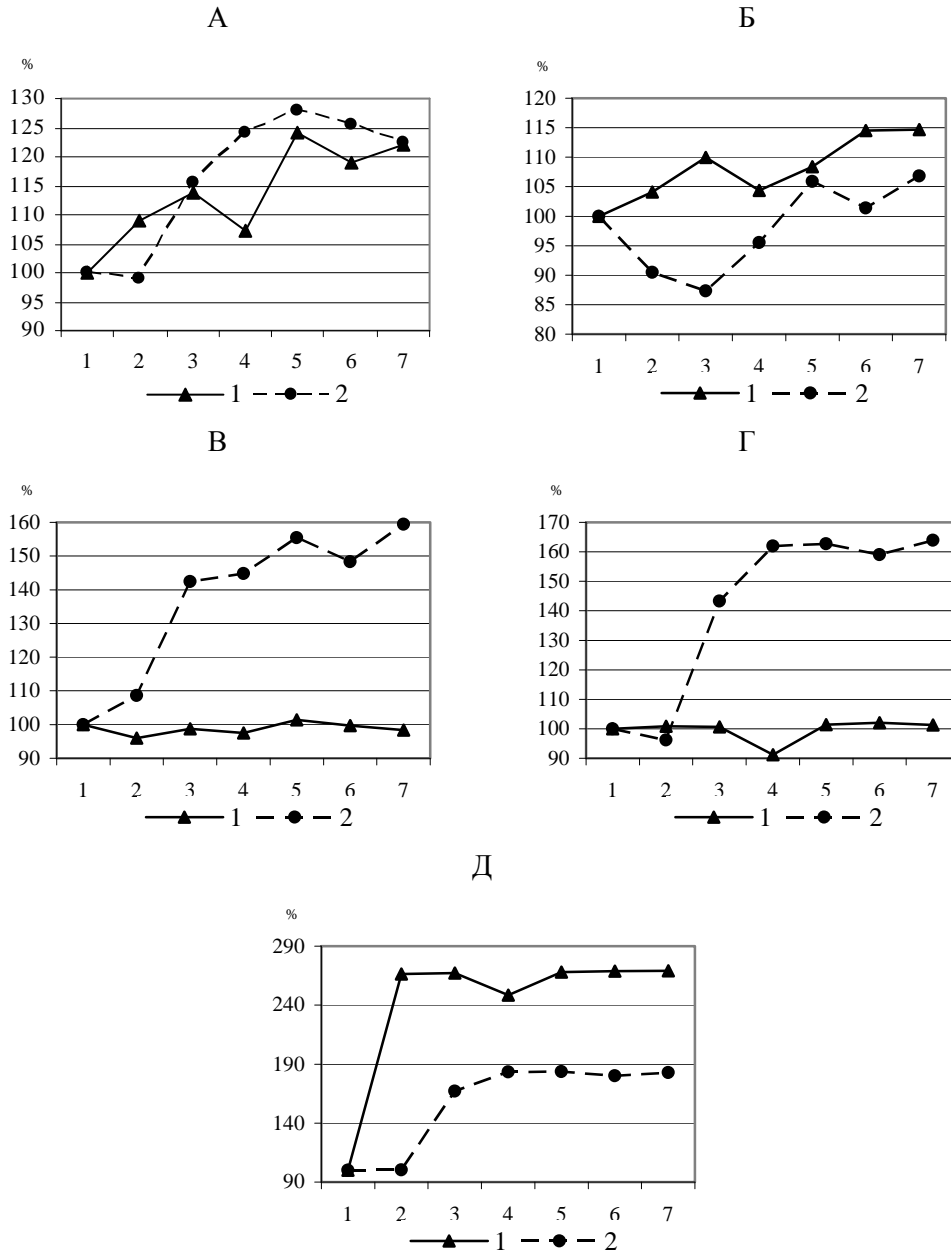


Рис. 2. Изменения корреляционной синхронности спектральной мощности дельта- (А), тета- (Б), альфа- (В), бета- (Г) и гамма-ритма (Д) ЭЭГ животных, зафиксированные во время экспериментальной (1) и контрольной (2) серий эксперимента (за 100% принят исходный уровень показателя).

Обращают на себя внимание изменения межцентральных взаимоотношений в диапазонах тета- (рис. 2, Б) и гамма- (рис. 2, Д) ритмов СМ ЭЭГ.

По сравнению с наблюдаемым в начале (первые 3 минуты) записей плацебо снижением синхронности тета-ритма ЭЭГ, в записях экспериментальной сессии – происходит заметное и устойчивое увеличение плотности взаимосвязей (рис. 2, Б).

Таким образом, функциональные связи между исследованными проекционными областями, соответствующие сеансам ЭЭГ-ОС и их имитации имеют существенные различия. Стабильность уровня синхронности СМ альфа- и бета- ритмов ЭЭГ животных в экспериментальной серии, по нашему мнению, может объясняться более комфортным для животного состоянием, когда, в отличие от условий контроля, оно способно нивелировать неприятный звук. Есть основания полагать, что условия контроля для животного, при которых уровень громкости звукового сигнала не был связан с паттерном текущей биоэлектрической активности мозга, являются по сути стрессовыми, вызывающими напряжение адаптационных механизмов, которые вызывают наблюдаемый рост синхронизации альфа- и бета-ритмов ЭЭГ.

Следует отметить, что в записях экспериментальной сессии наблюдалась заметная синхронизация тета-ритма, который, как известно, считается ритмом эмоционального напряжения [24]. В определенной степени различия в синхронности тета- ритма могут быть обусловлены явно эмоциональным оттенком сеансов ЭЭГ-ОС и, в определенной степени нейтральным – для имитации. Это предположение согласуется с данными недавнего оригинального исследования на добровольцах, задача которых заключалась в оценке эмоциональных стимулов [25]. Авторами выявлено, что тета- синхронизация сильнее во время предъявления "эмоциональных", чем "нейтральных" раздражителей.

Согласно М.Н. Ливанову [4] высокий уровень пространственной синхронизации отражает то состояние нервных центров, при котором формируются оптимальные условия для установления функциональных связей между ними. Данный эффект, по-видимому, объясняется спецификой мозговой активности животного, направленной на воспроизведение условного рефлекса. Кроме того, очевидно, что реализация животным условного рефлекса требует активной работы гиппокампа, который, в свою очередь, является основным источником тета-ритма. Возможно, наблюдаемая в период ЭЭГ-ОС синхронизация тета-осцилляций обуславливает установление функциональных связей, необходимых для реализации данного условного рефлекса. Полученные результаты согласуются с данными о том, что уровень когерентности ЭЭГ в диапазоне тета-ритма в определенной степени связан с состоянием эмоциональной сферы [5; 26], а тета-ритм выражает состояние системных процессов формирования эмоционального стресса [27].

1.3. Динамика межполушарной асимметрии альфа-ритма ЭЭГ животных во время сеансов ЭЭГ-ОС.

Не менее интересной, на наш взгляд, явилась динамика межполушарной асимметрии альфа-ритма СМ ЭЭГ. В контрольной серии исследования во время действия звукового сигнала, уровень громкости которого не был связан с паттерном

текущей ЭЭГ, наблюдалось незначительное снижение асимметрии альфа-ритма ЭЭГ, которое можно охарактеризовать как ее нивелирование. В серии эксперимента в тот же период наблюдалась инверсия знака кМПА (правосторонняя асимметрия сменилась на левостороннюю). В результате – по сравнению с контролем статистически значимыми явились различия между медианами кМПА, зафиксированными во вторую и пятую минуты ($p < 0,01$ и $0,05$, соответственно, W-критерий Вилкоксона) действия сигнала обратной связи (рис. 3).

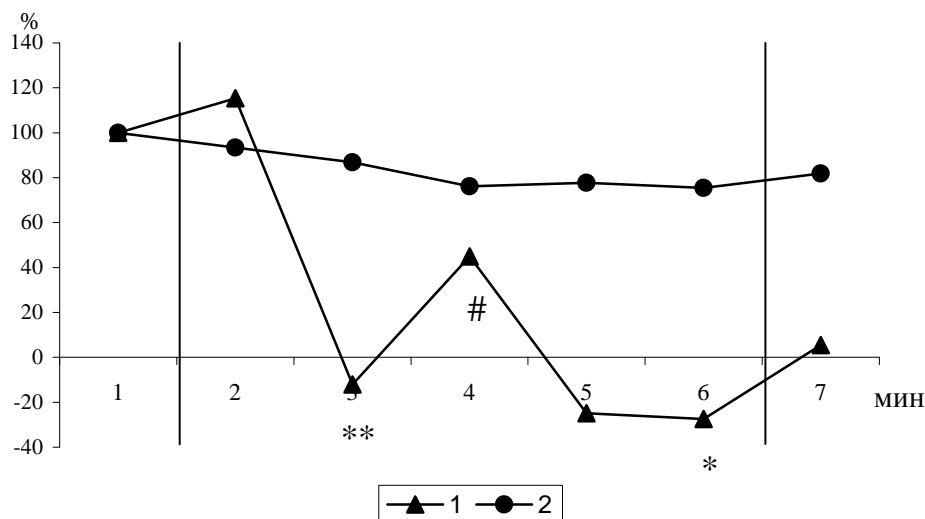


Рис. 3. Динамика асимметрии спектральной мощности альфа-ритма ЭЭГ животных, зафиксированные во время экспериментальной (1) и контрольной (2) серий эксперимента (за 100% принят исходный уровень показателя).

Примечания:

- 1) вертикальными линиями обозначены начало и окончание подачи звукового сигнала;
- 2) #, *, ** – тенденция к различиям, $p < 0,05$, $p < 0,01$, W-критерий Вилкоксона.

Различия медиан кМПА, зафиксированных на 4-й минуте – выразились в тенденции ($p = 0,078$, W-критерий Вилкоксона).

В эксперименте перед животным стояла знакомая задача – нивелировать неприятный шум, воспроизводя из памяти подходящее состояние. Выполнение такой задачи, по-видимому, требует работы левого полушария, что и проявлялось в смене знака кМПА. Полученные в контрольной серии данные динамики асимметрии можно рассматривать как прямое доказательство того, что обнаруженные сдвиги системной организации взаимоотношений корковых зон левого и правого полушарий связаны именно с условиями стрессорного воздействия, которому подвергались животные. Помимо этого, наблюдаемое в условиях контроля доминирование правого полушария можно рассматривать как выражение адаптивных реакций на возникающую ситуацию отрицательного психоэмоционального напряжения, так как считается, что

именно правое полушарие осуществляет преимущественный контроль эмоциональных реакций [26].

1.4. Динамика передне-заднего градиента спектральной мощности альфа-ритма ЭЭГ животных во время сеансов ЭЭГ-ОС.

Анализ ПЗГСМ альфа-ритма ЭЭГ животных, зарегистрированной в двух сериях эксперимента позволил обнаружить наличие выраженного эффекта действия ЭЭГ-ОС. Статистически значимыми явились различия в эффектах изученных факторов уже со второй минуты подачи сигнала (рис. 4).

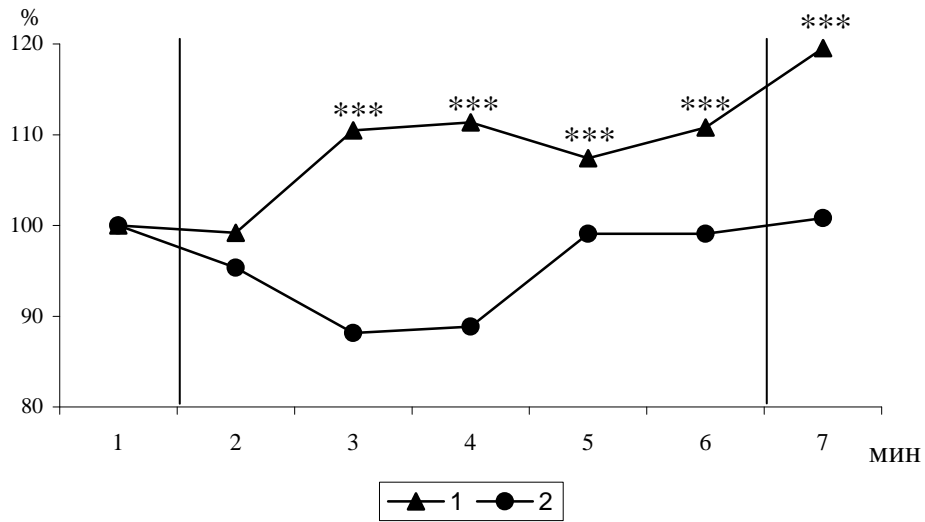


Рис. 4. Динамика передне-заднего градиента спектральной мощности альфа-ритма ЭЭГ животных, зафиксированные во время экспериментальной (1) и контрольной (2) серий эксперимента (за 100% принят исходный уровень показателя).

Примечание: обозначения те же, что в рис. 2

Как видно из рисунка 3 в контрольной серии (обозначена цифрой 2) со второй по третью минуты действия сигнала обратной связи наблюдается значительное снижение ПЗГСМ альфа-ритма ЭЭГ, что соответствует увеличению СМ данной частотной составляющей в отведении Pz по сравнению с таковым в области Fz. Затем (на 4-й минуте) снижение ПЗГСМ почти нивелируется и, практически исчезает в период последствия (7-я минута записи). В экспериментальной серии – отмечалась обратная динамика – начиная со второй минуты действия акустической связи, наблюдался рост уровня медиан ПЗГСМ, который явился статистически значимым по сравнению с контролем ($p < 0,001$, W-критерий Вилкоксона). Следует отметить, что в отличие от наблюдаемого в контрольной серии отсутствия эффекта

последствия, в серии эксперимента – обнаружено его явное наличие (рост ПЗГСМ не только не прекратился, но и продолжался в период последствия).

По нашему мнению наблюдаемое в период воздействия ЭЭГ-ОС смещение локуса альфа-осцилляций в передние отделы коры полушарий согласуется с фактом превалирования во время отдыха мощности альфа ритма в задних областях, а дельта и тета ритмов – в лобных областях [28]. В то же время, согласно концепции Ливанова [4], вид деятельности определяет межцентральные взаимоотношения. В данном случае, наблюдаемый эффект, вероятно, связан с включением в условно-рефлекторную деятельность блока программирования, регуляции и контроля [29].

Как показано в ранее проведенных исследованиях опосредованная действием дофамина система активации поведения может проявляться в передне-заднем градиенте ЭЭГ [28, 30]. В то же время, в проведенных нами исследованиях [16] показано, что сеансы ЭЭГ-ОС способны стимулировать систему ДА-нейронов, активность которых, в свою очередь, плотно связана с мощностью альфа-ритма [31].

В свете полученных результатов и литературных данных можно сделать вывод, о том, что в условиях сеансов обратной связи и их имитации обнаруживаются различные, характерные для конкретного вида деятельности, особенности композиции функциональных взаимоотношений проекционных зон коры мозга. Обнаруженные особенности межцентральных связей в ЭЭГ логично оценить как важные дополнительные характеристики системной деятельности мозга, которые могут быть использованы для объективной оценки психоэмоционального напряжения и эффективности сеансов ЭЭГ-ОС.

Поскольку источниками ритмической активности мозга чаще всего являются не отдельные пейсмекерные нейроны, а нейронные сети [32], то обнаруженные в период ЭЭГ-ОС взаимодействия между различными областями коры фактически отражают нейросетевые взаимодействия и, прежде всего, взаимодействия между корковыми осцилляторами. Вероятно, высокая пластичность, легкость и скорость формирования фазовых связей делают их, наряду с пространственной частотной синхронизацией электрической активности мозга, эффективным механизмом функционального объединения нейронов. Причем, в условиях экспериментальной ситуации объединение нейронных популяций, вероятно, обеспечивается путем низкочастотной модуляции ритмической активности. Особую роль в формировании исследуемых межцентральных взаимодействий, по-видимому, играет тета-ритм.

В настоящее время исследованию межструктурных взаимодействий уделяется большое внимание, так как эти процессы играют важную роль в организации высших функций мозга. Предполагается, что для включения внимания при обучении, запоминании и других когнитивных функциях необходима гибкая и быстрая (в пределах сотен миллисекунд) перестройка коммуникаций различных нейронных образований. Осуществление таких быстрых перестроек, в которых не могут быть задействованы анатомические связи, возможно за счет изменений в ритмической активности [33; 34]. Недавно была предложена гипотеза, согласно которой предполагается, что эффективные взаимодействия между нейронными популяциями поддерживаются при наличии когерентных осцилляций в этих популяциях («communication through coherence») [33]. По этой гипотезе осцилляции

обеспечивают ритмическую модуляцию нейронной возбудимости, которая влияет на чувствительность синаптических входов и на вероятность генерации спайков (на выходе); в результате, ритмическое повышение нейронной возбудимости обеспечивает временные окна для коммуникаций и может динамически модулироваться когнитивными потребностями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлены различия в динамике взаимосвязей спектральной мощности СМ ритмов ЭЭГ различных областей коры больших полушарий животных, связанные с сеансами ЭЭГ-ОС и ее имитацией.
2. В результате воздействия сеансов ЭЭГ-ОС статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивается ПЗГСМ альфа-ритма ЭЭГ животных.
3. Во время сеансов ЭЭГ-ОС правосторонняя асимметрия альфа-ритма ЭЭГ статистически значимо ($p < 0,05$) изменялась на левостороннюю.

Список литературы

1. Купалов П. С. Механизмы замыкания временной связи в норме и патологии. – М. : Медицина, 1978. – 261 с.
2. Ford M. R. EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects / M. R Ford., J. W. Goethe, D. K. Dekker // *Biol. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 21. – P. 1175-1188.
3. Yener G. G. Brain oscillations as biomarkers in neuropsychiatric disorders: following an interactive panel discussion and synopsis / G. G. Yener, E. Başar // *Suppl. Clin. Neurophysiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 343-363.
4. Ливанов М.Н. Пространственно-временная организация потенциалов и системная деятельность головного мозга. Избр. тр. М. : Наука, 1989. – 400 с.
5. Boldyreva G. N. Electroencephalographic intercentral interaction as a reflection of normal and pathological human brain activity / G. N. Boldyreva, L. A. Zhavoronkova, E. V. Sharova et al. // *Span. J. Psychol.* – 2007. – Vol. 10, No 1. – P. 167-177.
6. Сороко С. И. Основные типы механизмов саморегуляции мозга / С. И. Сороко, С. С. Бекшаев, Ю. А. Сидоров. – Л. : Наука, 1990. – 205 с.
7. Cooke S. F. Plasticity in the human central nervous system / S. F. Cooke, T. V. Bliss // *Brain.* – 2006. – Vol. 129, No 7. – P. 1659-1673.
8. Plankar M. The principle of coherence in multi-level brain information processing / M. Plankar, S. Brežan, I. Jerman // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 111, No 1. – P. 8-29.
9. Linden M., Habib Th., Radojevic V. A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behaviour of children with attention deficit disorders and learning disabilities/ M. Linden, Th. Habib, V. Radojevic // *Biofeedback and Self-Regulation*, 1996. – Vol. 21, No 1. – P. 35-42.
10. Lubar J. F. Neocortical dynamics: Implications for understanding the role of neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention / J. F. Lubar // *Applied Psychophysiology and Biofeedback.* – 1997. – Vol. 22, No 2. – P. 111-126.
11. Laibow R. Medical applications of neurobiofeedback / R. Laibow // *Introduction to quantitative EEG and neurofeedback.* San Diego etc. : Academic Press, 1999. – P. 83-102.
12. Pineda J. A. Self-regulation of brain oscillations as a treatment for aberrant brain connections in children with autism / J. A. Pineda, A. Juavinett, M. Datko // *Medical Hypotheses.* – 2012. – Vol. 79. – P. 790-798.
13. Александровский Ю. А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация / Ю. А. Александровский. – М. : Медицина, 1976. – 322 с.
14. Basar E. Brain oscillations in neuropsychiatric disease / E. Basar // *Dial. Clin. Neurosci.* – Vol 15, No 3. – P. 2013 291-300.

15. Kulichenko A. M. Changes in EEG rhythms and spike activity of brainstem dopaminergic neurons induced by neurofeedback sessions in cats / A. M. Kulichenko, Yu. O. Fokina, V. B. Pavlenko // *Neirofiziologiya/Neurophysiology*. – 2009. – Vol. 41, No 3. – P. 235–240.
16. Fokina Yu. O. Changes in the power levels of cortical EEG rhythms in cats during training using acoustic feedback signals / Yu. O. Fokina, A. M. Kulichenko, V. B. Pavlenko // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2010. – Vol. 40. – P. 951-954.
17. Kulichenko A. M. Modulation of EEG rhythms and changes in spike activity of noradrenergic neurons of the locus coeruleus related to feedback sessions by EEG characteristics / A. M. Kulichenko, Yu. O. Fokina, V. B. Pavlenko et al. // *Neirofiziologiya/Neurophysiology*. – 2011. – Vol. 43, No 2. – P. 142-147.
18. Konareva I. N. Modifications of the EEG frequency pattern in humans related to a single neurofeedback session / I. N. Konareva // *Neirofiziologiya/Neurophysiology*. – 2005. – Vol. 37, No 5/6. – P. 388-395.
19. Tribrat A. G. Dynamics of EEG potentials at the beginning of a series of EEG-feedback sessions / A. G. Tribrat, D. G. Goubkina, V. B. Pavlenko // *Neirofiziologiya/Neurophysiology*. – 2007. – Vol. 39, No 1. – P. 82-91.
20. Святогор И. А. Характер перестроек статистической структуры взаимодействия волновых компонентов электроэнцефалограммы в процессе биоуправления / И. А. Святогор, И. А. Моховикова // *Бюллетень Сибирской медицины*. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 53-58.
21. Kulaichev A. P. Informativeness of coherence analysis in EEG studies / A. P. Kulaichev // *Neuroscience and behavioral physiology*. – 2011. – Vol. 41, No 3. – P. 321-328.
22. Chaddock R. E. Principles and methods of statistics / R. E. Chaddock. – Houghton : Mifflin Company, 1925. – 471 p.
23. Брагина Н. Н. Функциональные асимметрии человека / Н. Н. Брагина, Т. А. Доброхотова. – М. : Наука, 1988. – 240 с.
24. Афтанас Л. И. Анализ вызванной синхронизации и десинхронизации ЭЭГ при восприятии угрожающей и положительной информации: влияние фактора личностной тревожности / Л. И. Афтанас, С. В. Павлов, Н. В. Рева и соавт. // *Журн. высш. нерв. деят.* – 2004. – Т. 54, № 4. – С. 473-481.
25. Knyazev G. G. Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing / G. G. Knyazev, J. Y. Slobodskoj-Plusnin, A. V. Bocharov // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 164, No 4. – P. 1588-1600.
26. Aftanas L.I., Pavlov S.V., Reva N.V., Varlamov A.A. Trait anxiety impact on the EEG theta band power changes during appraisal of threatening and pleasant visual stimuli // *Int. J. Psychophysiol.* – 2003. – Vol. 50, No 3. – P. 205-212.
27. Papousek I., Schuster G. Covariations of EEG asymmetries and emotional states indicate that activity at frontopolar locations is particularly affected by state factors / I. Papousek, G. Schuster // *Psychophysiol.* – 2002. – Vol. 39, No 3. – P. 350-360.
28. Knyazev G. G. Antero-Posterior EEG Spectral Power Gradient as a Correlate of Extraversion and Behavioral Inhibition / G. G. Knyazev // *Open Neuroimag. J.* – 2010. – Vol. 4. – P. 114-120.
29. Хомская Е. Д. Нейропсихология: 4-е издание / Е. Д. Хомская. – СПб. : Питер, 2005. – 496 с.
30. Wacker J. Investigating the dopaminergic basis of extraversion in humans: A multilevel approach / J. Wacker, M. L. Chavanon, G. Stemmler // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 2006. – Vol. 91, No 1. – P. 171-187.
31. Куличенко А. М. Связь между активностью моноаминергических нейронов ствола мозга и спектральной мощностью ритмов ЭЭГ бодрствующей кошки / А. М. Куличенко, Ю. О. Дягилева (Фокина), О. И. Колотилова, В. Б. Павленко // *Журнал высшей нервной деятельности*. – 2013. – Т. 63, № 5. – С. 579-588.
32. Николос Дж. Г. От нейрона к мозгу. / Дж. Г. Николос, А. Р. Мартин, Б. Дж. Валлас, П. А. Фуке [Пер. с англ. под ред. П. М. Балабана]. – М. : Изд-во ЛКИ. – 2008. – 672 с.
33. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence / P. Fries // *Trends Cogn. Neurosci.* – 2005. – Vol. 9, № 10. – P. 474–480.
34. Colgin L. L. Oscillations and hippocampal–prefrontal synchrony / L. L. Colgin // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2011, Vol. 21. – P. 467–474.

Куличенко О.М. Зміни міжцентральных зв'язків у ЕЕГ тварин при проведенні сеансів зворотнього зв'язку за схемою альфа/тета-протоколу / О.М. Куличенко // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І.Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 70-84.

У хронічних дослідах на котках у стані неспання досліджували динаміку зв'язків спектральної потужності (СП) основних ритмів електроенцефалограми (ЕЕГ), відведеної в чотирьох проєкційних областях кори великих півкуль, а також зміни міжпівкульової асиметрії та передньо-заднього градієнта спектральної потужності (ПЗГСП) альфа-ритму ЕЕГ, пов'язані з дією зворотнього зв'язку (ЗВ) за схемою альфа/тета-протоколу ЕЕГ (експериментальна серія) (ЕЕГ-ЗВ) та її імітацією (контрольна серія). Виявлено особливості динаміки ступеня синхронності СП ритмів ЕЕГ. Аналіз результатів, отриманих в кожній із серій, дозволив виявити високу ступінь реактивності тета-осциляцій. Статистично значущими з'явилися відмінності в динаміці асиметрії: під час сеансів ЕЕГ-ЗВ зростає ПЗГСП альфа-ритму; правобічна асиметрія альфа-ритму ЕЕГ змінювалася на лівобічну. Обговорюються можливі механізми спостережуваних відмінностей в ефектах сеансів ЕЕГ-ЗВ і його імітації.

Ключові слова: ЕЕГ біологічний зворотній зв'язок, міжцентрально зв'язки, кореляції, міжпівкульна асиметрія, передньо-задній градієнт спектральної потужності.

EEG INTERCENTRAL CONNECTIONS CHANGES IN ANIMAL DURING EEG BIOFEEDBACK SESSIONS UNDER ALPHA/THETA PROTOCOL

Kulichenko A.M.

*Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine
E-mail: alexander.kulichenko@gmail.com*

The technique of biological feedback (FB) by EEG characteristics (EEG-FB, neurotherapy) is considered to be efficient in normalizing patterns of brain electrical activity for individuals with certain CNS pathologies [9, 10, 11, 12]. While there have been published numerous research accounts on the implementation of biological feedback in various pathology treatment protocols, a good deal of issues regarding the mechanisms of neurotherapy and its efficacy are yet to be solved. Among others, it is very important to study in-depth the properties of EEG intercentral relationship which could be helpful as psychopathology indicators [13, 14].

To this end, we have studied the role of aminergic brain stem structures in the effects of EEG-FB [15, 16, 17]. One can find publications on the dynamics of EEG rhythm spectral power as a result of neurotherapy sessions [18, 19] while there are only few works dedicated to the analysis of EEG intercentral relationship under EEG-FB [20].

Hence the main goal of our present study was the analysis of spatiotemporal characteristics of animal brain EEG organization in the course of EEG-FB sessions. We have studied the dynamics of EEG intercentral relationship during EEG-FB in three cats. The training sessions were conducted following the protocol normally applied to human. The acoustical noise signal decreased in parallel with the increase in of α / θ ratio in occipital leads. Under control condition, these two factors were not dependent on each other. We have discovered that the animals learnt in the conditioned reflex mode to control the α / θ ratio obviously trying to decrease the noise intensity taken as a discomforting factor.

The EEG records were subjected to standard spectral analysis with differentiation in the following frequency components: 1-3, 4-7, 8-13, 14-30, and 31-48 Hz (δ , θ , α , β , and γ rhythms, respectively); ongoing values of the spectral power SP of these rhythms (μV^2) were calculated.

The sum of SM correlations for each of the five EEG rhythms recorded at four leads (Fz - Pz, T3 - T4, T3 - Fz, T3 - Pz, T4 - Fz, T4 - Pz) was taken as a measure of intercentral relationship. As well, there were calculated the coefficients of interhemispheric asymmetry and antero-posterior EEG spectral power gradient (APSPG).

The control series showed a slight decrease in EEG alpha-rhythm asymmetry which can be characterized as leveling. Under experimental condition, there was observed an effect of right-sided alpha asymmetry changing to the left-sided one. Besides, starting from the second minute in the course of experiment, there was a statistically significant increase in the mean values of APSPG if compared to the control ($p < 0,001$, Wilcoxon W). There are considered the possible neural mechanisms underlying the observed effects of EEG-BF and its simulation.

Keywords: EEG biofeedback, intercentral connections, interhemispheric asymmetry, anteroposterior spectral power gradient..

References

1. Kupalov P.S., *Mehanizmy zamykaniya vremennoj svyazi v norme i patologii* (Medicina, 1978).
2. Ford M.R., Goethe J.W. and Dekker D.K., EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects, *Biol. Psychiatry*, **21**, 1175 (1986).
3. Yener G.G. and Basar E. Brain oscillations as biomarkers in neuropsychiatric disorders: following an interactive panel discussion and synopsis, *Suppl. Clin. Neurophysiol.*, **62**, 343 (2013).
4. Livanov M.N. *Prostranstvenno-vremennaja organizacija potencialov i sistemnaja dejatel'nost' golovnogogo mozga* (Nauka, 1989).
5. Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Sharova E.V. and Dobronravova I.S. Electroencephalographic intercentral interaction as a reflection of normal and pathological human brain activity, *Span. J. Psychol.* **10**, 1, 167 (2007).
6. Plankar M., Brežan S. and Jerman I. The principle of coherence in multi-level brain information processing, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **111**, 1. 8 (2013).
7. Soroko S.I., Bekshaev S.S. and Sidorov Ju.A., *Osnovnye tipy mehanizmov samoreguljarii mozga* (Nauka, 1990).
8. Cooke S.F. and Bliss T.V., Plasticity in the human central nervous system, *Brain*, **129**, 7, 1659, (2006).
9. Linden M., Habib Th. and Radojevic V., A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorders and learning disabilities, *Biofeedback and Self-Regulation*, **21**, 1, 35 (1996).
10. Lubar, J.F. Neocortical dynamics: Implications for understanding the role of neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention, *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, **22**, 2, 111 (1997).
11. Laibow R. *Medical applications of neurobiofeedback Introduction to quantitative EEG and neurofeedback* (Academic Press, 1999).
12. Pineda J.A., Juavinett A. and Datko M., Self-regulation of brain oscillations as a treatment for aberrant brain connections in children with autism, *Medical Hypotheses*, **79**, 790 (2012).
13. Aleksandrovskij Ju.A., *Sostojanija psihicheskoj dezadaptacii i ih kompensacija*, (Medicina, 1976).
14. Basar E., Brain oscillations in neuropsychiatric disease, *Dial. Clin. Neurosci.* **15**, 3, 291 (2013).
15. Kulichenko A.M., Fokina Yu.O. and Pavlenko V.B., Changes in EEG rhythms and spike activity of brainstem dopaminergic neurons induced by neurofeedback sessions in cats, *Neirofiziologiya/Neurophysiology*, **41**, 3, 235 (2009).

16. Fokina Yu.O., Kulichenko A.M., Pavlenko V.B., Changes in the power levels of cortical EEG rhythms in cats during training using acoustic feedback signals, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, **40**, 951 (2010).
17. Kulichenko A.M., Fokina Yu.O., Pavlenko V.B. and Kulenkova A.A., Modulation of EEG rhythms and changes in spike activity of noradrenergic neurons of the locus coeruleus related to feedback sessions by EEG characteristics, *Neirofiziologiya/Neurophysiology*, **43**, 2, 142 (2011).
18. Konareva I.N., Modifications of the EEG frequency pattern in humans related to a single neurofeedback session, *Neirofiziologiya/Neurophysiology*, **37**, 5/6, 388 (2005).
19. Tribirat A.G., Goubkina D.G. and Pavlenko V.B., Dynamics of EEG potentials at the beginning of a series of EEG-feedback sessions, *Neirofiziologiya/Neurophysiology*, **39**, 1, 82 (2007).
20. Svyatogor I.A. and Mohovikova I.A., Charakter perestroek statisticheskoy struktury vzaimodejstviya volnovykh komponentov jelektrojencefalogrammy v processe bioupravlenija, *Bjulleten' Sibirskoj mediciny*, **9**, 2, 53 (2010).
21. Kulaichev A.P., Informativeness of coherence analysis in EEG studies, *Neuroscience and behavioral physiology*, **41**, 3, 321 (2011).
22. Chaddock R.E., *Principles and methods of statistics* (Houghton Mifflin Company, 1925).
23. Bragina N.N. and Dobrohotova T.A., Funkcional'nye asimmetrii cheloveka (Nauka, 1988).
24. Aftanas L.I. Pavlov S.V., Reva N.V. and Varlamov A.A., Event-related synchronization and desynchronization of EEG during appraisal of threatening and pleasant visual stimuli in high anxious subjects, *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova*, **54**, 4, 473 (2004).
25. Knyazev G.G., Slobodskoj-Plusnin J.Y. and Bocharov A.V., Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing, *Neuroscience*, **164**, 4, 1588 (2009).
26. Aftanas L.I., Pavlov S.V., Reva N.V. and Varlamov A.A., Trait anxiety impact on the EEG theta band power changes during appraisal of threatening and pleasant visual stimuli, *Int. J. Psychophysiol.*, **50**, 3, 205 (2003).
27. Papousek I. and Schuller G., Covariations of EEG asymmetries and emotional states indicate that activity at frontopolar locations is particularly affected by state factors, *Psychophysiol.*, **39**, 3, 350 (2002).
28. Knyazev G.G. Antero-Posterior EEG Spectral Power Gradient as a Correlate of Extraversion and Behavioral Inhibition, *Open Neuroimag J.*, **4**, 114 (2010).
29. Homskaja E.D., *Nejropsihologija: 4-e izdanie* (Piter, 2005).
30. Wacker J., Chavanon M.L. and Stemmler G. Investigating the dopaminergic basis of extraversion in humans: A multilevel approach, *J. Pers. Soc. Psychol.*, **91**, 1, 171 (2006).
31. Kulichenko A.M., Djagileva (Fokina) Ju.O., Kolotilova O.I. and V.B. Pavlenko Svjaz' mezhdru aktivnost'ju monoaminergicheskikh nejronov stvola mozga i spektral'noj moshhnost'ju ritmov JeJeG bodrstvujushhej koshki, *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti*, **63**, 5, 579 (2013).
32. Nicholls J.G., Martin A.R., Wallace B.G. (1992) *From Neuron to Brain. 3rd Edition.* (Sinauer Associates, Inc., 1992).
33. Fries P., A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence, *Trends Cogn. Neurosci.*, **9**, 10, 474 (2005).
34. Colgin L.L., Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony, *Curr. Opin. Neurobiol.* **21**, 467 (2011).

Поступила в редакцию 18.11.2013 г.

УДК 576.89:594.1

**ПОРАЖЕНИЕ ДВУСТВОРЧАТЫХ МОЛЛЮСКОВ Р. ЧЁРНАЯ
(СЕВАСТОПОЛЬ) ГРЕГАРИНОЙ *NEMATOPSIS PORTUNIDARUM*
(FRENZEL, 1885)**

Лебедовская М.В.

*Научно-исследовательский центр Вооружённых Сил Украины «Государственный океанариум», Севастополь, Украина
Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского НАН Украины, Севастополь
E-mail: lebedovskaya@email.ua*

Исследована сезонная динамика встречаемости и численности грегарины *Nematopsis portunidarum* (Frenzel, 1885) у двустворчатых моллюсков, обитающих в эстуарной экосистеме, расположенной в устье р. Чёрная (Севастополь). Выявлено, что *Abra ovata* Philippi, 1836 заражена этим паразитом сильнее, чем *Cerastoderma glaucum* (Bruguère, 1789) (индекс обилия составлял в среднем 16 ± 3 и 4 ± 1 ооцист/мм² жабр, соответственно). Сезонная динамика встречаемости и численности грегарины, паразитирующих у этих моллюсков, имеет сходный характер: максимальные показатели отмечены летом (24 и 25 % заражённых моллюсков при ИО = 23 ± 6 и $6,6 \pm 3,4$ ооцист/мм², соответственно), а наименьшие – весной (19 и 9 % моллюсков, ИО = $9,7 \pm 3,5$ и $3,6 \pm 1,5$ ооцист/мм², соответственно). Зависимости численности нематопсиса от длины моллюсков, в которых они паразитируют, не выявлено, что говорит о том, что накопления ооцист грегарины с возрастом моллюска не происходит.
Ключевые слова: двустворчатые моллюски *Abra ovata*, *Cerastoderma glaucum*, грегарины *Nematopsis portunidarum*, встречаемость, численность, индекс обилия.

ВВЕДЕНИЕ

Эстуарные экосистемы играют важную роль в формировании продуктивности прибрежной зоны Чёрного моря. При этом значительную часть их видового разнообразия и биомассы составляют моллюски. Эти беспозвоночные известны как хозяева большого количества паразитических видов разных таксонов, для которых они служат окончательными и промежуточными хозяевами. Кроме того, что паразиты могут регулировать численность моллюсков, они и сами по себе вносят значительный вклад в формирование биоразнообразия экосистем и их продуктивности [1].

Одними из наиболее многочисленных и широко распространенных паразитов моллюсков Чёрного моря являются грегарины из рода *Nematopsis* Schneider, 1892 (Apicomplexa, Porosporidae). В акватории черноморского побережья Крыма встречается 4 вида грегарины этого рода: *N. legeri* De Beachamp, 1910; *N. auriticum* Belofastova, 1996; *N. incognito* Belofastova, 1996; *N. portunidarum* (Frenzel, 1885) [2 – 6].

Моллюски играют роль промежуточных хозяев в жизненном цикле нематопсисов, являясь носителями ооцист грегарины, а окончательными хозяевами

служат ракообразные, в которых происходит половое размножение этих паразитов. В Чёрном море окончательным хозяином *N. legeri* и *N. auriticum* является каменный краб *Eriphia verrucosa* Forskal, 1775, *N.portunidarum* – травяной краб *Carcinus aestuarii* Nardo, 1847, дефинитивный хозяин *N. incognito* не обнаружен [3, 4, 6, 7]. Круг их промежуточных хозяев более широк и для *N. legeri* включает: *Ostrea edulis* (L., 1758), *Mytilus galloprovincialis* Lam., *Rissoa splendida* Eichwald, 1830, *Chamelea gallina* (L., 1758), *Gibbula divaricata* (L., 1758), *Modiolus adriaticus* (Lamarck, 1819), *Polititapes aurea* (Gmelin, 1790), *Polititapes petalina* (Lamarck, 1818), для *N.portunidarum* – *Abra ovata* Philippi, 1836, *Cerastoderma glaucum* (Bruguière, 1789), *Ch. gallina*, *Donax trunculus* (L., 1758), для *N. incognito* – *C. glaucum*, *Ch. gallina*, *Spisula subtruncata* (Da Costa, 1778). Для *N. auriticum* промежуточный хозяин неизвестен [2 – 6].

Двустворчатые моллюски заражаются грегаринами в процессе фильтрации, при оседании на их жабры гимноспор, содержащихся в воде. Гимноспоры раздражают жаберный эпителий моллюсков и стимулируют скопление фагоцитов, которые захватывая гимноспоры, транспортируют их в жаберные лакуны и кровеносные сосуды. В дальнейшем происходит формирование ооцист, которые по размерам превышают элементы крови моллюсков, в результате происходит закупорка кровеносных сосудов, снижается интенсивность дыхания. Количество ооцист в одном моллюске может достигать нескольких миллионов. Грегарины вызывают у моллюсков заболевание, называемое нематопсиозисом. Нематопсиозис обычно не имеет внешних проявлений, однако при обострении болезни жабры приобретают аномальный вид, становятся бледными, на них образуются тёмные пятна. Острая форма заболевания приводит к гипоксии, нарушению углеводного обмена, истощению запасов гликогена и, в конечном итоге, к гибели моллюсков [6, 8, 9].

Данное исследование посвящено изучению зараженности грегариной *N.portunidarum* двустворчатых моллюсков, обитающих в эстуарной экосистеме р. Чёрная (Севастополь), выявлению зависимостей показателей инвазии от сезона и размерных характеристик хозяев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение двух лет (2011 – 2012 гг.) методом полного паразитологического вскрытия обследовано 504 моллюска, в том числе: *Cerastoderma glaucum* (Bruguière, 1789) – 122 экз., *Abra ovata* Philippi, 1836 – 219 экз., *Mytilus galloprovincialis* Lam. – 163 экз. Инвазированными грегаринами оказались 59 моллюсков: *C. glaucum* – 16 экз., *A. ovata* – 43 экз.

Перед проведением исследований моллюсков тщательно очищали от ила, промывали в морской воде. Мягкие ткани извлекали из раковины и помещали в чашку Петри с морской водой. С помощью бинокля МБС-10 проводили осмотр внешнего вида жабр, мантии, внутренних органов. Мантию, жабры, печень, гонады исследовали компрессорным методом, который заключался в том, что отдельные органы помещали между двумя тонкими предметными стеклами, тщательно продавливали, растирали до консистенции мазка и исследовали под микроскопом «Studag» с биноклярной насадкой (увеличение x 180). При наличии грегаринов

среднее количество ооцист грегарин подсчитывали в 100 полях зрения размерами 0,2 мм².

При обработке материалов использованы стандартные паразитологические характеристики: экстенсивность инвазии (ЭИ), выраженная в %; интенсивность инвазии (ИИ) и индекс обилия (ИО), выраженные в экз. ооцист на 1 мм² жабр. Для анализа типа распределения рассчитан χ^2 критерий достоверности различий наблюдаемых и теоретических частот, к негативного биномиального распределения (кНБР) и индекс агрегированности $S^2/ИО$ [10]. Статистический анализ сезонной динамики и анализ линейной корреляции между ИО грегарин и длины моллюска проведены с использованием пакета программ «Statistica-6», анализ типа распределения – программы QR-3 [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования мидий, обитающих в устье реки Чёрной, показали, что моллюски свободны от паразитов. В жабрах *C. glaucum* и *A. ovata* были обнаружены ооцисты грегарин *N. portunidarum*. Они были овальными, заострёнными на одном конце, а в поперечном сечении имели округлую форму (рис. 1, 2).

Рис.1

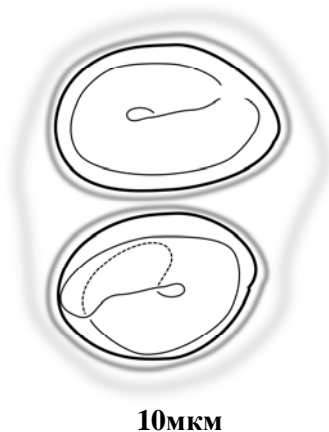


Рис. 1. Ооцисты *N. portunidarum*.

Рис.2

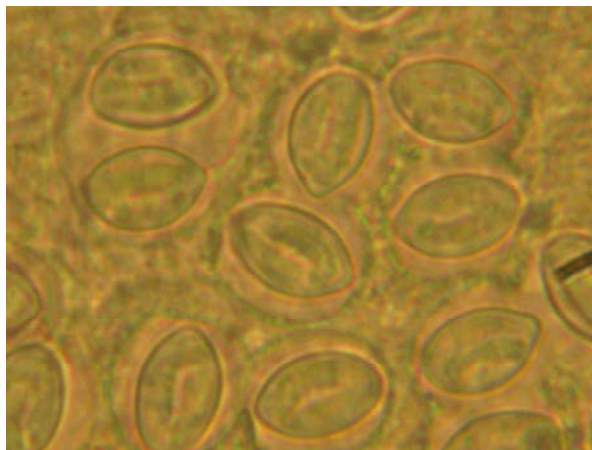


Рис. 2. Ооцисты *N. portunidarum* в жабрах *C. glaucum*.

Размеры ооцист зависели от вида моллюсков. Ооцисты, обнаруженные в жабрах *A. ovata*, имели размеры: $15 \pm 4 \times 11 \pm 4$ мкм, в жабрах *C. glaucum* – $16 \pm 5 \times 12 \pm 3$ мкм. В одном фагоците моллюска находилась одна или несколько ооцист (до 6). Остаточных тел в эписпоре не наблюдалось. Спорозоит в ооцисте закручен спирально.

Ооцисты *N. portunidarum* в жабрах моллюсков *C. glaucum* и *A. ovata* в севастопольских бухтах обнаруживала в 1994 г. И. П. Белофастова. Экстенсивность

инвазии грегариными *C. glaucum* составляла от 6 до 36 %, индекс обилия – от 0,4 до 24,4 ооцисты/мм², для *A. ovata* – 14 % и 8 ооцист/мм² соответственно [3].

Анализ зараженности этой грегариной моллюсков *A. ovata* и *C. glaucum*, обитающих в устье р. Чёрная, показал, что первый вид заражен этим паразитом сильнее, чем второй: ИО составлял в течение года в среднем 16 ± 3 и 4 ± 1 ооцист/мм², соответственно (рис. 3). Однако сезонная динамика встречаемости и численности грегарин, паразитирующих у них, имеет сходный характер: максимальные показатели отмечены летом (24 и 25 % заражённых моллюсков, ИО = 23 ± 6 и $6,6 \pm 3,4$ ооцист/мм², соответственно), а наименьшие - весной (19 и 9 % моллюсков, ИО = $9,7 \pm 3,5$ и $3,6 \pm 1,5$ ооцист/мм², соответственно) (рис. 3).

Одинаковый характер динамики численности *N. portunidarum* у обоих промежуточных хозяев, очевидно, связан с сезонными изменениями зараженности и плотности популяции в исследуемом биотопе окончательного хозяина этой грегарины – травяного краба.

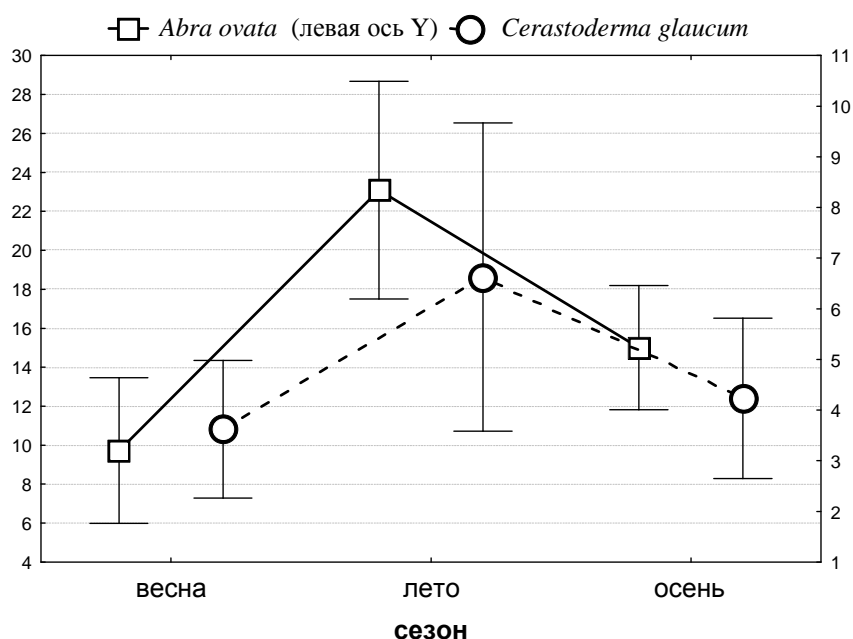


Рис. 3. Сезонная динамика индекса обилия *N. portunidarum* (средняя \pm SE, ооцист/мм²), паразитирующих у *A. ovata* и *C. glaucum* в р. Черная (Севастополь).

Анализ зависимости численности грегарин в моллюсках от длины последних не выявил линейной зависимости между этими показателями. Коэффициент корреляции Пирсона практически равен 0 (-0,03). Максимально заражённые особи *A. ovata* имели средние размеры 15 – 17 мм в длину, *C. glaucum* – 19 – 21 мм (рис. 4). Известно, что с возрастом размер двустворчатых моллюсков увеличивается и максимальный размер раковины положительно связан с наибольшей продолжительностью жизни [12]. Наши данные говорят о том, что накопление

инвазии с увеличением размера, а следовательно, и возраста моллюсков не наблюдается, что, возможно, связано с элиминацией сильно заражённых моллюсков. Это согласуется и с данными по сезонной динамике инвазии, характеризующейся резким сокращением численности грегариин в популяциях обоих моллюсков в течение зимнего периода.

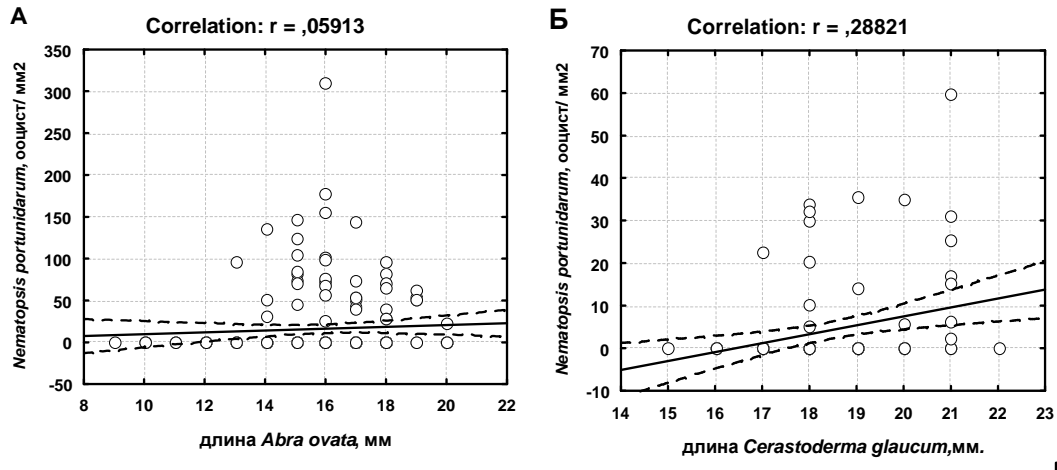


Рис. 4. Линейная зависимость заражённости грегариинами моллюсков от их длины

Грегарины распределены в популяции моллюсков перерасеяно. Отношение S^2/m в выборках *A. ovata* равнялось: весной – 61, летом – 84, осенью – 109, а кНБР менялось, соответственно, от 0,028, до 0,048 и 0,039. В выборках *C. glaucum* распределение грегариин было менее агрегированным, но значения S^2/m также были довольно высоки, составляя: весной – 22, летом – 34, осенью – 27, при этом значения кНБР были, соответственно: 0,054, 0,067 и 0,032. Низкие значения кНБР, отмеченные во все сезоны для обоих моллюсков, интерпретируются в литературе как соответствующие популяции хозяев, в которой доминируют особи с высокой устойчивостью к заражению, в силу чего большая часть хозяев слабо заражена и только отдельные особи имеют высокие показатели интенсивности инвазии [10]. Тип распределения грегариин в *A. ovata* наиболее близок к гамма-распределению ($\chi^2 = 16$ при критическом значении 27 для $p \leq 0,05$) и остается близким к таковому во все сезоны (рис. 5), а в *C. glaucum* – к негативно-биномиальному ($\chi^2 = 6$ при критическом значении 14 для $p \leq 0,05$), также оставаясь постоянным в течение всего периода исследований (рис. 6). Оба типа распределения описывают его перерасеянный характер и, очевидно, объясняются неравномерностью распределения в среде источника инвазии, которым являются зараженные особи краба *C. aestuarii*.

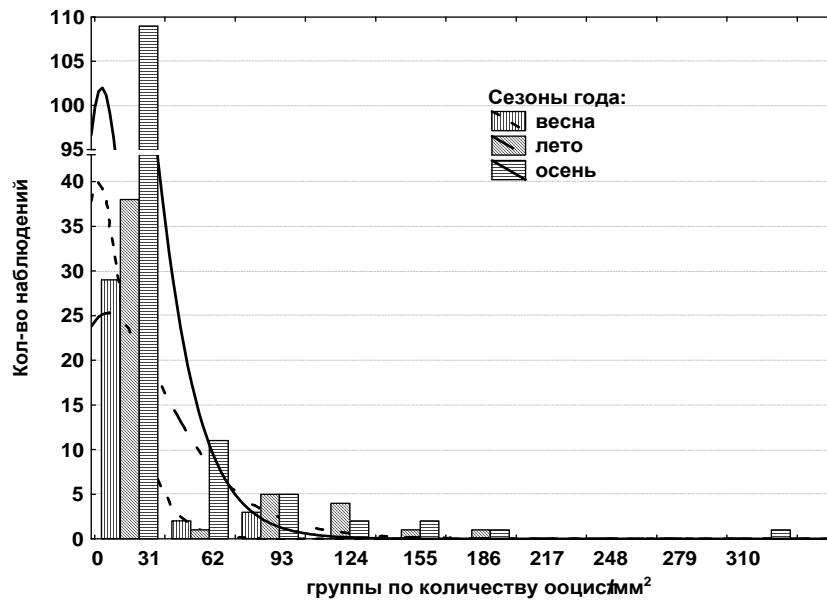


Рис. 5. Тип распределения грегарины в *Abra ovata* в разные сезоны года в р. Черная (Севастополь).

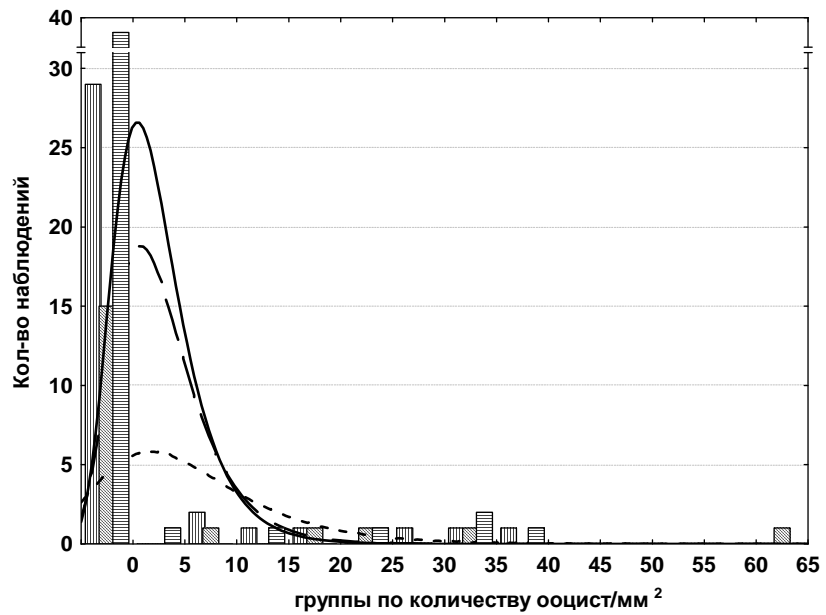


Рис. 6. Тип распределения грегарины в *Cerastoderma glaucum* в разные сезоны года в р. Черная (Севастополь).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди трех видов двустворчатых моллюсков, массово обитающих в устье р. Черная (Севастополь), зараженными грегариной *Nematopsis portunidarum* оказались два: *Abra ovata* и *Cerastoderma glaucum*, при этом первый вид заражен этим паразитом в 4 раза больше, чем второй. Однако сезонная динамика встречаемости и численности грегариин, паразитирующих у них, имеет сходный характер: максимум заражения наблюдался в летние месяцы, минимум - весной. Зависимости численности грегариин от длины моллюсков не выявлено, следовательно, накопления инвазии с возрастом не происходит, что, возможно, связано с элиминацией сильно заражённых моллюсков. Это согласуется и с данными по сезонной динамике инвазии, характеризующейся резким сокращением численности грегариин в популяциях обоих моллюсков после зимнего периода.

Благодарности. Автор выражает благодарность Е.В. Дмитриевой за помощь в статистической обработке данных.

Список литературы

1. Kuris M.A. Ecosystem energetic implications of parasite and free-living biomass in three estuaries / M.A. Kuris, R.F. Hechinger, J.C. Shaw et al. // Nature. – 2008. – 454. – P. 515 – 518.
2. Белофастова И.П. Грегарины рода нематопсис черноморских мидий / И.П. Белофастова // V Всесоюзная конференция по промысловым беспозвоночным (Минск, Нарочь, 1990 г.) : сборник научных трудов. – Минск, 1990. – С. 175 – 176.
3. Белофастова И.П. Грегарины рода *Nematopsis* (Eugregarinida, Porosporidae) – паразиты черноморских моллюсков / И.П. Белофастова // Паразитология. – 1996. – Т. 30, вып. 2. – С. 159 – 173.
4. Белофастова И.П. *Nematopsis legeri* De Beachamp, 1910 (Eugregarinida, Porosporidae) – паразиты моллюсков Черного моря / И.П. Белофастова // Экология моря. – 1997. – Вып. 46. – С. 3 – 6.
5. Гаевская А.В. Паразиты, комменсалы и болезни черноморской мидий / А.В. Гаевская, В.В. Губанов, В.К. Мачкевский. – Киев : Наукова думка, 1990. – 132 с.
6. Гаевская А.В. Паразиты, болезни и вредители мидий (*Mytilus*, *Mytilidae*). I. Простейшие (Protozoa) / А.В. Гаевская. – Севастополь : ЭКОСИ-Гидрофизика, 2006. – 101 с.
7. Hatt P. L'évolution des porosporides chez les mollusques / P. Hatt // Arch. Zool. Exp. Gen. – 1931. – 72. – P. 341 – 415.
8. Найденова Н.Н. Организмы, поселяющиеся в мидиях и их значение в аквакультуре / Н.Н. Найденова, А.И. Солонченко // «Экология, биологическая продуктивность и проблемы марикультуры Баренцева моря»: I Всесоюзная конференция (Мурманск, 1988 г.) : сборник научных трудов. – Мурманск, 1988. – С. 68 – 69.
9. Ковальчук Н.А. Распространение в Чёрном море грегарины *Nematopsis legeri*, возбудителя нематопсидоза мидий и устриц / Н.А. Ковальчук, Е.В. Холодковская, В.В. Губанов // V Всесоюзная конференция по промысловым беспозвоночным : тезисы докладов (Минск, 9 – 13 октября 1990 г.). – Минск, 1990. – С. 180 – 181.
10. Аниканова В.С. Методы сбора и изучения гельминтов мелких млекопитающих / В.С. Аниканова, С.В. Бугмырин, Е.П. – Петрозаводск, 2007. – 146 с.
11. Rózsa L. Quantifying parasites in samples of hosts / L. Rózsa, J. Reiczigel, G. Majoros // Journal of Parasitology. – 2000. – 86. – P. 228 – 232.
12. Ridgway D., Richardson C.A., Austad S.N. Maximum shell size, growth rate and maturation age correlate with longevity in bivalve molluscs // Journal of Gerontology a biol. sci med. sci. – 2011. – V.66, № 2. – P. 183 – 190.

Лебедовська М.В. Ураження двостулкових молюсків р. Чорна (Севастополь) гregarіною *Nematopsis portunidarum* (Frenzel, 1885) / М.В. Лебедовська // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 85-93.

Досліджена сезонна динаміка зустрічальності і чисельності гregarин *Nematopsis portunidarum* (Frenzel, 1885) у двостулкових молюсків, що мешкають в р. Чорній. Виявлено, що *Abra ovata* Philippi, 1836 уражена цим паразитом сильніше, ніж *Cerastoderma glaucum* (Bruguière, 1789) (ІО складає в середньому 16 ± 3 і 4 ± 1 ооцист/мм² зябер). Сезонна динаміка зустрічальності і чисельності гregarин, паразитуючих у них, має схожий характер: максимальні показники відмічені влітку (24 і 25 % уражених молюсків, індекс рясності - 23 ± 6 і $6,6 \pm 3,4$ ооцист/мм²), а найменші - навесні (19 і 9 % молюсків, індекс рясності - $9,7 \pm 3,5$ і $3,6 \pm 1,5$ ооцист/мм²). Не виявлена кореляція довжини молюсків і чисельності гregarин в них.

Ключові слова: двостулкові молюски *Abra ovata*, *Cerastoderma glaucum*, гregarина *Nematopsis portunidarum*, зустрічальність, чисельність, індекс рясності.

INFECTION OF BIVALVES BY GREGARINES *NEMATOPSIS PORTUNIDARUM* (FRENZEL, 1885) IN THE RIVER CHERNAIY (SEVASTOPOL)

Lebedovskaya M.V.

*Ukraine Research Center «State Oceanarium», Sevastopol, Crimea, Ukraine
National Academy of Sciences of Ukraine A.O. Kovalevsky Institute of Biology of Southern Seas,
Sevastopol, Crimea, Ukraine
E-mail: lebedovskaya@email.ua*

Invasion of bivalve mollusks, dwelling in the estuarine ecosystem in the mouth of the river Chernaiy (Sevastopol), by gregarines *Nematopsis portunidarum* (Frenzel, 1885) are investigated in the present study.

Among the three species of bivalve mollusks, massively inhabiting the estuary of the river Chernaya (Sevastopol), two species, *Abra ovata* Philippi, 1836 and *Cerastoderma glaucum* (Bruguière, 1789), are found as intermediate hosts for *N. portunidarum* in this biocenosis. The former mollusk was infected by this parasite greater than the latter one: mean abundances are 16 ± 3 versus 4 ± 1 oocysts/mm². Seasonal dynamics of the occurrence and abundance of *N. portunidarum* are similar in both host species: maximal indexes are found in summer (prevalence are 24 % in *A. ovata* and 25 % in *C. glaucum*, abundance - 23 ± 6 and $6,6 \pm 3,4$ oocysts/mm², correspondingly) and minimal - in spring (19 and 9 % and abundance $15 \pm 3,5$ and $3,6 \pm 1,5$ oocysts/mm², correspondingly).

Analysis of the numbers of gregarines in mollusks in dependence on their lengths did not reveal linear relationship between these parameters. Pearson's correlation coefficients aren't significant level (0,06 in *A. ovata* and 0,3 in *C. glaucum*). The greatest numbers of gregarines are found in *A. ovata* having mean size of 15 – 17 mm in length, and in *C. glaucum* – 19 – 21 mm. No dependence of the gregarines abundance on the length of mollusks has been found, therefore, the accumulation of invasion, obviously, does not occur with age, possibly due to the elimination of highly infected specimens of mollusks. This is consistent with data on the seasonal dynamics of the invasion, characterized by a sharp decrease in the number of gregarines in the populations of both host species during the winter.

The abundance distribution of *N. portunidarum* in the population of the both mollusks is aggregated. The pattern of abundance distribution of gregarines in *A. ovata* is modeled by gamma-distribution ($\chi^2 = 16$, when the critical value of χ^2 is 27 for $p \leq 0,05$) and this pattern remained during all seasons, and in *C. glaucum* – by negative-binomial distribution ($\chi^2 = 6$, when the critical value of χ^2 is 14 for $p \leq 0,05$), and also was constant during the study period. This over interspersed abundance distribution of parasite in hosts population evidently due to the nonuniform distribution in the environment of the source of the infection, which is the infected specimens of crab *Carcinus aestuarii* Nardo, 1847.

Keywords: bivalves of *Abra ovata*, *Cerastoderma glaucum*, *Nematopsis portunidarum*, prevalence, abundance, distribution.

References

1. Kuris M.A., Hechinger R.F., J.C. Shaw J.C. [et al.], Ecosystem energetic implications of parasite and free-living biomass in three estuaries, *Nature*, **454**, 515 – 518 (2008).
2. Belofastova I.P., [Gregarines of genus *Nematopsis* of Black Sea mollusks]. In: V Soviet Union conference on commercial invertebrates (Minsk, 1990): Abstracts, 175 - 176 (Minsk, 1990). (in Russian)
3. Belofastova I.P., [Gregarines *Nematopsis portunidarum* – parasite bivalves of the Black Sea], *Parasitologiya*, **30**, 2, 159 – 173 (1996). (in Russian)
4. Belofastova I.P., [*Nematopsis legeri* De Beachamp, 1910 (Eugregarinida, Porosporidae) – parasite of bivalves from the Black Sea], *Ecologiya moriya*. 46, 3 – 6 (1997). (in Russian)
5. Gaevskaya A.V., Gubanov V.V., Machkevskiy V.K., [Parasite, commensals and diseases of the Black Sea mollusks], Kyiv, 132 (1990). (in Russian)
6. Gaevskaya A.V., [Parasite, diseases and pests of mussels (*Mytilus*, Mytilidae)], Sevastopol, 101 (2006). (in Russian)
7. Hatt P, L'evolution des porosporides chez les mollusques, *Arch. Zool. Exp. Gen.*, **72**, 341 – 415 (1931).
8. Naidenova N.N., Solonchenko A.I. [Organisms, dwelling in mussels and their significance for aquiculture, In: [Ecology, biological productivity and problems of mariculture of Barents seas": I Soviet Union conference]: Abstracts (Murmansk, 1988), 68 – 69 (Murmansk, 1988). (in Russian)
9. Kovalchuk N.A, Holodkovskaya E.V., Gubanov V.V., [Distribution of gregarines *Nematopsis legeri* in the Black Sea, causative agent of diseases of mussels and oysters] In: V Soviet Union conference on commercial invertebrates (Minsk, 1990) : Abstracts, 180 – 181 (Minsk, 1990). (in Russian)
10. Anikanova V.S., Bugmirin S.V., [Methods of collection and studies of helminthes of small mammals], Petrozavodsk, 146 (2007). (in Russian)
11. Rózsa L., Reiczigel J., Majoros G., Quantifying parasites in samples of hosts, *Journal of Parasitology*, **86**, 228 – 232 (2000).
12. Ridgway D., Richardson C.A., Austad S.N., Maximum shell size, growth rate and maturation age correlate with longevity in bivalve mollusks, *Journal of Gerontology a biol. sci med. sci.*, **66**, 2, 183 – 190 (2011).

Поступила в редакцию 18.11.2013 г.

УДК 577.113.3:612:36

АДЕНІЛОВІ НУКЛЕОТИДИ В ТКАНИНАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ АЛОКСАН"- "ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ

Майданюк А.В., Данченко Н.М., Весельський С.П.

*Навчально"- "науковий центр «Інститут біології» Київський національний університет
імені Тараса Шевченка.*

E-mail: spvesel@ukr.net

Досліджено окремі показники енергетичного обміну в тканинах печінки, підшлункової залози та крові щурів за умов алоксан - індукованого (150 мг/кг) цукрового діабету. За допомогою тонкошарової хроматографії показано, що за даних умов в тканині печінки та підшлункової залози зменшується рівень АТФ та значно зростає концентрація АДФ і АМФ. Розрахунки коефіцієнта співвідношення концентрації АТФ/АДФ та енергетичного заряду виявили більш суттєві зміни в енергетичному обміні в досліджуваних тканинах при модулюванні цукрового діабету за допомогою алоксану. Це було додатково підтверджено іншими методами дослідження при аналізі продуктів катаболізму аденілових нуклеотидів, зокрема сечової кислоти, ксантину, інозину, аденозину та інозинмонофосфату. Рівень окремих з них зростав у 2 – 4 рази в крові та тканинах піддослідних тварин порівняно з контрольними. Виявлені нами зміни в досліджуваних тканинах при алоксан - індукованому діабеті вказують на перемикання метаболізму в низькоенергетичний стан.

Ключові слова: алоксан, діабет, аденілові нуклеотиди, сечова кислота.

ВСТУП

Діабет "—" хронічне захворювання, яке веде до порушення вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів через суттєве зниження можливості засвоєння глюкози більшістю тканин організму людини [1]. Відомо, що основним енергетичним субстратом в клітинах є глюкоза. При експериментальному алоксан"- "індукованому діабеті тканинам бракує глюкози. Механізмом адаптації до даного стану організму є інтенсифікація гліюконеогенезу [2], який має особливо важливе значення для печінки, котра є одним із основних метаболічно активних органів і бере участь в підтриманні концентрації глюкози в крові людини і тварин.

Співвідношення між процесами катаболізму і анаболізму глюкози в клітинах печінки знаходиться під контролем багатьох факторів регуляції, в тому числі концентрації метаболітів перетворення глюкози, нуклеотидів, певних гормонів та медіаторів [3, 4]. Зазначимо, що рівень глюкози в крові є одним із найбільш контрольованих фізіологічних показників, оскільки вона необхідна для нормального функціонування всіх органів та тканин. Однак, для цукрового діабету характерною є гіперглікемія, котра розвивається не лише внаслідок зменшення утилізації глюкози тканинами, але й збільшення виходу в кров при утворенні її в печінці з молочної кислоти [5].

Виявлені порушення метаболізму сприяють розвитку патологічного стану і можуть знижувати ефективність енергетичного обміну в різних тканинах організму.

Метою даної роботи було оцінити вміст аденілових нуклеотидів в тканині печінки та підшлункової залози за умов алоксан"-індукованого діабету.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили на статевозрілих щурах масою 200 – 220 г. Тварин утримували на повному харчовому раціоні. Всі експерименти виконували у відповідності до вимог комісії з біоетики (протокол №12 від 25.12.2009) та «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Модель експериментального цукрового діабету створювали одноразовим підшкірним введенням алоксану моногідрату ("Sigma") у розчині ацетатного буферу із розрахунку 150 мг препарату на один кілограм ваги тварин. Контрольним тваринам аналогічним чином була введена відповідна кількість ацетатного буферу.

Для екстракції нуклеотидів заморожені у рідкому азоті тканини печінки та підшлункової залози щурів гомогенізували. Вільні нуклеотиди екстрагували впродовж 25 – 30 хв при температурі 0 – 4 °С в розчині 0,8М HClO₄. Для одержання безбілкових перхлоратних екстрактів гомогенат центрифугували впродовж 15 хв при 1500 об/хв (центрифуга Опн – 3V42). Відібрану надосадову рідину нейтралізували K₂CO₃ до значення рН 7,0 і повторно центрифугували за тих же умов. Після цього аліквоти надосадової рідини наносили на хроматографічні пластинки [7].

Розділення та кількісне визначення аденіннуклеотидів на силуфолових пластинках UV– 254 здійснювали за раніше описаним методом [8]. Денситометрію пластин при їх UV(260 нм) опроміненні здійснювали за допомогою денситометра CS – 920 "Shimadzu" (Японія). Вміст досліджуваних сполук (АМФ, АДФ та АТФ) у хроматографічних плямах визначали за допомогою калібрувальних кривих. Разом з тим, на даних хроматограмах були виявлені та ідентифіковані інші метаболіти пуринового обміну. Окрім цього були проведені розрахунки співвідношень компонентів аденілової системи та енергетичного потенціалу в досліджуваних тканинах. Одночасно в сироватці крові щурів (на дев'ятий день після введення алоксану) визначали наступні біохімічні показники: рівень вільної глюкози, креатиніну, сечової кислоти, а також вміст вільного фосфору та активність лужної фосфатази за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора "FlexogXL" "SebetaXL" (Голландія). Статистичну обробку отриманих даних проводили параметричним методом (Statistica – 6) із використанням t-критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Зазначимо, що біохімічні характеристики плазми крові щурів, взятої на дев'ятий день після введення алоксану, в значній мірі відповідають стану цукрового діабету. Зокрема, встановлено різке зростання рівня глюкози в плазмі крові

піддослідних щурів у 5,6 разів ($p < 0,01$), котрий сягав 35,78 ммоль/л ($p < 0,01$), тоді як в інтактних тварин ця величина складала лише $6,28 \pm 0,31$ ммоль/л.

Тканину печінки та підшлункової залози було взято в дослід після відбору проб жовчі та ресстрації динаміки холерезу. Аналіз даних тканин на вміст компонентів аденілової системи показав суттєві відмінності як в кількості, так і у співвідношенні даних метаболітів в контрольних та піддослідних тварин. (Табл.№1). Зокрема, найсуттєвіша різниця виявилась у зміні концентрації АДФ, рівень якого в тканині печінки щурів з алоксан"-індукованим діабетом зріс на 77,8% ($p < 0,05$), а в тканині підшлункової залози ця різниця складала 134,8% ($p < 0,05$). Одночасно в тканині печінки рівень АМФ зріс значно більше – на 184,9% ($p < 0,01$) порівняно з контролем.

Таблиця 1

Вміст аденіннуклеотидів в тканинах щурів (мкмоль/г)

		АТР	АДР	АМР	□(АТР+АДР+АМР)	АТР/АДР	Енергетичний заряд (ЕЗ)
Підшлункова залоза	Контроль	1,22±0,12	0,23±0,06	0,81±0,25	2,26±0,14	5,30	0,591
	Алоксан	1,07±0,09 88,7%	0,54±0,11 234,8%	0,93±0,24 114,8%	2,55±0,15 112,8%	1,98 2,68 раза	0,526 89,0%
Печінка	Контроль	0,74±0,12	0,27±0,11	0,44±0,09	1,45±0,11	2,74	0,603
	Алоксан	0,55±0,11 74,3%	0,48±0,17 177,8%	1,25±0,19 284,9%	2,28±0,16 157,2%	1,15 2,38 раза	0,346 57,4%

Примітка: ($M \pm m$; $n=9$), (% від контрольних значень)

ЕЗ= АТР + 0,5 АДР/ АТР + АДР + АМР

Слід відзначити, що при такій схемі експерименту концентрація АТФ в досліджуваних тканинах була невисокою, але при алоксановому навантаженні організму щурів вона подальше знижувалась в тканині печінки на 25,7% ($p < 0,05$) і підшлункової залози на 11,3% ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами. Однак, зміни коефіцієнта співвідношення концентрації АТФ/АДФ виявилися більш

суттєвими і в тканині печінки він був у 2,38 рази ($p < 0,01$) меншим, ніж в контролі. Аналогічні зміни по цьому показнику встановлено і для тканини підшлункової залози (2,68) рази ($p < 0,01$) (таблиця 1). Розрахунки енергетичного заряду підтвердили наявність суттєвих змін в енергетичному обміні в досліджуваних тварин при модулюванні цукрового діабету за допомогою алоксану.

З іншого боку, визначення продуктів перетворення аденілових нуклеотидів, включаючи сечову кислоту та неорганічний фосфор в крові та досліджуваних тканинах, явно вказувало на значне підсилення катаболічних процесів в організмі щурів. Так, концентрація сечової кислоти в крові зросла на 155,9% ($p < 0,05$), а в тканині печінки та підшлункової залози значно більше – на 334,1% ($p < 0,01$) та 265,8% ($p < 0,01$) відповідно. Окрім цього, варто звернути особливу увагу на зміну рівня проміжних продуктів катаболізму аденілових нуклеотидів у досліджуваних тканинах щурів з алоксан"-індукованим діабетом (таблиця 2), оскільки у деяких з них, особливо в тканині підшлункової залози, концентрація зростала від двох до майже семи разів і в тканині печінки мало що менше. Це в цілому свідчило про крайні метаболічні перевантаження в організмі піддослідних щурів.

Таблиця 2

Продукти катаболізму аденілових нуклеотидів в тканинах щурів

	ІМФ	Аденозн	Інозин	Ксантин	Сечова кислота
Підшлункова залоза	683,4*	613,1*	580,8*	260,3*	265,8*
Печінка	256,8*	148,8*	260,3*	112,7*	334,1*

Примітка: (n=9),*- $p < 0,05$, % від контрольних значень

Зазначимо, що катаболізм інозинмонофосфату (ІМФ) і подальше окислення його до гіпоксантину і сечової кислоти супроводжується утворенням супероксидіонрадикалу, що ініціює процеси перекисного окислення [2]. Окислення SH- груп цистеїну в молекулі ферменту призводить до підвищення активності АМФ-дезамінази і ксантиноксидази. Тобто, збільшення активності АМФ-дезамінази і ксантиноксидази може бути однією з причин і одночасно наслідком активації окисного стресу у тканинах щурів за умов цукрового діабету.

Разом з тим, це створює умови для переходу обміну речовин в тканинах в низькоенергетичний стан, який характеризується пониженими значеннями концентрації АТФ, а отже пул аденілатів розряджений і присутні вони, головним чином, у формі АМФ (Таблиця №1). Експериментально на різних об'єктах показано, що «перемикання» метаболізму в низькоенергетичний стан зазвичай супроводжується дезамінуванням АМФ до ІМФ [6]. Виявлені зміни енергетичного обміну в тканині підшлункової залози та печінки зумовлюють зниження функціональних можливостей даних органів по відношенню до регуляції глікемії.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження встановлено, що у досліджуваних тварин спостерігається зниження концентрації АТФ, енергетичного

аденілатного заряду (потенціалу) Атоінсана, зростання рівня АМФ та проміжних і кінцевих продуктів катаболізму аденілових нуклеотидів, що свідчить про розвиток енергодифіцитного стану в даних органах за умов алоксан"-індукованого діабету.

ВИСНОВКИ

1. Алоксан, застосований підшкірно у дозі 150 мг/кг маси тіла, збільшує концентрацію глюкози та сечової кислоти у крові щурів.
2. При розвитку алоксан"-індукованого діабету в тканині печінки та підшлункової залози знижується рівень АТФ та значно зростає концентрація АДФ та АМФ.
3. Встановлено зниження величини енергетичного заряду (потенціалу) Атоінсана та значного зростання рівня продуктів катаболізму аденілових нуклеотидів в тканині печінки та підшлункової залози за умов моделювання цукрового діабету.

Список літератури

1. Марилам В.Дж. Клиническая биохимия / Марилам В.Дж. – Издательство «Бином – Невский диалект» – 2003. – 368с.
2. Дмитренко А.П. Пуриновый обмен и его регуляция в лимфоцитах. / Дмитренко А.П. – АН Украины, Ин-т биохимии им. А.В. Палладина, 1991. – 197 с.
3. Ralph A. DeFronzo. Regulation of hepatic glucose metabolism in human diabetes / Ralph A. DeFronzo. // Metabolism Reviews.- 1987.- Vol. 3, No. 2. – P. 415 – 459.
4. Foufelle F. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role of the transcription factor sterol regulatory element binding protein / F. Foufelle, P. Ferre // 1с.Biochem. J.- 2002.- Vol. 366, P. 377 – 391.
5. Hua V. Lin. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. / V. Lin Hua, Accili Domenico. // Cell Metabolism.- 2011.-Vol.14.- P. 9–19.
6. Медведева Н.Б. Влияние гипергликемии на состояние энергетического и азотистого обмена в печени крыс с экспериментальным сахарным диабетом. : авт.канд.дис., спец. 03.03.01 – физиология). / Медведева Н.Б. – Ярославль – 2012.- 18 с.
7. Майданюк А.В. Методичні аспекти ТШХ аденілових нуклеотидів на силікагелі. / Майданюк А.В. // Вісник КНУ, біологія – 2002.- Вип. 36 – 37.- С. 96–97.
8. Майданюк А.В. Визначення компонентів аденілового ряду методом денситометрії хроматограм в ультрафіолетовому світлі. / Майданюк А.В. // Вісник КНУ, біологія – 2004.- Вип. 42 – 45.- С. 12–13.

Майданюк А.В. Адениловые нуклеотиды в тканях крыс в условиях аллоксан"-индуцированного диабета / А.В. Майданюк, Н.М. Данченко, С.П. Весельский // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.94-100.

Проведено исследование отдельных показателей энергетического обмена в тканях печени, поджелудочной железы и крови крыс с сахарным диабетом, индуцированным алоксаном (150 мг/кг). С помощью тонкошаровой хроматографии показано, что при данных условиях в тканях печени и поджелудочной железы снижается уровень АТФ и существенно увеличивается концентрация АДФ и АМФ. Расчеты коэффициента соотношения концентрации АТФ/АДФ и энергетического заряда показали более существенные изменения в энергетическом обмене исследуемых тканей при моделировании сахарного диабета с помощью алоксана. Это было также подтверждено другими методами исследования при анализе продуктов катаболизма адениловых нуклеотидов, в том числе мочево́й кислоты, ксантина, инозина, аденозина и инозинмонофосфата. Уровень отдельных из них увеличился в 2 – 4 раза в крови и тканях экспериментальных животных сравнительно с контрольными

показателями. Обнаруженные нами изменения в исследуемых тканях при аллоксан-индуцированном сахарном диабете указывают на переключение метаболизма в низкоэнергетическое состояние.

Ключевые слова: аллоксан, диабет, адениловые нуклеотиды, мочевая кислота.

ADENYL NUCLEOTIDES IN THE RAT TISSUES IN ALLOXAN-INDUCED DIABETES

Maidaniuk A.V., Danchenko N.M., Veselsky S.P.

Kyiv National University after Taras Shevchenko

E-mail: spvesel@ukr.net

Some indexes of energy metabolism in the liver, pancreas tissues and blood of rats were investigated in alloxan-induced diabetes. Investigation was carried out using the rats (male) of 200 – 220 gramme. The animals were fed by the complete alimentary diet. The model of the experimental diabetes was set up by single injection of alloxan monohydrate (“Sigma”) subcutaneously in acetate buffer solution in dose of 150 mg of preparation per one kilogramme of the body weight. The control animals were injected with the same volume of acetate buffer solution. The free nucleotides were extracted during 25 - 30 minutes in 0,8 M HClO₄ at 0 – 4 °C. To obtain protein free supernatant fraction homogenate was centrifugated during 15 minutes at 1500 rpm in centrifuge (Opn – 3V42). Supernatant was than neutralized with K₂CO₃ to pH7,0 and centrifugated once more at the same parametres. The aliquots from this preparation were spotted to Silufol UV-254 chromatography plates [7]. Separation and quantitative estimation of the adenyly nucleotides on the plates were done according to the method described earlier [8]. Densitometry of the plates was carried out at their irradiation by UV (260 nm) rays with the help of CS – 920 densitometre (“Shimadzu” Japan). Simultaneously, on the ninth day following alloxan injection, the next biochemical substances were determined in the blood serum of the rats: concentration of free glucose, creatinine, uric acid and also free phosphores and activity of alkaline phosphatase with the help of automatic biochemical analyser “FlexorXL” “SebetaXL” (Netherlands). It was shown, with the help of the thin-layer chromatography, that level of ATP in the liver and pancreas tissues was reduced, whereas concentration of ADP and AMP increased substantially in the rats in diabetes provoked by alloxan. Calculations of ratio coefficient of ATP/ADP concentrations and energy charge have revealed more essential changes in energy exchange in investigated tissues in modulation of diabetes by alloxan. It was additionally confirmed by the other methods of investigation during analysis of catabolism products of the adenyly nucleotides, including uric acid, xanthine, inosine, adenosine and inosinemonophosphate. So, concentration of uric acid increased in the blood by 155,9% (p < 0,05), but much more higher in the liver, and pancreas tissues by 334,1% (p < 0,01) and 265,8% (p < 0,01) correspondingly. Concentration of xantine in the pancreatic gland increased 2,6 times (p < 0,05), inosine – 5,8 (p < 0,01), adenosine more than 6 (p < 0,01) and inosinemonophosphate almost 7 times (p < 0,001). Level of the intermediate metabolits of adenyly system components alteration in the liver tissue, that is characterized by more intensive metabolism, turned to be considerably higher for the animals suffered from the

diabetes induced by alloxan. So, concentration of inosine and inosinemonophosphate in this tissue exceeded more than twice (2,5) ($p < 0,05$) such of the control values. The changes revealed in the investigated tissues in the condition of alloxan"-induced diabetes point at metabolism switching to the low energy state.

Keywords: alloxan, diabetes, adenyl nucleotides, uric acid.

References

1. Merilam V. Dj. Clinical biochemistry, 368 p., publishing house ("Binom – Nevskiy dialect" 2003).
2. Dmitrenko A.P. Purine metabolism and its regulation in hepatocytes. NAS Ukraine, Institute of Biochemistry named after A.V.Palladin, K. 1991. 197 p.
3. Ralph A. DeFronzo. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. diabetes/ Metabolism Reviews.- 1987.- Vol. 3, No. 2, P. 415 – 459.
4. Fougelle F., Ferre P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role of the transcription factor sterol regulatory element binding protein – 1c. Biochem. J.- 2002.- Vol. 366, P. 377 – 391.
5. Hua V. Lin, Domenico Accili. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. Cell Metabolism. - 2011.-Vol. 14.-P. 9 – 19.
6. Medvedeva.N.B. Impact of hyperglycemia on the condition of energy and nitrite metabolism in treatment of rats with experimental diabetes. – Ph thesis (03.03.01 – physiology).Yaroslavl– 2012.- 18 p.
7. MaidaniukA.V.Methodical aspects of the ThLC of adenyl nucleotides on silicagel. Visnik KNU, biology – 2002. Issue 36 – 37.-P. 96 – 97.
8. MaidaniukA.V. Assessment of adenyl series components by chromatogram densytometry in ultraviolet light. Visnik KNU, biology – 2004. Issue 42 – 45. P. 12 – 13.

Поступила в редакцію 19.11.2013 з.

УДК 612.821:612 82/.83

УЯВНА РОТАЦІЯ ГЕОМЕТРИЧНИХ ОБ'ЄКТІВ У ЖІНОК І ЧОЛОВІКІВ ІЗ РІЗНИМ РІВНЕМ ТРИВОЖНОСТІ

Макарчук М.Ю., Зима І.Г., Федорчук С.В., Чікіна Л.В., Трушина В.А.

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна
E-mail: fedorchuks@yahoo.com*

Виявлено, що особистісна тривожність була пов'язана з успішністю уявної ротації тільки у жінок: більше помилок вони допускали при високому рівні особистісної тривожності. У чоловіків успішність уявної ротації геометричних фігур і рівень реактивної і загальної тривожності залежали від складності завдання (а саме від величини кутової невідповідності між фігурами). Більш прості завдання виконували швидше обстежувані з високим рівнем тривожності, більш складні – обстежувані з низьким рівнем тривожності. У жінок чим вищим був рівень реактивної і загальної тривожності, тим довше вони виконували завдання на ментальне обертання незалежно від їх складності, точність вирішення завдань на уявне обертання була вища при високому рівні загальної тривожності.

Ключові слова: уявна ротація, рівень реактивної і особистісної тривожності.

ВСТУП

Загальноприйнятим є той факт, що чоловіки і жінки не відрізняються за рівнем інтелекту, проте вони використовують різні стратегії вирішення когнітивних завдань [1, 2]. Так, просторові завдання краще виконуються чоловіками, тоді як вербальні задачі краще вирішуються жінками. Тест на ментальне обертання геометричних об'єктів - один із найвідоміших "статевочутливих" тестів. Було показано, що успішність уявної ротації тривимірних фігур обернено корелює з рівнем тестостерону в слині чоловіків і рівнем естрогену в крові жінок [1]. За допомогою сучасних методів нейровізуалізації доведено, що ефективність уявного обертання фігури людини пов'язана з здібностями до співчуття [3]. Крім того, за результатами попередніх досліджень виявлено, що комплекс вправ на уявну ротацію певним чином впливає на функціональний стан як чоловіків, так і жінок [4, 5]. Чи залежить ступінь цього впливу від особистісних, індивідуально-типологічних чи будь-яких психофізіологічних властивостей - це питання наразі потребує вирішення для розробки практичних рекомендацій щодо застосування комплексу вправ на уявну ротацію в системі реабілітаційних заходів для нормалізації психофізіологічного стану людини.

Уява належить до вищих пізнавальних процесів і тісно пов'язана з сприйняттям, відчуттями, емоціями, пам'яттю та мисленням. Активно модулюють уяву, як відомо, ритми музики, запахи, а також сприйняття невизначених форм, що використовується у відомому тесті Роршаха. Найвищий "розквіт" уяви виявляється в хвилини небезпеки. Вважається, що разом з корою великих півкуль мозку

формують образи уяви і включають їх у процеси діяльності структури лімбічної системи [6]. Один із параметрів індивідуальних відмінностей - тривожність, тобто схильність людини до переживання тривоги, яка функціонально не тільки попереджає її про можливу небезпеку, але і спонукає до активної діяльності і поведінки [7]. Ще Р.Кеттел і І.Шрейер в свій час показали, що високий рівень тривожності погіршує успішність професійної діяльності [8]. Встановлено, що розвинута пам'ять у поєднанні з просторовими фобіями знижує здібності до просторової ротації у дівчат молодшого віку [9]. Проте натепер остаточно не з'ясовано як рівень тривожності впливає на успішність навчання і розумову діяльність у обстежуваних різної статі.

Метою даної роботи було визначення статевих особливостей взаємозв'язків реактивної і особистісної тривожності студентів з успішністю ментального обертання геометричних фігур.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідженні як обстежувані брали участь 110 студентів психологічного та біологічного факультетів університету обох статей віком 16-29 років. Отримані дані склали вибірку, що не підкоряється закону нормального розподілу (помилка першого роду $\alpha < 0,01$). Статистичну обробку даних проводили за допомогою методів непараметричної статистики.

Успішність уявної ротації простих і складних геометричних фігур визначали за допомогою комп'ютерної експрес-методики, заснованої на використанні функцій короткочасної пам'яті [10]. Рівень загальної, реактивної і особистісної тривожності у всіх обстежуваних визначали за тестом Ч.Спілбергера [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як відомо, основою тривожності служать типологічні особливості прояву властивостей нервової системи. За даними літератури, люди з високим рівнем тривожності мають у більшості випадків слабку нервову систему, відповідно - високу активацію у стані спокою, яка обумовлена збуджуючим впливом на кору головного мозку ретикулярної формації [8].

Щодо зв'язків успішності розумової діяльності з тривожністю, за даними багатьох авторів, вони обумовлені такими факторами, як мотивація, складність виконуваної роботи, вік та інші. Так, було виявлено, що діти з високою тривожністю віком 6-10 років (і хлопчики, і дівчата) зазнавали труднощі при виконанні завдань на вербальний інтелект. Щодо завдань на невербальний інтелект виявлена обернена залежність: чим вище був рівень тривожності у обстежених, тим краще виконувалися відповідні завдання. У учнів старших класів висока успішність навчання здебільшого спостерігалась при низькому рівні тривожності, у студентів – при середньому рівні тривожності [8].

Результати проведених досліджень показали, що чоловіки і жінки не мають значущих розбіжностей за рівнем тривожності. (таблиця 1).

Таблиця 1
Рівень тривожності у чоловіків (n=14) і жінок (n=51), Me [25%, 75%]

Показники	Чоловіки	Жінки
Загальний рівень тривожності, бали	18,0 [14,0; 23,0]	21,0 [14,0; 26,0]
Рівень реактивної тривожності, бали	21,5 [14,0; 25,0]	22,0 [17,0; 34,0]
Рівень особистісної тривожності, бали	37,0 [34,0; 45,0]	44,0 [37,0; 54,0]

Разом з тим обстежувані відрізнялися за успішністю виконання завдань на уявну ротацію. Так, при виконанні II і III тесту на ментальне обертання геометричних фігур жінки допускали більше помилок, ніж чоловіки (таблиця 2). Отримані результати частково підтверджують літературні відомості про вищу продуктивність виконання вправ на уявну ротацію у чоловіків [11, 12], якщо вважати кількість помилок основним показником успішності обертання фігур. Проте, впродовж дослідження обстежувані керувалися настановою на швидкість і точність роботи, що певною мірою ускладнювало умови тестування. Виділені групи чоловіків і жінок не відрізнялися за часом виконання ротаційних вправ (таблиця 3).

Таблиця 2
Точність виконання тестів на уявну ротацію в залежності від складності завдання у чоловіків (n=14) і жінок (n=51), Me [25%, 75%]

Тести на уявну ротацію	Помилки, %	
	Чоловіки	Жінки
I тест	1,5 [1,0; 3,0]	2,0 [0,0; 4,0]
II тест	3,0 [2,0; 5,0]	5,0 [3,0; 7,0]*
III тест	1,1 [0,5; 2,3]	1,9 [0,8; 3,0]
Субтест 1 (0°)	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]
Субтест 2 (45°)	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]
Субтест 3 (90°)	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 3,0]
Субтест 4 (135°)	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [1,0; 3,0]
Субтест 5 (180°)	1,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,0; 5,0]
Субтест 6 (225°)	1,0 [0,0; 2,0]	3,0 [1,0; 5,0]
Субтест 7 (270°)	2,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,0; 5,0]
Субтест 8 (315°)	0,5 [0,0; 1,0]	2,0 [0,0; 5,0]*

Примітки: * $p < 0.05$ - значущі різниці між виділеними групами чоловіків і жінок за тестом Манна-Уїтні

Загальна кількість кореляційних зв'язків успішності уявного обертання простих і складних об'єктів з рівнем тривожності у чоловіків виявилася вдвічі менша, ніж у жінок. До того ж у чоловіків тривожність була пов'язана тільки з часом уявної ротації об'єктів (таблиця 4). У жінок тривожність була пов'язана як з

часом уявної ротації, так і з кількістю помилок. Характер цих зв'язків у всіх обстежуваних в залежності від складності завдання був як прямий, так і обернений. При використанні простого стимульного матеріалу (цифри і літери) успішність виконання вправ на уявну ротацію не була пов'язана із рівнем тривожності обстежуваних у обох статей, що певним чином узгоджується з літературними даними про контекстзалежність статевих відмінностей при виконанні просторових завдань [1].

Таблиця 3

Тривалість виконання тестів на уявну ротацію в залежності від складності завдання у чоловіків (n=14) і жінок (n=51), Me [25%, 75%]

Тести на уявну ротацію	Час виконання завдання, сек.	
	Чоловіки	Жінки
I тест	7,69 [5,83; 12,32]	7,89 [5,98; 10,53]
II тест	12,83 [9,08; 18,15]	14,83 [10,88; 19,86]
III тест	2,79 [1,96; 3,24]	2,71 [2,28; 3,85]
Субтест 1 (0°)	1,60 [1,21; 2,83]	1,88 [1,36; 2,43]
Субтест 2 (45°)	2,24 [1,64; 3,24]	2,31 [1,93; 3,00]
Субтест 3 (90°)	2,29 [1,70; 2,82]	2,64 [2,16; 3,47]
Субтест 4 (135°)	2,68 [2,07; 3,33]	2,89 [2,40; 4,01]
Субтест 5 (180°)	3,21 [2,19; 4,11]	3,52 [2,67; 4,36]
Субтест 6 (225°)	2,75 [2,11; 3,58]	3,06 [2,31; 4,55]
Субтест 7 (270°)	2,96 [2,19; 3,79]	2,81 [2,32; 4,51]
Субтест 8 (315°)	2,02 [1,69; 2,9]	2,51 [1,88; 3,52]

Примітки: * $p < 0.05$ - значущі різниці між виділеними групами чоловіків і жінок за тестом Манна-Уїтні

Так, чоловіки, як відомо, застосовують холистичний підхід при ментальному обертанні фігур різного "змісту" з переважною активацією правої верхньої тім'яної частки кори (7 поле за Бродманом). У жінок окрім неї залучаються ще і 44, 45 поля - білатерально нижня лобова звивина [1]. Жіноча стратегія при ротації тривимірних геометричних фігур є більш енергозатратною, вона включає часткове порівняння компонентів об'єкта, що обертається, використання внутрішньої мови і свідоме пригадування фігур. Але при маніпуляції більш знайомими об'єктами (тривимірні зображення облич чи людських фігур) жінки також починають застосовувати холистичну стратегію і досягають кращих результатів [1]. Тобто, представники різних статей при обертанні більш знайомих об'єктів використовують однакові чи, принаймні, подібні стратегії. Тому в даному випадку відбувається нівелювання статевих особливостей при виконанні просторових завдань.

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки (за Спірменом) успішності уявної ротації геометричних об'єктів із рівнем тривожності у чоловіків (n=14) і жінок (n=51), r_s

Показники	Кореляційні зв'язки, r_s	
	Чоловіки	Жінки
Час 2 — загальний рівень тривожності		0,38**
Час 2 — рівень реактивної тривожності		0,32*
Час 3-90 — загальний рівень тривожності	- 0,53*	
Час 3-225 — рівень реактивної тривожності	0,62*	
Кількість помилок 3 - 135 — загальний рівень тривожності		-0,29*
Кількість помилок 3 - 180 — рівень особистісної тривожності		0,29*

Примітки: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Було також виявлено, що у чоловіків успішність уявної ротації геометричних фігур і рівень реактивної і загальної тривожності залежать від складності завдання (а саме від величини куткової невідповідності між фігурами). Більш прості завдання (субтест із кутковою невідповідністю між фігурами 90°) виконували швидше обстежувані з високим рівнем тривожності, більш складні (субтест із кутковою невідповідністю між фігурами 225°) – обстежувані з низьким рівнем тривожності, про що свідчить характер виявлених кореляційних зв'язків. Кількість допущених помилок у чоловіків не залежала від рівня тривожності (таблиця 4).

У жінок чим вищим був рівень реактивної і загальної тривожності, тим довше вони виконували завдання на ментальне обертання незалежно від їх складності (II тест). У III тесті при використанні куткової невідповідності між фігурами 135° жінки з вищим загальним рівнем тривожності допускали меншу кількість помилок (таблиця 4).

Крім того, слід зазначити, що у жінок, на відміну від чоловіків, виявлено значущі кореляційні зв'язки успішності виконання ротаційних вправ не тільки із загальним рівнем тривожності та рівнем реактивної тривожності, що можна пояснити впливом зовнішньої ситуації, але і з рівнем особистісної тривожності, яка характеризує стабільну психологічну властивість людини із низьким порогом виникнення реакції тривоги. У жінок вищому рівню особистісної тривожності відповідала більша кількість помилок при виконанні субтеста із кутковою невідповідністю між фігурами 180° , що частково узгоджується з літературними даними [8]. У чоловіків успішність виконання вправ на уявне обертання фігур не була пов'язана із рівнем особистісної тривожності (таблиця 4).

Загалом, отримані результати певною мірою підтверджують літературні відомості про те, що статеві особливості ментальної ротації проявляються саме в стані підвищеної тривожності під час проведення досліджень і пов'язані вони насамперед із змінами уваги [13]. Деякі автори вважають, що переваги чоловіків під

час виконання зорово-просторових завдань проявляються лише тільки при використанні зображень тривимірних фігур у 2D-версії, при використанні тривимірних об'єктів у 3D-форматі статевої особливості ментальної ротації зникають [14, 15]. Крім того, виявлено, що розбіжності у результатах виконання вправ на уявну ротацію між чоловіками і жінками зникають під час тренування просторових здібностей при використанні комп'ютерних ігор і при накопиченні досвіду тестування [12, 16].

ВИСНОВКИ

Таким чином, за результатами проведених досліджень виявлено, що при використанні простого стимульного матеріалу (цифри і літери) успішність виконання вправ на уявну ротацію не була пов'язана із рівнем тривожності обстежених обох статей. Було також виявлено, що у чоловіків успішність уявної ротації геометричних фігур і рівень реактивної і загальної тривожності залежать від складності завдання (а саме від величини кутової невідповідності між фігурами). Більш прості завдання виконували швидше обстежувані з високим рівнем тривожності, більш складні – обстежувані з низьким рівнем тривожності. У жінок чим вищим був рівень реактивної і загальної тривожності, тим довше вони виконували завдання на ментальне обертання незалежно від їх складності. Кількість допущених помилок у чоловіків не залежала від рівня тривожності, тоді як у жінок точність вирішення завдань на уявне обертання була вища при високому рівні загальної тривожності.

Рівень особистісної тривожності був пов'язаний з успішністю уявної ротації тільки у жінок: чим вищий він був, тим більше помилок вони допускали.

Список літератури

1. Макарчук М.Ю. Психофізіологія: навчальний посібник. / Макарчук М.Ю., Куценко Т.В., Кравченко В.І., Данилов С.А. - К.: - 2011. - С.216-217.
2. Разумникова О.М. Стратегии селекции информации на глобальном и локальном уровнях у мужчин и женщин / Разумникова О.М., Вольф Н.В. // Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології, Тези доповідей V Міжнар. наук. конф., Київ, – 2010. – С. 167.
3. Thakkar K.N. Exploring empathic space: correlates of perspective transformation ability and biases in spatial attention / Thakkar K.N., Brugger P., Park S. // PLoS ONE 4 (6): e5864. – (2009).
4. Чікіна Л.В. Вплив уявної ротації об'єктів на стан психофізіологічних функцій жінок / Чікіна Л.В., Федорчук С.В., Трушина В.А., Янчук П.І., Макарчук М.Ю. // Фізіологічний журнал. - 2012. - Т.58. - № 5. - С. 36-43.
5. Макарчук М.Ю. Оптимізуючий вплив вирішення просторових задач на функціональний стан людини / Макарчук М.Ю., Чікіна Л.В., Філімонова Н.Б., Глушак С.О. // Вісн. Київ. ун-ту (серія Біологія). - 2003. - № 41. - С.143-144.
6. Скрипченко О.В. Загальна психологія. / Скрипченко О.В., Долинська Л.В., Огороднійчук З.В. та ін. - К.: Либідь, 2005. - С. 204-219.
7. Психология / Под ред. А.В.Петровского, М.Г.Ярошевского. - М. - 1990. - С. 407-408.
8. Ильин Е.П. Психология индивидуальных различий. / Ильин Е.П. - СПб.: Питер, - 2004. - 701 С.
9. Ramirez G. Spatial anxiety relates to spatial abilities as a function of working memory in children / Ramirez G., Gunderson E.A., Levine S.C., Beilock S.L. // Quarterly journal of experimental psychology. - 2006, 65 (3), p.474-487.

10. Тернова Л.В. Дослідження здатності людини до зорового розпізнавання образів різноорієнтованих у просторі / Тернова Л.В., Чайченко Г.М., Горго Ю.П., Полянко І.В. // Вісник Черкаського державного університету. Актуальні проблеми фізіології. - 1998. - Вип. 2. - С.112-116.
11. Mark R. Gardner. Sex differences in components of imagined perspective transformation / Mark R. Gardner, Ingrid Sorhus, Caroline J. Edmonds, Rosalind Potts. // Acta Psychologica, Volume 140, Issue 1, May 2012, p. 1-6.
12. Neubauer A.C. Two- vs. three-dimensional presentation of mental rotation tasks: Sex differences and effects of training on performance and brain activation / Neubauer A.C., Bergner S., Schatz M. // Intelligence, V. 38, I. 5, 2010, p. 529-539.
13. Delgado Ana R. Stereotype threat as validity threat: The anxiety–sex–threat interaction / Delgado Ana R., Prieto Gerardo. // Intelligence, 2008. -36 (6), p.635-640.
14. Larson P. Gender issues in the use of virtual environments / Larson P., Rizzo A.A., Buckwalter J.G., Van Rooyen A., Kratz K., Neumann U. *et al.* // Cyberpsychology & Behavior, 2 (1999), p. 113–123.
15. Parsons T.D. Sex differences in mental rotation and spatial rotation in a virtual environment / Parsons T.D., Larson P., Kratz K., Thiebaut M., Bluestein B., Buckwalter J.G. *et al.* // Neuropsychologia, 42 (4) (2004), p. 555–562.
16. Feng J. Playing an action video game reduces gender differences in spatial cognition / Feng J., Spence I., Pratt J. // Psychological Science, 18 (2007), p. 850–855.

Макарчук Н.Е. Мысленная ротация геометрических объектов у женщин и мужчин с разным уровнем тревожности / Н.Е. Макарчук, И.Г. Зима, С.В. Федорчук, Л.В. Чикина, В.А. Трушина // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.101-109.

Выявлено, что личностная тревожность была связана с успешностью мысленной ротации только у женщин: больше ошибок они допускали при высоком уровне личностной тревожности. У мужчин успешность мысленной ротации геометрических фигур и уровень реактивной и общей тревожности зависели от сложности задания (а именно от величины углового несоответствия между фигурами). Более простые задания быстрее выполняли обследуемые мужчины с высоким уровнем тревожности, а более сложные – обследуемые с низким уровнем тревожности. У женщин чем выше был уровень реактивной и общей тревожности, тем дольше они выполняли задания на мысленную ротацию независимо от их сложности, точность выполнения заданий на мысленную ротацию у женщин была выше при высоком уровне общей тревожности.

Ключевые слова: мысленная ротация, уровень реактивной и личностной тревожности.

THE MENTAL ROTATION OF GEOMETRIC OBJECTS IN WOMEN AND MEN WITH DIFFERENT LEVELS OF ANXIETY

Makarchuk M.Yu., Zyma I.G., Fedorchuk S.V., Chikina L.V., Trushina V.A.

*Kyiv National Taras Shevchenko University, Kyiv, Ukraine
E-mail: fedorchuks@yahoo.com*

Generally accepted is the fact that men and women do not differ in intelligence, but they use different strategies for solving cognitive tasks. Thus, the spatial task better performed by men, while verbal problems better solved by women. The test for mental rotation of geometric objects – one of the most famous tests for men and women. It has been shown that the success of a mental rotation of three-dimensional shapes is inversely correlated with the level of testosterone in saliva of men and with the level of estrogen in blood of women. With modern neuroimaging techniques proved that abilities to mental rotation of

geometric figures associated with human abilities to empathize. In addition, the results of previous studies found that an exercise on mental rotation in some way affect the functional status of both men and women.

Imagination is one of the higher cognitive processes and is closely related to perception, sensation, emotion, memory and thinking. Actively modulate the imagination the rhythms of music, smells, and perception of indefinite form, used in the famous Rorschach test. The highest “bloom” imagination manifested in moments of danger. One of the parameters of individual differences – anxiety, the human tendency to experience anxiety that is functional not only warns him of possible danger, but also encourages activity and behaviour. R.Kettel and I.Shreyer showed that high level of anxiety impairs performance of professional activities. Found that memory is developed in conjunction with spatial phobias reduces the capacity for spatial rotations in younger women. For now not fully found how the level of anxiety affects on the learning performance and alertness in subjects of both sexes.

The aim of this study was to determine the characteristics of sexual relationships reactive and personal anxiety students with success of mental rotation of geometric figures.

Overall, the results confirm some extent information that the sexual peculiarities of mental rotation of geometric figures is shown in a state of high anxiety during the research and are primarily associated with changes in attention.

Found that personal anxiety was associated with the success of the mental rotation of geometric figures only in women. They are allowed more mistakes at a high level of personal anxiety. In men, the success of the mental rotation of geometric figures and the level of reactive and general anxiety were dependent on the complexity of the problem (the angular size of the discrepancy between the figures). Simple tasks with geometric figures performed more quickly surveyed men with high levels of anxiety, more complex tasks - the examinees with low levels of anxiety. In women, the higher was the level of reactive and common anxiety, the longer they performed tasks on a mental rotation, regardless of their complexity. The accuracy of performance on mental rotation tasks in women was higher at high levels of general anxiety. It is revealed that the success of the exercise on mental rotation was not associated with the level of anxiety for both men and women when simple objects (digits and letters) were used.

Keywords: the mental rotation, the level of reactive and personal anxiety.

References

1. Makarchuk M. Yu., Kutsenko T.V., Kravchenko V.I., Danilov S.A. Psychophysiology (Kyiv, 2011), p. 216 -217.
2. Razumnikova O.M., Wolf N.V. Selection strategies at the global and local levels in both men and women // Abstracts of the V Intern. Scienc. Conf. “Psychophysiological and visceral functions in health and disease” (Kyiv, 2010), p. 167.
3. Thakkar K.N., Brugger P., Park S. Exploring empathic space: correlates of perspective transformation ability and biases in spatial attention // PLoS ONE 4 (6): e5864. – (2009).
4. Chikina L.V., Fedorchuk S.V., Trushina V.A., Yanchuk P.I., Makarchuk M.Yu. Effect of the mental rotation of objects on the state of women's physiological functions // Journal of Physiology - T.58. - № 5. (Kyiv, 2012), p. 36-43.

5. Makarchuk M. Yu., Chikina L.V., Filimonova N.B., Hlushak S.O. Optimized solving spatial problems impact on the functional status of a person // Bulletin Kyiv. Univ., Biology Series. - № 41. (Kyiv, 2003), p.143 -144.
6. Skrypchenko O.V., Dolynska L.V., Ohorodniychuk Z.V. and others. General Psychology (Kyiv, Lybid, 2005), p. 204-219.
7. Psychology / Ed. Petrovsky A.V. , Yaroshevsky M.G. (Moscow, 1990), p. 407-408.
8. Ilyin E.P. Psychology of individual differences (St. Petersburg, Peter, 2004), 701 p.
9. Ramirez G., Gunderson E.A., Levine S.C., Beilock S.L. Spatial anxiety relates to spatial abilities as a function of working memory in children // Quarterly journal of experimental psychology. - 65 (3), (2006), p.474-487.
10. Ternova L.V., Ghaichenko G.M., Gorgo Yu.P. Polianko I.V. Investigation of the human capacity for visual recognition differently oriented in space images // Bulletin of Gherkasy State University, Actual problems of physiology. - Issue 2. (Gherkasy, 1998), p. 112-116.
11. Mark R. Gardner, Ingrid Sorhus, Caroline J. Edmonds, Rosalind Potts. Sex differences in components of imagined perspective transformation // Acta Psychologica, Volume 140, Issue 1 (2012), p. 1-6.
12. Neubauer A.C., Bergner S., Schatz M. Two- vs. three-dimensional presentation of mental rotation tasks: Sex differences and effects of training on performance and brain activation // Intelligence, V. 38, I. 5 (2010), p. 529-539.
13. Delgado Ana R., Prieto Gerardo. Stereotype threat as validity threat: The anxiety–sex–threat interaction // Intelligence, 36 (6), (2008), p.635-640.
14. Larson P., Rizzo A.A., Buckwalter J.G., Van Rooyen A., Kratz K., Neumann U. *et al.* Gender issues in the use of virtual environments // Cyberpsychology & Behavior, 2 (1999), p. 113–123.
15. Parsons T.D., Larson P., Kratz K., Thiebaut M., Bluestein B., Buckwalter J.G. *et al.* Sex differences in mental rotation and spatial rotation in a virtual environment // Neuropsychologia, 42 (4) (2004), p. 555–562.
16. Feng J., Spence I., Pratt J. Playing an action video game reduces gender differences in spatial cognition // Psychological Science, 18 (2007), p. 850–855.

Поступила в редакцію 16.11.2013 з.

УДК 616.12:616.76

ИЗМЕНЕНИЕ МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЙ МИОРЕЛАКСАЦИИ У СПОРТСМЕНОВ

Маметова О.Б., Савина К.Д.

*Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: syshko@list.ru*

Изучено влияние паравертебральной миорелаксации на мозговое кровообращение у спортсменов. Паравертебральная миорелаксация представляла собой комплекс упражнений в водной среде направленный на снижение тонуса паравертебральных мышц. До и после применения паравертебральной миорелаксации регистрировали показатели реоэнцефалографии у спортсменов, занимающихся греко-римской борьбой (n=22) футболом (n=24) и тяжелой атлетикой (n=25). У борцов наблюдали изменения в форме возрастания тонуса крупных (увеличение времени быстрого наполнения (ВБН), времени подъема реограммы (ВПР), уменьшение амплитуды дифференцированной реограммы) и средних (уменьшение времени пульсовой волны (Три), времени подъема диастолической волны (Трл), артерий головного мозга, падение тонуса мелких артерий (уменьшение амплитуды дикротической волны (Аи) и дикротического индекса (ОИР)). Получено, что у тяжелоатлетов после паравертебральной миорелаксации наблюдались изменения в виде возрастания тонуса магистральных сосудов (увеличение времени задержки пульсовой волны (Тре), падения тонуса крупных и средних артерий головного мозга (увеличение амплитуды дифференцированной реограммы (АДР) и Трл), увеличения тонуса мелких артерий (возрастание Аи и ОИР)). У футболистов достоверных изменений, в мозговой гемодинамике не наблюдалось. Полученные данные свидетельствуют о наличии различных механизмов адаптации кровеносных сосудов головного мозга в условиях влияния паравертебральной миорелаксации. Эти различия предопределены двумя основными факторами: функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы в целом и функциональным состоянием системы регуляции мозговой гемодинамики.

Ключевые слова: миорелаксация, реоэнцефалография, спортсмены, тонус сосудов мозга.

ВВЕДЕНИЕ

Известны данные о влиянии различных физических нагрузок на центральное кровообращение и работу сердца [1, 2]. Однако до сих пор существует только общее представление о реактивности мозговых сосудов в связи с физической нагрузкой. В связи с этим, представляет интерес исследование влияния физических нагрузок различного характера на функцию гемодинамики головного мозга. Имеются работы, где уделено внимание изучению зависимости мозговой гемодинамики от артериального давления [3, 4]. Особый интерес, для исследований представляет собой изменение состояния мозговых сосудов в связи с использованием коррекционных средств направленных на снижения тонуса паравертебральных мышц в зоне сегментов С3-Тн8 [5]. Многие авторы указывают на взаимосвязь между состоянием паравертебральных мышц в этой зоне и состоянием мозговой гемодинамики [6–9]. Однако в виду сложности механизмов регуляции,

консервативности многих реоэнцефалографических показателей конкретных данных об этой связи очень мало.

Исследование проводилось в соответствии с планами научно-исследовательской работы кафедры теории и методики физического воспитания Таврического национального университета им. В.И. Вернадского номер гос.регистрации 0111U000919 «Педагогическое и физиологическое обоснование системы физического воспитания и спорта учащихся и студентов».

Цель исследований – определить влияние паравертебральной миорелаксации в условиях водной среды на мозговое кровообращение у спортсменов.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние паравертебральной миорелаксации на функцию мозгового кровообращения у спортсменов
2. Выявить особенности мозговой гемодинамики у спортсменов различных видов спорта

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие спортсмены, занимающиеся греко-римской борьбой (n=22) футболом (n=24) и тяжелой атлетикой (n=25). Необходимость применения коррекционных воздействий для спортсменов, была обусловлена наличием гипертонуса паравертебральных мышц. Тонус мышц регистрировали при помощи миотонометрии. Возраст спортсменов составлял от 18 до 25 лет. Стаж занятий спортом от 5 до 8 лет. Экспозиция применения комплекса плавательных упражнений с «нудлом» (паралоновый валик) составляла 6 недель в переходном периоде годичного тренировочного цикла, количество тренировочных занятий 3 раза в неделю. При помощи реоанализатора РА5-01 регистрировали 8 основных показателей мозгового кровообращения, а именно: 1. ВБН (с) – время быстрого наполнения, отражает способность крупных артерий мозга к растяжению во время систолического притока крови; показатель увеличивается при увеличении эластичности и снижении тонуса сосудов; 2. ВПР (с) – время подъема реограммы, длительность восходящей части кривой (анакроты); изменяется сходно с ВБН; 3. АДР (Ом/с) – амплитуда дифференцированной реограммы в точке М (М), характеризует максимальную скорость кровенаполнения – чем выше амплитуда, тем ниже тонус крупных артерий; 4. Три (мс) – время прохождения сигнала с точки Р до И на реоэнцефалограмме, отражает тонус мелких сосудов изучаемой области, увеличение показателя свидетельствует о снижении тонуса мелких и средних артерий; 5. Трл (мс) – расположение диастолической волны по отношению к основной волне; увеличение показателя свидетельствует о снижении тонуса мелких артерий; 6. Тре (мс) – время задержки пульсовой волны, характеризует скорость движения пульсовой волны по магистральным сосудам; увеличивается с уменьшением тонуса сосудов; 7. Аи (Ом) – амплитуда дикротической волны, показатель периферического сопротивления в области мелких артерий; увеличение показателя указывают на рост этого сопротивления и увеличении тонуса сосудов; 8. ОИР (%) – дикротический индекс, показатель периферического сопротивления в области мелких артерий; чем выше индекс, тем выше тонус артерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование коррекционных воздействий привело к снижению тонуса паравертебральных мышц у всех спортсменов. Исследование мозгового кровотока у спортсменов, занимающихся тяжелой атлетикой, до паравертебральной миорелаксации показало, что все показатели были в пределах нормы. Под влиянием паравертебральной миорелаксации наблюдались изменения характеристик РЭГ. Эти изменения не были достоверными, однако, учитывая относительную консервативность параметров мозгового кровообращения, эти изменения рассматривали как тенденцию. Отмечена характерная тенденция увеличения временных характеристик прохождения пульсовой волны по мелким, средним и магистральным кровеносным сосудам головного мозга (левое и правое полушарие) у тяжелоатлетов после паравертебральной миорелаксации (рис.1).

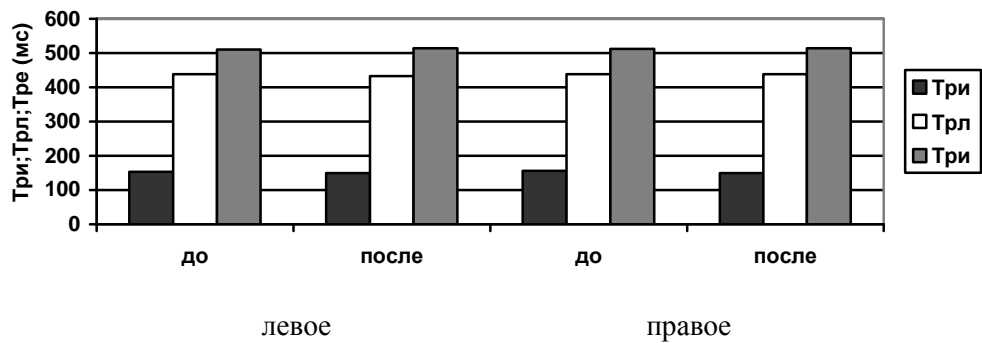


Рис.1. Временные характеристики прохождения пульсовой волны по мелким, средним и магистральным кровеносным сосудам головного мозга (левое и правое полушарие) у тяжелоатлетов до и после паравертебральной миорелаксации: Три; Трл; Тре – время прохождения пульсовой волны между точками РИ; РЛ; РЕ на реэнцефалограмме; до – начало эксперимента; после - конец эксперимента.

Исследование мозгового кровотока у спортсменов, занимающихся греко-римской борьбой до паравертебральной миорелаксации также показало отсутствие выраженных отклонений от нормы для показателей РЭГ в покое (рис.2). Под влиянием паравертебральной миорелаксации наблюдались изменения характеристик РЭГ, из которых наиболее характерными было увеличение ВБН, ВПР, уменьшение АДР, Три, Трл, Аи и ОИР. Исходя из современной интерпретации значений РЭГ, все ее показатели можно разделить по характеру связи с состоянием сосудов головного мозга [10–12].

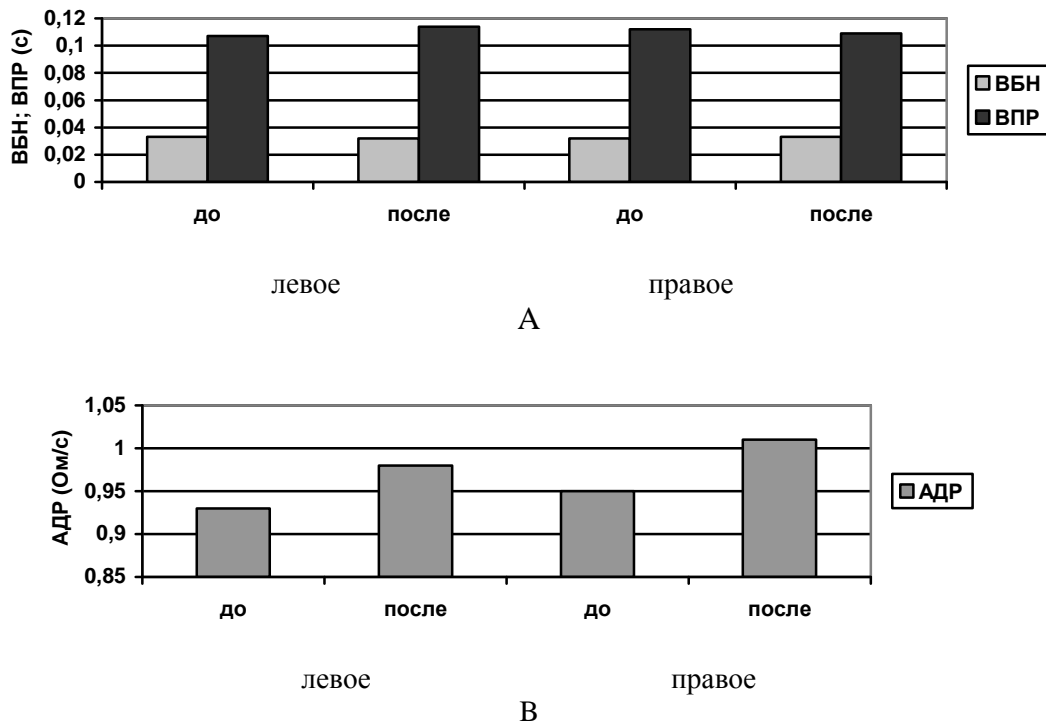


Рис.2. Показатели наполнения кровью сосудов головного мозга (левое и правое полушарие) у тяжелоатлетов до и после паравертебральной миорелаксации (А – временные показатели, В - амплитудно-временные показатели): ВБН – время быстрого наполнения, ВПР – время подъёма реограммы, до – начало эксперимента; после - конец эксперимента, АДР – амплитуда дифференцированной реограммы.

Основываясь на этом, можно предположить, что у тяжелоатлетов после паравертебральной миорелаксации наблюдались изменения в виде возрастания тонуса магистральных сосудов (увеличение T_{pe}), падения тонуса крупных и средних артерий головного мозга (увеличение АДР и $T_{рл}$), увеличения тонуса мелких артерий (возрастание A_i и ОИР) (рис.3).

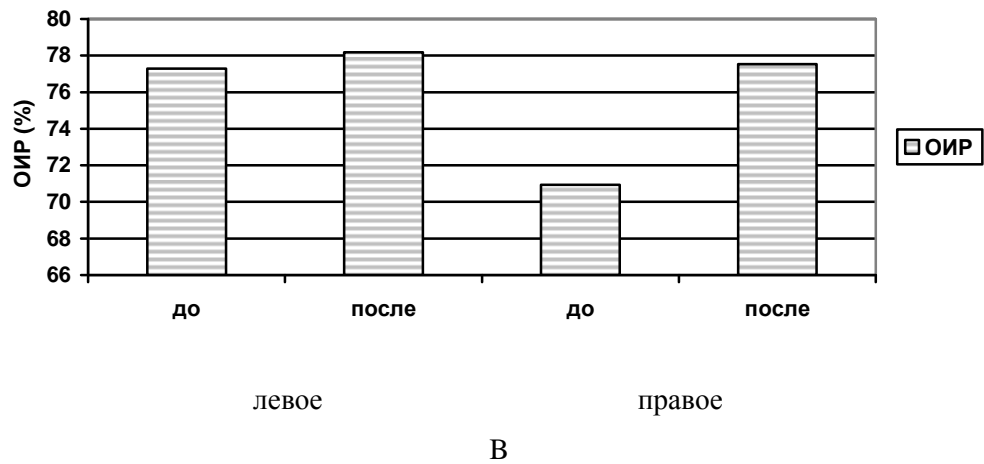
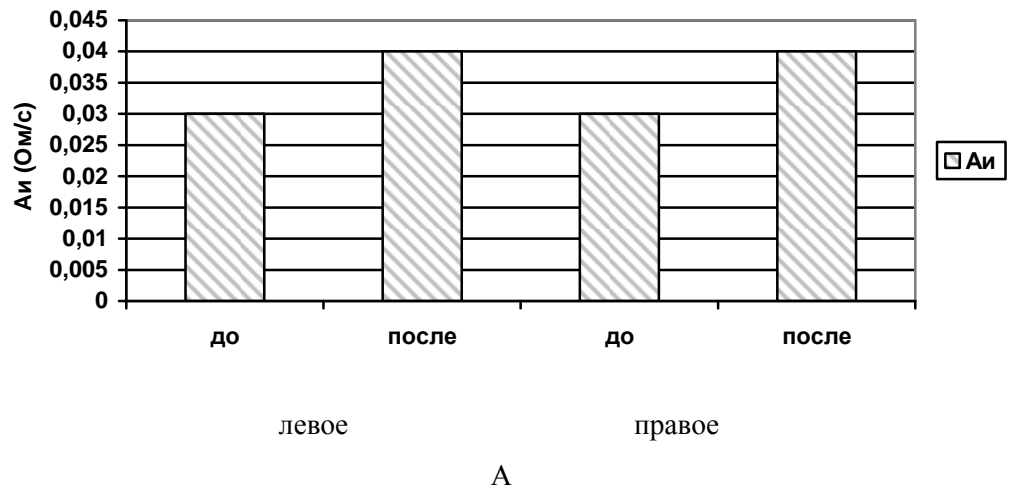


Рис.3 Показатели периферического сосудистого сопротивления в области мелких артерий головного мозга у тяжелоатлетов до и после паравертебральной миорелаксации (А – амплитудные (абсолютные) показатели, В – амплитудные (относительные)): Аи – амплитуда инцизуры; OIP – дикротический индекс; до – начало эксперимента; после - конец эксперимента.

ИЗМЕНЕНИЕ МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ...

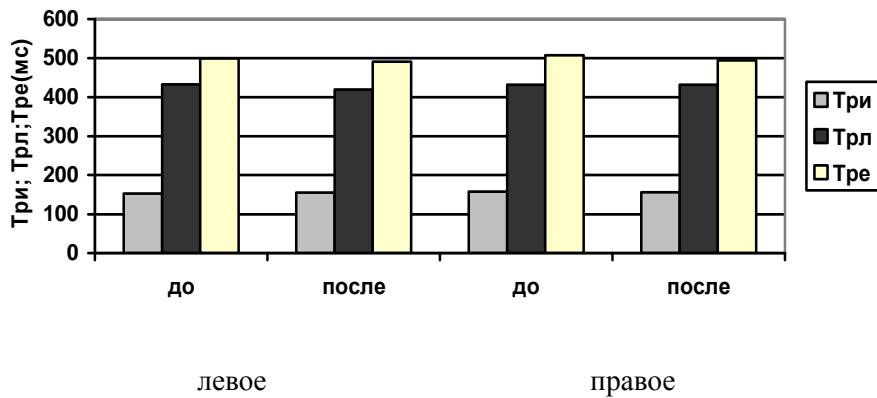
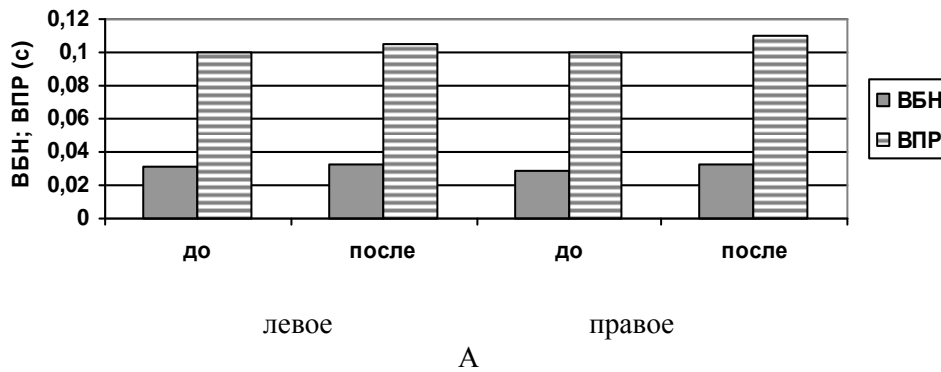
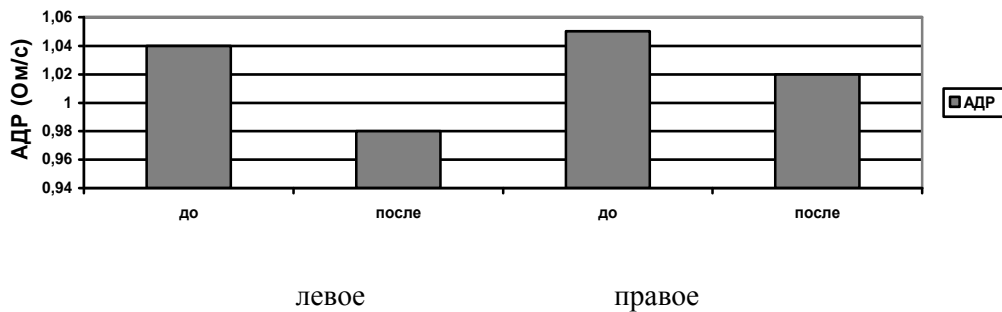


Рис.4. Временные характеристики прохождения пульсовой волны по мелким, средним и магистральным кровеносным сосудам головного мозга (левое и правое полушарие) у борцов до и после паравертебральной миорелаксации:

Примечание: Три; Трл; Тре – время прохождения пульсовой волны между точками РИ; РЛ; РЕ на реэнцефалограмме; до – начало эксперимента; после - конец эксперимента.



А



В

Рис.5. Показатели наполнения кровью сосудов головного мозга (левое и правое полушарие) у борцов до и после паравертебральной миорелаксации (А – временные показатели, Б - амплитудно-временные показатели):

ВБН – время быстрого наполнения, ВПР – время подъёма реограммы, до – начало эксперимента; после – конец эксперимента, АДР – амплитуда дифференцированной реограммы.

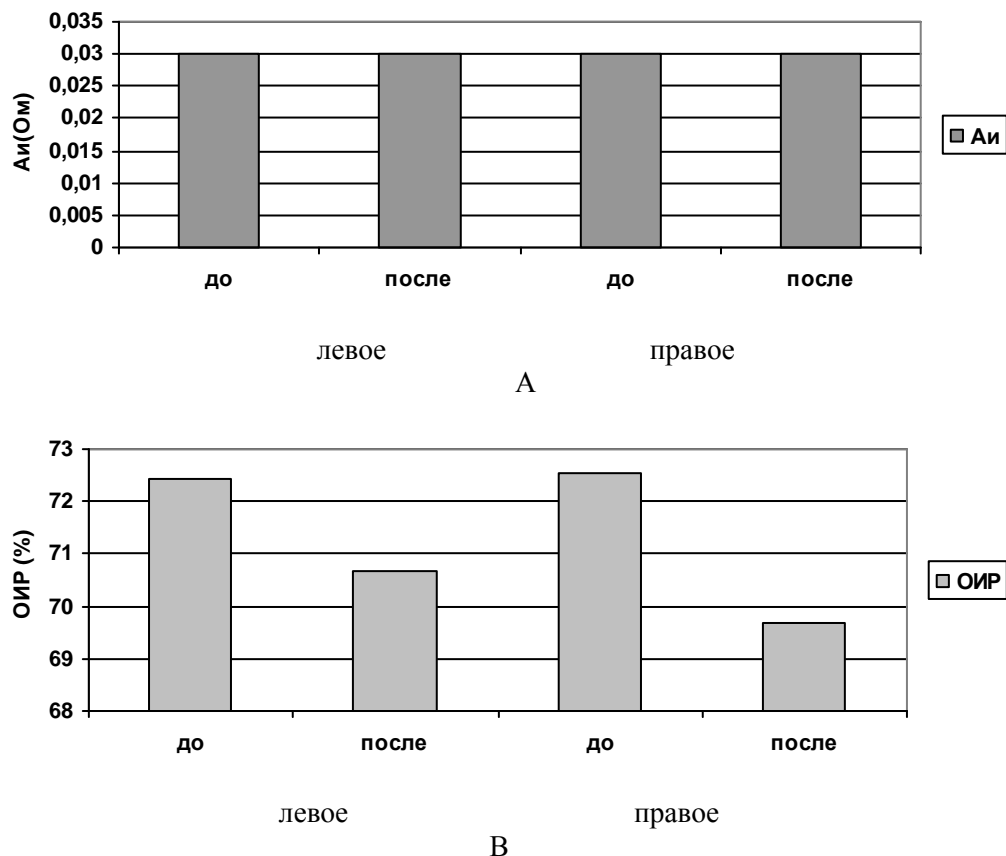


Рис.6 Показатели периферического сосудистого сопротивления в области мелких артерий головного мозга у борцов до и после паравертебральной миорелаксации (А – амплитудные (абсолютные) показатели, Б – амплитудные (относительные)): Ai – амплитуда инцизуры; OIP – дикротический индекс; до – начало эксперимента; после – конец эксперимента

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Для спортсменов, паравертебральные мышцы которых, работают в режимах гликолитической ёмкости и аэробной мощности, что приводит к гипертонусу этих мышц, рекомендуется использовать паравертебральную миорелаксацию в условиях водной среды, с целью снижения гипертонуса мышц и оптимизации состояния сосудов головного мозга.

- У спортсменов-тяжелотлетов выявлена тенденция к следующим изменениям на паравертебральную миорелаксацию: возрастание тонуса магистральных сосудов (увеличение Тре), падение тонуса крупных и средних артерий головного мозга (увеличение АДР и Трл), возрастание тонуса мелких артерий (увеличение Аи и ОИР).
- У спортсменов-борцов выявлена тенденция к следующим изменениям на паравертебральную миорелаксацию: возрастание тонуса крупных (увеличение ВБН, ВПР, уменьшение АДР) и средних (уменьшение Трл) артерий головного мозга, падение тонуса мелких артерий (уменьшение Аи и ОИР). РЭГ-показатели мозгового кровообращения в левом и правом полушариях головного мозга у спортсменов после паравертебральной миорелаксации изменяются почти синхронно.

В дальнейшем представляет научный интерес выявление связей между тонусом паравертебральных мышц и характером наполнения кровью, движения крови в мозговых сосудах, а также особенности периферического сосудистого сопротивления.

Список литературы

- Амосов Н.М., Бендет Я.М. Физическая активность и сердце / Н.М. Амосов, Я.М. Бендет [3-е изд., перераб. и доп.] - К.: Здоровья, 1989. - 216 с.
- Wilmor I.H. Physiology of sport and exercise. / I.H. Wilmor, D.L. Costill // Human kinetics. 1994. – P.548.
- Leslie D. Montgomery. Rheoencephalographic and electroencephalographic measures of cognitive workload: analytical procedures / Leslie D. Montgomery, Richard W. Montgomery, Raul Guisado // Biological Psychology, Volume 40, Issues 1–2, May 1995, P.143-159
- Stephen J. Peroutka. Autoradiographic localization of 5-HT1 receptors to human and canine basilar arteries / Stephen J. Peroutka, Michael J. Kuhar // Brain Research. Volume 310, Issue 1, 17 September 1984, P. 193-196
- Сышко Д.В. Влияние паравертебральной миорелаксации на электрические процессы в сердце у спортсменов / Д.В. Сышко // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту: Зб. наук. пр. під ред. Єрмакова С.С. – Харків. - 2013. - №2. – С. 79 – 83
- Alfonso Mandara. The correction of vertebral joint dysfunctions changes cerebrovascular and cerebrospinal fluid functional parameters improving some Primary Respiratory Mechanism parameters / Alfonso Mandara, Yuri Moskalenko, M. Musicco // International Journal of Osteopathic Medicine. Volume 9, Issue 1, March 2006, P. 35
- David J. Lefter. Enhanced vasomotion of cerebral arterioles in spontaneously hypertensive rats / David J. Lefter, Colleen D. Lynch, Kathleen C. Lapinski, Phillip M. Hutchins // Microvascular Research. Volume 39, Issue 2, March 1990, P. 129-139
- Vernon A. Benignus. Carboxyhemoglobin and brain blood flow in humans / Vernon A. Benignus, Mathew K. Petrovick, Lynne Newlin-Clapp, James D. Prah // Neurotoxicology and Teratology. Volume 14, Issue 4, July–August 1992, P. 285-290
- Tomoki Hashimoto. Roles of Angiogenesis and Vascular Remodeling in Brain Vascular Malformations / Tomoki Hashimoto, William L. Young // Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke. Volume 4, Issue 4, December 2004, P. 217-225
- Агте Б.С. Реоэнцефалография / Б.С. Агте, П.П. Мановицкий // Методы исследования в невропатологии / [сб. науч. трудов/ науч. ред. Агте Б.С.] – Киев: Здоровья, 1981. - С. 32–40.

11. J Jacquy . Cerebral blood flow and quantitative rheoencephalography / J Jacquy ,W.J Dekoninck, A Piraux, R Calay, J Bacq, D Levy, G Noel // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Volume 37, Issue 5, November 1974, P. 507-511
12. Домбровский В.В. Влияние вестибулярного раздражения на мозговое кровообращение у спортсменов / В.В. Домбровский, Д.В. Сышко, В.Ф. Грузевская // *Таврический медико-биологический вестник: Науч.-практ. журн.* - 2002. - № 4. Т. 5. - С. 25–28.
13. Москаленко Ю.Е. Функциональная устойчивость системы мозгового кровообращения / Москаленко Ю.Е. // *Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова.* - 1978. - Т. 64. № 5. - С. 654–659.
14. Yu. Moskalenko. Effects of cranial trepanation on the functioning of cerebrovascular and cerebrospinal fluid systems / Yu. Moskalenko S. Mozhaev, G. Weinstein, T. Kravchenko, N. Riabchikova, A. Feilding, P. Halvorson, V. Semernia, A. Panov, S. Medvedev // *International Journal of Psychophysiology*, Volume 69, Issue 3, September 2008, P. 302-303.
15. Krivetz E.V. Adaptative reactions of central cardiohemodynamics in sportswomen, engaged in synchronized swimming. 6- th Internat. Sci. Congr. "Problems of Sex dimorphism in Sport", Katowice 20-22. 10.2000.

Маметова О.Б. Залежність мозкової гемодинаміки від тонузу паравертебральних м'язів та характеру навантаження у спортсменів / О.Б. Маметова, К.Д. Савіна // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 110-120.

Вивчено вплив паравертебральної міорелаксації на мозковий кровообіг у спортсменів. Паравертебральна міорелаксація була комплексом вправ у водному середовищі направлених на зниження тонузу паравертебральних м'язів. До і після застосування паравертебральної міорелаксації реєстрували показники реоенцефалографії у спортсменів, що займаються греко-римською боротьбою (n=22) футболістами (n=24) і важкою атлетикою (n=25). У борців спостерігали зміни у формі зростання тонузу крупних (збільшення TRF, TGRP, зменшення ADR) і середніх (зменшення T1, T2) артерій головного мозку, падіння тонузу дрібних артерій (зменшення AI і OIP). Одержано, що у важкоатлетів після паравертебральної міорелаксації спостерігалися зміни у вигляді зростання тонузу магістральних судин (збільшення T3), падіння тонузу крупних і середніх артерій головного мозку (збільшення ADR і T2), збільшення тонузу дрібних артерій (зростання AI і DI). У футболістів достовірних змін, в мозковій гемодинаміці не спостерігалося. Одержані дані свідчать про наявність різних механізмів адаптації кровоносних судин головного мозку в умовах впливів паравертебральної міорелаксації. Ці відмінності детерміновані двома основними чинниками: функціональним станом серцево-судинної системи в цілому і функціональним станом системи регуляції мозкової гемодинаміки.

Ключові слова: міорелаксація, реоенцефалографія, спортсмени, тонус судин мозку.

DEPENDENCE OF CEREBRAL CIRCULATION ON TONUS PARAVERTEBRAL MUSCLES AND CHARACTER OF LOADING AT SPORTSMEN

Mametova O.B., Savina K.D.

*Taurida National V. I. Vernadsky University, Simferopol, Ukraine
E-mail: syshko@list.ru*

Paravertebrals miorelaxation was the complex of exercises in a water environment directed on the decline of tone of paravertebral muscles. Before and after it was used of paravertebrals miorelaxation registered the indexes of rheoencephalographics at the sportsmen engaged in the Greek-Roman fight (n=22) by football (n=24) and heavy athletics (n=25). The changes, that have been determined at the wrestlers, was in the form

of increasing tone of large (increase TRF, TGRP, decreased ADR) and medium (decreased T1, T2) arteries of the brain, decreased tone of the small arteries. Paravertebral myorelaxation of weightlifters caused them changes in the form of increasing tone of the great vessels (increase T3), decreased tone of large and medium-sized arteries of the brain (increase ADR и T2), increasing the tone of the small arteries (increase AI и DI). Reliable changes in cerebral hemodynamics have not been established at football players. The obtained data indicate that there are different mechanisms of adaptation in the brain blood vessels under conditions of the paravertebral miorelaxation. Sportsmen (heavy athletics) had the following reaction on paravertebral miorelaxation: growth of tonus of main vessels (increase T3), falling of tone of large and middle arteries of cerebrum (the ADR and T2 increase), growth of tonus of shallow arteries (the AI and DI increase). Sportsmen (Greek-Roman fight) had the following reaction on paravertebral miorelaxation: growth of tonus of large (the TRF increase, TGR, the ADR reduction) and middle (reduction T2) arteries of cerebrum, falling of tonus of shallow arteries (the AI and DI reduction). The REG-indexes of cerebral circulation of blood in left and right hemispheres of cerebrum at sportsmen after paravertebral change almost synchronously. For sportsmen paravertebral muscles of which, work in the modes of glycolitic capacity and aerobic power and it results in hyper tonus of these muscles, it is necessary to use paravertebral miorelaxation in the conditions of water environment, with the purpose of decline of hyper tonus of muscles and optimization of vessels of cerebrum. These differences are predetermined by two main factors: the functional state of the cardiovascular system in general and the functional states of the system of regulation of cerebral hemodynamics. In future scientific interest represents the exposure of communications between tonus of paravertebral muscles and character of filling by a blood, motions of blood in cerebral vessels, and also features of peripheral vascular resistance.

Key words: miorelaxation, rheoencephalography, the athletes, the tone of cerebral blood vessels.

References

1. Agte B.C., Manovickiy P.P. Metody isledovaniyu v nevropatologii [Methods of research in a neuropathology]. Kiev, 1981, pp. 32 – 40.
2. Amosov N.M., Bendet Y.M. Fizicheskay aktivnost i serce [Physical activity and heart]. Kiev, 1989, 216p.
3. Alfonso Mandara. The correction of vertebral joint dysfunctions changes cerebrovascular and cerebrospinal fluid functional parameters improving some Primary Respiratory Mechanism parameters. International Journal of Osteopathic Medicine. Volume 9, Issue 1, March 2006, P. 35
4. David J. Lefer. Enhanced vasomotion of cerebral arterioles in spontaneously hypertensive rats. Microvascular Research. Volume 39, Issue 2, March 1990, P. 129-139
5. Dombrovsky V.V., Syshko D.V., Gryzhevskay V.F. Tavricheskiy mediko-biologicheskij vestnik [Tavrida medicine and biology announcer]. Simferopol, 2002, vol. 5, №4, pp. 25 – 28.
6. J Jacquy. Cerebral blood flow and quantitative rheoencephalography. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Volume 37, Issue 5, November 1974, P. 507-511
7. Vernon A. Benignus. Carboxyhemoglobin and brain blood flow in humans. Neurotoxicology and Teratology. Volume 14, Issue 4, July–August 1992, P. 285-290
8. Krivetz E.V. Problemy polovogo demorfizma v sporte [Problems of Sex dimorphism in Sport] , Katowice, 2000, pp.20-22
9. Leslie D. Montgomery. Rheoencephalographic and electroencephalographic measures of cognitive workload: analytical procedures. Biological Psychology, Volume 40, Issues 1–2, May 1995, P.143-159

10. Stephen J. Peroutka. Autoradiographic localization of 5-HT₁ receptors to human and canine basilar arteries. *Brain Research*. Volume 310, Issue 1, 17 September 1984, P. 193-19
11. Tomoki Hashimoto. Roles of Angiogenesis and Vascular Remodeling in Brain Vascular Malformations. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke*. Volume 4, Issue 4, December 2004, P. 217-225
12. Moskalenko Y.E. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova* [Physiological journal of USSR by him. I.M. Sechenova]. Moscow, 1978, - vol. 64. № 5. - pp. 654–659.
13. Syshko D.V. *Pedagogika, psihologiy ta meduko-biologichni problemy fizychnogo vyhovany i sporty* [Pedagogic, psychology and medics-biology problems physical education and sport]. Harkov, 2013, №2, pp. 79-83.
14. Yu. Moskalenko. Effects of cranial trepanation on the functioning of cerebrovascular and cerebrospinal fluid systems. *International Journal of Psychophysiology*, Volume 69, Issue 3, September 2008, P. 302-303.
15. Wilmore I.H. *Physiology of sport and exercise*. Human kinetics. – 1994. – P.548.

Поступила в редакцию 15.11.2013 г.

УДК 612.821

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИНДИВИДУАЛЬНЫМ УРОВНЕМ
ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА И РЕАКТИВНОСТЬЮ
СЕНСОМОТОРНОГО РИТМА ПРИ СИНХРОННОЙ ИМИТАЦИИ ДВИЖЕНИЙ
ДРУГОГО ЧЕЛОВЕКА**

Махин С.А., Макаричева А.А., Луцюк Н.В., Черный С.В., Орехова Л.С.

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: smakhin@inbox.ru*

В статье представлены результаты исследования взаимосвязи между уровнем развития эмоционального интеллекта и реактивностью сенсомоторного ритма при синхронной имитации движений другого человека в контексте концептуальных представлений о функциональной роли системы «зеркальных нейронов». При переходе от самостоятельных движений к синхронной имитации движений другого человека обнаружено статистически значимое падение амплитуды альфа-ритма в отведении С4. Корреляционный анализ показал, что рост амплитуды альфа-ритма в центральных отведениях статистически чаще сопровождается более низкими оценками по шкалам опросника С.А. Беяева «Уровень эмоционального интеллекта».

Ключевые слова: эмоциональный интеллект, электроэнцефалограмма, сенсомоторный ритм, мю-ритм, роландический бета-ритм, система «зеркальных нейронов».

ВВЕДЕНИЕ

Концепция «эмоционального интеллекта» (ЭИ) получила активное развитие в западной психологии в конце XX века и связана в первую очередь с именами таких ученых, как Д. Гоулман (D. Goleman), Г. Орме (G. Orme), Дж. Мейер (J. D Mayer), П. Сэловей (P. Salovey), Д. Слайтер (D. Sluiter), Х. Вейсингер (H. Weisinger), Р. Стернберг (R. Sternberg), Дж. Блок (J. Block). На постсоветском пространстве в рамках психологических исследований данное понятие было введено Г. Г. Горсковой [1].

Понятие «эмоциональный интеллект» постепенно закрепилось в психологии как попытка указать на идею единства аффективных и интеллектуальных процессов. Данная категория характеризуется как совокупность индивидуальных способностей к восприятию, оценке и выражению эмоций, использованию собственных эмоциональных реакций для достижения конкретных целей, регулированию своих и осознанному воздействию на чужие эмоциональные состояния [2]. Данное определение указывает на особую роль эмоций в оценке и регуляции всего многообразия наших социальных взаимодействий. Обладать высоким ЭИ значит овладеть рядом умений, которые приобретаются в индивидуальном опыте, в большой степени на стадии раннего детства. ЭИ предполагает способность идентифицировать множество эмоциональных состояний в связи с сопутствующими им физиологическими

изменениями в организме, которые отчасти доступны внешнему наблюдению. Включенность в комплекс сложных социальных отношений требует от нас умения правильно распознавать и прагматически использовать собственные и чужие эмоциональные реакции [3].

В качестве биологических предпосылок, способствующих развитию эмоционального интеллекта, указывают на роль наследственности в формировании индивидуальных задатков общей эмоциональной способности, которая определяется как мера успешности адаптации эмоционального отклика на определенный стимул. Для лиц с относительно высоким уровнем развития эмоциональной способности характерно более гармоничное сочетание удовлетворения личных потребностей и требования общества. Пониженный уровень индивидуальной эмоциональной способности имеет в значительной мере наследственный характер и проявляется в незрелых и недостаточно дифференцированных чувствах [4].

В контексте ставшей в последние годы популярной концепции «зеркальных нейронов» (ЗН) [5] ЭИ в значительной степени должен определяться уровнем развития и функционирования индивидуальной «зеркальной» системы головного мозга, которая предположительно обеспечивает эффекты эмоционального заражения и резонанса, что переживается на субъективном уровне как синтония, т.е. способность гармонично откликаться на состояния других людей.

Традиционно, для верификации данной гипотезы, помимо применения различных средств регистрации мозговой активности, используют психологические техники диагностики уровня личностной эмпатии [6–9]. В частности, в критическом обзоре, посвященном взаимосвязи между эмпатией и системой ЗН, было сделано заключение о том, что функционирование отдельных компонентов индивидуальной способности к эмпатии может обеспечиваться работой отличных друг от друга нейронных сетей, связанных с системой ЗН в различной степени [10]. В нашем последнем исследовании анализировалась ЭЭГ-активность в центральных отведениях в процессе наблюдения за движениями руки другого человека. Указанные корковые участки расположены приблизительно над сенсомоторной корой, и степень их активации может служить косвенным подтверждением эффекта моторного резонанса при наблюдении за действиями других. Были обнаружены значимые корреляции между индивидуальным уровнем развития «рационального канала эмпатии» (опросник эмпатии В.В. Бойко) и степенью десинхронизации ЭЭГ в правом центральном отведении в альфа- и бета1-диапазонах, а также между интегральным баллом эмпатии (опросник эмпатии И.М. Юсупова) и величиной падения мощности ЭЭГ в центральном отведении правого полушария в бета1-диапазоне. Было высказано предположение, что отдельные аспекты личностной эмпатии неоднозначно связаны с активностью индивидуальной системы «зеркальных нейронов» (маркером которой является реактивность сенсомоторного ритма), а результаты исследований в значительной степени зависят от психодиагностических инструментов [11].

Мы полагаем, что ЭИ, будучи более комплексным конструктом индивидуального сознания, включающим в себя в том числе и эмпатию, может помочь выявить дополнительные аспекты возможной взаимосвязи с паттернами корковой электрической активности в ходе выполнения испытуемыми экспериментальных задач,

ассоциируемых с повышенной активностью системы ЗН. При этом представляется плодотворным использовать задачи, которые способны вызвать наибольшую активность данной системы. Поэтому в нашем исследовании мы выбрали экспериментальную ситуацию с синхронным подражанием движениям другого человека, эффективность которой была подтверждена, например, в экспериментах М. Якобони [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В серии экспериментов с регистрацией ЭЭГ участвовали 37 здоровых испытуемых возрастом от 18 до 29 лет. ЭЭГ регистрировалась на 24-канальном энцефалографе «Нейрон-Спектр» в диапазоне частот от 1 до 30 Гц. Для записи и анализа ЭЭГ использовалась компьютерная программа «EEG Mapping 3». Ввод сигналов в компьютер осуществлялся с частотой квантования 200 Гц по каждому из каналов. Для регистрации ЭЭГ применяли 19 монополярных отведений (в качестве референтного использовались объединенные электроды на мочках ушей), расположенных в соответствии с международной схемой 10-20.

Для диагностики уровня развития ЭИ использовался психологический опросник «Уровень эмоционального интеллекта», разработанный Беляевым С.А. [13]. Данная методика включает в себя 50 вопросов, связанных с двумя шкалами: «личностного» и «коммуникативного» ЭИ. Кроме того, сумма этих двух шкал отражает общий уровень ЭИ. «Сырые балы» затем переводятся в стандартную 10-балльную шкалу (стэны). Указанные шкалы выделены в соответствии с двумя типами навыков, присущим людям, обладающим высоким ЭИ: личностные навыки (способности, определяющие способы управления собой) и социальные навыки (способности, определяющие способы управления отношениями людей) [3].

В рамках данного исследования анализировалась динамика изменения амплитуды ЭЭГ в диапазоне альфа- (8-13 Гц) и бета1-ритмов (13-20 Гц) в отведениях Cz, C3 и C4 при выполнении испытуемыми двух задач (экспериментальной и контрольной), каждая из которых состояла из двух этапов по 30 секунд, на протяжении которых испытуемый совершал круговые движения компьютерной мышью по часовой стрелке. Первый этап обеих задач включал в себя самостоятельные движения с произвольной скоростью. На втором этапе требовалось совершать движения, в контрольной серии синхронизированные с движением светового пятна на экране монитора, а в экспериментальной – с движениями руки экспериментатора, которые отображались перед испытуемым на мониторе с помощью видеокамеры. В ходе контрольной серии испытуемые работали со специальной компьютерной программой «Фи-комплекс», которая была настроена таким образом, чтобы скорость светового пятна вначале нарастала, затем падала. Аналогично, в экспериментальной серии экспериментатор вначале ускорял движения компьютерной мышью, затем замедлял.

Динамика ЭЭГ для каждого испытуемого описывалась с помощью расчета процента изменения средней амплитуды альфа- и бета1-ритмов в каждом из трех центральных отведений между первым и вторым этапами обеих опытных серий. Положительные оценки отражали рост амплитуд при переходе от первого этапа каждой серии ко второму, отрицательные – падение.

Для статистической обработки данных применялись методы описательной статистики, тест ранговой корреляции Спирмена и Т-Критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характер распределения процентного соотношения амплитуд ЭЭГ между первым и вторым этапом каждой серии в диапазоне альфа-ритма можно увидеть на рис. 1., а в диапазоне бета1-ритма – на рис. 2.

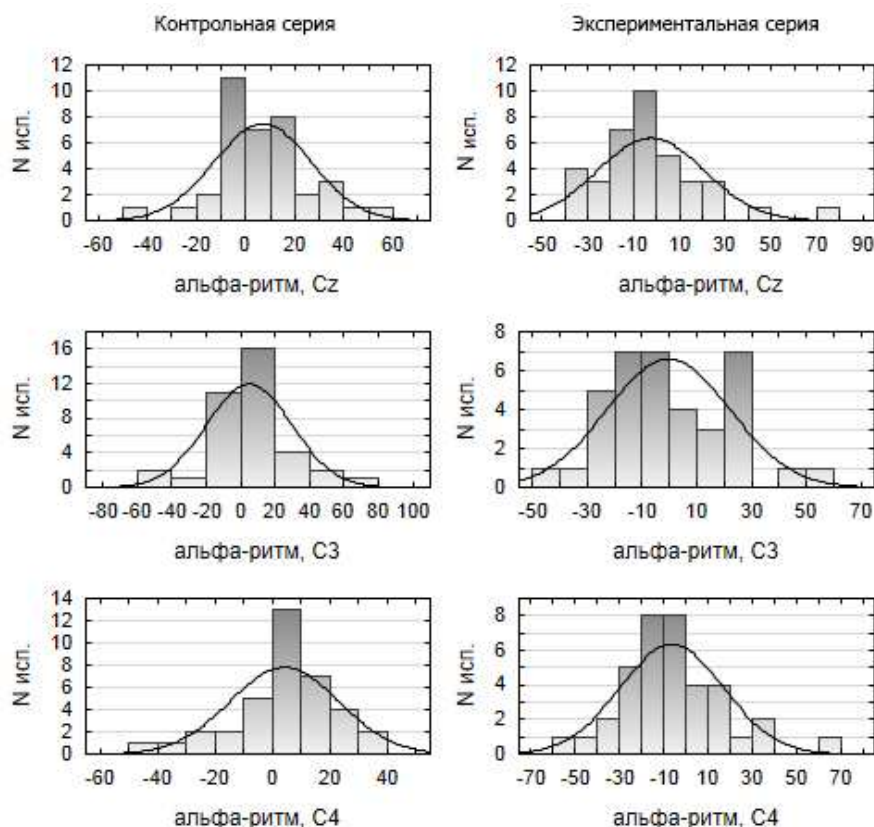


Рис. 1. Динамика амплитуды ЭЭГ в альфа-диапазоне при переходе от выполнения самостоятельных движений к синхронной имитации в экспериментальной и контрольной сериях. По оси абсцисс указаны проценты, отражающие величину падения/роста амплитуды ЭЭГ. По оси ординат – количество испытуемых с характерной динамикой ЭЭГ.

Судя по диаграммам, видно, что амплитуда ЭЭГ в альфа-диапазоне в обеих сериях при переходе от первого этапа задачи ко второму изменялась не однонаправлено. Если у одних испытуемых она увеличивалась, то у других уменьшалась. Тем не менее, можно заметить тенденцию, что для контрольной задачи при переходе от самостоятельных движений к подражанию движениям

светового пятна амплитуда альфа-ритма в центральных отведениях чаще росла, чем падала, в особенности, в отведении С4. В то же время в экспериментальной серии при переходе к синхронной имитации движений другого человека наблюдалась противоположная тенденция (в отведениях Cz и С4), что может косвенно свидетельствовать в пользу гипотезы о более существенной роли системы ЗН в ситуациях взаимодействия с другими людьми.

Что интересно, только для отведения С4 были найдены статистически значимые различия в амплитуде альфа-ритма при переходе от первого ко второму этапу экспериментальной серии (на втором этапе амплитуда ЭЭГ в диапазоне альфа-ритма была ниже, $p < 0,05$). Для анализа был использован ранговый критерий Вилкоксона, используемый для проверки различий между двумя выборками парных измерений. Для контрольной серии достоверных различий обнаружено не было.

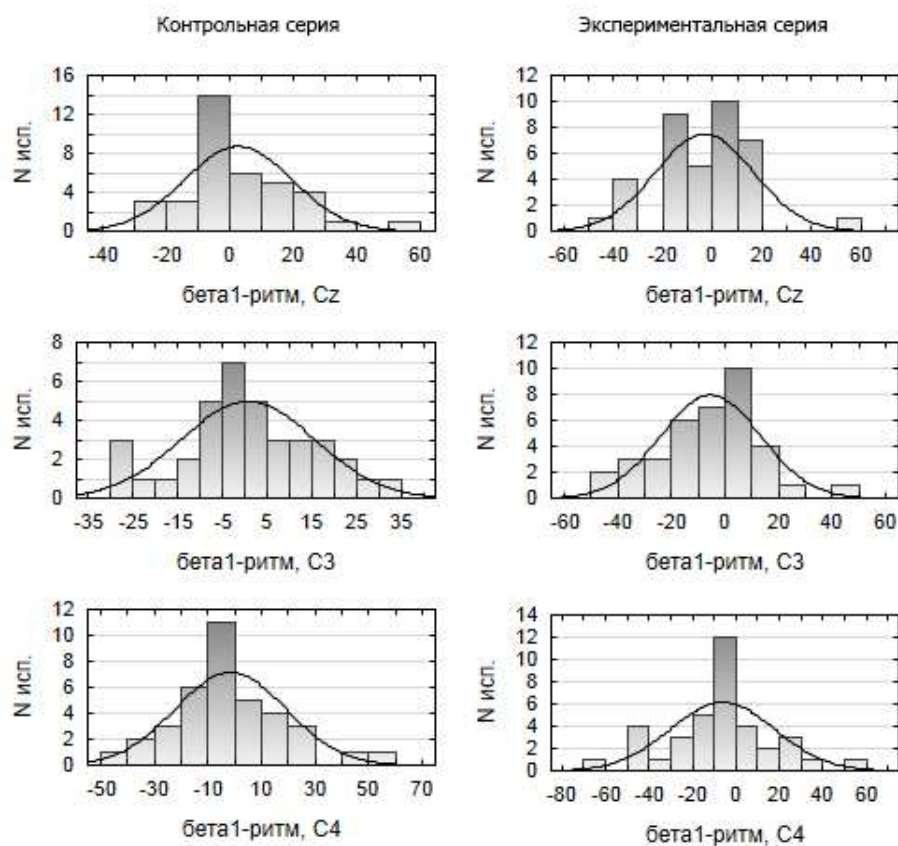


Рис. 2. Динамика амплитуды ЭЭГ в бета1-диапазоне при переходе от выполнения самостоятельных движений к синхронной имитации в экспериментальной и контрольной сериях. По оси абсцисс указаны проценты, отражающие величину падения/роста амплитуды ЭЭГ. По оси ординат – количество испытуемых с характерной динамикой ЭЭГ.

Анализ динамики ЭЭГ в диапазоне бета1 продемонстрировал результаты, аналогичные полученным для альфа-диапазона. Статистически значимые различия в амплитуде ЭЭГ между этапами были зарегистрированы только для отведения С4 в экспериментальной серии (на втором этапе амплитуда бета1-ритма падала, $p < 0,05$).

Далее, были рассчитаны величины ранговых корреляций Спирмена между динамикой амплитуды ЭЭГ (в процентах) в вышеупомянутых частотных диапазонах, с одной стороны, и оценками испытуемых по трем шкалам опросника «Уровень эмоционального интеллекта», с другой. Результаты статистической обработки представлены в табл. 1.

Таблица 1

Ранговые корреляции Спирмена между динамикой амплитуды ЭЭГ в центральных отведениях в альфа- и бета1-диапазоне при переходе от первого этапа экспериментальной и контрольной серий ко второму и оценками испытуемых по шкалам опросника «Уровень эмоционального интеллекта»

	Личностный ЭИ	Коммуникативный ЭИ	Общий ЭИ
альфа-Cz (эксперимент)	-0,41**	-0,33*	-0,49**
альфа-Cz (контроль)	0,18	0,13	0,27
альфа-C3 (эксперимент)	-0,34*	-0,31	-0,42**
альфа-C3 (контроль)	0,13	-0,08	0,08
альфа-C4 (эксперимент)	-0,33*	-0,20	-0,30
альфа-C4 (контроль)	0,23	0,13	0,34*
бета1-Cz (эксперимент)	-0,04	0,25	0,09
бета1-Cz (контроль)	0,09	0,16	0,21
бета1-C3 (эксперимент)	-0,06	0,18	0,03
бета1-C3 (контроль)	0,09	0,00	0,06
бета1-C4 (эксперимент)	-0,05	0,25	0,13
бета1-C4 (контроль)	0,15	0,07	0,18

Примечание. Корреляции, отмеченные символом "*", значимы на уровне $p < 0,05$, «**» – на уровне $p < 0,01$.

Диаграммы рассеивания для корреляционных зависимостей, рассчитанных между динамикой ЭЭГ в альфа-диапазоне в экспериментальной серии и шкалами психологического опросника, можно увидеть на рис. 3.

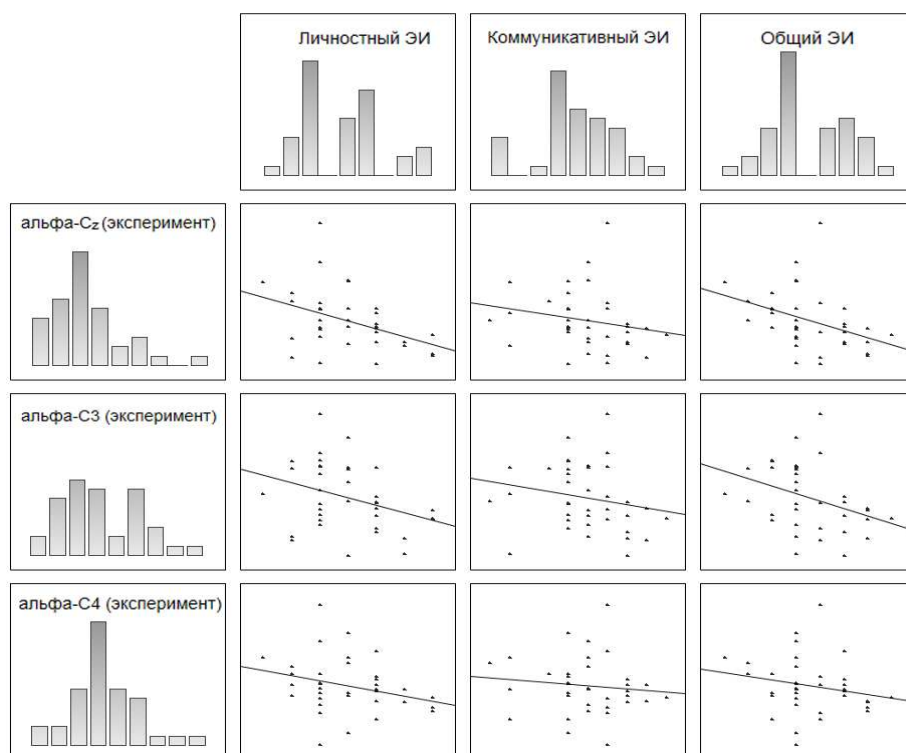


Рис. 3. Диаграммы рассеивания, отражающие взаимосвязь между оценками по шкалам опросника «Уровень эмоционального интеллекта» и динамикой амплитуды ЭЭГ в альфа-диапазоне в центральных отведениях Cz, C3 и C4 при переходе от самостоятельных движений к синхронной имитации движений другого человека.

Для контрольной серии была найдена лишь одна значимая корреляция, показывающая, что у испытуемых, для которых переходу к имитации движений, не связанных с взаимодействием с другими людьми, сопутствовало повышение амплитуды альфа-ритма в отведении С4, чаще диагностировались более низкие значения общего уровня эмоционального интеллекта. В то же время, падение амплитуды альфа-ритма в случае «живой» имитации статистически чаще свидетельствовал о более высоких оценках у испытуемых по всем шкалам опросника, но с некоторыми особенностями. Так, уровень «личностного ЭИ» значимо коррелировал с амплитудой альфа-ритма во всех трех центральных отведениях, уровень «коммуникативного ЭИ» – только в центральном отведении Cz, а общий уровень ЭИ – в отведениях Cz и C3. Для роландического бета-ритма статистически достоверных корреляций обнаружено не было.

Обращает на себя внимание ведущая роль участка коры, расположенного в правом полушарии под электродом С4, для которого в нашем исследовании было обнаружено наибольшее количество статистически значимых закономерностей. Можно предположить, что это связано с особым рода активностью, которая обеспечивается правополушарными отделами системы «зеркальных нейронов» и заключается в способности атрибуции (приписывания) переживаемого содержания себе либо другим людям в ходе социальной коммуникации [14]. Более того, подобная закономерность была обнаружена нами при анализе сенсомоторного ритма в ходе наблюдения испытуемыми за движениями другого человека [11].

Таким образом, несмотря на значительно меньшую чувствительность традиционных техник ЭЭГ к эффектам поведенческой активности, ассоциируемой с функциональной ролью системы «зеркальных нейронов» (например, наблюдение за другими, социальная координация), по сравнению с современными техниками нейровизуализации [12], нам удалось обнаружить ряд статистических закономерностей, указывающих на способность отдельных социальных аспектов человеческого поведения дополнительно модулировать активность сенсомоторной коры головного мозга. При этом эти эффекты тем сильнее, чем более развита у человека дифференциация и контроль широкого спектра собственных эмоциональных реакций, в частности, чем выше показатели личностного эмоционального интеллекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Было обнаружено статистически значимое падение амплитуды сенсомоторного альфа-ритма в правополушарном отведении С4 при переходе от движений компьютерной мышью по часовой стрелке с произвольной скоростью к выполнению синхронных движений, скорость которых контролируется другим человеком. Для контрольной серии с имитацией движений, имеющих небиологическую природу (световое пятно на экране монитора), статистических закономерностей найдено не было.
2. Корреляционный анализ взаимозависимости между компонентами ЭИ (диагностируемыми с помощью опросника С.А. Белева «Уровень эмоционального интеллекта») и реактивностью ЭЭГ в центральных отведениях при имитации движений другого человека продемонстрировал, с одной стороны, отсутствие искомой связи для роландического бета-ритма, с другой, были найдены достоверные корреляции для сенсомоторного альфа-ритма. Высокий уровень «личностного» ЭИ регистрировался статистически чаще у испытуемых с тенденцией к дополнительной ЭЭГ-десинхронизации при имитации движений другого человека в зонах Cz, С3 и С4. Для «коммуникативного» ЭИ данная закономерность наблюдалась только в отведении Cz, а для общего уровня ЭИ – в отведениях Cz и С3.
3. Имитация скорости движений светового пятна на экране монитора продемонстрировала противоположную взаимозависимость в отведении С4: чем больше данный вид активности десинхронизировал ЭЭГ испытуемого в альфа-диапазоне, тем статистически чаще у него регистрировался более низкий уровень общего эмоционального интеллекта.

Список литературы

1. Горскова Г.Г. Введение понятия эмоционального интеллекта в психологическую культуру / Г.Г. Горскова // Ананьевские чтения: Тез. науч.-практ. Конф. СПб., 1999. – С. 45-48.
2. Mayer, J.D. and P. Salovey, *What is emotional intelligence?*, in *Emotional Development and Emotional Intelligence: Educational Implications*, P. Salovey and D.J. Sluyter, Editors. 1997, Basic Books: New York. p. 3-31.
3. Гоулман, Д. Эмоциональный интеллект / Дэниел Гоулман; пер. с англ. А.П. Исаевой. - М.: АСТ: АСТ МОСКВА; Владимир: ВКТ, 2009. - 478, [2] с.
4. Gottfries C.G. Man's emotional capability an unexplored and unexploited possibility / C.G. Gottfries, B.E. Roos // *Med. Hypotheses*. – 1994. - № 43 (5). – P. 32-45.
5. Action recognition in the premotor cortex / V. Gallese, L. Fadiga, L. Fogassi [and oth.] // *Brain*. – 1996. – V. 119. – P. 593-609.
6. Preston S. D. Empathy: Its ultimate and proximate bases / S.D. Preston, F.B.M. de Waal // *Behavioral and Brain Sciences*. – 2002. – V. 25. – P. 1–72.
7. Decety J. The functional architecture of human empathy / J. Decety, P.L. Jackson // *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*. – 2004. – V. 3. – P. 71–100.
8. Gallese V. Mirror neurons and the simulation theory / V. Gallese, A.I. Goldman // *Trends in Cognitive Sciences*. – 1998. – V. 2 (12). – P. 493–501.
9. Gallese V. The "Shared Manifold" hypothesis: from mirror neurons to empathy / V. Gallese // *Journal of Consciousness Studies*. – 2001. – V. 8. P. 33–50.
10. Baird A.D. Mirror neuron system involvement in empathy: a critical look at the evidence / A.D. Baird, I.E. Scheffer, S.J. Wilson // *Social Neuroscience*. – 2011. – V. 6, № 4. – P. 327-335.
11. Взаимосвязь между личностными эмпатийными характеристиками и реактивностью сенсомоторного ритма при наблюдении за биологическим движением / С. А. Махин, Л. С. Орехова, А. А. Макаричева [и др.] // *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. – 2013. – Т. 26 (65), № 3. – С. 136–143.
12. Якобони М. Отражаясь в людях: Почему мы понимаем друг друга / Марко Якобони; пер. с англ. Л. Мотылев. М.: ООО «Юнайтед Пресс», 2011. – 366 с.
13. Беляев С.А. Разработка и стандартизация методики «Уровень эмоционального интеллекта» / С.А. Беляев, А.И. Янович, М.И. Мазуров // *Психологический журнал*. – 2009. – № 2 (22). – С. 9-17.
14. Saxe R. Reading minds versus following rules: Dissociating theory of mind and executive control in the brain / R. Saxe, L.E. Schulz, Y.V. Jiang // *Social Neuroscience*. – 2006. – Vol.1. – P. 284–298.

Махин С.А. Взаємозв'язок між індивідуальним рівнем емоційного інтелекту і реактивністю сенсомоторного ритму при синхронній імітації руху іншої людини / С.А. Махин, Г.О. Коваленко, М.В. Луцюк [та ін.] // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 121-131.

У статті представлені результати дослідження взаємозв'язку між рівнем розвитку емоційного інтелекту та реактивністю сенсомоторного ритму при синхронній імітації рухів іншої людини в контексті концептуальних уявлень про функціональну роль системи «дзеркальних нейронів». При переході від самостійних рухів до синхронної імітації рухів іншої людини виявлено статистично значуще падіння амплітуди альфа-ритму у відведенні С4. Кореляційний аналіз показав, що зростання амплітуди альфа-ритму в центральних відведеннях статистично частіше супроводжується більш низькими оцінками за шкалами опитувальника С.А. Беляєва «Рівень емоційного інтелекту».

Ключові слова: емоційний інтелект, електроенцефалограма, сенсомоторний ритм, мю-ритм, роландіческой бета-ритм, система «дзеркальних нейронів».

INTERRELATION BETWEEN INDIVIDUAL LEVEL OF EMOTIONAL INTELLIGENCE AND EEG SENSORIMOTOR RHYTHM REACTIVITY AT THE TIME OF SYNCHRONIZED IMITATION OF ANOTHER PERSON'S MOVEMENT

Makhin S.A., Makaricheva A.A., Lutsuk N.V., Cherniy S.V., Orekhova L.S.

*Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine
E-mail: smakhin@inbox.ru*

In the context of the recently popularized concept of mirror neurons [Gallese et al., 1996], emotional intelligence (EI) must be strongly connected with the level of individual mirror neuron system development level. This system is assumed to be closely related to the effects of emotional contagion and resonance which are subjectively experienced as social syntony with other individuals. We have studied 37 students aged 18 to 29. First, they underwent psychological testing with the help of S.A. Belyaev's questionnaire "Level of emotional intelligence" including three scales: personal EI, communication EI, and general EI. Then, they participated in two experimental series with EEG recording (sensorimotor alpha- and rolandic beta-rhythms under central leads C3, C4 and Cz); each one consisted of two stages. The first stage was about making circular right hand moves with a computer mouse at an arbitrary speed. The second one in the first series included imitating the varying speed of circularly moving light spot on the computer monitor. The second experimental series consisted of live imitation of other individual's mouse movement. We have discovered statistically significant decrease of the sensorimotor alpha-rhythm amplitude under right hemisphere EEG lead C4 when starting live imitation of other person's movement. The imitation of the light spot's movement didn't show statistical dependencies. Correlation analysis of the connection between EI components and EEG reactivity under central leads didn't reveal statistically significant results for Rolandic beta, while sensorimotor alpha showed strong correlation with all EI scales. Higher score of personal EI was accompanied by more pronounced desynchronization of alpha amplitude at Cz, C3, and C4. The same dependency showed up for communication EI but only at Cz. General EI correlated the same way with alpha amplitude at Cz and C3. The light spot imitation demonstrated the opposite dependency at C4. Lower level of general EI was in line with the more pronounced desynchronization of alpha in right hemisphere. The particular role of C4 area is likely to be related to the specific function of mirror neuron system nodes in right hemisphere, namely the individual's ability to attribute experienced content to either himself or some other person currently being in the field of social perception.

Key words: emotional intelligence, EEG, sensorimotor rhythm, mu-rhythm, Rolandic beta-rhythm, mirror neuron system.

References

1. Gorskova G.G. Vvedenie poniatiya emotsionalnogo intellekta v psikhologicheskuyu kulturu / G.G. Gorskova // Ananyevskie chteniya: Tez. nauch.-prakt. Konf. SPb., 1999. – P. 45-48.
2. Mayer, J.D. and P. Salovey, What is emotional intelligence?, in *Emotional Development and Emotional Intelligence: Educational Implications*, P. Salovey and D.J. Sluyter, Editors. 1997, Basic Books: New York. p. 3-31.
3. Goulamn, D. Emotsionalniy intellekt / Daniel Goleman; per. s angl. A.P. Isaevoy. - M.: AST: AST MOSKVA; Vladimir: VKT, 2009. - 478, [2] s.
4. Gottfries C.G., Roos B.E., Man's emotional capability an unexplored and unexploited possibility, *Med. Hypotheses*, **43** (5), 32 (1994).
5. Gallese V., Fadiga L., Fogassi L., Rizzolatti G., Action recognition in the premotor cortex, *Brain*, **119**, 593 (1996).
6. Preston S. D., de Waal F.B.M., Empathy: Its ultimate and proximate bases, *Behavioral and Brain Sciences*, **25**, 1 (2002)
7. Decety J., Jackson P.L., The functional architecture of human empathy, *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, **3**, 71 (2004).
8. Gallese V., Goldman A.I., Mirror neurons and the simulation theory, *Trends in Cognitive Sciences*, **2** (12), 493 (1998).
9. Gallese V., "The "Shared Manifold" hypothesis: from mirror neurons to empathy", *Journal of Consciousness Studies*, **8**, 33 (2001)
10. Baird A.D. Mirror neuron system involvement in empathy: a critical look at the evidence, *Social Neuroscience*, **6**, 327 (2011).
11. Vzaimosvyaz mezhdru lichnostnymi emptaniynymi kharakteristikami i reaktivnostyu sensomotornogo ritma pri nabliudenii za biologicheskim dvizheniem / S.A. Makhin, L.S. Orekhova, A.A. Makaricheva [i dr.] // Ucheniy zapiski Tavricheskogo natsionalnogo universiteta im. V.I. Vernaskogo. Seriya "Biologia. Khimiya. – 2013. – T. 26 (65), № 3. – P. 136–143.
12. Yakoboni M. Otrazhayas v liudiakh: Pochemu my ponimaem drug druga / Marko Yakoboni; per. s angl. L. Motylev. M.: OOO «Yunayted Press», 2011. – 366 p.
13. Belyaev S.A. Razrabotka i standartizatsiya metodiki "Uroven emotsionalnogo intellekta" / S.A. Belyaev, A.I. Yanovich, M.I. Mazurov // Psikhologicheskii zhurnal. – 2009. – № 2 (22). – P. 9-17.
14. Saxe R., Schulz L.E., Jiang Y.V., Reading minds versus following rules: Dissociating theory of mind and executive control in the brain, *Social Neuroscience*, **1**, 284 (2006).

Поступила в редакцию 27.11.2013 г.

УДК 577.112.4:598/599

**УРОВЕНЬ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ В СОСТОЯНИИ
ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА И ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

Никольская В.А., Меметова З.Н.

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: victoria_nikol@crimea.edu*

Выявлены изменения содержания молекул средней массы в сыворотке крови и ротовой жидкости у беременных как в состоянии гиперинсулинизма, так и при гестационном сахарном диабете.

Ключевые слова: гиперинсулинизм, гестационный сахарный диабет, сыворотка крови, ротовая жидкость, молекулы средней массы.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли молекул средней массы в организме [1-3]. При этом их повышенное содержание связывают как с усиленным образованием, так и со снижением выведения из организма [1-3]. Молекулы средней массы (МСМ) удобный клинический показатель, характеризующий динамику развития патологических процессов при переходе гиперинсулинизма к гестационному сахарному диабету [4]. В этой связи большое научное и практическое значение имеет выделение и количественное определение молекул средней массы в биологических жидкостях. Изучение изменений уровня молекул средней массы при гестационном сахарном диабете беременных позволит оценить тяжесть интоксикации и своевременно назначить корректирующую терапию. Представляло несомненный интерес определить степень влияния гиперинсулинизма и гестационного сахарного диабета на уровень молекул средней массы в организме беременных.

В связи с этим, целью работы явилось изучение содержания молекул средней массы в сыворотке крови и ротовой жидкости беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследований служила сыворотка крови и ротовая жидкость беременных, направленных на обследование в центр материнства и детства и подразделялись на три группы: А) в состоянии повышенного содержания инсулина (n=8); Б) беременных с гестационным сахарным диабетом (n=8); В) беременных с нормально протекающей беременностью (n=9). Беременные находились на 26 – 31

неделе беременности, их средний возраст составил 25–27 лет, беременность не сопровождалась резус-конфликтом.

Содержание молекул средней массы в сыворотке крови определяли по методу Н.И. Габриэлян и др. [5].

Оценка достоверности различий между данными, полученными в результате исследования, проводилась с использованием t-критерия Стьюдента [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что при гиперинсулинизме уровень молекул средней массы в сыворотке крови повышен по сравнению с группой беременных с нормальным течением беременности на уровне тенденции при длинах волн регистрации 254 и 280 нм (на $3,6 \pm 0,9\%$ и $2,0 \pm 0,8\%$, соответственно) и достоверно – (на $12,1 \pm 2,2\%$) при 272 нм. Приведенные данные могут свидетельствовать о том, что при незначительном и статистически недостоверном увеличении содержании МСМ в целом, наблюдаются изменения качественного состава их фракции (рис.1).

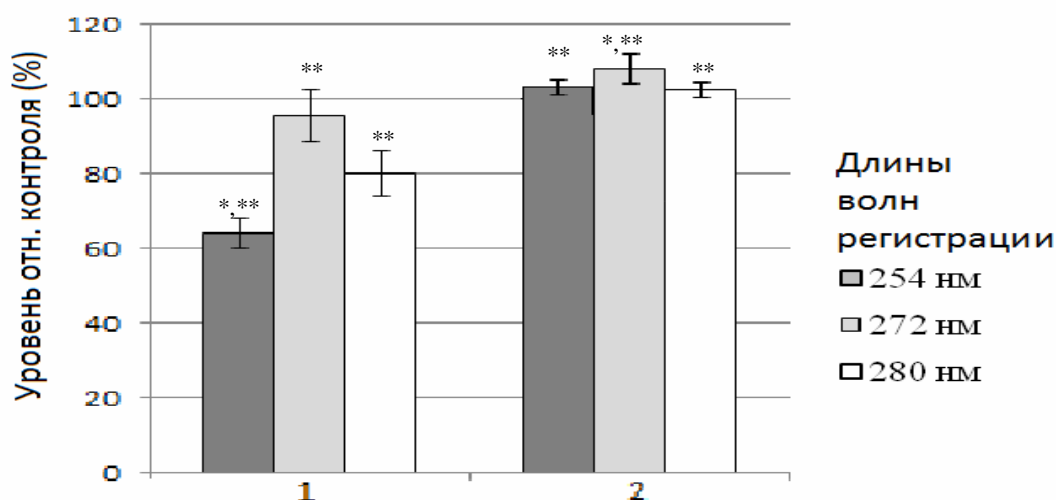


Рис. 1. Содержание молекул средней массы в сыворотке крови у беременных в состоянии гиперинсулинизма и при гестационном сахарном диабете, ($\bar{x} \pm S\bar{x}$).

Примечания: 1 – группа беременных с гестационным сахарным диабетом; 2 – группа беременных с гиперинсулинизмом; * – достоверность различий показателя в сравнении с показателем группы беременных с нормально протекающей беременностью ($p < 0,05$); ** – достоверность различий показателя групп с гестационным сахарным диабетом и гиперинсулинизмом ($p < 0,05$).

Отмечено, что у беременных с гестационным сахарным диабетом наблюдается снижение содержания молекул средней массы в сыворотке крови, как на уровне тенденции (при длине регистрации 272 нм), так и достоверное (при длинах волн

регистрации 254 и 280 нм) по сравнению показателем группы беременных с нормальным течением беременности.

Изменения концентрации глюкозы в крови разнонаправлены: если при гестационном сахарном диабете наблюдается достоверное повышение её уровня, то при гиперинсулинизме снижение на уровне тенденции. При гестационном сахарном диабете наблюдается достоверное снижение уровня МСМ при всех длинах волн регистрации в сыворотке крови, что с учётом повышения концентрации глюкозы, свидетельствует о возможном образовании межмолекулярных комплексов [7].

Многими авторами высказано предположение о том, что способность протеинов взаимодействовать в организме с радикальными соединениями расценивается как проявление их антиоксидантной активности [8-11]. В этой связи снижение уровня молекул средней массы возможно следует расценивать как проявление эффективной вторичной антиоксидантной защиты.

По сравнению с показателем уровня МСМ у беременных с нормальным течением беременности как при гестационном сахарном диабете, так и при гиперинсулинизме наблюдается достоверное повышение уровня МСМ в ротовой жидкости при всех длинах волн регистрации (рис.2).

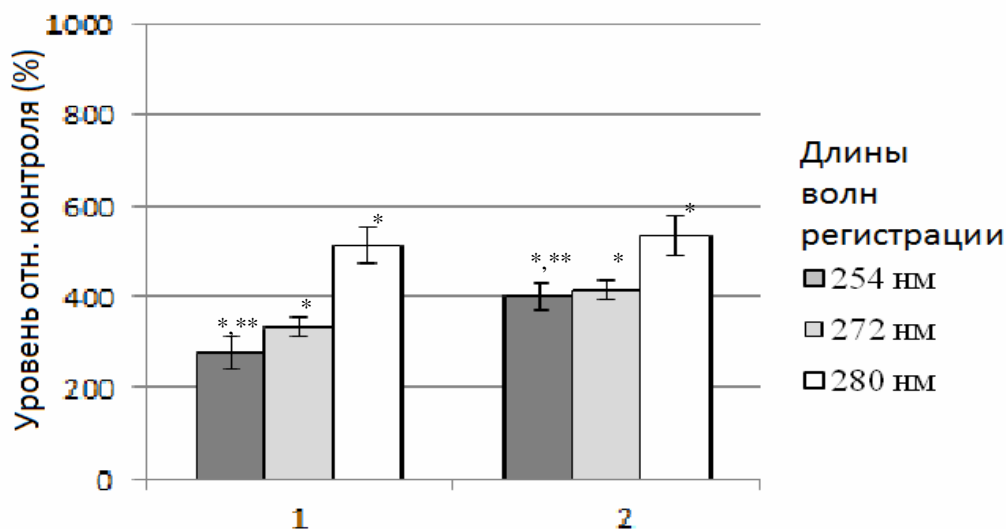


Рис. 2. Содержание молекул средней массы в ротовой жидкости у беременных в состоянии гиперинсулинизма и при гестационном сахарном диабете, ($\bar{x} \pm S\bar{x}$).
Примечание: обозначения те же, что и на рис.1.

При этом содержание МСМ при гиперинсулинизме имеет тенденцию к повышению над показателями при гестационном сахарном диабете. Явный рост МСМ в ротовой жидкости по сравнению с сывороткой крови при гестационном сахарном диабете может быть обусловлен синтезом специфических для ротовой полости пептидов, таких как паротин [12].

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о значительных изменениях уровня молекул средней массы в сыворотке крови и ротовой жидкости у беременных как в состоянии гиперинсулинизма, так и при гестационном сахарном диабете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В сыворотке крови беременных при гестационном сахарном диабете наблюдается снижение уровня молекул средней массы как достоверное, так и на уровне тенденции на всех длинах волн регистрации по сравнению с данным показателем беременных с нормально протекающей беременностью.
2. При гиперинсулинизме показано достоверное увеличение содержания молекул средней массы в сыворотке крови по сравнению с показателем беременных с нормально протекающей беременностью.
3. В ротовой жидкости отмечено достоверное повышение уровня молекул средней массы, регистрируемых при $\lambda=254, 272, 280$ нм, как при гестационном сахарном диабете, так и при гиперинсулинизме по сравнению с данным показателем беременных с нормально протекающей беременностью.

Список литературы

1. Ветров В.В. Роль молекул средней массы в патогенезе позднего токсикоза беременных / В.В. Ветров, В.В. Леванович // Акушерство и гинекология. – 1990. – Т.7, №6. – С. 187 – 195.
2. Громышевская Л.Л. Средние молекулы как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме / Л.Л. Громышевская // Лаб. диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11 – 16.
3. Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул для диагностики нефрологических заболеваний у детей / В.И. Липатова // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138 –140.
4. Караченцев Ю. И. Гестагенный сахарный диабет (обзор) / Ю. И. Караченцев, Т. П.Левченко, В. В. Полторак, О. М Белецкая // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 8, №10. – С. 201 – 208.
5. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях. Метод. рекоменд. / Н.И. Габриэлян, Э.Р. Левицкий, А.А. Дмитриев [и др.] – М.: Медицина, 1985. – 18 с.
6. Лакин Т.Ф. Биометрия / Т.Ф. Лакин — М.: Высшая школа, 1980. - 293 с.
7. Гаврилов В.Б. Определение тирозин- и триптофансодержащих пептидов в плазме крови по поглощению в УФ-области спектра / В.Б. Гаврилов, Н.Ф. Лобко, С.В. Конев // Клин. лаб. диагн. – 2004. – Вып.3. – С. 12 – 16.
8. Абакумова Ю.В. Свободнорадикальное окисление при атеросклерозе как патогенный фактор / Ю.В. Абакумова, Н.А. Ардамацкий //Медико-биологический вестник им. Я.Д. Витебского. – 1996. – Т. 21. – Вып. 2. – С. 15 – 21.
9. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита / В.И. Кулинский // Соросовский Образовательный Журнал. – 1999. – № 1. – С. 2 – 7.
10. Ogilvy–Suart A. Hypoglycemia, management of hyperinsulinism / A. Ogilvy–Suart, P. Midgley // Practical Neonatal Endocrinology. – 2006. - V. 121. – P. 7 – 27.
11. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие / В.В. Соколовский // Вопр. мед. химии. – 1988. – № 34 (6). – С. 2 – 11.
12. Тарасенко Л.М. Биохимия органов полости рта // Л.М. Тарасенко, К.С. Непорада. – Учебное пособие для студентов факультета подготовки иностранных студентов. – Полтава: Полтава, 2008. – 70 с.

Нікольська В.О. Рівень молекул середньої маси в сироватці крові та ротовій рідині у вагітних в стані гіперінсулінізму й при гестаційному цукровому діабеті / В.О. Нікольська, З.Н. Меметова // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 132-137.

Виявлені зміни вмісту молекул середньої маси в сироватці крові та ротовій рідині у вагітних як в стані гіперінсулінізму, так і при гестаційному цукровому діабеті.

Ключові слова: гіперінсулінізм, гестаційний діабет, сироватка крові, ротова рідина, молекули середньої маси.

LEVEL OF MIDDLE MASS MOLECULES IN SERUM AND MOUTH LIQUID IN PREGNANT WOMEN IN A STATE OF HYPERINSULINISM AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Nikolskaya V. A., Memetova Z.N.

Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine

E-mail: victoria_nikol@crimea.edu

The changes of mean middle mass molecules content in serum and mouth liquid in pregnant state hyperinsulinism and gestational diabetes. The results indicate that when the level of hyperinsulinism middle mass molecules in the serum increased in comparison with a group of pregnant women with normal pregnancy by trend level at wavelengths 254 and registration 280 nm, significantly - at 272 nm. These data may indicate that with a slight and statistically nonsignificant increase in the content of middle mass molecules as a whole, there are changes in the qualitative composition of their fractions.

It is noted that in pregnant women with gestational diabetes observed decrease of average molecular weight in the serum at both the trend (when the length of the desk 272 nm) and a significant (at wavelengths of 254 and registration 280 nm) in comparison with pregnant group index normal pregnancy. Compared with the level of middle mass molecules in pregnant women with normal pregnancy as gestational diabetes, and in hyperinsulinism observed a significant increase in the level of middle mass molecules in oral fluid at all wavelengths registration. The content of middle mass molecules with hyperinsulinism tends to increase rates of gestational diabetes mellitus

Key words: hyperinsulinism, gestational diabetes, blood serum, mouth liquid, middle mass molecules.

References

1. Vetrov V.V.,Levanovich V.V. The Role of medium-weight molecules in the pathogenesis of late toxicosis pregnant, *Obstetrics and gynecology*, **7**, **6**, 187 (1990).
2. Gromishevskaya L.L. Middle molecules as one of the indicators of «metabolic intoxication» in the body/ *Lab. Diagnostics*, **1**, 11 (1997).
3. Lipatova V.I. Experience with the use of indicators of middle molecules to diagnose renal diseases in children, *Lab. Work*, **3**, 138 (1984).
4. Karachentsev Y. I., Levchenko S., Poltorak C.C., Beletskaya O. M Gestagenous diabetes mellitus (review), *terapeutic archive*, **8**, 10. 201 (2001).
5. Gabrielyan N.I., Levitsky E.R., Dmitriev A.A. Screening method for determination of middle molecules in biological fluids. *Method. Rec.* (M: Medicine, 1985), p. 18.
6. Lakin T.F. *Biometrics*, (M: High School, 1980), 293 p.

7. Gavrilov V.B., Lobko N.F., Konev S.V. Definition of tyrosine and tryptophane-containing peptides in the blood plasma by absorption in ultraviolet region of the spectrum, *Klin. lab. Diag*, 3, 12, (2004).
8. Abakumova Y.U., Ardamatsky N.A. Free radical oxidation in atherosclerosis as the pathogenic factor, *Medical-biological Bulletin*, 21, 2, 15 (1996).
9. Kulinskiy V.I. Active oxygen forms and oxydative modification of macromolecules: benefit, harm and protection, *Soros Educational Journal*, 1, 2 (1999).
10. Ogilvy-Suart A., Midgley P. Hypoglycemia, management of hyperinsulinism, *Practical Neonatal Endocrinology*, 121, 7 (2006).
11. Sokolovsky V.V. Thiol antioxidants in the molecular mechanisms of nonspecific reaction of the organism to extreme impact *Matters. med. Chemistry*, 34, 6, 2 (1988).
12. Tarasenko L., Neporada K.S. Biochemistry of an oral cavity, A textbook for students of faculty for training foreign students (Poltava: Poltava, 2008). - 70 p.

Поступила в редакцию 17.11.2013 г.

УДК 612.1/6:796.015

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СПОРТСМЕНОК ВETERANОВ В РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Погодина С.В., Юферев В.С., Лисконоз Л.В., Крюков С.А.

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: yuvser@live.ru*

В статье обсуждаются особенности variability сердечного ритма спортсменок-ветеранов в различных фазах менструального цикла. По результатам спектрального анализа показано, что в суммарной мощности колебаний сердечного ритма наблюдается преобладание низкочастотного (LF) компонента в менструальной, овуляторной и постовуляторной фазах менструального цикла. Выявлена значительная степень взаимосвязи между LF-компонентом и концентрацией эстрадиола в сыворотке крови спортсменок в менструальной, овуляторной и постовуляторной фазах. По результатам геометрического анализа фрагментов ЭКГ показано, что значительное увеличение амплитуды моды (АМо) наблюдается в менструальной и постовуляторной фазах. Индекс напряжения регуляторных систем значительно увеличивается во время менструации и в постовуляторной фазе. В этой связи в тренировочных мезоциклах спортсменок-ветеранов рекомендуется ограничить применение больших и значительных физических нагрузок в менструальной, овуляторной и постовуляторной фазах.

Ключевые слова: сердечный ритм, спектральный анализ, спортсменки-ветераны, менструальный цикл, физические нагрузки.

ВВЕДЕНИЕ

Менструальный цикл (МЦ) является неотъемлемой частью жизни половины населения планеты. В этот период происходят циклически повторяющиеся изменения во всех органах и системах организма женщины. Несмотря на то, что эффект от влияния циклических изменений гормональной секреции на репродуктивную систему хорошо изучен, влияние его на другие системы органов, в частности на сердечно-сосудистую систему до конца не исследовано [1–3]. Так, актуальными данные исследования являются в женском спорте ветеранов. С одной стороны, женщины-спортсменки 40–45 лет, находятся под воздействием возрастных эндокринных изменений, которые могут обуславливать расстройства в деятельности сердечно-сосудистой системы [4]. С другой стороны сердечно-сосудистая система спортсменок-ветеранов находится под постоянным воздействием физических нагрузок, что также усиливает величину адаптационного напряжения на сосуды и сердце [5]. Одним из информативных критериев эффективности адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам является сердечный ритм, который отражает изменения в управляющих механизмах вегетативной нервной системы, и характеризует активность ее регулирующих каналов в определенных функциональных состояниях [6–8]. В этой связи целью работы явилось изучение

показателей, характеризующих особенности variability сердечного ритма в различных фазах менструального цикла у спортсменок-ветеранов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 18 спортсменок-ветеранов 40-45 лет с регулярным 28-32- дневным менструальным циклом, не принимающие противозачаточные препараты. Variability сердечного ритма изучали путем записи ЭКГ, а в частности ее 5-минутных фрагментов. Запись и обработка ЭКГ производилась с помощью портативного четырехканального реографа РЕОКОМ-стандарт. Для обработки фрагментов ЭКГ применяли геометрический и спектральный анализ [9,10], а также метод вариационной пульсометрии [11]. В качестве исследуемых показателей геометрического анализа использовали – моду (Mo), амплитуду моды (AMo). Исследуемыми показателями спектрального анализа явились вклады высокочастотного (HF), низкочастотного (LF) и очень низкочастотного (VLF) компонентов в суммарную мощность спектра сердечного ритма, выраженные в %. При обработке ЭКГ методом вариационной пульсометрии в качестве основного исследуемого показателя использовали индекс напряжения регуляторных систем (ИН). Исследования проводили в различных фазах МЦ, а именно: за менструальную фазу принимались дни с 1-го по 3-й после первого дня менструации, за постменструальную фазу с 8-го по 9-й, за овуляторную фазу с 13-го по 16-й, за постовуляторную фазу с 20-го по 22-й, за предменструальную фазу с 26-го по 27-й день. Концентрацию эстрадиола в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора ESTRADIOL ELISA KIT [12]. Наборы реагентов Гонадотропин ИФА-ЛГ и ДС-ИФА-гонадотропины-ФСГ использовали для количественного определения лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликуллостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови. Овуляцию определяли по тесту «Овуплан». Показатели variability сердечного ритма и заборы венозной крови в объеме 5 мл осуществлялись в состоянии покоя и после ступенчато-возрастающей физической работы мощностью (W) 50, 100 и 150 Вт на велоэргометре в различных фазах МЦ. [13,14]. Во время эксперимента все испытуемые освобождались от тренировок. Полученные результаты обработаны статистически. Проведенные обследования рекомендованы в рамках программы поддержки развития ветеранского спортивного движения в АР Крым и одобрены Республиканским комитетом по физической культуре и спорту АР Крым в 2008 г. Все испытуемые дали добровольное согласие на включение их в данное исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что у женщин репродуктивного возраста активность симпатического и парасимпатического каналов регуляции изменяется в течение менструального цикла таким образом, что в первой половине цикла преобладает парасимпатическая активность, тогда как во второй - симпатическая, что обусловлено влиянием определенной концентрации эстрогенов и гестагенов в организме на нервную систему [12]. Для женщин 40-45 лет, несмотря на еще сохранившийся менструальный цикл характерным является снижение уровня секреции эстрогенов. В связи с этим в

течение менструального цикла происходит изменение активности симпатического и парасимпатического каналов регуляции, что в свою очередь влияет на механизмы регуляции сердечного ритма [15]. Изучение этих механизмов приобретает еще большую актуальность в условиях применения физических воздействий, и в частности в спорте ветеранов, когда величина адаптационного напряжения на сердечно-сосудистую систему спортсменок-ветеранов значительно возрастает.

Исследования гормонального фона спортсменок-ветеранов в течение МЦ показали, что для данной возрастной категории спортсменок характерным явилось отсутствие овуляторного эстрадиолового пика в овуляторной фазе (рис. 1). В свою очередь наступление овуляции у спортсменок-ветеранов наблюдали в 28% случаев, то есть у 5 спортсменок из 18 обследованных. В связи с этим в настоящей статье представлены результаты, полученные на 13 спортсменках с ановуляторным менструальным циклом. Снижение продукции эстрогенов сопровождалось увеличением содержания гонадотропинов, что обусловлено снижением чувствительности к последним и характерно для женщин 40-45 лет [16]. Так концентрация ФСГ уже на 2-3 день от начала первого дня менструации была равной в среднем $25,4 \pm 1,42$ мМЕ/мл, а концентрация ЛГ после овуляторной фазы увеличилась более чем в 7 раз (в среднем была равной $65,5 \pm 3,89$ мМЕ/мл) в сравнении с первой половиной МЦ.

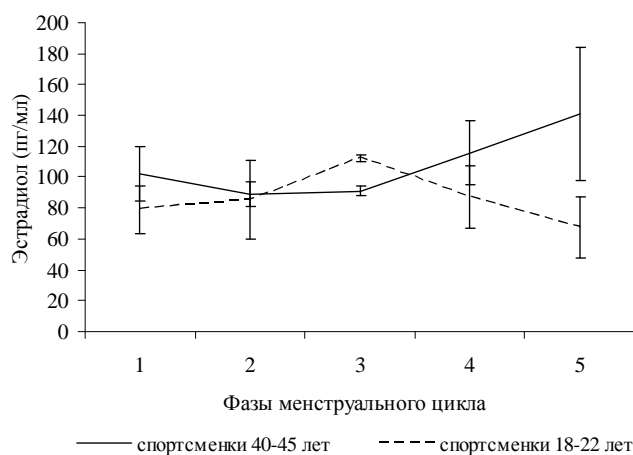


Рис. 1. Средние значения концентрации эстрадиола в сыворотке крови у спортсменок-ветеранов в различных фазах менструального цикла.

Примечание: 1 – менструальная фаза, 2 – постменструальная, 3 – овуляторная, 4 – постовуляторная, 5 – предменструальная.

Исследования вклада HF, LF и VLF компонентов в суммарную мощность колебаний сердечного ритма у спортсменок-ветеранов показали, что в покое доля вклада частот различного спектра в течение МЦ не имела достоверных различий (рис. 2). Тогда как после физической работы субмаксимальной мощности в менструальной фазе наблюдается преобладание LF-компонента (его вклад в пределах $51,3 \pm 7,61$ %, $p < 0,05$), что в свою очередь свидетельствует о преобладании активности

симпатического канала регуляции. Учитывая, что половые гормоны ослабляют симпатические влияния, то при гипоэстрогении, характерной для менструальной фазы, может преобладать симпатическая активность [17, 4]. В фазе овуляции, происходит перераспределение доли спектров частот в сторону преобладания VLF спектра (его вклад в пределах $47,0 \pm 6,57\%$, $p < 0,05$). Очевидно, что преобладание периодических составляющих в диапазоне сверхнизкочастотных колебаний в спектре сердечного ритма, может быть обусловлено гормональными влияниями на сердечную мышцу [8] и связано с изменением секреторной активности женских гонад в данный период МЦ в сторону снижения продукции эстрогенов и прогестерона [12]. В постовуляторной фазе наблюдается значительное преобладание LF-компонента в суммарную мощность колебаний сердечного ритма спортсменок-ветеранов (его вклад в пределах $47,4 \pm 3,10\%$, $p < 0,005$). В этой связи также можно говорить о преобладании активности симпатического канала регуляции по причине низкого уровня эстрогенов и гестагенов.

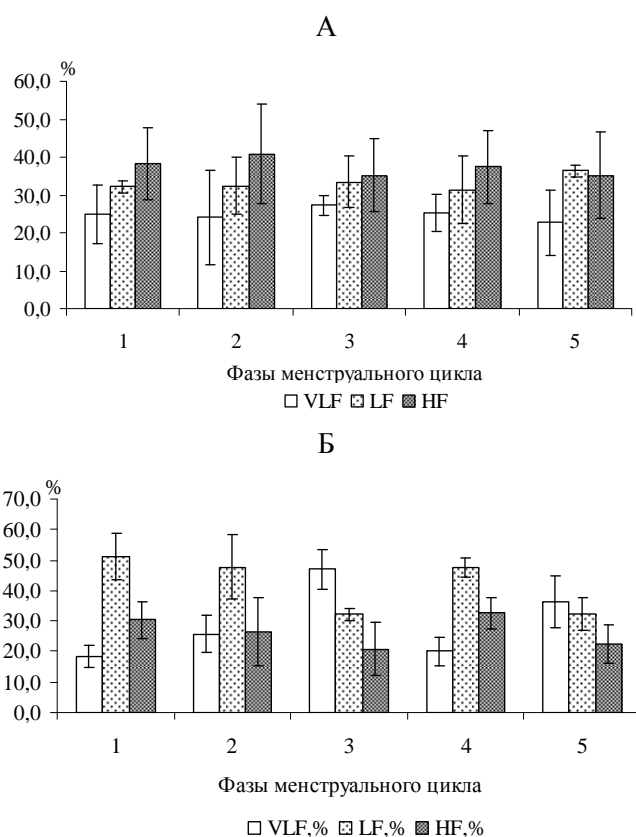


Рис. 2. Изменения вклада (%) высокочастотного (HF), низкочастотного (LF) и очень низкочастотного (VLF) компонентов в суммарную мощность колебаний сердечного ритма спортсменок 40-45 лет в различных фазах МЦ в покое (А) и после физической нагрузки субмаксимальной мощности (Б).

Примечание: 1 – менструальная фаза, 2 – постменструальная, 3 – овуляторная, 4 – постовуляторная, 5 – предменструальная.

В свою очередь, в предменструальной фазе достоверных отличий в изменениях вклада частот различного спектра не выявлено.

Показатели variability сердечного ритма в течение МЦ в состоянии покоя достоверно не изменялись. После выполнения физической работы спортсменками ветеранами наблюдались достоверные изменения показателя Мо. Так, в менструальной фазе этот показатель был наименьшим в сравнении с овуляторной ($955,0 \pm 95,75$ мс) и с предменструальной ($845,0 \pm 38,52$) фазами, то есть был равен $685,0 \pm 54,20$ мс, ($p < 0,05$). В свою очередь показатель Мо после овуляции снизился до $725,0 \pm 35,92$ мс, ($p < 0,05$) и увеличился перед менструацией до $845,0 \pm 38,52$ мс, ($p < 0,05$). То есть самые высокие показатели Мо наблюдались в овуляторной и пременструальной фазах. Также нами были выявлены статистически значимые различия показателя АМо в различных фазах МЦ (рис. 3). В менструальной фазе показатель АМо составил $142,0 \pm 24,96$ %. В овуляторной фазе данный показатель снизился до значений равных $75,2 \pm 16,35$ %, $p < 0,05$. В постовуляторной фазе наблюдалось увеличение АМо до $171,6 \pm 34,21$ %, ($p < 0,05$) и его снижение предменструальной фазе до $65,2 \pm 17,57$ %, ($p < 0,02$).

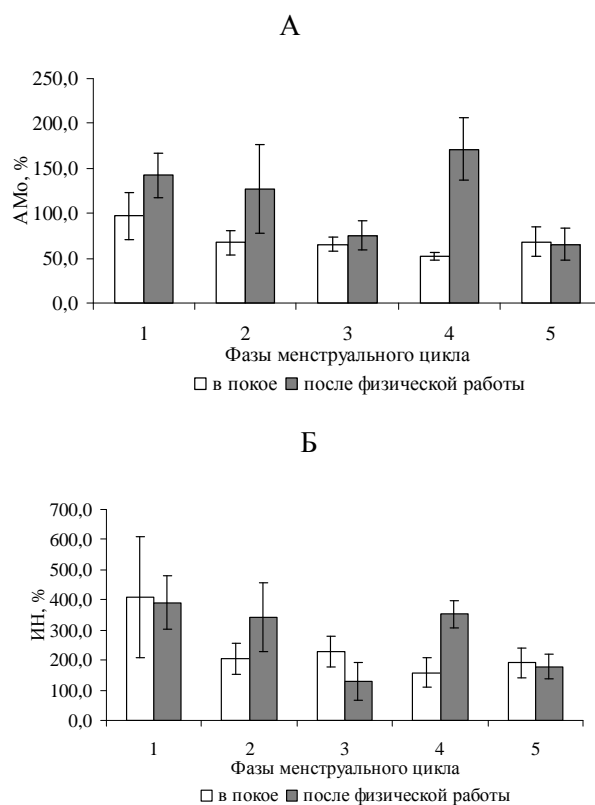


Рис. 3. Динамика АМо (А) и ИН (Б) в различных фазах МЦ спортсменок 40-45 лет в покое и после использования физической нагрузки субмаксимальной мощности. *Примечание:* 1 – менструальная фаза, 2 – постменструальная, 3 – овуляторная, 4 – постовуляторная, 5 – предменструальная.

Что же касается динамики ИН, то в данном случае наблюдалась тенденция, характерная для динамики показателя АМо. То есть, в постовуляторной фазе этот показатель был значительно выше ($352,0 \pm 44,34$ усл. ед.) в сравнении с овуляторной ($129,7 \pm 62,96$ усл.ед., $p < 0,02$) и предменструальной фазами ($178,8 \pm 40,65$ усл.ед., $p < 0,01$). Также величина показателя ИН в менструальной фазе была выше в отношении овуляторной и предменструальной фаз ($390,6 \pm 89,15$ усл.ед., $p < 0,05$, $p < 0,02$). Очевидно, увеличение показателей ИН и АМо и снижение Мо в постовуляторной фазе цикла у спортсменок 40-45 лет свидетельствовали о напряжении процессов адаптации [6,7], связанных с эстроген-прогестероновым дисбалансом [15].

Для выявления степени гормональных влияний на нервную регуляцию в течение МЦ нами был проведен корреляционный анализ между показателями сердечного ритма, характеризующими мощность колебаний в области различного спектра частот и концентрацией эстрадиола в сыворотке крови испытуемых. Результаты корреляционного анализа показали, что в покое зарегистрирована статистически значимая отрицательная взаимосвязь между показателем концентрации эстрадиола в сыворотке крови и VLF- компонентом в овуляторной фазе ($r = -0,90$, $p < 0,001$) и в других фазах второй половины МЦ (диапазон $r = -0,70 - -0,77$, $p < 0,01$), LF-компонентом в менструальной и овуляторной и постовуляторной фазах (соответственно $r = -0,57$, $p < 0,05$; $r = -1$, $p < 0,001$; $r = -0,85$, $p < 0,001$), HF-компонентом в фазах второй половины МЦ ($0,97$, $p < 0,001$; $0,96$, $p < 0,001$; $0,73$, $p < 0,01$). Учитывая то, что LF-компонент тесно коррелировал с эстрогенами в период менструации, в овуляторной и постовуляторной фазах очевидно именно данные фазы цикла являются для спортсменок-ветеранов стрессовыми и переносятся наиболее тяжело [15].

При условии физических воздействий зарегистрирована всего одна статистически значимая взаимосвязь между показателем концентрации эстрадиола в сыворотке крови и VLF-компонентом в овуляторной фазе ($r = 0,95$, $p < 0,001$). При этом данная высокая степень взаимосвязи может быть обусловлена преобладанием VLF-компонента в данной фазе МЦ по причине изменения секреторной активности женских гонад в сторону снижения продукции эстрогенов и прогестерона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В менструальном цикле спортсменок 40-45 лет уровень эстрогенов в овуляторной фазе снижен, тогда как уровни гонадотропинов ФСГ на 2-3 день менструации ($25,4 \pm 1,42$ мМЕ/мл) и ЛГ в фазах второй половины МЦ ($70,9 \pm 4,49$ мМЕ/мл, ($p < 0,001$)) значительно выше нормы для репродуктивного возраста, что обусловлено потерей чувствительности к гонадотропинам и отрицательной обратной связью между уровнями гормонов и активностью гипоталамуса.
2. В менструальной фазе наблюдается преобладание LF-компонента в суммарную мощность колебаний сердечного ритма ($51,3 \pm 7,61\%$, $p < 0,05$) и высокие значения ИН ($390,6 \pm 89,15$ усл.ед., $p < 0,05$) что свидетельствует о преобладании активности симпатического канала регуляции. В овуляторной фазе, наблюдается преобладание VLF-компонента ($47,0 \pm 6,57\%$, $p < 0,05$), что связано с изменением секреторной активности женских гонад в данный период МЦ в сторону

снижения продукции эстрогенов и прогестерона. В постовуляторной фазе наблюдается значительное преобладание LF-компонента и повышение ИН (до $352,0 \pm 44,34$ усл.ед., $p < 0,05$), что также свидетельствует о преобладании активности симпатического канала регуляции.

3. Выявлена значительная степень взаимосвязи между LF-компонентом и концентрацией эстрадиола в сыворотке крови спортсменок в менструальной, овуляторной и постовуляторной фазах (соответственно $r = -0,57$, $p < 0,05$; $r = -1$, $p < 0,001$; $r = -0,85$, $p < 0,001$), постовуляторной фазах.
4. Полученные результаты позволяют планировать применение больших и значительных физических нагрузок в тренировочных мезоциклах спортсменок-ветеранов и ограничить их применение в менструальной, овуляторной и постовуляторной фазах МЦ.

Список литературы

1. Димитриев Д.А. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы в разные фазы менструального цикла / Е.В. Саперова, А.Д. Димитриев, Ю.Д. Карпенко // Российский физиологический журнал. – 2007. – №3. – С. 300-305.
2. Шахлина Л.Я.-Г. Медико-биологические основы спортивной тренировки женщин / Шахлина Л.Я.-Г. – Киев.: Наукова думка, 2001. – 326 с.
3. Соха Т. Женский спорт / Т. Соха. – М.: «Теория и практика физической культуры». – 2002. – 203 с.
4. Василенко В.Х. Миокардиострофия / В.Х. Василенко, С.Б. Фельдман, Н.К. Хитров // – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
5. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
6. Дембо А.Г. Спортивная кардиология / А.Г. Дембо, Э.В. Земцовский // – Л.: Медицина, 1989. – 364 с.
7. Дембо А.Г., Земцовский Э.В. Спортивная кардиология: руководство для врачей. – Л.: Медицина, 1989.- 464 с.
8. Мамий В.И. Спектральный анализ и интерпретация спектральных составляющих колебаний ритма сердца / В.И. Мамий // Физиология человека. – 2006. – Т. 32. – №2. – С.52-60.
9. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин // – М, 1984. – С. 62-76.
10. Баевский Р.М. Статистический, корреляционный и спектральный анализ пульса в физиологии и клинике/ Р.М. Баевский, Ю.Н. Вояков, И.Г. Нидеккер // В сб.: Математические методы анализа сердечного ритма. – М.: Наука, 1968. – С.51-61.
11. Котельников С.А. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / А.Д. Ноздрачев, М.М. Одинак, Е.Б. Шустов, И.Ю. Коваленко, В.Ю. Давыденко // Физиология человека. – 2002. – Т. 28. – №1. – С.130-143.
12. Манушарова Р.А. Гинекологическая эндокринология: Руководство для врачей // Р.А. Манушарова, Э.И. Черкезова // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 280 с.
13. Юрковский О.И. Методы взятия крови для клинико-лабораторных исследований / О.И. Юрковский // Медицинская помощь. – 1998. – №5. – С. 27-30.
14. Физиологическое тестирование спортсмена высокого класса / Под ред. Дж. Дункана Мак-Дугалла, Г.Е. Уинчера, Г.Дж. Грина. – К.: Олимпийская литература, 1998. – 432 с.
15. Манухин И.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Н.Б. Чагай // ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – 416 с.
16. Бабичев В.Н. Рецепторные механизмы действия половых гормонов. Может ли рецептор работать без лиганда? / В.Н. Бабичев // Проблемы эндокринологии. – №1. – 2006. – С. 32-38.
17. Менопауза: Пер. с англ. Болотиной А.Ю., Токаревой Е.О., М.: Мир. – 2000. – 206 с.

Погодіна С.В. Варіабельність серцевого ритму у спортсменок ветеранів в різних фазах менструального циклу / С.В. Погодіна, В.С. Юферев, Л.В. Лісконог, С.А. Крюков // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 138-146.

У статті обговорюються особливості варіабельності серцевого ритму спортсменок -ветеранів у різних фазах менструального циклу. За результатами спектрального аналізу показано, що у сумарній потужності коливань серцевого ритму спостерігається перевага LF- компонента в менструальній, овуляторній і постовуляторній фазах МЦ. Виявлено значна ступінь взаємозв'язку між LF-компонентом і концентрацією естрадіолу в сироватці крові спортсменок у менструальній, овуляторній і постовуляторній фазах. За результатами геометричного аналізу фрагментів ЕКГ показано, що значне збільшення АМо спостерігається в менструальній і постовуляторній фазах. Індекс напруги регуляторних систем значно збільшується під час менструації і в постовуляторній фазі. У цьому зв'язку в тренувальних мезоциклах спортсменок-ветеранів рекомендується обмежити вживання великих і значних фізичних навантажень у менструальній, овуляторній і постовуляторній фазах.

Ключові слова: серцевий ритм, спектральний аналіз, спортсменки-ветерани, менструальний цикл, фізичні навантаження.

HEART RATE VARIABILITY SPORTSWOMEN VETERANS IN DIFFERENT PHASES OF MENSTRUAL CYCLE

Pogodina S.V., Yuferev V.S., Liskonog L.V., Kryukov S.A.

Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine

E-mail: yuvsr@live.ru

The article discusses the features of HRV veteran athletes in different phases of the menstrual cycle. According to the results of spectral analysis indicated that the observed prevalence of menstrual phase LF- component in the total power fluctuations of heart rate and high voltage values of the index infarction that indicates the predominance of sympathetic activity channel regulation. In the ovulatory phase, there is predominance of VLF- component due to changes in secretory activity of the female gonads in the period of the menstrual cycle in the direction of decreasing production of estrogen and progesterone. In postovulatory phase there is a significant prevalence of LF- component and increased myocardial stress index, which also indicates the predominance of sympathetic activity channel regulation.

Revealed a significant degree of correlation between the LF- component and the concentration of serum estradiol athletes in menstrual, ovulatory and postovulatory phases. According to the results of the geometrical analysis ECG fragments shown that a significant increase in the amplitude modes observed in menstrual and postovulatory phases. Index of regulatory systems tension increases significantly during menstruation and in the postovulatory phase. In this regard, training Mesocycles veteran athletes is recommended to limit the use of large and significant physical activity in menstrual, ovulatory and postovulatory phases.

Keywords: heart rate, spectral analysis, athletes, veterans, menstrual cycle, exercise.

References

1. Dimitriev D.A. Osobennosti funkcionirovanija serdechno-sosudistoj sistemy v raznye fazy menstrual'nogo cikla / E.V. Saperova, A.D. Dimitriev, Ju.D. Karpenko // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal. – 2007. – №3. – S. 300-305.
2. Shahlina L.Ja.-G. Mediko-biologicheskie osnovy sportivnoj trenirovki zhenshhin / Shahlina L.Ja.-G. – Kiev.: Naukova dumka, 2001. – 326 s.
3. Soha T. Zhenskij sport / T. Soha. – M.: «Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury». – 2002. – 203 s.
4. Vasilenko V.H. Miokardioistrofija / V.H. Vasilenko, S.B. Fel'dman, N.K. Hitrov // – M.: Medicina, 1989. – 272 s.
5. Meerson F.Z. Adaptacija k stressornym situacijam i fizicheskim nagruzkam / Meerson F.Z., Pshennikova M.G. – M.: Medicina, 1988. – 256 s.
6. Dembo A.G. Sportivnaja kardiologija / A.G. Dembo, Je.V. Zemcovskij // – L.: Medicina, 1989. – 364 s.
7. Dembo A.G., Zemcovskij Je.V. Sportivnaja kardiologija: rukovodstvo dlja vrachej. – L.: Medicina, 1989.- 464 s.
8. Mamij V.I. Spektral'nyj analiz i interpretacija spektral'nyh sostavljajushhhih kolebanij ritma serdca / V.I. Mamij // Fiziologija cheloveka. – 2006. – T. 32. – №2. – S.52-60.
9. Baevskij R.M. Matematicheskij analiz izmenenij serdechnogo ritma pri stresse / R.M. Baevskij, O.I. Kirillov, S.Z. Kleckin // – M, 1984. – S. 62-76.
10. Baevskij R.M. Statisticheskij, korrelyacionnyj i spektral'nyj analiz pul'sa v fiziologii i klinike/ R.M. Baevskij, Ju.N. Vojakov, I.G. Nidekker // V sb.: Matematicheskie metody analiza serdechnogo ritma. – M.: Nauka, 1968. – S.51-61.
11. Kotel'nikov S.A. Variabel'nost' ritma serdca: predstavlenija o mehanizmah / A.D. Nozdrachev, M.M. Odinak, E.B. Shustov, I.Ju. Kovalenko, V.Ju. Davydenko // Fiziologija cheloveka. – 2002. – T. 28. – №1. – S.130-143.
12. Manusharova R.A. Ginekologicheskaja jendokrinologija: Rukovodstvo dlja vrachej // R.A. Manusharova, Je.I. Cherkazova // M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2008. – 280 s.
13. Jurkovskij O.I. Metody vzjatija krovi dlja kliniko-laboratornyh issledovanij / O.I. Jurkovskij // Medicinskaja pomoshh'. – 1998. – №5. – S. 27-30.
14. Fiziologicheskoe testirovanie sportsmena vysokogo klassa / Pod red. Dzh. Dunkana Mak-Dugalla, G.E. Uinchera, G.Dzh. Grina. – K.: Olimpijskaja literatura, 1998. – 432 s.
15. Manuhin I.B. Anovuljacija i insulinorezistentnost' / I.B. Manuhin, M.A. Gevorkjan, N.B. Chagaj // GJeOTAR-Media. – 2006. – 416 s.
16. Babichev V.N. Receptornye mehanizmy dejstvija polovyh gormonov. Mozhet li receptor rabotat' bez liganda? / V.N. Babichev // Problemy jendokrinologii. – №1. – 2006. – S. 32-38.
17. Menopauza: Per. s angl. Bolotinoj A.Ju., Tokarevoj E.O., M.: Mir. – 2000. – 206 s.

Поступила в редакцию 02.12.2013 г.

УДК 597.556.35:577.15

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Раваева М.Ю., Чуян Е.Н., Древетняк Н.А.

*Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: mravaeva@ukr.net*

Методом лазерной доплеровской флоуметрии установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение белым беспородным крысам-самцам в течение 10 дней ингибитора фермента eNOS N-нитро-L-аргинин метилового эфира приводит к значительному снижению метаболической функции эндотелия, связанной с угнетением релизинга оксида азота, причем данный эффект возрастал с увеличением кратности применения блокатора. Комплекс изменений в микрогемодинамике, ассоциированных с NO-дефицитной эндотелиальной дисфункцией включает в себя ингибирование как осцилляторных, так и неосцилляторных показателей. Использование метода лазерной доплеровской флоуметрии позволяет проследить клеточные и системные компоненты патогенетической цепи эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: метод лазерной доплеровской флоуметрии, микрогемодинамика, блокатор N-нитро-L-аргинин, эндотелиальная дисфункция.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, сердечно-сосудистая система играет важнейшую роль в обеспечении нормального течения всех процессов жизнедеятельности организма. Между тем, значение сосудистой системы для функционирования организма во многом детерминировано наличием в стенках сосудов (кровеносных и лимфатических) – эндотелия, обладающего очень важными специфическими функциями.

Исследования последних 10-15 лет существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов в общем гомеостазе. На уровне микроциркуляции эндотелий представляет собой необходимый барьер, с одной стороны, и форму связи крови и лимфы с интерстициальной жидкостью. На этом рубеже происходит обмен между кровью и тканями, опосредованный эндотелием и регулируемый им [1]. Оказалось, что эндотелий синтезирует огромное количество биологически активных веществ и наличие такой обширной эндокринной активности у эндотелия дало основание D. Antomucci, L.A. Fitzpatrick (1996) назвать его «эндокринным деревом». Эндокринная активность эндотелия зависит от его функционального состояния. В физиологических условиях он синтезирует главным образом факторы противосвертывания и вазодилататоры, что является основой для адекватного кровотока, особенно в сосудах микроциркуляции.

Секреторная функция эндотелия связана также с высвобождением эндотелиального релаксирующего фактора [2], позднее идентифицированного как оксид азота (NO). NO – это постоянный эндотелиальный регулятор сосудистого

тонуса, главный паракринный вазодилататор. Эта физиологически значимая молекула присутствует во всех типах эндотелия, а в интактном эндотелии в покое секретируется даже без дополнительных стимулов постоянно, участвуя в поддержании миогенного тонуса сосудов. NO является нейротрансмиттером, мощным фактором гемостаза, ингибирует агрегацию тромбоцитов, опосредует снижение деформационной способности эритроцитарных мембран [3].

При воздействии повреждающих агентов (механических, инфекционных, обменных, иммуннокомплексных и т.п.) резко меняется направление эндокринной активности эндотелия на противоположную: образуются вазоконстрикторы, коагулянты. Причем, при продолжительном действии повреждающих факторов развивается эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая играет ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз, инсульты, инфаркты и др. [2, 4, 5].

В связи с этим одной из актуальных задач современной физиологии и медицины является исследование механизмов развития ЭД. Однако эту задачу достаточно трудно реализовать методически, поскольку существует множество методов, позволяющих изучить особенности структуры и функционирования микроциркуляторного русла, которые при этом не позволяют выявить особенности регуляции микрокровотока.

Вместе с тем, в настоящее время в клиническую и экспериментальную практику внедряется новый неинвазивный метод исследования микроциркуляции – лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяющая не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявить особенности регуляции микрокровотока [6]. Достоинством метода ЛДФ является его возможность измерения показателей микрокровотока *in vivo* и безконтактно, что очень важно для тестирования микрогемодинамики, которая изменяет свои показатели при любой попытке подключения датчиков к капиллярам [7]. Другой важной особенностью ЛДФ является возможность получения большого количества измерений (тысячи в минуту), их регистрации и обработки в реальном масштабе времени, что позволяет анализировать весь спектр ритмических процессов в микрососудах и выявить механизмы изменения регуляции микроциркуляции.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось выявление роли NO в механизмах развития эндотелиальной дисфункции методом ЛДФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы выполнена на 20 белых беспородных крысах-самцах массой 180-250 г, полученных из питомника научно-исследовательского института биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Все проведенные исследования проводились согласно международных принципов Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей», норм биомедицинской этики, Закону Украины «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Для эксперимента отбирали животных одинакового возраста, характеризующихся средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте «открытого

поля», которые составляют большинство в популяции. Подобный отбор позволил сформировать однородные группы животных с одинаковыми конституциональными особенностями, однотипно реагирующих на действие различных факторов. После предварительного отбора животных разделили на 2 группы по 10 крыс в каждой. Животные первой группы являлись биологическим контролем (контроль) и находились в обычных условиях вивария, крысам второй экспериментальной группы ежедневно в течение 10-ти суток, внутривенно вводили блокатор NO-синтазы L-NAME производства Sigma LTD, USA в дозе 3 мг/кг (объем 0,2 мл).

Исследование изменений параметров микроциркуляции крови проводилось методом ЛДФ, подробно описанным в наших предыдущих исследованиях [8]. ЛДФ-метрию проводили на 1, 3, 5, 7 и на 10 сутки эксперимента через 30 мин после введения блокатора.

В качестве параметров, анализируемых методом ЛДФ, рассматривали неосцилляторные показатели базального кровотока: показатель перфузии (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение (флакс, СКО, перф. ед.), коэффициент вариации (Кв, %) [6, 7]. С помощью вейвлет-анализа ЛДФ-сигнала определяли амплитуды колебаний кровотока разных частотных диапазонов: эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам) ритмов, являющихся активными составляющими регуляции микрокровотока, непосредственно воздействующими на систему микроциркуляции, а также дыхательного (Ад) и пульсового (Ап) ритмов, являющихся факторами, действующими вне системы микроциркуляции [9].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета «STATISTICA – 8.0». Оценка достоверности межгрупповых различий оценивались с помощью U-теста Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установлено, что после введения блокатора NO-синтазы L-NAME происходило значительное снижение как осцилляторных так и неосцилляторных показателей микроциркуляции, причем данный эффект возрастал с увеличением кратности применения блокатора (табл. 1, 2).

Сразу после однократного введения препарата и наиболее существенно (на 26 %; $p \leq 0,05$) снижались амплитуды эндотелиального генеза (Аэ) (см. табл. 1), которые синхронизированы с периодическим релизингом NO эндотелием сосудов [10]. Известно [5], что L-NAME является ингибитором фермента, катализирующего образование NO из аргинина, кислорода и NADPH — NOS (его конституционных форм – эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS)). При введении L-NAME в организм этот эфир гидролизуется эстеразами до активного ингибитора – L-NNA, который и блокирует фермент eNOS, что приводит к снижению выработки NO [5], что и привело к существенному снижению амплитуды эндотелиального ритма.

Однако после однократного введения блокатора уменьшалась амплитуды не только эндотелиальных колебаний, но и миогенных (Ам) на 20 % ($p \leq 0,05$) (см. табл. 1). Эти осцилляции обусловлены пейсмекерной активностью прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол [11] и отражают колебания концентрации ионов Ca^{2+} через мембраны мышечных клеток [11, 12].

Следовательно, снижение Ам свидетельствует о повышении тонуса прекапилляров, обусловленного нарушением кальциевого трансмембранного обмена.

Таблица 1.

Динамика осцилляторных показателей микроциркуляции у животных при введении блокатора L-NAME (M±m)

Сутки	группы	Аэ, перф.ед.	Ан, перф.ед.	Ам, перф.ед.	Ад, перф.ед.	Ап, перф.ед.
1 сутки	Контроль	10,72±0,45	12,8±0,21	15,6±0,21	12,22±0,23	8,25±0,18
	L-NAME	8,03±0,21 p≤0,05	11,6±1,3	12,6±0,8 p≤0,05	12,46±0,16	8,05±0,12
3 сутки	Контроль	10,31±0,24	13,1±0,2	15,23±0,21	12,25±0,21	8,45±0,25
	L-NAME	6,34±0,44 p≤0,05	9,89±0,23 p≤0,05	10,6±0,52 p≤0,05	12,95±0,42	7,86±0,1 p≤0,05
5 сутки	Контроль	10,07±0,22	12,98±0,21	15,33±0,23	12,20±0,34	8,30±0,15
	L-NAME	5,8±1,2 p≤0,05	9,2±1,25 p≤0,05	10,3±1,9 p≤0,05	13,15±1,15	7,65±0,42 p≤0,05
7 сутки	Контроль	10,23±0,58	12,5±0,3	15,21±0,2	12,3±0,2	8,22±0,18
	L-NAME	5,23±2,3 p≤0,05	8,25±1,4 p≤0,05	9,2±0,4 p≤0,05	13,45±1,45	7,37±0,23 p≤0,05
10 сутки	Контроль	10,78±0,21	13,1±0,35	16,6±0,2	12,25±0,3	8,4±0,3
	L-NAME	4,3±1,2 p≤0,05	7,68±1,4 p≤0,05	8,7±1,5 p≤0,05	13,7±1,7	7,16±0,34 p≤0,05

Примечание: p - достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой

Известно, что ионы кальция – обязательные участники мышечного сокращения сосудов. В физиологических условиях оксид азота, синтезируемый эндотелием, диффундирует в гладкомышечные сосудистые клетки, активирует гуанилатциклазу и увеличивает образование цГМФ. Высвобождение и накопление цГМФ приводит к активации фермента цГМФ-зависимой протеинкиназы [3]. Потенциальными мишенями для цГМФ-зависимой протеинкиназы (тип I) в сосудистых гладкомышечных клетках являются Ca²⁺-зависимые калиевые каналы и IRAG-белки, участвующие в моделировании входа внеклеточного кальция и высвобождения внутриклеточного кальция [13, 14]. Фосфорилирование этих двух белков снижает концентрацию цитозольного кальция, что ведет к расслаблению сосудов [15].

Исходя из этого можно заключить, что конечный эффект снижения секреции NO эндотелием в условиях блокирования активности NO-синтазы, является снижение активности цГМФ-зависимой протеинкиназы, которая снижает активность K_{Ca}²⁺-каналов, препятствуя их открытию, выходу ионов калия и кальция, что приводит к вазоконстрикции.

В целом, уменьшение Аэ и Ам - двух активных компонентов регуляции микроциркуляции свидетельствует об обеднении нутритивного микроуруса и снижении перфузии тканей, в пользу чего свидетельствует снижение базальных характеристик микрогемодинамики (табл. 2), таких как показатель

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

микроциркуляции (ПМ) и модуляции микрокровотока (Кв), которые снизились относительно значений в контроле на 13 % ($p \leq 0,05$) и 18 % ($p \leq 0,05$) соответственно.

Таблица 2.
Динамика неосцилляторных показателей микроциркуляции у животных при введении блокатора L-NAME ($M \pm m$)

Сутки	группы	Параметр микроциркуляции, ПМ, перф.ед.	Уровень флакса, СКО, перф.ед.	Коэффициент вариации, Кв, %
1 сутки	Контроль	3,59±0,1	1,48±0,15	40,69±1,5
	L-NAME	2,95±0,1 $p \leq 0,05$	1,2±0,3	35,63±3,1 $p \leq 0,05$
3 сутки	Контроль	3,54±0,15	1,52±0,21	40,85±1,62
	L-NAME	2,83±0,21 $p \leq 0,05$	1,15±0,45 $p \leq 0,05$	34,2±3,6 $p \leq 0,05$
5 сутки	Контроль	3,58±0,23	1,49±0,23	41,1±1,65
	L-NAME	2,56±0,45 $p \leq 0,05$	1,08±0,5 $p \leq 0,05$	32,73±3,68 $p \leq 0,05$
7 сутки	Контроль	3,57±0,2	1,47±0,15	40,52±2,65
	L-NAME	2,43±0,4 $p \leq 0,05$	1,02±0,13 $p \leq 0,05$	29,68±2,74 $p \leq 0,05$
10 сутки	Контроль	3,51±0,19	1,40±0,17	40,95±2,82
	L-NAME	2,25±0,35 $p \leq 0,05$	0,95±0,12 $p \leq 0,05$	30,5±3,8 $p \leq 0,05$

Примечание как в табл. 1.

Таким образом, однократное блокирование синтеза оксида азота привело к существенному нарушению практически всех факторов, участвующих в регуляции микрогемодинамики.

Увеличение кратности применения блокатора привело к прогрессирующему уменьшению кровотока в тканях, причем снижение значений данных показателей носило линейный характер.

После трехкратного применения блокатора на фоне снижения A_{α} и A_m происходило снижение A_n на 24 % ($p \leq 0,05$). Поскольку известно [6, 16], что нейрогенные колебания связаны с симпатическими адренергическими влияниями на гладкие мышцы артериол и артериоларных участков артерио-венулярных анастомозов, то можно предположить, что введение блокатора привело к увеличению активности симпатических адренергических вазомоторов, и, как следствие, развитие симпатической вазоконстрикции.

Известна роль NO как фактора, ограничивающего активность симпато-адреналовой системы [17-19], подавляя высвобождение катехоламинов из

пресинаптических мембран [20]. Эффективность этого процесса может повышаться за счет того, что NO высвобождается из тех же самых симпатических нервных окончаний. Способность NO ограничивать периферический выброс катехоламинов находит свое подтверждение в исследованиях [21-22], где показано, что ингибирование синтеза NO приводит к выраженной активации симпатической нервной системы и стойкой гипертонии.

Об активации симпатической нервной системы в условиях ограничения синтеза оксида азота свидетельствуют и результаты настоящего исследования. Так, на фоне ингибирования активных компонентов регуляции микроциркуляции происходит уменьшение активности и внесосудистого фактора, а именно амплитуд пульсовой волны (Ап), что отражает снижение притока крови в микрососудистое русло вследствие увеличения нейрогенной активности (симпатической составляющей). Можно предположить, что уменьшение Ап связано, с одной стороны, с развитием симпатической вазоконстрикции приносящих сосудов крупного, среднего и мелкого калибров, а, с другой – с изменением сократимости самого сердца, поскольку известно, что оксид азота может оказывать прямое влияние на сократимость миокарда: от тонкой регуляции электромеханического сопряжения до модуляции вегетативного влияния на пре- и постсинаптическом уровне [14, 23, 24], обеспечивающих сократимость миокарда и функцию синусового и атриовентрикулярного узлов сердца [24, 25].

Таким образом, трехкратное введение блокатора привело к нарушению практически всех регуляторных механизмов поддержания микрогемодинамики.

Дальнейшее применение L-NAME способствовало еще более существенному ингибированию данных показателей, максимальное снижение которых наблюдалось после 10-тикратного введения (табл. 1, 2). Так, неосцилляторные показатели микроциркуляции, такие как ПМ, СКО и Кв снижались относительно значений этих показателей у животных контрольной группы на 36 % ($p \leq 0,05$), 33 % ($p \leq 0,05$) и 26% ($p \leq 0,05$) соответственно. Так же снижались и осцилляторные показатели: Аэ – на 61 % ($p \leq 0,05$), Ан – на 42 % ($p \leq 0,05$) и Ам – на 48 % ($p \leq 0,05$) и Ап — на 14 % ($p \leq 0,05$).

Таким образом, результатом 10-тикратного введения блокатора NO-синтазы L-NAME является снижение как осцилляторных, так и неосцилляторных показателей микроциркуляции, причем, наиболее существенной депрессии были подвержены эндотелиальные ритмы, что отражало значительное уменьшение базальной вазодилатирующей активности эндотелия микрососудов и развитие ЭД, сопровождающееся развитием вазоконстрикции, уменьшением числа функционирующих капилляров и обеднением нутритивного микрокровотока.

Как показали результаты настоящего исследования, ЭД в условиях блокады NO-синтазы в первую очередь затрагивала артериальную часть микроциркуляторного русла, в то время как показатели венозного оттока (Ад) оказались резистивными к данному патологическому процессу. Объяснением этого могут служить исследования [26], которые показали, что у пациентов с гипертонической болезнью ремоделирование артериальной части микроциркуляторного русла обусловлено нарушениями функционирования эндотелия сосудов, в то время как на ремоделирование венозного отдела

микроциркуляторного русла преимущественное влияние оказывает степень выраженности артериальной гипертонии.

Таким образом, ежедневное внутрибрюшинное введение в течение 10 дней животным ингибитора фермента eNOS N-нитро-L-аргинин метилового эфира вызывает комплекс изменений в микрогемодинамике, ассоциированных с NO-дефицитной эндотелиальной дисфункцией. Использование метода ЛДФ позволило нам проследить патогенетическую цепь развития ЭД, начальным звеном которой является снижение секретирующей NO функции эндотелия и включающей все факторы регуляции микрогемодинамики клеточного и системного уровней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ежедневное внутрибрюшинное введение в течение 10 дней животным ингибитора фермента eNOS N-нитро-L-аргинин метилового эфира приводит к значительному снижению метаболической функции эндотелия, связанной с угнетением релизинга оксида азота.
2. Комплекс изменений в микрогемодинамике, ассоциированных с NO-дефицитной эндотелиальной дисфункцией включает в себя ингибирование как осцилляторных (эндотелиальных на 61 % ($p \leq 0,05$), нейрогенных на 42 % ($p \leq 0,05$), миогенных на 48 % ($p \leq 0,05$), пульсовых на 14 % ($p \leq 0,05$)), так и неосцилляторных (ПМ на 36 % ($p \leq 0,05$), СКО на 33 % ($p \leq 0,05$), Кв на 26% ($p \leq 0,05$)) показателей.
3. Использование метода лазерной доплеровской флоуметрии позволяет проследить клеточные и системные компоненты патогенетической цепи эндотелиальной дисфункции.

Список литературы

1. Куприянов В. В.. Микроциркуляторное русло / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. – М.: Медицина, 1975. – 216 с.
2. Furchgott R.E., Ignarro L.S., Murad F. Nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system. // Press Release: The 1998 Nobel Prize in Physiology of Medicine. - Webmaster.
3. Ванин А.Ф., 1998 Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы - две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А.Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып.7. – С. 924-928.
4. Balligand J.J. Control of cardiac muscle function by endogenous nitric oxide signalling system / J.J. Balligand, R.A. Kelfy, P.A. Matsden. et al. // — Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1993. – V.90. – P. 347-351.
5. Малыхин В.А. Исследование эндотелиопротективных свойств L-аргинина и его комбинаций с амлодипином и индапамидом: Автореф. дис.... Канд.мед. наук: 14.00.25/ Курск. –2009. –20 с.
6. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М. : Медицина, 2005. – 254 с.
7. Козлов В.И. Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции / В.И. Козлов, Л.В. Корси, В.Г. Соколов // Физиология человека. –1998. – Т. 24. – №6. – С.112.
8. Типологические особенности микроциркуляции животных / Е.Н. Чуян, Н.А. Древетняк, О.Д. Богданова, М.Ю. Раваева, Н.С. Трибрат // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского Серия «Биология, химия». – 2012. – Том 25 (64), № 3. – С. 222-239.

9. Hoffman U. The frequency histogram – A new method for the evaluation of Laser Doppler Flux Motion/ U. Hoffman, A. Yanar, A. Bolinger // *Microvascul. Res.* – 1990. – Vol. 40. – P. 293–301.
10. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins / P. Kvandal, A. Stefanovska, M. Veber [et al.] // *Microvascular Research.* – 2003. – № 65. – P. 160–171.
11. Stefanovska A. Physics of the human cardiovascular system / A. Stefanovska, M. Bracic // *Contemporary Physics.* – 1999. – V. 40, №1. – P.31–35.
12. Маколкин В.И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии / В.И. Маколкин, В.В. Бранько, С.А. Богданова. // Пособие для врачей. – М.: Россельхозакадемия. – 1999. – 48 с.
13. Грибкова И.В., Шуберт Р., Серебряков В.П. NO активирует Ca²⁺ - активируемый K⁺ ток гладкомышечных клеток хвостовой артерии крысы через GMP - зависимый механизм // *Кардиология.* – 2002. – №8. – С.34–37.
14. Nitric oxide/dependent parasympathetic signaling is due to activation of constitutive endothelial (type III) nitric oxide synthase in cardiac myocytes / J.L. Balligand, L. Kobzik, X. Han [et al.] // *J.Biol. Chem.* – 1995. – V.270. No24. – P.14582–14586.
15. Cyclic GMP - dependent protein kinase activates cloned BKCa channels expressed in mammalian cells by direct phosphorylation at serine / M. Fukao, H.S. Mason, F.C. Britton [et al.] // *Biol. Chem.* – 1999. – V.274. – P.10927–10935.
16. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations / H. Schmid – Schonbein, S. Ziege, R. Grebe [et al.] // *Int. J. Microcir.* – 1997. – № 17. – P. 346–359.
17. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов / Г.Н. Крыжановский – М.: Медицина, 2002. – 631 с.
18. Мацко М.А. Соотношение некоторых медиаторов стрессреализующих и стресслимитирующих систем в остром периоде ишемического инсульта / М.А. Мацко // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2004. – № 4. – С. 14–16.
19. *Cytokines: Stress and Immunity* / N.P. Plotnikoff, R.E. Faith, A.G. Murgo [et al.]. – Boca Raton: CRC Press. 2nd Edition, 2006. – 405 p.
20. Do corticosteroids damage the brain? / [Herbert J., Goodyer I.M., Grossman A.B., Hastings M.H., de Cloet E.R., Lightman S.L., Lupien S.J., Roozendaal B., Seck J.R.] // *Journal of Neuroendocrinology.* – 2006. – Vol. 18. – P. 393–411.
21. Гельцер Б.И. Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией / Б.И. Гельцер, С.В. Савченко, В.Н. Котельников // *Кардиология.* – 2004. – Т.4. – С.24–27.
22. Лямина Л.П. Оксид азота и артериальная гипертензия / Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин // *Международ.мед.журн.* – 2002. – №1–2. – С.218–224.
23. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system / J.L. Balligand, R.A. Kelly, P.A. Marsden [et. al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1993. – V. 90. No1. – P. 347–351.
24. Bers D.M. Excitation/contraction, coupling and cardiac contractile force. / Bers D.M. – Dordrecht (The Netherlands), Kluwer Academic Publishers, 2001.– 427 p.
25. Гогин Е.Е. Варианты нестабильной стенокардии в свете современных представлений о механизмах повреждения эндотелия / Е.Е. Гогин, А.К. Груздев, И.А. Лазарев и др. // *Тер. архив.* – 2009. – № 4. – С. 21–28.
26. Спосіб діагностики порушень ендотеліальзовмвленої дилатації артеріальних судин / С.М. Поливода, В.І. Кривенко, О.О. Черепок, Б.Б. Самура // *Промислова власність.* – 2001. – № 1. – С. 38.24

Равасва М.Ю. Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції // М.Ю. Равасва, О.М. Чуян, Н.А. Древетняк // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 147–157.

Методом лазерної доплерівської флоуметрії на 20-ти білих безпородних щурах-самцях досліджувалася роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції. Встановлено, що щоденне внутрішньоочеревинне введення протягом 10 днів тваринам інгібітора ферменту eNOS N-нітро-L-аргінін метилового ефіру призводить до значного зниження метаболічної функції ендотелію, пов'язаної

з пригніченням релізингу оксиду азоту , причому даний ефект зростав із збільшенням кратності застосування блокатора. Комплекс змін у мікрогемодинаміки, асоційованих з NO-дефіцитної ендотеліальної дисфункцією включає в себе інгібування як осциляторних, так і неосциляторних показників. Використання методу лазерної доплерівської флоуметрії дозволяє простежити клітинні і системні компоненти патогенетичного ланцюга ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: метод лазерної доплерівської флоуметрії, мікрогемодинаміка, блокатор N-нітро-L-аргінін, ендотеліальна дисфункція.

ROLE IN THE DEVELOPMENT OF NITROGEN OXIDE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Ravaeva M.Y., Chuyan E.N., Drevetnyak N.A.

Taurida National V. I. Vernadsky University, Simferopol, Ukraine

E-mail: mravaeva@ukr.net

It is shown that after a single administration of the drug , and most significantly (by 26 %; $p \leq 0,05$) decreased the amplitude of endothelial origin (Ae) which are synchronized with the periodic releasing NO by the endothelium of blood vessels, indicating that reducing endothelial NO production .

However, after a single administration of the blocker is not only decreased the amplitude of the oscillations endothelial but myogenic (Am) by 20 % ($p \leq 0,05$), which indicates an increase precapillaries tone due to violation of transmembrane calcium metabolism.

The general reduction Ae and Am - two active components regulation of microcirculation indicates decrease nutritional microvascular and reducing tissue perfusion , which testifies in favor of reduction of basal characteristics microhemodynamics such as microcirculation index (PM) modulation and microcirculation (Sq), which decreased relative to values in the control 13 % ($p \leq 0,05$) and 18 % ($p \leq 0,05$) , respectively.

The increase in the use of blocker led to a progressive decrease in blood flow to the tissues, and decrease the values of these parameters were of linear character. So, after three application blocker amid falling Ae and Am there was a decrease of amplitudes of neurogenic origin (An) 24 % ($p \leq 0,05$), reflecting the increased activity of the sympathetic adrenergic vasomotors, and as a consequence , the development of the sympathetic vasoconstriction when administered blocker. On the background of inhibition of the active components of the regulation of microcirculation caused a decrease of activity and extravascular factors, namely the amplitude of the pulse wave (Ap), reflecting the decrease in blood flow in the microvasculature due to increased neurogenic activity (sympathetic component) .

Thus, the three-dose blocker led to a violation of almost all regulatory mechanisms maintain microhemodynamics.

Further application of L-NAME promoted even more significant inhibition of these parameters, the maximum reduction was observed that after 10 days with administration. So nonoscillation microcirculation, such as PM, and RMS Sq decreased relative values of these parameters in the control group by 36 % ($p \leq 0,05$), 33 % ($p \leq 0,05$) and 26 % ($p \leq 0$

, 05), respectively. Just declined and oscillator indicators: Ae - by 61 % ($p \leq 0,05$), An - 42 % ($p \leq 0,05$) and Am - by 48 % ($p \leq 0,05$) and Ap - 14 % ($p \leq 0,05$).

Therefore, the daily intraperitoneal injection for 10 days the animals enzyme inhibitor eNOS N-nitro-L-arginine methyl ester leads to a significant reduction of the metabolic function of the endothelium associated with inhibition of releasing nitric oxide. Complex microhemodynamics changes associated with NO-deficient endothelium dysfunction includes both inhibition oscillator (endothelial, neurogenic, myogenic, pulse) and nonoscillation (PM, standard deviation, and Sq) indicators. The use of laser Doppler flowmetry allows us to trace the cell and system components pathogenetic chain of endothelial dysfunction.

Keywords: method of laser Doppler flowmetry, microhemodynamic, N-nitro-L-arginine, endothelial dysfunction.

References

1. Kupriyanov V. V.. Mikrotsirkulyatornoye ruslo (Moskva, Meditsina, 1975).
2. Furchgott R.E., Ignorie L.S., Murad F. Nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system. // Press Release: The 1998 Nobel Prize in Physiology of Medicine. - Webmaster.
3. Vanin A.F. Dinitrozil'nyye komplekсы zheleza i S-nitrozotiol'y - dve vozmozhnyye formy stabilizatsii i transporta oksida azota v biosistemakh, *Biokhimiya*, **63** (7), 924 (1998).
4. Balligand J.J., Control of cardiac muscle function by endogenous nitric oxide signalling system, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **90**, 347 (1993).
5. Malykhin V.A. Issledovaniye endotelioprotektivnykh svoystv L-arginina i yego kombinatsiy s amlodipinom i indapamidom: Avtoref. dis.... Kand.med.nauk: 14.00.25/ Kursk. (2009).
6. Krupatkin A.I., Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi (Moskva, Meditsina, 2005).
7. Kozlov V.I., Korsi L.V., Sokolov V.G. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya i analiz kollektivnykh protsessov v sisteme mikrotsirkulyatsii, *Fiziologiya cheloveka*, **24** (6) (1998).
8. Chuyan Ye.N., Drevetnyak N.A., Bogdanova O.D., Ravayeva M.YU., Tribat N.S. Tipologicheskiye osobennosti mikrotsirkulyatsii zhivotnykh, *Uchenyye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo Seriya «Biologiya, khimiya»*, **25** (64), 222 (2012).
9. Hoffman U., Yanar A., Bolinger A. The frequency histogram – A new method for the evaluation of Laser Doppler Flux Motion, *Microvascul. Res.* **40**, 293 (1990).
10. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines *Microvascular Research.*, **65**, 160 (2003).
11. Stefanovska A. Bracic M., Physics of the human cardiovascular system *Contemporary Physics.*, **40** (1), 31 (1999).
12. Makolkin V.I. Bran'ko V.V., Bogdanova Ê.A. *Metod lazernoy dopplerovskoy floumetrii v kardiologii. Posobiye dlya vrachey*, (Moskva, Rossel'khozakademiya, 1999).
13. Gribkova I.V., Shubert R., Serebryakov V.P., NO aktiviruyet Ca^{2+} - aktiviruyemyy K^{+} tok gladkomyshechnykh kletok khvostovoy arterii krysy cherez GMP - zavisimyy mekhanizm, *Kardiologiya*, **8**, 34 (2002).
14. Balligand J.L., Kobzik L., Han X. Nitric oxide/dependent parasympathetic signaling is due to activation of constitutive endothelial (type III) nitric oxide synthase in cardiac myocytes, *J.Biol. Chem.* **270** (24), 14582 (1995).
15. Fukao M., Mason H.S., Britton F.C. Cyclic GMP - dependent protein kinase activates cloned BKCa channels expressed in mammalian cells by direct phosphorylation at serine, *Biol. Chem.* **274**, 10927 (1999).

16. Schmid – Schonbein H., Ziege S., Grebe R. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations, *Int. J. Microcir.* **17**, 346 (1997).
17. Kryzhanovskiy G.N. Dizregulyatsionnaya patologiya: Rukovodstvo dlya vrachey i biologov (Moskva, Meditsina, 2002).
18. Matsko M.A. Sootnosheniye nekotorykh mediatorov stressrealizuyushchikh i stresslimitiruyushchikh sistem v ostrom periode ishemicheskogo insulta, *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* **4**, 14 (2004).
19. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgu A.G. Cytokines: Stress and Immunity (Boca Raton: CRC Press. 2nd Edition, 2006).
20. Herbert J., Goodyer I.M., Grossman A.B., Hastings M.H., de Cloet E.R., Lightman S.L., Lupien S.J., Roozendaal B., Seck J.R. Do corticosteroids damage the brain?, *Journal of Neuroendocrinology*, **18**, 393 (2006).
21. Gel'tser B.I. Savchenko S.V., Kotel'nikov V.N. Kompleksnaya otsenka vazomotornoy funktsii sosudistogo endoteliya u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey, *Kardiologiya*, **4**, 24 (2004).
22. Lyamina L.P., Senchikhin V.N., Oksid azota i arterial'naya gipertenziya *Mezhdunar.med.zhurn.*, **1-2**, 218 (2002).
23. Balligand J.L., Kelly R.A., Marsden P.A. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **90** (1), 347 (1993).
24. Bers D.M. Excitation/contraction, coupling and cardiac contractile force (Dordrecht (The Netherlands), Kluwer Academic Publishers, 2001).
25. Gogin Ye.Ye., Gruzdev K., Lazarev I.A. Varianty nestabil'noy stenokardii v svete sovremennykh predstavleniy o mekhanizмах povrezhdeniya endoteliya, *Ter. arkhiv.* **4**, 21 (2009).
26. Polivoda S.M., Krivenko V.Í., Cherepok O.O., Samura B.B. Sposób díagnostiki porushen' yendotelíyuzumvlenoí dilatatsíí arterial'nikh sudin *Promislova vlasnist'*, **1**, 38 (2001).

Поступила в редакцию 25.11.2013 г.

УДК 612.017-055.1:574.91

ФОРМИРОВАНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ АДАПТАЦИИ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСЛЕ МИГРАЦИИ

Сафронова Н.С.

*Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: tnu-fr@rambler.ru*

В работе рассмотрены вопросы влияния процессов миграции на формирование неспецифических реакций адаптации у крымских татар. Выявлена зависимость между временным периодом, прошедшим после миграции, типом и уровнем неспецифических адаптационных реакций организма. У молодых людей, стаж миграции которых не превышал 10 лет, были отмечены выраженные явления напряжения неспецифического фона адаптации, повышенные значения энтропии лейкоцитарной формулы. Анализ данных, полученных на дальнейших этапах исследования, позволил сделать предположение, что с увеличением срока постоянного проживания в Крыму до 15-ти и 20-ти лет у обследованных мигрантов отчетливо наблюдается динамика формирования более благоприятных неспецифических адаптационных реакций организма. При этом прослеживается тенденция к нивелированию различий между изучаемыми показателями у мигрантов и групп контроля.

Ключевые слова: адаптация, миграция, неспецифические адаптационные реакции, крымские татары.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время принято считать, что здоровье человека является понятием многокомпонентным, и определяются не только биологическими и психологическими функциями, но и социальными, экономическими и экологическими составляющими. Кроме того, уже не вызывает сомнения, что это категория динамичная, во многом зависящая от изменяющихся условий окружающей среды различной направленности [1]. Такая точка зрения в учении о здоровье отводит теории адаптации одну из ключевых позиций, а оценка адаптационных возможностей организма все в большей мере рассматривается как один из самых важных критериев здоровья и требует дальнейших исследований [1–3]. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости более тщательного изучения возрастных, половых, этнических особенностей адаптационных состояний и потенциала организма, выявление критических периодов адаптогенеза и возможность их своевременной превенции или коррекции [3, 4]. Особый интерес представляет анализ динамики формирования неспецифических адаптационных реакций организма в отдельных группах людей в результате миграционных процессов [4 – 12]. Этот вопрос крайне актуален для Крыма, где по официальным данным последней Всеукраинской переписи населения проживает более 240 тыс. крымских татар различных возрастных групп, переселившихся из Средней Азии в конце прошлого столетия. В рамках данной проблемы представлены работы по анализу заболеваемости среди мигрантов, но практически отсутствует информация о состоянии уровня здоровья и адаптационных возможностей здорового

организма [13]. Недостаточно освещен вопрос по выявлению типов неспецифических адаптационных состояний организма у молодых людей в различные периоды после миграции на основе мониторинга их лейкограмм и оценки интегральных показателей периферической крови [14]. Учитывая вышеизложенное, целью нашей работы стало изучение особенностей формирования неспецифических реакций адаптации у юношей 18-21 года в различные временные периоды после миграции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках мониторинговых исследований на протяжении 2000-2012 г.г. были изучены показатели лейкограмм 243 практически здоровых молодых мужчин в возрасте 18-21 года, сравнимых по образу жизни, условиям проживания, уровню повседневной двигательной активности. Первые четыре группы составили представители крымских татар, мигрировавших в Крым из Средней Азии в конце 80-х начале 90-х годов XX века. В зависимости от возраста во время миграции и стажа после нее они были распределены в 1 – 4 группы, что отражено в таблице 1. В 1 – 4 контрольные группы вошли молодые люди (134 человека) такого же возраста, родившиеся и постоянно проживающие в Крыму. Пробы общего анализа крови были взяты у них в те же временные периоды, что и в группах мигрантов.

**Таблица 1.
Условия формирования групп обследуемых мигрантов**

Группа обследуемых	1 группа мигрантов (n = 32)	2 группа мигрантов (n = 29)	3 группа мигрантов (n = 28)	4 группа мигрантов (n = 20)
Год исследования	2000-2002	2003-2006	2007-2010	2009-2012
Стаж миграции, лет	9-10	11-15	16-19	20-21
Возраст при миграции, лет	8-11	3-7	1-3	0-1

Изучение лейкограммы осуществлялось унифицированным методом морфологического исследования форменных элементов капиллярной крови с их дифференциальным подсчетом не менее чем на 200 клеток лейкоцитов. Исследовали кровь, получаемую из прокола пальца руки. Анализ проводили натощак в утреннее время. Определяли процентное содержание нейтрофилов: сегментоядерных (%), палочкоядерных (%), миелоцитов (%), юных форм (%), базофилов (%), эозинофилов (%), лимфоцитов (%), моноцитов (%) [15]. Учитывалось также общее количество лейкоцитов ($10^9/л$). Оценку адаптационных состояний организма обследуемых проводили по методике Гаркави Л.Х. и соавт. Тип реакции адаптации определяли по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле, в то время как остальные форменные элементы белой крови, отношение лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам, общее количество лейкоцитов расценивали в качестве дополнительных признаков реакции. Дифференцировали реакцию тренировки (РТ),

реакцию спокойной активации (РСА), реакцию повышенной активации (РПА), реакцию перетренировки (РП) и реакцию острого и хронического стресса (ОС, ХС). Также рассчитывали показатель энтропии лейкоцитарной формулы ЭЛФ, (отн.ед.) по Горелову А.В. и соавт. [16]. Полученные данные были обработаны параметрическими и непараметрическими методами статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа у представителей сформированных нами групп были выявлены определенные различия в развитии неспецифических адаптационных состояний организма, дифференцированы благоприятные (РТ, РСА, РПА) и неблагоприятные (ОС, ХС, РП) типы реакций, а также степень их напряженности либо гармоничности. Так, у 28 % обследуемых 1 группы мигрантов, проживших в Крыму в среднем 9 – 10 лет, отмечалось формирование неблагоприятных вариантов неспецифических адаптационных реакций: стресса и переактивации (рис. 1). Более того, в 85 % остальных случаев отклонение от нормы различных показателей лейкограммы, помимо лимфоцитов, указывало на снижение уровня реактивности организма и расценивалось нами, как признак напряженности реакции. Вместе с тем, лица 1 контрольной группы находились в более широком диапазоне благоприятных типов неспецифических адаптационных состояний, и у 40 % из них отсутствовали признаки напряженности реакции.

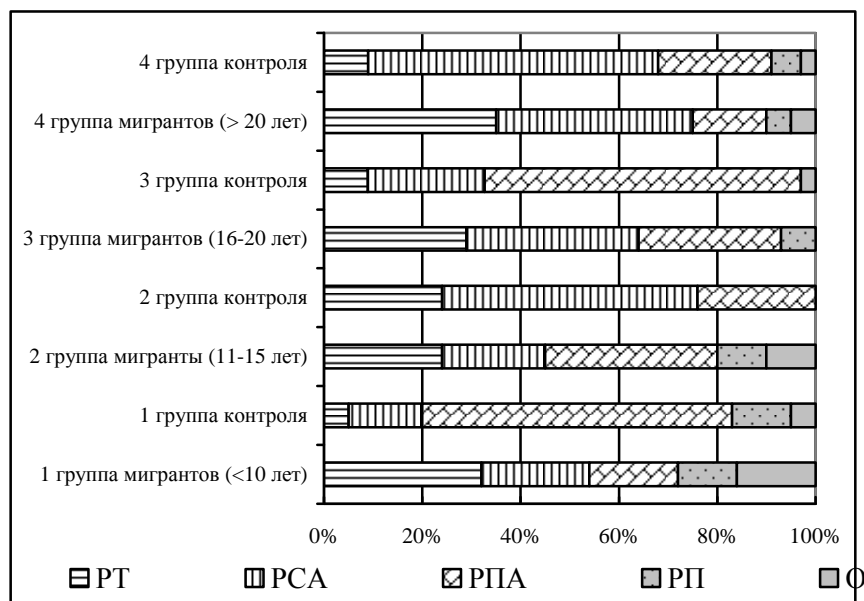


Рис. 1. Формирование неспецифических адаптационных реакций организма у обследованных контрольных групп и групп мигрантов в ходе наблюдения
Примечание: серым фоном обозначены неблагоприятные реакции, светлым фоном – благоприятные реакции

Представляют интерес значения интегральных показателей крови обследуемых, рассчитанных как индивидуально, так и в среднем по группам. Величина ЭЛФ, отражающая дисбаланс лейкоцитарной формулы, в 1 группе мигрантов в среднем была на 30 % ($p < 0,05$) выше по сравнению с контролем, что указывало на более выраженное напряжение механизмов адаптации и тенденцию к развитию преднозологических состояний или заболеваний (рис. 2).

Далее были проанализированы данные, полученные в 2003 – 2006 году у представителей 2 контрольной и 2 группы мигрантов. В первую очередь следует отметить, что у юношей, сменивших место жительства и проживших в Крыму от 11 до 15 лет, сформировался более благоприятный неспецифический адаптационный фон по сравнению с 1 группой мигрантов (рис. 1). Это проявилось снижением количества обследуемых с неблагоприятными типами неспецифических реакций адаптации до 20 % и уменьшением признаков напряженности в остальных реакциях до 59 %. В тоже время лица 2 контрольной группы отличались формированием РТ, РСА и РПА, но с наличием признаков неполноценности реакций в 65 % случаев. Обращает внимание снижение значения ЭЛФ, как во 2 группе мигрантов на 60 %, так и во 2 контрольной группе на 50 % по сравнению с соответствующими данными, зарегистрированными на первом этапе исследования (рис. 2).

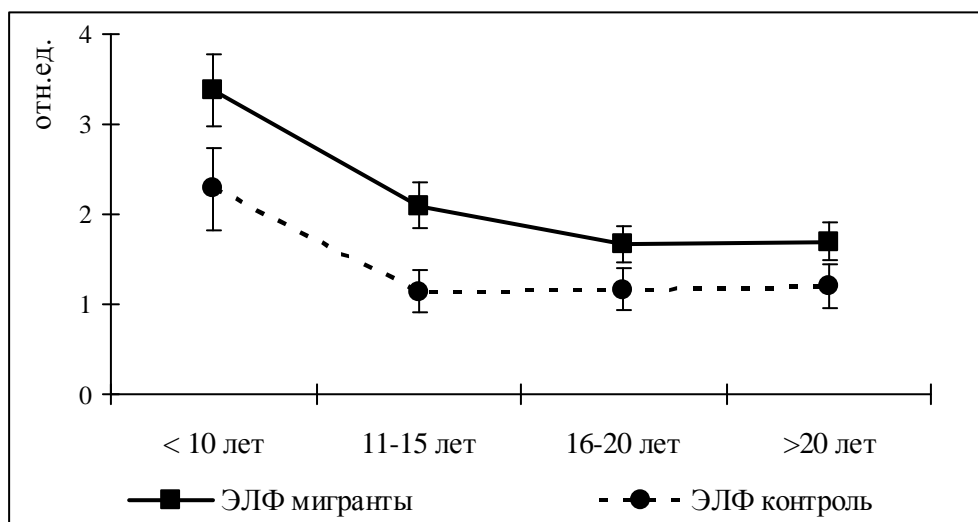


Рис.2. Динамика показателя ЭЛФ (энтропии лейкоцитарной формулы) у обследованных контрольных групп и групп мигрантов в ходе наблюдения

Дальнейший анализ развития неспецифических адаптационных состояний у мигрантов 3 группы показал повышение общего веса благоприятных реакций до 93 % и отсутствие признаков неполноценности сформировавшихся состояний у 50 % обследуемых. Подобная картина наблюдалась у юношей 3 контрольной группы, где реакция стресса была зарегистрирована только у одного обследуемого,

что составило 3 % от общего количества наблюдений, что представлено на рис. 1. Напряженность в остальных идентифицированных реакциях также отмечалась в 50 % случаев. На этом фоне характерным явлением стало снижение величин ЭЛФ в группе мигрантов на 40 % ($p < 0,05$), в контрольной группе значение данного параметра существенно не изменилось (рис. 2).

Оценка лейкограмм юношей с 20-21-летним периодом после смены местожительства указывала на незначительные отличия по сравнению с 3 группой мигрантов (рис. 1). Так, общий вклад РТ, РСА и РПА составил 90 % всех наблюдений. Однако количество реакций с признаками напряженности возросло до 70 %. В 4 контрольной группе было выявлено наличие благоприятных неспецифических адаптационных реакций у 91 % обследуемых. Из них признаки напряженности были зарегистрированы в 50 % случаев. Следует также отметить, что в данных группах характеристики ЭЛФ не обнаружили достоверных изменений в ходе сравнения с предыдущим этапом исследования, однако продолжали отличаться между собой (рис.2).

С учетом вышеизложенного можно заключить, что в исследуемом нами аспекте наблюдается определенная зависимость между временным периодом, прошедшим после миграции и качеством формирования неспецифических адаптационных реакций организма. У молодых людей, стаж миграции которых не превысил 10 лет, отмечаются выраженные явления напряжения неспецифического фона адаптации, что также подтверждается характерными признаками неупорядоченности функциональной системы крови. Вместе с тем, анализ данных, полученных на дальнейших этапах исследования, позволяет сделать предположение, что с увеличением срока до 15-ти и, в большей степени, до 20-ти лет постоянного проживания в Крыму у обследованных мигрантов отчетливо наблюдается динамика формирования более благоприятных неспецифических адаптационных реакций организма. При этом прослеживается тенденция к нивелированию различий между изучаемыми показателями у мигрантов и групп контроля.

К настоящему времени уже накоплено значительное количество данных относительно приспособления человека к различным климатогеографическим условиям и экстремальным факторам [4, 5, 8, 9, 11]. Достаточно подробно описаны циклические колебания периодов дестабилизации и стабилизации многих функций организма при многолетней адаптации пришлого человека к неадекватным условиям окружающей среды, резко отличающимся от тех, в которых исторически сформировался данный генотип [4]. Также получены данные, подтверждающие специфику адаптационных перестроек организма коренного населения различных климатогеографических зон и их особое значение в формировании экологического портрета человека [6 – 10].

Проведенное нами исследование заставляет взглянуть на отдельные вопросы экологической физиологии под качественно новым углом. Прежде всего, смена постоянного местожительства и встраивание в новую окружающую среду сами по себе являются мощным стрессогенным механизмом, вызывающим более или менее длительные напряжения многих функциональных систем организма. В случае дополнительного влияния экстремальных природных или антропогенных факторов

положение усугубляется. Вероятно при их отсутствии, что, в большей степени характерно для крымской климатогеографической зоны, адаптационные процессы будут протекать в более адекватном для организма режиме, без истощения функциональных резервов. Кроме того, есть основание предположить, что экологический портрет крымско-татарского населения исторически сформировался именно в данных климатогеографических условиях, и это значительно оптимизирует формирование неспецифических адаптационных состояний организма. Также вполне возможно, что развитие качественно отличающихся общих реакций адаптации связано с различными возрастными периодами обследуемых в момент миграции, и наиболее критичным в рамках адаптогенеза. оказался период второго детства (7 – 11 лет).

Таким образом, исследование показало, что формирование типов неспецифических адаптационных реакций организма и их различных уровней в определенной степени детерминировано как временными периодами миграции, так и экологическим портретом мигранта. Очевидно, что выявление четких закономерностей процессов биологического аспекта адаптации крымских татар к новым условиям проживания диктует необходимость дальнейшего изучения этого вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлена зависимость между временным периодом, прошедшим после миграции, типом и уровнем неспецифических адаптационных реакций организма.
2. У представителей крымских татар, стаж миграции которых не превышал 10 лет, отмечены выраженные явления напряжения неспецифического фона адаптации, повышенные значения энтропии лейкоцитарной формулы.
3. С увеличением периода после миграции у крымских татар прослеживается положительная динамика в формировании благоприятных неспецифических адаптационных состояний организма по сравнению с более ранними сроками. Предполагается, что данный факт детерминирован особенностями экологического портрета обследуемых мигрантов.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А. Учение о здоровье и проблемы адаптации / Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева // Ставрополь: СГУ, 2000. – 204 с.
2. Гаркави Л.Х. Понятие здоровья с позиции теории неспецифических адаптационных реакций организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина // Валеология. Ростов-на-Дону, 1996. – №2. – С. 15 – 20.
3. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева // М.; Медицина, 1997. – 237 с.
4. Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев // Новосибирск: Наука, 1980. – 192 с.
5. Агаджанян Н.А. Экологическая физиология человека / Н.А. Агаджанян, А.Г. Марачев, Г.А. Бобков // М.: Наука, 1998. – 415 с.
6. Агаджанян Н.А. Экологический портрет человека и роль микроэлементов / Н.А. Агаджанян, М.В. Велданова, А.В. Скальный // М., 2001. – 236 с.

7. Алексеева Т.И. Адаптация человека в различных экологических нишах Земли (биологические аспекты): курс лекций / Т.И. Алексеева // М.: МНЭПУ, 1998. – 280 с.
8. Шастун С.А. Эколого-физиологические особенности реакций организма человека при адаптации к факторам морской среды : автореф. дис. на соискание уч. степени д.б.н. : спец. 03.00.13. «физиология» / С.А. Шастун. – М., 2007. – 37 с.
9. Северин А.Е. Эколого-физиологическое обоснование особенностей адаптации человека в жарких климато-географических регионах : автореф. дис. на соискание уч. степени д.мед.н. : спец. 14.00.17. «нормальная физиология» / А.Е. Северин. – М., 1996. – 33 с.
10. Ермакова Н.В. Эколого-физиологическое обоснование особенностей адаптивных реакций организма у жителей различных климато-географических регионов: автореф. дис. на соискание уч. степени д.мед.н. : спец. 14.00.17. «нормальная физиология» / Н.В. Ермакова. – М., 1997. – 36 с.
11. Gansalez R. Work in the North: physiological aspects / R. Gansalez // Arctic Med. Research. – 1985. – №44. – P. 7.
12. Magnusson A. The prevalence of seasonal affective disorder is low among descendants of Icelandic emigrants in Canada / A. Magnusson, I. Axelsson // Arch. Gen. Psychiatry. – 1993. – V. 50. - №12. – P. 445 – 452.
13. Кузнецова С.М. Регионально-этнические особенности старения и распространения цереброваскулярной патологии в Украине / С.М. Кузнецова // Проблемы старения и долголетия. – 2010. – Т.19. – №3. – С. 314.
14. Ященко С.Г. Анализ лейкоцитарной формулы для определения типов адаптационных реакций у иностранных студентов / С.Г. Ященко // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2002. – Т. 138. – Ч. 1. – С. 247 – 248.
15. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов н/Д: Издательство Ростовского университета, 1990. – 224 с.
16. Пат. 2466402 Российская федерация, МПК G 01 N 33/49 «Способ оценки энтропии лейкоцитарной формулы человека» / Горелов А.В., Кирилличева Г.Б., Плоскирева А.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора. – №2011116487/15; заявл. 27.04.11; опубл. 10.11.12, Бюл. №31.

Сафронова Н.С. Формування неспецифічних реакцій адаптації в молодих людей у різні періоди після міграції / Н.С. Сафронова // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 158-166.

У роботі розглянуті питання впливу процесів міграції на формування неспецифічних реакцій адаптації у кримських татар. Виявлено залежність між часовим періодом, що минув після міграції, типом і рівнем неспецифічних адаптаційних реакцій організму. У молодих людей, стаж міграції яких не перевищував 10 років, були відзначені виражені явища напруги неспецифічного фону адаптації, підвищені значення ентропії лейкоцитарної формули. Аналіз даних, які отримані на подальших етапах дослідження, дозволив зробити припущення, що зі збільшенням терміну постійного проживання у Криму до 15-ти та 20-ти років у обстежених мігрантів чітко спостерігається динаміка формування більш сприятливих неспецифічних адаптаційних реакцій організму. При цьому простежується тенденція до нівелювання відмінностей між показниками, що вивчалися, у мігрантів та груп контролю.

Ключові слова: адаптація, міграція, неспецифічні адаптаційні реакції, кримські татари.

FORMATION OF NON-SPECIFIC ADAPTIVE REACTIONS IN YOUNG PEOPLE IN DIFFERENT PERIODS AFTER MIGRATION

Safronova N.S.

Taurida National V. I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine

E-mail: tnu-fr@rambler.ru

It is likely that the consequences of mass migration of Crimean Tatars from the Central Asia to Crimea in the end of twentieth century affected the level of their health, functional capacity and quality of adaptogenesis. Therefore, the aim of this work is to study the characteristics of the formation of non-specific reactions of adaptation of boys 18 - 21 in different time periods after the migration. During 2000 – 2012 monitoring of complete blood parameters showed the dynamics of the formation of adaptive reactions of the body and the entropy of leukocyte of 109 healthy young men, representatives of the Crimean Tatars. Depending on the age during migration and the period after it the migrants were divided into four groups. Four control groups included 134 people of the same age, born and constantly living in Crimea. Complete blood samples were taken from them at the same time periods as in migrant groups.

The study displayed a dependence between the interim period after the migration, the type and level of adaptive reactions of organism. In 28 % of young men, whose experience of migration, was less than 10 years, had the formation of unfavorable variants of adaptive reactions of stress and reactivation. The dimension of entropy leukocyte in this group was on average 30% ($p < 0.05$) higher in comparison with the control. These facts showed expressed stress of adaptation mechanisms. Analysis of the data obtained in the subsequent stages of research, allowed to state that with the increase of permanent residence in the Crimea up to 15 and 20 years of the surveyed migrants the observation of formation of a more favorable dynamics of adaptive reactions. In this case, there is a tendency to a leveling of differences between the studied parameters of migrants and control groups.

Obviously, the change of domicile and the adaptation to a new environment are stressful powerful mechanism that causes more or less prolonged stresses of many functional systems of the body. For additional impact of extreme natural or man-made factors the situation is getting worse. Probably, in their absence, which is characteristic for Crimean climate and geographical zones, adaptive processes will take place in a more adequate mode for the body, without exhaustion of functional reserves. In addition, there is reason to assume that the environmental portrait of the Crimean Tatar population has historically formed precisely in these climatic conditions, and this greatly optimizes the formation of adaptive states of the organism. It is also possible that the development of qualitatively different general reactions of adaptation connects with different age periods of the subjects at the time of migration, and the most critical in the adaptogenesis was the period of the second child (7 - 11 years).

Thus, the study showed that the time periods of migration and environmental profile of a migrant determine the formation of the types of adaptive reactions of body and their various levels to some extent. It is obvious that the determination of clear patterns of

biological aspect processes of adaptation of Crimean Tatars to the new living conditions dictate the need for further study of the issue.

Keywords: adaptation, migration, non-specific adaptive response, the Crimean Tatars.

References

1. Agadzhanian N.A., Baevskiy R.M., Berseneva A.P., Uchenie o zdorovie i problemy adaptatsii, (Stavropol, SSU, 2000).
2. Garkavi L.H., Kvakina E.B., *Valeology*, **2**, 15-20, (1996)
3. Baevskiy R.M., Berseneva A.P., Ocenka adaptatsionnyh vozmozhnostey organizma i riska razvitiya zabolevaniy, (Moskva, Meditsina, 1997).
4. Kaznacheev V.P., Sovremennye aspekty adaptatsii, (Novosibirsk, Nauka, 1980).
5. Agadzhanian N.A., Marachev A.G., Bobkov G.A., Ekologicheskaya fiziologiya cheloveka, (Moskva, Meditsina, 1998).
6. Agadzhanian N.A., Veldanova M.V., Skalniy A.V., Ekologicheskii portret cheloveka i rol mikroelementov, (Moskva, 2001).
7. Alexeeva T.I., Adaptatsiya cheloveka v razlichnyh ekologicheskikh nishah Zemli, (Moskva, MNEPU, 1998).
8. Shastun S.A., Ekologo-fiziologicheskie osobennosti reakcii organizma cheloveka pri adaptatsii k faktoram morskoy sredy, (Moskva, 2007).
9. Severin A.E., Ekologo-fiziologicheskie obosnovanie osobennostey adaptatsii cheloveka v dzharkikh klimatogeograficheskikh regionah, (Moskva, 1996).
10. Ermakova N.V., Ekologo-fiziologicheskie obosnovanie osobennostey adaptivnyh reakcii organizma u dzhiteley razlichnyh klimatogeograficheskikh regionov (Moskva, 1997).
11. Gansalez R., Work in the North: physiological aspects, *Arctic Med. Research*, **44**, 7, (1985).
12. Magnusson A., I. Axelsson, The prevalence of seasonal affective disorder is low among descendants of Icelandic emigrants in Canada, *Arch. Gen. Psychiatry*, **50** (12), 445 – 452, (1993).
13. Kuznetsova S.M., *Problemy stareniya i dolgoletiya*, **19** (3) 314, (2010).
14. Yaschenko S.G., *Trudy Krimskogo gosudarstvennogo universiteta im. S.I. Georgievskogo*, **138** (1), 247-248, (2002).
15. Garkavi L.H., Kvakina E.B., Ukolova M.A., Adaptatsionnye reakcii i rezistentnost organizma, (Rostov-na Donu, 1990).
16. Patent 2466402 Rossiyskaya Federatsia, MPK G 01 N 33/49, Sposob ocenki entropii leykocytarnoy formuly cheloveka, Gorelov A.V., Kirillicheva G.B., Ploskireva A.A., zayavitel i patentoobladatel Federalnoe gosudarstvennoe uchrezhdenie nauki Centralniy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii Rospotrebnadzora, 2011116487/15, zayavl. 27. 04.11, opubl. **31**, 10.11.12.

Поступила в редакцию 14.11.2013 г.

УДК 577.3

ВПЛИВ МАГНІТНОГО ПОЛЯ НАДНИЗЬКОЇ ЧАСТОТИ НА ЗМІНУ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ІОНІВ КАЛЬЦІЮ В ТИМОЦИТАХ ЩУРА ЗА УМОВ ПЕРОКСИД-ІНДУКОВАНОГО УШКОДЖЕННЯ

Собко В.М., Мартинюк В.С. Артеменко О.Ю.

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології»,
Київ, Україна
E-mail: svitya@ua.fm*

На ранніх та пізніх стадіях апоптозу спостерігається підвищення рівня внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, які в свою чергу вважаються активаторами JNK та CaMKII, важливих медіаторів апоптичних процесів. JNK сигнальний шлях є ключовим модулятором загибелі клітин, опосередкованої активними формами кисню та азоту. Тому для того, щоб охарактеризувати модулюючий вплив електромагнітного поля наднизької частоти на дію перекису водню, ми визначали концентрацію цитоплазматичного кальцію у тимоцитах щура. Для оцінки зміни внутрішньоклітинної концентрації кальцію $[Ca^{2+}]$, було використано двохвильовий метод реєстрації зміни флуорисценції індо-1.

На кінетичних кривих зміни двохвильового параметра R можна побачити, що вплив магнітного поля наднизької частоти на суспензію тимоцитів щура спричинює значне зростання параметру R, який прямо пропорційно відображає збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, як в контролі, так і при пероксид-індукованому ушкодженні.

Ключові слова: апоптоз, магнітне поле наднизької частоти, іони кальцію, пероксид водню.

ВСТУП

В сучасному світі ми постійно контактуємо з електромагнітними полями наднизької частоти, а тому дослідження даного питання є як ніколи актуальним. Вплив електромагнітних полів так званих «промислових частот» (50-60 Гц), як правило стосується людей, котрі по роду своєї діяльності постійно знаходилися під вищевказаним впливом, і, як наслідок, у них розвиваються різні захворювання, в основі патогенезу яких лежить порушення гомеостазу іонів кальцію. Під дією електромагнітних полів змінюється концентрація кальцію в крові, серцевому м'язі, міжклітинній рідині, відбуваються зрушення в процесах згортання й фібринолізу. У цих умовах істотно зростає частота гіпертонічних кризів й інших серцево-судинних ускладнень [1]. Відомо, що кальцій (Ca^{2+}) є вторинним посередником а також універсальним іоном сигналізації, що регулює різноманітні клітинні функції та є одним із ключових елементів апоптичних сигнальних шляхів. Під час ранніх та пізніх стадій апоптозу спостерігається підвищення рівня внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, які в свою чергу вважаються активаторами JNK та CaMKII, важливих медіаторів апоптичних процесів. JNK сигнальний шлях є

ключовим модулятором загибелі клітин, опосередкованої активними формами кисню та азоту [2, 3].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Моделлю для дослідження впливу МП ННЧ на процеси, спричинені дією пероксиду водню (0,1 мМ), обрано суспензію свіжоізольованих тимоцитів. Тимоцити отримували з тимусу щурів лінії Вістар масою 120-150 г., котрі утримувались на стандартному раціоні віварію. Виділений тимус перетирали через ситечко із синтетичного волокна ($\varnothing = 0,1$ мм) в буферному розчині наступного складу (г/л): NaCl – 6,796; KCl – 0,274; CaCl₂ – 0,288; NaHCO₃ – 2,091; KH₂PO₄ – 0,299; MgSO₄ – 0,144; глюкоза – 1,8; (рН 7.4). Кількість клітин підраховували за допомогою світлового мікроскопа у камері Горяєва з використанням барвника (0,4 % р-н трипанового синього).

Інкубацію тимоцитів (50×10^6 кл/мл) здійснювали у водному термостаті при 37°C в стаціонарному середовищі RPMI-1640 з додаванням 2,05 мМ глутаміну. Інкубація проводилася протягом 3 годин.

Отриману суспензію тимоцитів навантажували індо-1\AM (вихідний розчин індо-1 1мМ в ДМСО). Кінцева концентрація індо-1\AM в середовищі навантаження становила 5 мкМ. Також додавався Pluronic F-127 (0,05% в середовищі навантаження) для покращення розчинення індо-1\AM. Клітини навантажувались індо-1 протягом 30 хв. при температурі 37°C. Після навантаження клітин центрифугуванням (3 рази), тимоцити відмивались від зовнішнього індо-1.

Реєстрація спектрів кальцієвих зондів індо-1 в суспензії тимоцитів записувались на спектрофлуориметрі СДЛ-2. Флуоресценцію індо-1 збуджували при довжині хвилі $\lambda_{36}=350$ нм та реєстрували під кутом 90° до променя збуджуючого світла з 1см кювети в спектральному інтервалі від 360 нм до 600 нм з кроком 0,5 нм на монохроматорі флуоресценції. Концентрація індо-1 в розчинах мала величину 5 мкМ. Спектри записувались та зберігались в ASCII кодах з можливістю подальшої обробки за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення.

З огляду на певні недоліки у спектрофлуориметрі СДЛ-2 (нереалізований контроль за стабільністю роботи лампи ДКСШ-150, відсутність можливості зміни спектрів випромінювання за допомогою опорного каналу, застаріле програмне забезпечення) виникла необхідність використовувати, раніше розроблені Семеновим Ю.І. та іншими, удосконалену апаратно-програмну частину спектрофлуориметра та цифровий метод зменшення впливу флуктуацій збуджуючого випромінювання, який є модифікацією методів усереднення фотоструму [4].

Метод полягає в автономному регулюванні тривалості часових інтервалів інтегрування фотоструму відповідно до змін інтенсивності збуджуючого випромінювання. Реєстрація спектрів флуоресценції зондів здійснюється шляхом перетворення величини інтенсивності кожної поточної спектральної складової у відповідний цифровий код, який реєструється за допомогою цифрового реєструючого пристрою. При цьому кванти флуоресценції за допомогою фотоелектронного помножувача (ФЕП) перетворюються в схоластичну

послідовність одноелектронних імпульсів, які підсилюються та нормалізуються по амплітуді.

Зв'язування іонів Ca^{2+} флуоресцентними зондами (індо-1) значно змінює їхні спектри флуоресценції, що дозволяє за допомогою спеціальних флуоресцентних установок визначити концентрацію $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Для цього використовується двоххвильовий метод реєстрації. Реєструється двоххвильовий параметр $R=I_1/I_2$, де I_1 та I_2 – інтенсивність флуоресценції на двох довжинах хвиль λ_1 та λ_2 відповідно. У традиційних установках реєстрації Ca^{2+} -сигналів нервових чи м'язових клітин проводиться через вимірювання параметру R , коли по черзі світло флуоресценції проходить через два світлофільтри з λ_1 та λ_2 , які розміщені на диску, що швидко обертається.

Клітинні суспензії піддавали впливу МП ННЧ, яке створювали за допомогою кілець Гельмгольца. Імпульси були прямокутної форми та різної полярності. Частота магнітного поля складала 8 Гц, індукція - 25 мкТл. Частота магнітного поля вибрана на основі її екологічної та геофізичної значущості [5,6]. Вектор індукції створюваного магнітного поля був паралельним вектору геомагнітного поля. Досліджувані зразки поміщували в кільця Гельмгольца. Контрольні проби знаходились в умовах фонових значень електромагнітного поля наднизьких частот, характерних для даної лабораторії (20-65 нТл). Для оцінки можливого впливу різниць у рівні фонових магнітних полів в місцях розташування дослідних та контрольних зразків проводили експерименти з псевдовпливом магнітного поля. В цьому випадку досліджувані зразки поміщали в кільця Гельмгольца, не піддаючи дії магнітного поля.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Щоб охарактеризувати вплив МП ННЧ та дію пероксиду водню, ми визначали концентрацію цитоплазматичного кальцію у тимоцитах щура. Для оцінки зміни внутрішньоклітинної концентрації кальцію $[\text{Ca}^{2+}]_i$ було використано двоххвильовий метод реєстрації зміни флуоресценції індо-1.

На кінетичних кривих зміни двоххвильового параметра R , що прямо пропорційно залежить від концентрації вільних іонів кальцію, можна побачити, що вплив МП ННЧ на суспензію тимоцитів щура спричинює достовірне зростання параметру R (Рис.1.), що свідчить про достовірне збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію на 62% ($p<0,05$).

Потрібно відмітити, що рН є одним з найважливіших параметрів, які суттєво впливають на біологічні процеси. рН нижче 7,4 як правило, є стресуючим фактором, а як відомо, МП посилюють клітинну відповідь в умовах ненормального середовища (простого розчину хлориду натрія) [7].

Провівши ці ж дослідження при значенні рН 7,0, що є неприродним середовищем для тимоцитів, ми спостерігали подібні ефекти МП ННЧ, як і при рН=7,4, але процеси відбувалися з різною динамікою. Добре видно, що потрапляння тимоцитів в більш кисле середовище спричиняє повільну спонтанну кальцієву відповідь, чого не спостерігається при рН 7.4. Водночас з цим, на кінетичних кривих двоххвильового параметра R можна побачити, що вплив МП ННЧ на

суспензію тимоцитів щура спричинює значне зростання параметру R на 13 % ($p < 0,05$), приблизно після шести хвилин впливу, та виходить на плато приблизно на дванадцятій хвилині. (Рис.2.)

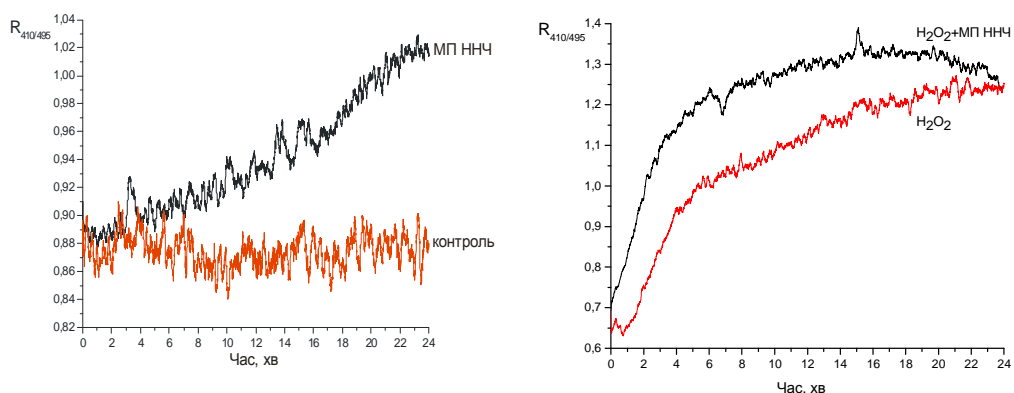


Рис. 1. Динаміка двохвильового параметра R (зонд індо-1) в тимоцитах. Розчин Кребса (2,5 ммоль/л CaCl_2); $t=22^\circ\text{C}$; $\text{pH}=7,4$.

Як видно з рис. 1., додавання H_2O_2 до суспензії тимоцитів щура спричинює зростання параметру R на 36 % ($p < 0,05$), а в комбінації із впливом МП ННЧ цей ефект значно посилюється ще на 8% ($p < 0,05$).

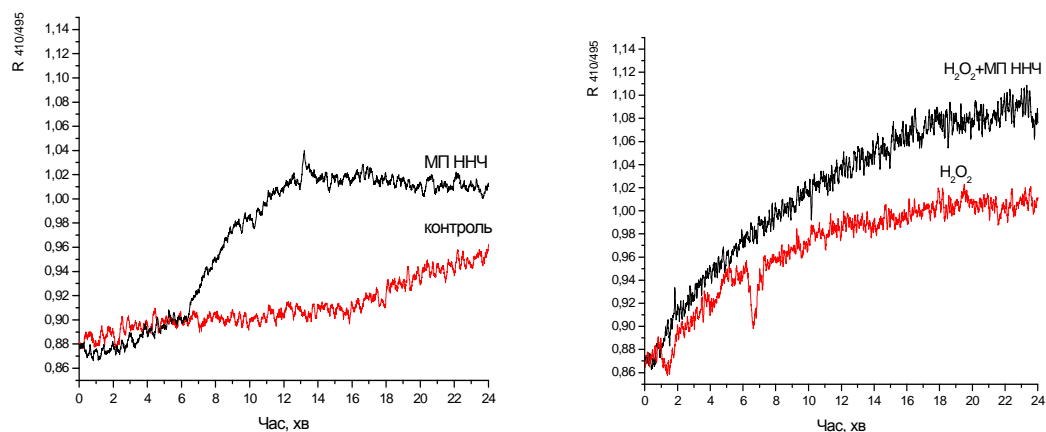


Рис. 2. Динаміка двохвильового параметра R (зонд індо-1) в тимоцитах. Розчин Кребса (2,5 ммоль/л CaCl_2); $t=22^\circ\text{C}$; $\text{pH}=7,0$.

Кінетичні криві, які виражають зміни двохвильового параметру R при досліджуваних впливах мають вигляд сигмоїдних кривих з плато.

При чому параметр R, що виражає зміни при впливі МП ННЧ досягає свого максимального значення R_{\max} після приблизно 25 хвилин, а параметр R, що виражає зміни при комбінованій дії H_2O_2 з МП ННЧ досягає свого максимального значення R_{\max} після приблизно 16 хвилин.

Як видно з рис. 2., додавання H_2O_2 до суспензії тимоцитів щура призводить до зростання параметру R на 5% ($p < 0,05$), а в комбінації із впливом МП ННЧ цей ефект значно посилюється ще на 7% ($p < 0,05$). Кінетичні криві, які виражають зміни двохвильового параметру R при досліджуваних впливах мають вигляд сигмоїдних кривих з плато. При чому параметр R, що виражає зміни при впливі МП ННЧ досягає свого максимального значення R_{\max} після приблизно 13 хвилин, а параметр R, що виражає зміни при впливі H_2O_2 та комбінованій дії H_2O_2 з МП ННЧ досягає свого максимального значення R_{\max} після приблизно 25 хвилин.

Важливим залишалось виявити та дослідити можливий механізм активації апоптозу при дії досліджуваних факторів. Ми припустили, що таким механізмом активації апоптозу може бути кальцій-залежний механізм. Кальцій (Ca^{2+}) є універсальною молекулою сигналізації, що регулює різноманітні аспекти клітинних функцій та являється одним із ключових елементів апоптичних сигнальних шляхів. Під час ранніх та пізніх стадій апоптозу спостерігається підвищення рівня внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, які в свою чергу вважаються активаторами JNK та CaMKII, важливих медіаторів апоптичних процесів. JNK сигнальний шлях є ключовим модулятором загибелі клітин, опосередкованої активними формами кисню та азоту. Тому для того, щоб охарактеризувати модулюючий вплив електромагнітного поля наднизької частоти на дію перекису водню, ми визначали концентрацію цитоплазматичного кальцію у тимоцитах щура. Для оцінки зміни внутрішньоклітинної концентрації кальцію $[Ca^{2+}]_i$ було використано двохвильовий метод реєстрації зміни флуорисценції індо-1.

Таблиця 1
Величина $\Delta [Ca^{2+}]_i$ при дії H_2O_2 та модифікуючому впливі МП ННЧ,
Зміна за весь період часу експозиції.

Фактори впливу	$\Delta [Ca^{2+}]_i$ (нмоль/л)	
	pH=7,4	pH=7,0
Контроль	193,26 ± 9,47	239,56 ± 8,84
МП ННЧ	312,4 ± 13,29	278 ± 14,62
H_2O_2	465,96 ± 11,93	312,4 ± 12,73
H_2O_2 та МП ННЧ	496,7 ± 23,75	374,18 ± 9,86

На кінетичних кривих зміни двохвильового параметру R можна побачити, що вплив МП ННЧ на суспензію тимоцитів щура спричинює значне зростання

параметру R (Рис.1.), який прямо пропорційно відображає збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію.

Як видно з рис. 1., додавання H_2O_2 до суспензії тимоцитів щура спричинює зростання параметру R , а в комбінації із впливом електромагнітного поля наднизької частоти цей ефект значно посилюється. Провівши ці ж дослідження при значенні рН 7,0, ми спостерігали такі ж загальні ефекти МП ННЧ, як і при рН=7,4, але процеси відбувалися з різною динамікою.

Використавши вище описані закономірності за отриманими значеннями параметру R було розраховано цитозольний $[Ca^{2+}]_i$ в контрольній суспензії тимоцитів та в тимоцитах при дії досліджуваних факторів, коли параметр досягав максимального значення R_{max} ($[Ca^{2+}]_{i max}$). З отриманих даних обчислювали збільшення концентрації кальцію $\Delta [Ca^{2+}]_i$ при дії H_2O_2 та МП ННЧ, а також при комбінації впливу цих факторів (Таб. 3.2). Як видно з даних таблиці, вплив МП ННЧ спричинює значне зростання концентрації внутрішньоклітинного кальцію, особливо за нормального фізіологічного значення рН. Також варто відмітити, що при комбінованому впливі МП ННЧ та пероксиду водню спостерігається збільшення концентрації кальцію, в порівнянні з впливом лише пероксиду водню, це може свідчити про те, що дія МП ННЧ модифікує ефект, спричинений пероксидом водню.

Важливо відмітити, що використана концентрація пероксиду водню хоча і, можливо, здатна до окиснення ліпідів мембрани, не призводить до зміни проникності цитоплазматичної мембрани для кальцію, а отже зростання концентрації іонів кальцію $[Ca^{2+}]_i$ в цитозолі відбувається не тільки за рахунок дифузії іонів кальцію з позаклітинного простору, а ще також і внаслідок виходу цього іону з внутрішньоклітинних депо, як відповідь на певний фактор впливу. Дослідження зміни флуоресценції індо-1 проводилися протягом 25 хвилин, оскільки за цей час двохвильовий параметр R досягає свого максимального значення [4].

ВИСНОВКИ

Вплив МП ННЧ призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію як при наявності H_2O_2 , посилюючи його ефект на суспензію тимоцитів, так і в розчині без H_2O_2 . Варто відмітити, що така дія, спричинена МП ННЧ, спостерігається при невеликих відхиленнях рН, та процес збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію відбувається із різною динамікою. Таким чином, отримані дані свідчать, що МП ННЧ спричинює збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію як самостійно, так і у комплексі із H_2O_2 (де ефект значно посилюється), що в свою чергу може призводити до активації важливих медіаторів апоптичних процесів, таких як СаМКП та JNK, і, таким чином, сприяє запуску апоптозу.

Список літератури

1. Келеджиева Е.В. Кальцієвий гомеостаз і порушення фібринолізу у метеолабільних хворих на гіпертонічну хворобу літнього та старечого віку: Дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук: 14.01.11; Захищена 29.09.2008; Затв.12.11.2008. - Сімферополь, 2008. – 131 с.

- Olofsson M.H. Charting calcium-regulated apoptosis pathways using chemical biology: role of calmodulin kinase II / M.H. Olofsson, A.M. Havelka, S. Brnjic [et al.] // BMC Chemical Biology. – 2008. - Vol.8, №2. - P.134-137.
- M.W. Apoptosis and Autophagy: Decoding Calcium Signals that Mediate Life or Death / M.W. Harr, C.W. Distelhorst // Cold Spring Harbor Laboratory Press. – 2010. - Vol.3, № 1. - P.25-31
- Артеменко А.Ю. Вплив пероксиду водню на концентрацію кальцію в тимоцитах щура: Дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук: 03.00.02; Захищена 04.09.2006; Затв.12.11.2006. - Київ, 2006. – 127 с.
- Мартынюк В.С., Темурьянц Н.А., Владимирский Б.М. У природы нет плохой погоды: космическая погода в нашей жизни. - Киев: Издатель В.С. Мартынюк, 2008. - 179 с.
- Пресман А. С. Электромагнитные поля и живая природа. – М.: Наука, 1968. – 288 с.
- Schlegel K. Weltweite Ortung von Blitzen: 50 Jahre Schumann-Resonanzen / K. Schlegel, M. Füllekrug // Physik in unserer Zeit – 2002. Vol.33, № 6. - P.256-261.

Собко В.М. Влияние магнитного поля сверхнизкой частоты на изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция в тимоцитах крысы при пероксид-индуцированном повреждении / Собко В.М., Мартынюк В.С. Артеменко А.Ю. // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.167-174.

На ранних и поздних стадиях апоптоза наблюдается повышение уровня внутриклеточной концентрации ионов кальция, которые в свою очередь считаются активаторами JNK и CaMKII, важных медиаторов апоптотических процессов. JNK сигнальный путь является ключевым модулятором гибели клеток, опосредованной активными формами кислорода и азота. Поэтому для того, чтобы охарактеризовать модулирующее влияние электромагнитного поля сверхнизкой частоты на действие перекиси водорода, мы определяли концентрацию цитоплазматического кальция в тимоцитах крысы. Для оценки изменения внутриклеточной концентрации кальция $[Ca^{2+}]_i$ было использовано двухволновой метод регистрации изменения флуорисценции индо-1. На кинетических кривых изменения двухволнового параметра R можно увидеть, что влияние магнитного поля сверхнизкой частоты на суспензию тимоцитов крысы вызывает значительный рост параметра R, прямо пропорционально отражает увеличение внутриклеточной концентрации кальция, как в контроле, так и при пероксид-индуцированном повреждении.

Ключевые слова: апоптоз, магнитное поле сверхнизкой частоты, ионы кальция, пероксид водорода.

THE INFLUENCE OF LOW FREQUENCY MAGNETIC FIELD ON THE INTRACELLULAR CALCIUM IONS CONCENTRATION IN RAT THYMOCYTES UNDER PEROXIDE INDUCED DAMAGE

Sobko V.M., Martynuk V.S., Artemenko O.Y.

*Kyiv National Taras Shevchenko University, Kyiv, Ukraine
E-mail: svitya@ua.fm*

In today's world we are constantly in contact with electromagnetic fields of extremely low frequency, and therefore the study of this issue is more important than ever. Effects of electromagnetic fields of so-called "industrial frequency " (50-60 Hz) usually applies to people who has been by the nature of the activity under the continuous influence of these electromagnetic fields, and as a result, it could be a cause of various diseases, the pathogenesis of which is a violation of calcium ions homeostasis. The action of electromagnetic fields changes the concentration of calcium in the blood, heart muscle, interstitial fluid; there are changes in clotting and fibrinolysis. Under these conditions the frequency of hypertensive crises and other cardiovascular complications significantly increases.

It is known that calcium (Ca^{2+}) is a secondary messenger and universal signaling ion that regulates diverse cellular functions and is one of the key elements of the apoptotic

signaling pathways. At the early and late stages of apoptosis we observed the increase of the intracellular calcium ion concentration, which are considered to be activators of JNK and CaMKII, the important mediators of apoptotic processes. JNK signaling pathway is a key modulator of cell death mediated by active forms of oxygen and nitrogen. Therefore, in order to characterize the modulating effect of low frequency electromagnetic field on the action of hydrogen peroxide we have identified the cytoplasmic calcium concentration in rat thymocytes. To assess changes of intracellular calcium concentration $[Ca^{2+}]_i$ the dual-wavelength method for detecting changes of fluorescent Indo-1 was used. It can be seen from the kinetic curves of the two-wavelength parameter R that the influence of low frequency magnetic fields on the rat thymocytes suspension causes the considerable increase of the parameter R that proportionally reflects the increase of intracellular calcium concentration both in the control and under the peroxide-induced damage.

It is important to note that the used concentration of hydrogen peroxide although is likely to be capable of lipid membrane oxidation, does not change the permeability of the cytoplasmic membrane to calcium ions and thus, the increase of calcium ions concentration $[Ca^{2+}]_i$ in the cytosol is not only caused by diffusion of calcium ions from extracellular space but also is a result of the ions release from intracellular stores in response to a particular influencing factor. Investigation of the fluorescence changes of Indo -1 were carried out for 25 minutes, because by this time two-wave parameter R reaches its maximum value [4].

Effect of ELF MP increases intracellular calcium concentration both in the presence of H_2O_2 , that enhances its effect on thymocytes suspension, and in solution without H_2O_2 . It should be noted that this effect caused by MP ELF could be observed with slight deviation in pH, and the process of the intracellular calcium concentration augmentation occurs with different dynamics. Thus, these data indicate that MP ELF causes an increase in intracellular calcium concentration, both independently and in combination with H_2O_2 (where the effect is greatly enhanced), which in turn can lead to activation of the important mediators of apoptotic processes such as CaMKII and JNK, and thus promotes apoptosis run.

Keywords: apoptosis, low frequency magnetic field, calcium ions, hydrogen peroxide, peroxide, aqueous.

References

1. Keledjieva E. V., Calcium Homeostasis and Fibrinolysis Disturbance in Meteo-Dependent Patients of Elderly and Senile Age with Hypertonic Disease, *Manuscript*, Simferopol. – 131 p (2008).
2. Olofsson M.H., Charting calcium-regulated apoptosis pathways using chemical biology: role of calmodulin kinase II, *BMC Chemical Biology.*, 8, 2.,134-137 (2008).
3. Harr M.W., Distelhorst C.W., Apoptosis and Autophagy: Decoding Calcium Signals that Mediate Life or Death Cold, *Spring Harbor Laboratory Press.*, 3, 1.,25-31 (2010).
4. Artemenko O.JU., Influence of hydrogen peroxide on calcium concentration in rats thymocytes, *Manuscript*, Kyiv, 127 p (2006).
5. Martynyuk V.S., Temuryants N.A., Vladimirkii B.M., U prirody net plohoi pogodi: kosmicheskaya pogoda v nashey zhizni. *Print by Martynyuk V.S.*, 179 p (2008). [RUS]
6. Presman A.S. Elektromagnitnye polya i zhivaya priroda, *Nauka.*, 288 p (1968). [RUS]
7. Schlegel K., Füllekrug M., Weltweite Ortung von Blitzen: 50 Jahre Schumann-Resonanzen, *Physik in unserer Zeit.*, 33, 6., 256-261 (2002).

Поступила в редакцию 16.11.2013 г.

УДК 579:582.26 / .27:576.31:577.1

**ОСОБЛИВОСТІ ВТОРИННОГО КАРОТИНОГЕНЕЗУ У ЗЕЛЕНІЙ
МІКРОВОДРОСТІ *SCENEDESMUS RUBESCENS* (DANGEARD) KESSLER
ET AL. В УМОВАХ ДВОХСТАДІЙНОЇ НАКОПИЧУВАЛЬНОЇ КУЛЬТУРИ**

Челебієва Е.С., Мінюк Г.С., Чубчикова І.М.

*Інститут біології південних морів ім. А.О. Ковалевського НАН України, Севастополь, Україна
E-mail: elina.chelebieva @ gmail.com*

Наведено нові дані, що характеризують морфометричні, фізіолого-біохімічні та продукційні характеристики зеленої мікроводорості *Scenedesmus rubescens* (Dangeard) Kessler et al. в умовах двохстадійної накопичувальної культури. Виявлено специфічні особливості адаптивного відгуку водорості на індукцію вторинного каротиногенезу із застосуванням ацетату натрію: висока виживаність клітин, істотне збільшення їх об'ємів, незвичайний склад вторинних каротиноїдів з домінуванням β-каротину і вільних астаксантину і адоніксантину, високий вихід ліпідів з літру культури.

Ключові слова: вторинний каротиногенез, астаксантин, β-каротин, ліпіди, *Scenedesmus rubescens*.

ВСТУП

Робота є складовою частиною досліджень вторинного каротиногенезу (ВКРГ) у зелених мікроводоростей для виявлення нових комерційно перспективних продуктів природного кетокаротиноїду (ККР) астаксантину (АСТ), що проводяться в Інституті біології південних морів ім. А.О. Ковалевського НАН України (ІнБПМ). Характеристика стратегії та методології скринінгу викладена у вступній статті, яка випереджає серію робіт, присвячених окремим видам [1]. Підставою для включення планктонної мікроводорості-мешканця дрібних евтрофних водойм *Scenedesmus rubescens* (Dangeard) Kessler, Schafer, Hummer, Kloboucek & Huss до списку об'єктів скринінгу послужили: а) незвичайний жовтувато-помаранчевий колір старих агаризованих культур; б) екологічна спеціалізація, відмінна від уже протестованих едафотільних видів порядку Scenedesmales Kostikov [2-6]; в) фрагментарність літературних відомостей, що характеризують ВКРГ у представників багаточисленого роду *Scenedesmus* Meyen, 1829. Матеріали, які висвітлюють дане питання, в переважній більшості випадків лише констатують наявність вторинних каротиноїдів (ВКР) у окремих видів *Scenedesmus* і не містять кількісних даних про особливості їх складу залежно від умов зовнішнього середовища, продукційні характеристики культури, адаптивні морфо-фізіологічні зміни клітин, сполучені з процесом ВКРГ [7-8].

Отже, метою даної роботи є визначення динаміки морфометричних, фізіолого-біохімічних і продукційних характеристик *S. rubescens* при вирощуванні за

уніфікованою схемою двохстадійної накопичувальної культури [1]. Основні завдання полягали у визначенні: а) динаміки чисельності (N) і об'ємів клітин (V), вмісту в них сухої речовини (CP), хлорофілу a (X_{la}) і сумарних каротиноїдів ($\Sigma K P$) на «зеленій» і «червоній» стадіях культивування, б) оцінці виживаності клітин при індукції ВКРГ із застосуванням ацетату натрію ($NaAc$), в) визначенні фракційного складу ВКР; г) техніко-хімічній оцінці біомаси водорості за вмістом ліпідів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктом дослідження служив штам IPPAS D-292, переданий у ІнБПМ з колекції Інституту фізіології рослин РАН у травні 2007 р. як мутант *Chlamydomonas reinhardtii* Dang. [9]. За результатами морфологічного і молекулярно-генетичного аналізу нуклеотидної послідовності ядерного гена 18S rDNA, виконаного в ІнБПМ НАНУ та Київському національному університеті ім. Т. Шевченка, штам був ідентифікований як *Scenedesmus rubescens* (Dangeard) Kessler et al. (Scenedesmaceae, Acutodesmus) [10].

Фізико-хімічні параметри режиму культивування на I («зеленій») стадії двохстадійної культури були такими: поживне середовище ВВМ 3N, освітленість – 7000 лк (лампи Feron DL 20W 6400K), фотоперіод – 15 год світло: 9 год темрява, температура середовища – 25-26 °C, швидкість продувки газо-повітряною сумішшю – 0,44 л·хв⁻¹·л⁻¹ (0,5 % CO₂ (v/v), об'єм культур в скляних конічних колбах – 0,6 л, початкова чисельність клітин – (2,3-2,4)·10⁶ кл·мл⁻¹, тривалість стадії – 16 діб. Переведення культур на II («червону») стадію тривалістю 11 діб здійснювали шляхом 10-кратного розведення «зеленої» культури редукованим по N і P середовищем ВВМ (4,12 мг·л⁻¹ N і 5,32 мг·л⁻¹ P) і зміни однобічного періодичного освітлення на двостороннє цілодобове (по 7000 Лк з кожної сторони). Для запобігання перегріву та агрегації клітин швидкість продувки збільшили до 1 л·хв⁻¹·л⁻¹, а температуру живильного середовища підтримували на рівні 26-27 °C за допомогою побутового кондиціонера та двох вентиляторів. В одному з варіантів експерименту для інтенсифікації біосинтезу ККР в поживне середовище внесли NaAc до концентрації 0,05 М. Варіант без додавання NaAc служив контролем. Число повторностей в обох випадках дорівнювало трьом. Динаміку чисельності клітин (N) контролювали за допомогою проточного цитометра Cytomics™ FC 500, забезпеченого однофазним 488 нм аргонним лазером (Beckman Coulter, США) [11]. Об'єми клітин (V) встановлювали як у [12] за допомогою комп'ютерної програми ImageJ, мікроскопу Leica DM -1000 і цифрової камери Leica Microsystem AG (Німеччина). Вміст сухої речовини (CP) аналізували ваговим методом на мембранних фільтрах «Sartorius» (Німеччина). Вміст хлорофілу a (X_{la}) і сумарних каротиноїдів ($\Sigma K P$) у ацетонових екстрактах визначали на СФ 46 (ЛОМО, Росія) за рівняннями Ліхтенталера [13]. Фракційний склад ВКР досліджували методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинах «Silicagel 60» Merck (Німеччина) у двох системах розчинників як описано раніше у [14]. Вміст ліпідів у біомасі аналізували за [15]. Всі аналітичні вимірювання для кожної біологічної повторності проводили тричі. Дані, що наведені на малюнках і в тексті, є середніми з усіх

значень (\bar{x}). Їх варіабельність характеризується вибіркоким стандартним відхиленням (s) або помилкою середньої арифметичної (m).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Доцільність використання методу двохстадійної накопичувальної культури для проведення скринінгу нових промислових джерел АСТ неодноразово обговорювалась нами в попередніх публікаціях [1, 3-6, 16], тому тут ми лише ще раз підкреслимо, що найважливішою умовою порівняльної оцінки особливостей ВКРГ і біотехнологічного потенціалу продуцентів АСТ є стандартизація режиму їх культивування, що у свою чергу передбачає і схожу схему обговорення експериментальних даних для різних видів, з акцентом на аналізі таких властивостей водоростей як швидкість росту на I «зеленій» стадії культивування, динаміка розмірів клітин, їх виживання в результаті індукції ВКРГ, швидкість накопичення ВКР в клітинах, вихід цільових компонентів і ін. З цих позицій розглянемо результати, отримані для *S. rubescens*, використовуючи, в разі необхідності, дані більш ранньої роботи, виконаної в 2009 р [5], і не включені у вказану публікацію через ще невстановлений на той час таксономічний статус виду [10].

Накопичувальні криві, отримані для *S. rubescens* на «зеленій» стадії культивування в двох експериментах (рис. 1а), свідчать про те, що в лабораторних умовах прісноводний планктонний вид мало відрізняється від наземних водоростей за швидкістю росту на мінеральному середовищі ВВМ 3N.

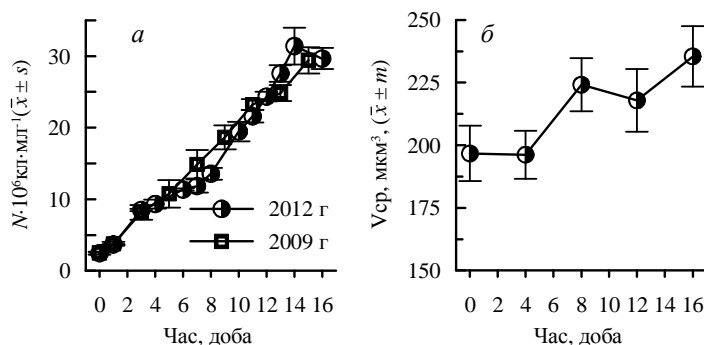


Рис.1 Динаміка чисельності (а) і об'ємів (б) клітин *S. rubescens* на «зеленій» стадії культивування

Середні питомі швидкості росту в обох експериментах ($\mu_{\text{сер}} = 0,17-0,18$ добу⁻¹, $\mu_{\text{макс}} = 0,42$ добу⁻¹) були такими ж, як і у раніше досліджених видів ($\mu_{\text{сер}} = 0,14-0,18$ добу⁻¹) [5], за винятком швидше зростаючих *Bracteacoccus* spp., у яких в подібних умовах $\mu_{\text{сер}}$ досягала 0,44-0,48 добу⁻¹, а $\mu_{\text{макс}} - 0,80-1,00$ добу⁻¹ [4]. У міру розвитку дефіциту живлення середній об'єм автоспор поступово збільшувався і до кінця «зеленої» стадії перевищив початковий майже на 20 % (рис. 1 б).

Паралельно зростанню числа клітин в культурі накопичувалися СР і фотосинтетичні пігменти (рис. 2 а, д, і).

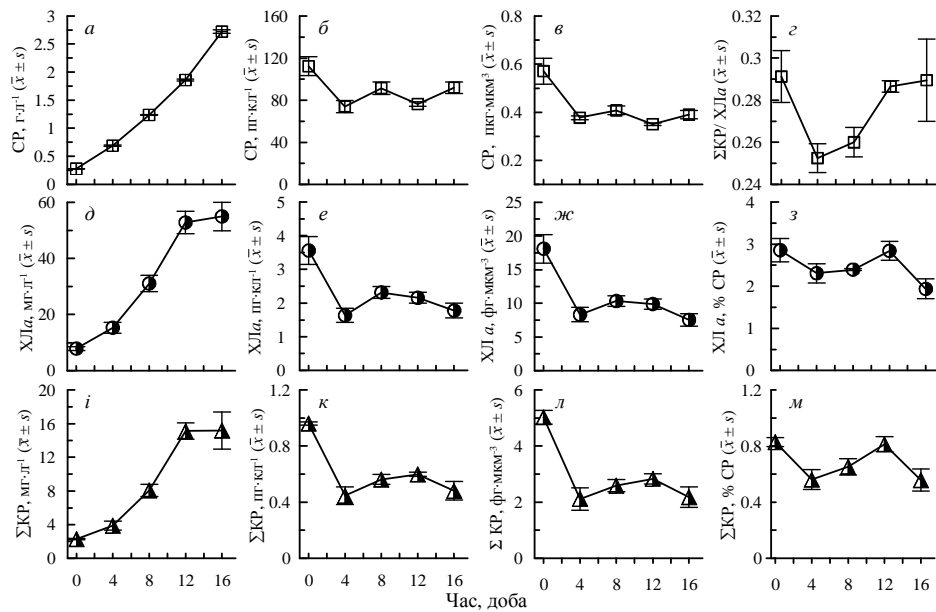


Рис. 2 Динаміка вмісту сухої речовини і фотосинтетичних пігментів в культурі і клітинах *S. rubescens* на «зеленій» стадії культивування

Середня продуктивність культур по СР на «зеленій» стадії складала $0,15 \pm 0,002$ г·л⁻¹·добу⁻¹, по ХЛa – $2,80 \pm 0,39$ мг·л⁻¹·добу⁻¹; по ΣКР – $0,81 \pm 0,14$ мг·л⁻¹·добу⁻¹. У той же час при розрахунку на клітину вміст ХЛa і ΣКР через старіння культур знизився приблизно в 2 рази (рис. 2 е, к), а в одиниці клітинного об'єму (мкм³) – у 2,4-2,5 рази (рис. 2 ж, л). Аналогічні (хоча і менш істотні) зміни були відзначені і для вмісту в клітинах СР – на 16-ту добу він зменшився в 1,3-1,4 рази (рис. 2 б, в). Внаслідок односпрямованості кривих абсолютних показників негативна динаміка масової частки пігментів (% СР) була виражена менш чітко (рис. 2 з, м).

Індукцію ВКРГ в голодуючих клітинах здійснювали за допомогою прийнятого в наших дослідженнях прийому – створення 20-кратного позитивного градієнта освітленості одночасно з внесенням в середовище NaAc до концентрації 50 мМ [1]. Ідея використовувати для цих цілей NaAc належить М. Друпу, який показав ще в 1955 р, що за допомогою NaAc можна ініціювати біосинтез АСТ у *Haematococcus pluvialis* навіть у повній темряві. Завдяки роботам М. Кобаяші і співавт. [17] цей прийом отримав широке розповсюдження в дослідженнях мікроводоростей, здатних до ВКР [17-19]. Молекулярні механізми впливу NaAc на експресію генів біосинтезу АСТ до кінця не ясні, проте ряд авторів вважає, що роль сигнальних факторів, «що включають» їх транскрипцію, виконують активні форми кисню, а ацетат лише підсилює окислювальний стрес і поставляє вуглець для утворення ВКР [17, 20-21].

При роботі з NaAc потрібно мати на увазі, що при високій освітленості реакція голодуючих клітин на його присутність в середовищі залежить від фази їх життєвого циклу. Так, наприклад, молоді монади *H. pluvialis* гинуть навіть при

відносно низьких концентраціях NaAc (15 мМ), у той час як нерухомі пальмели добре переживають більш високі концентрації (до 50 мМ) і відповідають на них дозозалежним прискоренням синтезу АСТ [2]. Наземні кокоїдні продуценти АСТ, як правило, більш стійкі до NaAc [3-6], однак і для них може спостерігатися значна смертність клітин, як це, наприклад, мало місце при культивуванні *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. при природній освітленості в 40-60 клк [6]. Що стосується видів роду *Scenedesmus*, то відомості про їх відношення до ацетату нам вдалося знайти лише в трьох публікаціях, присвячених *S. vacuolatus* [20] і двох видів *Scenedesmus* sp. [21, 33]. При цьому про останні наведено лише напівкількісну інформацію, представлену у вигляді збільшення площ каротиноїдних піків на хроматограмах [8] і коефіцієнту КАР/Хла в присутності NaAc [7].

Нижче наведені нові дані, які кількісно характеризують морфометричні та фізіолого-біохімічні особливості реакції *S. rubescens* на експериментальну індукцію ВКРГ з використанням NaAc. Перш за все, необхідно відзначити, що у цього виду протягом всієї «червоної» стадії не спостерігалось ні масового відмирання клітин (як, наприклад, у *H. pluvialis* або *Bracteacoccus* spp. [16, 4]), ні істотного зменшення їх розмірів при споруляції (як у *Ettlia carotinoso*) [12]. Навпаки, їх чисельність в обох варіантах залишалася незмінною, а середні об'єми збільшилися в контролі в 2,6 рази, а в присутності NaAc – в 3,4 рази (рис. 3).

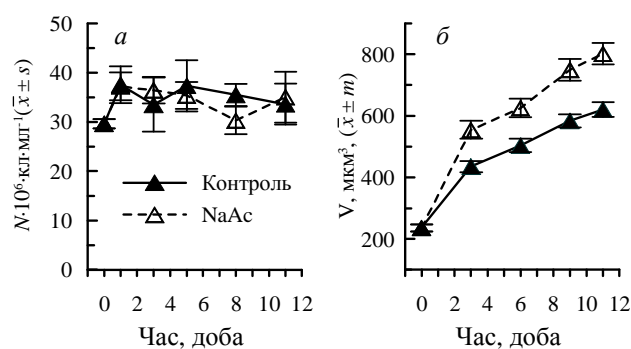


Рис. 3. Динаміка чисельності (а) і середніх об'ємів клітин (б) *S. rubescens* на «червоній» стадії культивування

Мікроскопічний аналіз виявив зміни клітинної структури, подібні до змін, описаних у *Scenedesmus komarekii* Hegewald в умовах високої освітленості [22]. Найбільш важливі з них полягали в трансформації одноядерних клітин в багатоядерні, розчленуванні одиночних лопатевих пристінних хлоропластів на численні дрібні глобули, переміщенні останніх у центральну область клітин, потовщенні клітинної оболонки і зміні форми клітин з веретеновидної або подовжено-овальної на овальну або кулясту (рис. 4).

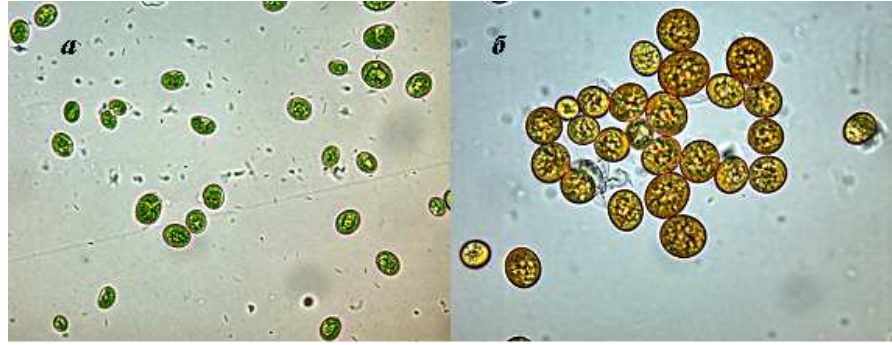


Рис. 4. Клітини *S. rubescens* в кінці «зеленої» та «червоної» стадій культивування

Морфологічні перетворення супроводжувалися характерними для продуцентів АСТ метаболічними перебудовами, спрямованими на підготовку клітин до стадії спокою – накопиченням запасних речовин і ВКР і зниженням вмісту ХЛа (рис. 5).

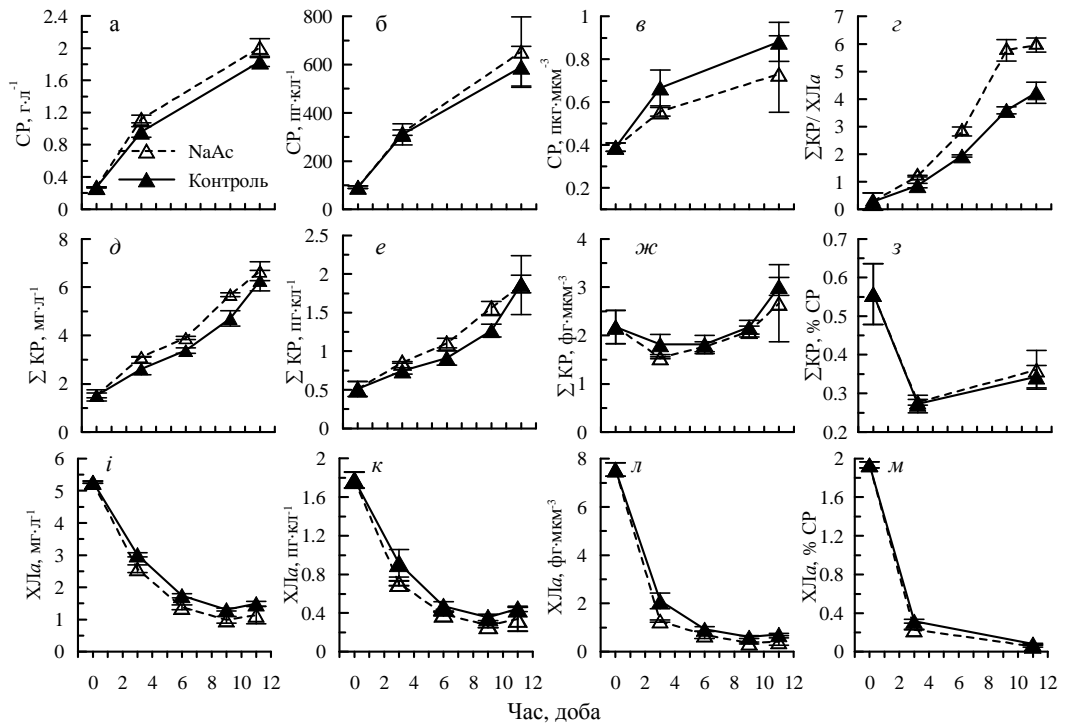


Рис. 5. Динаміка вмісту сухої речовини (а-в), сумарних каротиноїдів (д-з), хлорофілу а (и-м) і коефіцієнта ΣКР/ХЛа (г) в клітинах *S. rubescens* на «червоній» стадії культивування ($\bar{x} \pm s$)

Цікаво, що у *S. rubescens* NaAc практично не впливав на швидкість цих процесів. Чисельні значення аналізованих показників у більшості паралелей достовірно не розрізнялися, хоча слабо виражена тенденція посилення стрес-впливу у присутності NaAc все ж таки спостерігалася. Статистично значущими були лише зміни коефіцієнту $\Sigma\text{КР}/\text{Хла}$ (рис. 5 з).

Ще однією особливістю стрес-реакції *S. rubescens* було більш значне, ніж у інших продуцентів АСТ, накопичення СР. За 11 діб її вміст у клітинах обох варіантів збільшився в 6,4 і 7,1 рази (рис. 5 б), а середня продуктивність 10-кратно розбавлених стаціонарних культур (рис. 3а) була майже такою ж, як і в період активного росту на зеленій стадії, і склала $0,14 \pm 0,01 \text{ г}\cdot\text{л}^{-1}\cdot\text{добу}^{-1}$ у контролі та $0,16 \pm 0,01 \text{ г}\cdot\text{л}^{-1}\cdot\text{добу}^{-1}$ в варіанті з ацетатом.

Протягом 11 діб вміст Хла в розрахунку на клітину, мкм^3 і СР знизився до мінімальних значень ($0,44\text{-}0,34 \text{ пг}\cdot\text{кл}^{-1}$; $0,72\text{-}0,42 \text{ фг}\cdot\text{мкм}^3$; $0,08\text{-}0,06 \%$ СР) і його загальний рівень у культурах зменшився в 3,5-4,6 рази (рис. 5 і-м).

Криві динаміки вмісту $\Sigma\text{КР}$ (рис. 5 д-ж), що були результуючими процесів деградації фотосинтетичних КР в хлоропластах та накопичення ВКР в цитоплазмі, мали спрямованість, протилежну кривим Хла. Середня швидкість накопичення $\Sigma\text{КР}$ в клітинах становила $123\text{-}148 \text{ фг}\cdot\text{кл}^{-1}\cdot\text{добу}^{-1}$. За їх внутрішньоклітинним вмістом у кінці «червоної» стадії ($1,82$ і $1,86 \text{ пг}\cdot\text{кл}^{-1}$), а також за теоретичним виходом $\Sigma\text{КР}$ з літра початкової культури щільністю $2,3\text{-}2,4\cdot 10^6 \text{ кл}\cdot\text{мл}^{-1}$ ($1,76 \pm 0,02$ і $1,93 \pm 0,21 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}\cdot\text{добу}^{-1}$) планктонний вид був схожий з едафотільними водоростями порядку Scenedesmales Костіков *Bracteacoccus* spp. [4] і *Scotiellopsis rubescens* [6], проте істотно поступався їм за масовою часткою $\Sigma\text{КР}$ в СР ($0,34 \%$ СР проти $0,5\text{-}0,9 \%$ СР у *B. spp.* і $1,9\text{-}2,2 \%$ СВ у *S. rubescens*). Ці відмінності, а також рідкісний для продуцентів АСТ зменшення масової частки $\Sigma\text{КР}$ (рис. 5 з), по всій ймовірності, були пов'язані з випереджаючою швидкістю накопичення сухої речовини.

Специфічний жовтувато-помаранчевий колір культур *S. rubescens* в кінці «червоної» стадії визначався особливостями фракційного складу його ВКР, які майже на третину складалися з жовтого β -каротину (БК) (табл.). Коментуючи цей факт, необхідно зазначити, що у більшості досліджених нами видів Chlorophyceae БК визначався в «червоній» біомасі або як мінорний компонент ($<3 \%$ $\Sigma\text{КР}$ [16]), або в концентраціях, що не перевищували $8\text{-}12 \%$ $\Sigma\text{КР}$ [3, 12], причому його вміст варіював залежно від наявності в середовищі NaAc [12] і мікроелементів [3]. В цілому, зазначені величини добре узгоджуються з сучасними уявленнями про синтез АСТ у мікрводоростей, в якому БК грає роль ключового проміжного субстрату. Вважається доведеним, що при стресі БК утворюється *de novo* в хлоропластах і транспортується в цитоплазму, де під дією неспецифічних 4,4'-кетолаз (CRTO) і 3,3'-гідроксилаз (CRTR- b) окислюється через ряд інтермедіатів до АСТ [18]. З цього правила відомо тільки два винятки – *Dunaliella salina* і *Trentepohlia aurea*, які, внаслідок відсутності у них ядерних генів CRTO і CRTR-b, акумулюють як ВКР β - і α -каротини [20, 23-24].

Таблиця 1
Фракційний склад вторинних каротиноїдів *S. rubescens*, % від суми; $\bar{x} \pm s$; n = 3

Найменування фракції	Колір ацетонових екстрактів	$\lambda_{\text{макс}}$ в ацетоні, нм	Rf	Контроль	Ацетат
β -каротин (БК)	жовтий	454	0,93	30,57 \pm 0,64	34,00 \pm 1,44
Дієфіри астаксантину (ДЕАСТ)	лососево- червоний	480	0,55	сліди	сліди
Ехіненон (ЭХ)	світло-шафрановий	460(473)	0,48	9,3 \pm 1,26	6,88 \pm 0,24
Ефіри адонірубін (ЕАДР)	рожево-червоний	474	0,18	сліди	сліди
Кантаксантин (КАН)	шафрановий	471	0,16	14,22 \pm 1,13	8,99 \pm 1,07
Монофіри астаксантину (МЕАСТ)	лососево-червоний	480	0,13	10,72 \pm 0,35	7,89 \pm 0,67
Монофіри адоніксантину (МЕАДК)	помаранчево- червоний	480	0,08	8,53 \pm 1,02	4,99 \pm 0,24
Вільний адонірубін (АДР)	рожево-червоний	474	0,04	сліди	сліди
Сума вільного астаксантину (АСТ) і адоніксантину (АДК)	лососево-червоний	480	0,015		
	помаранчево- червоний	480	0,01	23,62 \pm 2,32	31,81 \pm 0,84

Виходячи з цих співставлень, логічно передбачити, що причиною накопичення БК при стресі у видів, наділених генами CRTO і CRTR-b, є зниження концентрації/активності ферментів що приймають участь у його оксигенації і гідроксилюванні, які в свою чергу, контролюються умовами середовища. Той факт, що при подібному режимі культивування відносна концентрація БК варіює у різних водоростей в досить широких межах, вказує на наявність видової специфіки контролю за швидкістю протікання окремих стадій синтезу АСТ. Слід зазначити, що хоча в даній роботі динаміку вмісту фракцій на стадії ВКРГ не визначали, судити про те, що БК дійсно виконував роль ВКР (тобто накопичувався в клітинах *S. rubescens* внаслідок абіотичного стресу) можна за такими непрямими показниками як: а) незвично висока частка БК у ВКР наприкінці «червоної» стадії, невласлива для його рівня в ПКР (10-15%), б) суттєва деградація фотосинтезу, що виключає накопичення допоміжного пігменту в хлоропластах; в) результати дослідження динаміки складу ВКР у різних видів, виконаного в 2009 р, який показав, що при однакових умовах середовища у 4 з 6 досліджених видів частка БК в Σ КР у міру розвитку ВКРГ знижувалась, у *Chlorella zofingiensis* практично не мінчалась, і тільки у *S. rubescens* зросла майже в 2 рази (рис. 6).

Ще одна особливість складу ВКР у *S. rubescens* полягає в незвично високій частці вільних АСТ і АДК в Σ КР (у використаній системі ТШХ вони не розділяються), яка достовірно збільшується у присутності NaAc. Зазвичай вільні гідроксильовані ККР (АСТ, АДК і АДР) реєструються або у виді слідів (як у *H. pluvialis*, *E. carotinosus*, *B. minor*), або в концентраціях 8-10% Σ КР (як у *Scotiellopsis rubescens*, *B. giganteus*). Основними формами їх запасання є моно- і рідше дієфіри жирних кислот [3-6, 12, 16]. Це цілком відповідає відомим уявленням про те, що речовини ліпідної природи з вільними реакційними групами не можуть накопичуватися в живих клітинах без негативних наслідків для структурної

організації клітинних мембран і тому запасуються у складі ефірів або білково-вуглеводних комплексів [25].

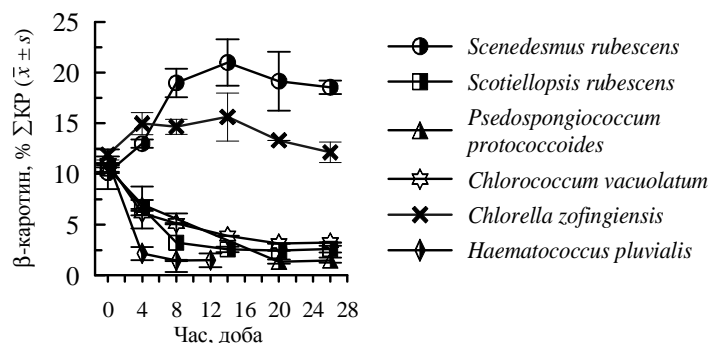


Рис. 6. Динаміка вмісту β-каротину у зелених мікроводоростей на «червоній» стадії

Тим не менш, описаний вище факт переважного накопичення АСТ у вільному вигляді не є одиничним, і був відзначений в ще більш яскравій формі у аерофільної водорості *Chlorococcum* sp., у якій в присутності H_2O_2 вміст вільного АСТ досягав 81% від суми всіх його форм [21]. Пояснення цим фактам поки немає, ясно тільки, що вони навряд чи пов'язані з недоліком жирних кислот для естерифікації ОН-груп, так як вміст ліпідів у клітинах *S. rubescens* за 11 діб «червоної» стадії збільшився майже на порядок (рис. 7 б).

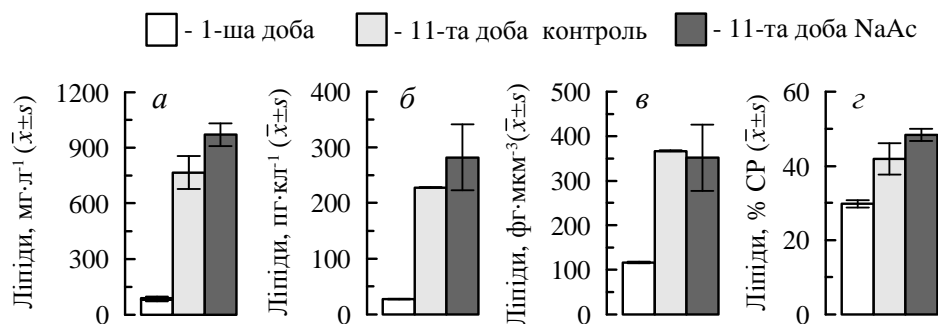


Рис. 7. Вміст ліпідів в культурах (а), клітках (б, в) і біомасі (г) *S. rubescens* на «червоній» стадії культивування залежно від наявності ацетату натрію в середовищі

Таке форсоване накопичення ліпідів вже саме по собі, навіть безвідносно до динаміки вмісту ВКР, заслуговує серйозної уваги при оцінці комерційного потенціалу даного виду. Середньодобовий вихід ліпідів з літра вихідної культури *S. rubescens* (з урахуванням її 10-кратного розведення при переході на стадію ВКРГ) склав $253,59 \pm 18,85$ $mg \cdot L^{-1} \cdot добу^{-1}$ у контролі та $329,25 \pm 10,69$ $mg \cdot L^{-1} \cdot добу^{-1}$ у присутності NaAc, а масова частка ліпідів в СВ зросла з $29,84 \pm 0,98$ до $41,89 \pm 4,20$ і $48,36 \pm 1,66$ % CP, відповідно (рис. 7г). За цими показниками *S. rubescens* істотно

перевершує багато морських видів, рекомендованих в даний час для виробництва технічних олій і біодизеля [26].

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи отримані результати, варто ще раз акцентувати увагу на особливостях адаптивної відповіді *S. rubescens* на комплексний стрес-вплив, що індукує ВКРГ: а) збереження чисельності клітин в постстресорний період при використанні NaAc для індукції ВКРГ; б) не менше ніж трикратне збільшення об'ємів вегетативних клітин при переході в стадію спокою; в) накопичення гідроксильованих ККР переважно у вільній формі; г) незвично високий відносний вміст β-каротину у фракційному складі вторинних каротиноїдів; д) комерційно значуща продуктивність культур по ліпідам.

Список літератури

1. Минюк Г. С. Скрининг зелёных микроводорослей как потенциальных источников природных кетокаротиноидов. Актуальность, стратегия и тактика исследований / Г. С. Минюк, И. В. Дробецкая, И. Н. Чубчикова [и др.] // Экология моря. - 2010. - Вып. 80. - С. 67–78.
2. Костиков И. Ю. Водоросли грунтов Украины. / И. Ю. Костиков, П. О. Романенко, Е. М. Демченко [та ін.] // К.: Фітосоціо-центр. - 2001. - 300 с.
3. Чубчикова И. Н. Влияние состава среды на содержание вторичных каротиноидов у микроводоросли *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. (Chlorophyceae) / И. Н. Чубчикова // Морск. экол. журн. - 2012. - Т. XI. № 4. - С. 95–101.
4. Чубчикова И. Н. Скрининг одноклеточных зелёных водорослей как потенциальных источников природных кетокаротиноидов. 2. Особенности роста и вторичного каротиногенеза у представителей рода *Wraecteosoccus* / И. Н. Чубчикова, И. В. Дробецкая, Г. С. Минюк [и др.] // Морск. экол. журн. - 2011. - Т. X. № 1. - С. 91–97.
5. Чубчикова И. Н. Хлорококковые микроводоросли как потенциальный источник природных кетокаротиноидов / И. Н. Чубчикова, Г. С. Минюк, И. В. Дробецкая, [и др.] // Экология моря. - 2009. - Вып. 77. - С. 77–83.
6. Чубчикова И. Н. Вторичный каротиногенез у зелёной микроводоросли *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. в условиях природной освещённости и температуры / И. Н. Чубчикова, Г. С. Минюк, И. В. Дробецкая // Экология моря. - 2010. - Спец. вып. 81. - С. 77–81.
7. Chu F.L. Carotenogenesis up-regulation in *Scenedesmus* sp. using a targeted metabolomics approach by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry / F. L. Chu, L. Pirastru, R. Popovic [et al.] // J. Agric. Food Chem.- 2011. - N 59. - P. 3004–3013.
8. Pirastru L. Carotenoid production and change of photosynthetic functions in *Scenedesmus* sp. exposed to nitrogen limitation and acetate treatment / L. Pirastru, M. Darwish, F. L. Chu [et al.] // J. Appl. Phycol. - 2012. - Vol. 24. - P. 117–124.
9. Каталог культур микроводорослей в коллекции СССР.- М: ИФР РАН. - 1991. - С. 226.
10. Челебієва Е. С. Морфологічні та молекулярно-філогенетичні дослідження *Scenedesmus rubescens* (Chlorophyta) / Е. С.Челебієва, С. В. Скребовська // Вчені записки Таврійського національного університету імені В. І. Вернадського. Серія «Біологія, хімія». - 2013. - Том 26 (65). № 2. - С. 189–196.
11. Marie D. Phytoplankton cell counting by flow cytometry / D. Marie, N. Simon, D. Vaultot. - Algal Culturing Techniques. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005. - P. 253–267.
12. Челебієва Э. С. Динамика химического состава *Ettlia carotinos* Komárek 1989 (Chlorophyceae) при экспериментальной индукции вторичного каротиногенеза / Э. С. Челебієва, Г. С. Минюк, И. В. Дробецкая [и др.] // Морск. экол. журн. - 2013. - Т. XII. № 2. - С. 78–87.
13. Lichtenthaler Н. К. Chlorophylls and carotenoids: pigments of photosynthetic membranes / Н. К. Lichtenthaler // Methods Enzym. - 1987. - Vol. 148. - P. 350–382.

14. Дробецкая И. В. Определение содержания астаксантина и кантаксантина у зелёных микроводорослей методом тонкослойной хроматографии / И. В. Дробецкая, И. Н. Чубчикова, А. Б. Боровков [и др.] // Экология моря. - 2009. - Вып. 79. - С. 50–56.
15. Ahlgren G. Lipid analysis of freshwater microalgae: A method study / G. Ahlgren, L. Merino // Arch. Hydrobiol. - 1991. - Vol. 121. N 3. - P. 295–306.
16. Данцюк Н. В. Влияние ацетата натрия на интенсивность вторичного каротиногенеза у зелёной микроводоросли *Haematococcus pluvialis* / Данцюк Н. В. // Экология моря. – 2010. - Спец. вып. 80. - С. 44 – 50.
17. Kobayashi M. Enhanced carotenoid biosynthesis by oxidative stress in acetate-induced cyst cells of a green alga *Haematococcus pluvialis* / M. Kobayashi, T. Kakizono, S. Nagai // Appl. Environ Microbiol. - 1993. - Vol. 59. - P. 867–873.
18. Boussiba S. Carotenogenesis in the green alga *Haematococcus pluvialis*: cellular physiology and stress response / S. Boussiba // Physiol. plant. - 2000. - N 108. - P. 111–117.
19. Orosa M. Comparison of the accumulation of astaxanthin in *Haematococcus pluvialis* and other green microalgae under N-starvation and high light conditions / M. Orosa, J. F. Valero, C. Herrero [et al.] // Biotechnol. Lett. – 2001. Vol. 23. P. 1079–1085.
20. Lemoine Y. Secondary ketocarotenoid astaxanthin biosynthesis in algae: a multifunctional response to stress / Y. Lemoine, B. Schoefs // Photosynth. Res. - 2010. - Vol. 106. - P. 155–177.
21. Ma R.Y. Enhanced production of free trans-astaxanthin by oxidative stress in the cultures of the green microalga *Chlorococcum* sp. / R. Y. Ma, F. Chen // Proc. Biochem. - 2001. - Vol. 36. - P. 1175–1179.
22. Hanagata N. Secondary carotenoid accumulation in *Scenedesmus komarekii* Chlorophyceae, Chlorophyta) / N. Hanagata, Z. Dubinsky // J. Phycol. - 1999. - Vol. 35. - P. 960–966.
23. Abe K. Characteristics of growth and carotenoid accumulation of the aerial microalga *Trentepohlia aurea* in liquid culture / K. Abe, H. Mihara, M. Hirano // J. Mar. Biotechnol. - 1998. - N. 6. -P. 53–58.
24. Ben-Amotz A. Accumulation of b-carotene in halotolerant algae: purification and characterization of b-carotene rich globules from *Dunaliella bardawil* (Chlorophyceae) / A. Ben-Amotz, M. Kaztz., M. Avron // J. Phycol. - 1982. - Vol. 18. - P. 529– 537.
25. Кейтс М. Техника липидологии: Выделение, анализ и идентификация липидов. / М. Кейтс // М.: Мир - 1975. - 322 с.
26. Carlsson A. S. Micro- and macro-algae: Utility for industrial applications / A. Carlsson, J. B. van Beilen, R. Möller [et al.] //Outputs from EPOBIO project. Chippenham: CPL Press/ -2007. - P.86

Челебиева Э.С. Особенности вторичного каротиногенеза у зелёной микроводоросли *Scenedesmus rubescens* (Dangeard) Kessler et al. в условиях двухстадийной накопительной культуры / Челебиева Э.С., Минюк Г.С., Чубчикова И.Н. // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 175-187. Приведены новые данные, характеризующие морфометрические, физиолого-биохимические и продукционные характеристики зелёной микроводоросли *Scenedesmus rubescens* (Dangeard) Kessler et al. в условиях двухстадийной накопительной культуры. Выявлены специфические особенности адаптивного ответа водоросли на индукцию вторичного каротиногенеза с применением ацетата натрия: высокая выживаемость клеток, существенное увеличение их объёмов, необычный состав вторичных каротиноидов с доминированием β -каротина и свободных гидроксикетокаротиноидов, высокое содержание липидов в биомассе.

Ключевые слова: вторичный каротиногенез, астаксантин, β -каротин, липиды, *Scenedesmus rubescens*.

FEATURES OF SECONDARY CAROTENOGENESIS IN A GREEN MICROALGAE *SCENEDESMUS RUBESCENS* (DANGEARD) KESSLER ET AL. UNDER TWO-STAGE BATCH CULTURE

Chelebieva E., Minyuk G., Chubchikova I.

*The A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas NAS of Ukraine, Sevastopol, Ukraine
E-mail: elina.chelebieva@gmail.com*

Many green microalgae have ability to accumulate under stressful environments a potent antioxidant, astaxanthin, having nutraceutical and pharmacological applications, as pigmentation source in farmed salmon, trout and poultry industries. Secondary carotenoid formation can be influenced by nitrogen-limitation, strong light intensity, pH, salinity and some organic nutrients. The aim of this work was to study morphological, physiological and biochemical characteristics of green algae *Scenedesmus rubescens* (Dangeard) Kessler et al. during «red» stage of two-stage batch culture. Cell number and cell size, total carotenoid content, secondary carotenoid composition, content of dry biomass and lipids in cells and cultures of *S. rubescens* are evaluated. The specific features of algae adaptive response to induction of secondary carotenogenesis using of sodium acetate (NaAc) are shown. In contrast to the *Haematococcus pluvialis*, the drastic changes of the complex cultivation parameters have revealed high stress resistance in *S. rubescens* cultures. As a result, the number of cells in cultures in control and the version with NaAc remained unchanged, but the average cell volumes increased by 2.6 times in control, and in the presence of NaAc - 3.4 times. A specific feature of *S. rubescens* is unusual composition of the secondary carotenoids by dominance β -carotene and free hydroxyketocarotenoids. Of particular note are the facts of a high lipid output from a liter of initial culture ($253,59 \pm 18,85 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ in control and $329,25 \pm 10,69 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ with NaAc) and high enough lipid content in the final biomass (of $41,89 \pm 4,20 \%$ DW in control and $48,36 \pm 1,66 \%$ DW with NaAc) These facts indicate the advisability of terrestrial green algae screening as potential source of vegetable oils rich in natural carotenoids.

Keywords: secondary carotenogenesis, β -carotene, astaxanthin, adonixanthin, *Scenedesmus rubescens* (Dangeard) Kessler et al.

References

1. Minyuk G.S., Drobetskaya I.V., Chubchikova I.N., Dantsyuk N.V., Chelebieva E.S. Screening of green microalgae as potential source of nature ketocarotenoids. The relevance, strategy and study approach, *Ekologiya morya : Algae biotechnology*, special issue **80**, 67 (2010).
2. Kostikov I.Yu., Romanenko P.A., Demchenko E.N., Darienko T.M., Mihailuk T.I., Rybchynsky O.V., Solonenko A.M. *Algae in Soils of Ukraine: History and Methods of Studies, System, and List of the Algal Flora* (Fitosotsiotsentr, Kiev, 2001).
3. Chubchikova I.N. Effect of medium composition on the content of secondary carotenoids in microalgae *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. (Chlorophyceae), *Marine Ecological Journal*, **XI** (4), 95 (2012).
4. Chubchikova I.N., Drobetskaya I.V., Minyuk G.S., Dantsyuk N.V., Chelebieva E.S. Screening of green microalgae as potential source of nature ketocarotenoids. 2. Features of growth and secondary carotenogenesis in the representatives of the genus *Bracteacoccus* (Chlorophyceae), *Marine Ecological Journal*, **X** (1), 91 (2011).

5. Chubchikova I.N., Minyuk G.S., Drobetskaya I.V., Dantsyuk N.V. Chlorococcal microalgae as source of natural secondary carotenoids, *Ekologiya morya*, **77**, 77 (2009).
6. Chubchikova I. N., Minyuk G. S., Drobetskaya I. V. Secondary carotenogenesis in green microalgae *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. under natural insolation and temperature, *Ekologiya morya*, special issue **81**, 77 (2010).
7. Chu F. L., Pirastru L., Popovic R., Sleno L. Carotenogenesis up-regulation in *Scenedesmus* sp. using a targeted metabolomics approach by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry, *J. Agric. Food Chem.*, **59**, 3004 (2011).
8. Pirastru L., Darwish M., Chu F.L., Perreault F., Sirois L. Sleno L., Popovic R. Carotenoid production and change of photosynthetic functions in *Scenedesmus* sp. exposed to nitrogen limitation and acetate treatment, *J. Appl. Phycol.*, **24**, 117 (2012).
9. *Catalogue of Microalgal Cultures in the Collections of the USSR*, Semenenko, V.E., Ed., (Moscow: Akad. Nauk SSSR, 1991).
10. Chelebieva E. S., Skrebovskaya S. V. *Scenedesmus rubescens* (Chlorophyta) morphological and molecular phylogenetic studies, *Scientific Notes of Taurida National V. I. Vernadsky University Series : "Biology, chemistry"*, **26 (65)**, **2**, 189 (2013).
11. Marie D., Simon N., Vaultot D. *Phytoplankton cell counting by flow cytometry. Algal Culturing Techniques*. (Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005).
12. Chelebieva E.S., Minyuk G.S., Drobetskaya I. V., Chubchikova I. N. Dynamics of chemical composition of *Ettlia carotinos* Komárek 1989 (Chlorophyceae) under experimental induction of secondary carotenogenesis, *Marine Ecological Journal*, **XII (3)**, 75 (2013).
13. Lichtenthaler H. K. Chlorophylls and carotenoids: pigments of photosynthetic membranes, *Methods Enzym.* **148**, 350 (1987).
14. Drobetskaya I. V., Chubchikova I. N., Borovkov A. B., Minyuk G. S. Determination of astaxanthin and cantaxanthin content of green microalgae by thin layer chromatography method, *Ekologiya morya*, **79**, 50 (2009).
15. Ahlgren G., Merino L. Lipid analysis of freshwater microalgae: A method study, *Arch. Hydrobiol.*, **121 (3)**, 295 (1991).
16. Dantsyuk N. V. Effect of sodium acetate on intensity of secondary carotenogenesis of green microalgae *Haematococcus pluvialis*, *Ekologiya morya : Algae biotechnology*, special issue **80**, 44 (2010).
17. Kobayashi M., Kakizono T., Nagai S. Enhanced carotenoid biosynthesis by oxidative stress in acetate-induced cyst cells of a green alga *Haematococcus pluvialis*, *Appl. Environ Microbiol.*, **59**, 867 (1993)
18. Boussiba S. Carotenogenesis in the green alga *Haematococcus pluvialis*: cellular physiology and stress response, *Physiol. plant.*, **108**, 111 (2000).
19. Orosa M., Valero J.F., Herrero C., Abalde J. Comparison of the accumulation of astaxanthin in *Haematococcus pluvialis* and other green microalgae under N-starvation and high light conditions, *Biotechnol. Lett.*, **23**, 1079 (2001).
20. Lemoine Y., Schoefs B. Secondary ketocarotenoid astaxanthin biosynthesis in algae: a multifunctional response to stress, *Photosynth. Res.*, **106**, 155 (2010).
21. Ma R.Y., Chen F. Enhanced production of free *trans*-astaxanthin by oxidative stress in the cultures of the green microalga *Chlorococcum* sp., *Proc. Biochem.*, **36**, 1175 (2001).
22. Hanagata N, Dubinsky Z. Secondary carotenoid accumulation in *Scenedesmus komarekii* Chlorophyceae, Chlorophyta), *J. Phycol.*, **35**, 960 (1999).
23. Abe K., Mihara H., Hirano M. Characteristics of growth and carotenoid accumulation of the aerial microalga *Trentepohlia aurea* in liquid culture, *J. Mar. Biotechnol.*, **6**, 53 (1998).
24. Ben-Amotz A., Kazatz. M., Avron M. Accumulation of *b*-carotene in halotolerant algae: purification and characterization of *b*-carotene rich globules from *Dunaliella bardawil* (Chlorophyceae), *J. Phycol.*, **218**, 529 (1982).
25. Cates M. *Techniques of Lipidology*, (Elsevier, New York, 1972).
26. Carlsson, A., van Beilen, J. B., Möller, R., Clayton, D. *Micro- and macro-algae: Utility for industrial applications*, Outputs from EPOBIO project. (Chippenham: CPL Press, 2007).

Поступила в редакцію 25.11.2013 г.

УДК 581.1:631.811

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЦИРКОН НА РОСТ И РАЗВИТИЕ РАСТЕНИЙ КУКУРУЗЫ НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

Чмелева С.И., Кучер Е.Н., Дашкевич Ю.О., Ситник М.И.

*Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: chmeleva@ukr.net*

Приведены результаты исследования влияния различных концентраций препарата Циркон на посевные качества семян и показатели роста на начальных этапах развития кукурузы сорта Моника 350 МВ. Установлено, что предпосевная обработка препаратом стимулирует ростовые процессы кукурузы уже на ранних этапах онтогенеза. Данный эффект зависит от концентрации действующего вещества и сохраняется на протяжении всего эксперимента. Наилучшие результаты были получены при обработке семян раствором исследуемого препарата в концентрации 0,25%. Показано стимулирующее влияние регулятора роста в указанной концентрации на энергию прорастания, лабораторную всхожесть семян, а также на показатели роста растений кукурузы (площадь листовой поверхности, массу сырого и сухого вещества надземной части и корней).

Ключевые слова: регуляторы роста, Циркон, ростовые процессы, кукуруза.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наряду с природными регуляторами роста все большее значение приобретает использование синтетических физиологически активных веществ, а также различных комплексных препаратов, обладающих большим спектром физиологического действия на растение. Современные полифункциональные регуляторы роста способны одновременно стимулировать рост, развитие и физиологические процессы растений, повышать их способность адаптироваться к неблагоприятным факторам среды, укреплять иммунитет растительного организма к целому ряду заболеваний различной природы, проявляя противогрибковую, антибактериальную активность и противовирусное действие [1, 2].

Большинство синтетических регуляторов роста являются физиологически активными аналогами эндогенных фитогормонов. При этом, будучи естественными соединениями, они непосредственно включаются в метаболизм растений, не оказывая вредного влияния на почву и окружающую среду [3]. К таким препаратам относится препарат нового поколения Циркон. Его действующим веществом является смесь гидроксикоричных кислот (ГКК), получаемых из растительного сырья эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* L.) [4]. ГКК относятся к обширному классу фенольных соединений, повсеместно распространенных в растениях [5]. Биологическая активность Циркона в значительной степени обусловлена антиоксидантными свойствами, характерными для фенольных соединений. Циркон в растениях выполняет функции регулятора роста, иммуномодулятора и

антистрессового адаптогена. ГКК осуществляют важнейшую для клетки антиоксидантную функцию посредством активирования соответствующих ферментных систем, и компенсирует дефицит природных регуляторов роста [6–8].

Как в теоретическом, так и практическом отношениях несомненный интерес представляет всестороннее изучение воздействия препарата Циркон на хозяйственно ценные сорта культурных растений, выращиваемые в условиях степной зоны Украины. В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение влияния предпосевной обработки препаратом Циркон на рост и развитие кукурузы сорта Моника 350 МВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовались семена и растения кукурузы (*Zea mays* L. CV 'Моника 350 МВ'). Исследования проводили в условиях лаборатории. Семена отбирали по средним размерам, промывали в проточной воде, протравливали в слабом растворе перманганата калия, затем трижды промывали дистиллированной водой. С целью изучения влияния препарата Циркон на лабораторную всхожесть подготовленные семена раскладывали по 100 штук в кюветы на фильтровальную бумагу, смоченную растворами изучаемого регулятора роста согласно схеме опыта. В каждую кювету приливали по 300 мл рабочего раствора с различной концентрацией исследуемого препарата (0,25%, 0,5% и 1%). Контролем служили семена, помещенные в кювету с отстоянной водопроводной водой. Семена проращивали в термостате типа ТС-80М-2 в темноте при температуре +25°C. Энергия прорастания и всхожесть семян определялись согласно ГОСТу 12038-84.

Для оценки воздействия препарата Циркон на морфометрические показатели растений кукурузы проростки переносили на водную культуру (среда Кнопа) [9]. Растения выращивали при естественном освещении в вегетационных сосудах емкостью 1 л. Температура поддерживалась в пределах +24–+25°C. В качестве морфометрических показателей у 3-, 7- и 14-дневных растений исследовались: высота растений, длина корней, площадь листовой поверхности, масса сырого и сухого вещества. Полученные экспериментальные данные обработаны с помощью методов математической статистики [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными показателями, определяющими жизнеспособность будущих проростков, является энергия прорастания и всхожесть семян.

Изучение влияния препарата Циркон на всхожесть семян кукурузы Моника 350 МВ показало, что используемые концентрации оказывают различное стимулирующее действие (рис. 1). Обработка семян раствором препарата 0,25%-ной концентрации увеличила всхожесть семян на 9% по сравнению с контролем, при обработке раствором 0,5%-ной концентрации всхожесть возросла на 7%, повышение концентрации Циркона до 1% привело к увеличению всхожести на 4%.

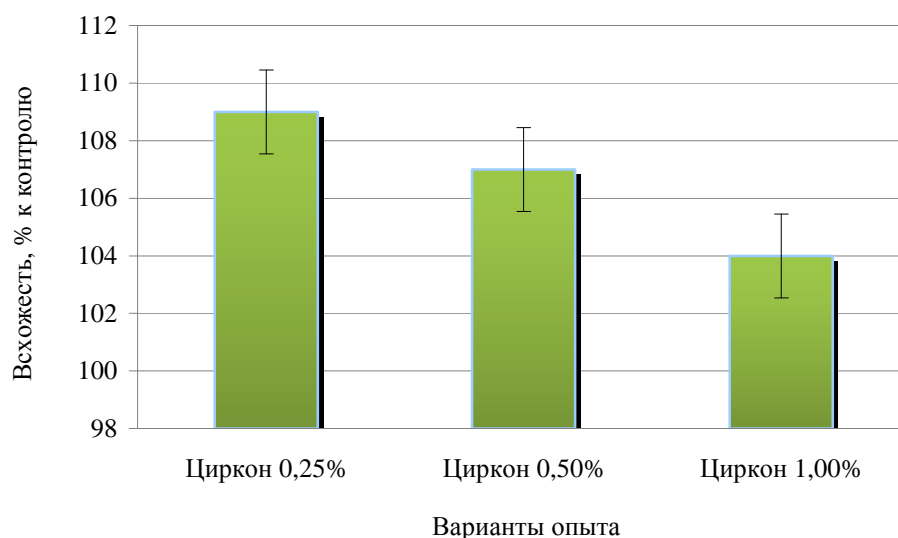


Рис. 1. Влияние препарата Циркон на всхожесть семян кукурузы.

Результаты изучения влияния препарата Циркон на морфометрические показатели проростков кукурузы представлены в таблице 1.

Таблица 1
Влияние препарата циркон на морфометрические показатели растений кукурузы

Концентрация Циркона	Высота надземной части, % от контроля ($\bar{x} \pm S_x$)			Длина корневой системы, % от контроля ($\bar{x} \pm S_x$)		
	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
0,25%	108,1±2,02	113,8±3,01	120,0±3,07	88,0±1,65	100,8±2,32	92,0±2,82
0,50%	94,2±1,98	102,3±2,43	110,7±2,64	78,6±1,90	97,2±2,03	107,3±3,07
1,00%	82,9±1,05	92,0±2,32	108,4±3,02	67,8±2,00	80,8±2,44	114,2±3,60

Примечание к таблице: разница средних значений контроля и опыта достоверна при $P \leq 0,01$ для всех вариантов.

Установлено, что проращивание семян кукурузы с использованием 0,25%-ного раствора препарата Циркон стимулирует рост проростков. Уже на 3-и сутки высота проростков кукурузы в опытном варианте превышает контроль на 8%. На 7-е сутки выращивания величина исследуемого параметра на 14% выше, чем в контроле.

Предпосевная обработка семян препаратом Циркон в дозах 0,5 и 1% приводит к незначительному ингибированию ростовых процессов у 3- и 7-дневных проростков. При этом, как свидетельствуют данные таблицы 1, с повышением концентрации препарата ростовые процессы ингибируются значительно. Так, использование 0,5%-ного раствора привело к снижению высоты 3-дневных растений кукурузы на

6%, а у 7-дневных проростков величина параметра всего на 2% выше, чем в контроле. Под влиянием 1%-ного раствора препарата высота проростков на 3-сутки меньше контрольных на 17%, на 7-е сутки – на 8%.

На 14-е сутки наблюдается ускорение ростовых процессов: растения, обработанные 0,5%-ным раствором, характеризуются высотой проростка на 11% большей, чем контрольные, а обработанные 1%-ным – на 8%.

При изучении влияния препарата Циркон на длину корневой системы растений кукурузы нами были получены данные, свидетельствующие в том, что все использованные концентрации на 3-и и 7-е сутки учета оказывают ингибирующее действие на рост корней (см. табл. 1). С повышением концентрации испытуемого раствора процессы подавления роста корней проявляются в большей степени.

Исследование влияния различных концентраций Циркона на длину корней на 14-е сутки после обработки выявило положительное действие препарата. При этом оптимальной концентрацией является 0,25%. При использовании данной дозы регулятора роста длина корневой системы увеличилась у опытных растений на 14 % по сравнению с контрольными.

Одним из важнейших морфологических показателей ростовых процессов растений является площадь листьев. Нами проведено изучение особенностей воздействия предпосевной обработки препаратом Циркон на величину этого параметра. Полученные данные показали, что регулятор роста оказывает стимулирующее влияние (рис. 2). Наиболее значимое увеличение листовой пластинки наблюдается на 14-е сутки выращивания. У растений, обработанных 0,25%-ной концентрацией препарата, величина исследуемого параметра на 64% больше, чем в контроле, а при обработке 0,5%-ной концентрацией – на 30%, 1%-ной – на 6%.

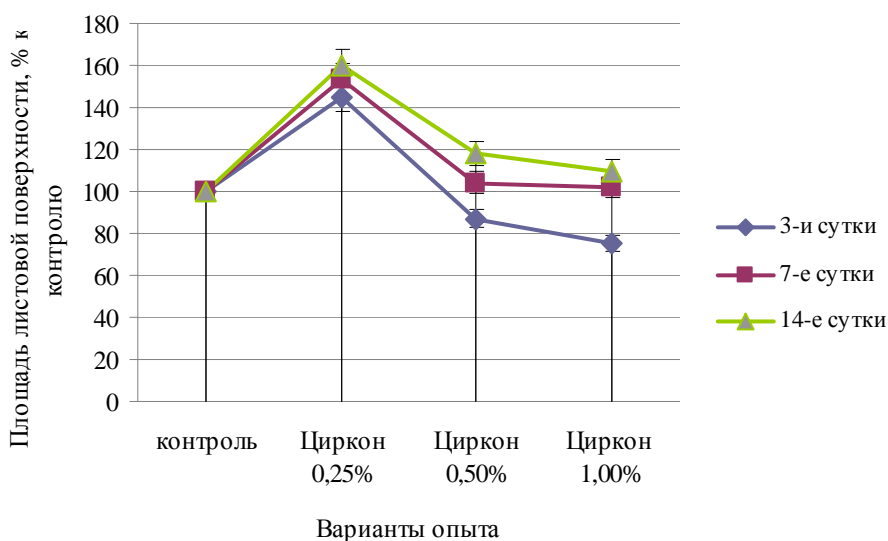


Рис. 2. Влияние препарата Циркон на площадь листовой пластинки растений в динамике.

Результаты изучения влияния препарата Циркон на накопление массы сырого вещества кукурузы представлены в таблице 2. Установлено, что оптимальной концентрацией препарата, которая оказывает наибольшее стимулирующее влияние на увеличение исследуемого показателя в проростках, является 0,25%-ная. При использовании данной дозы масса сырого вещества надземной части 14-дневных проростков на 17% выше, чем в контроле, а масса сырого вещества корней – на 64%.

Таблица 2

Влияние препарата Циркон на накопление массы сырого вещества растений кукурузы

Концентрация Циркона	Масса, % от контроля ($\bar{x} \pm S_x$)					
	надземная часть			корни		
	3-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
0,25%	101,0±2,02	110,2±2,43	116,6±2,32	94,3±1,24	135,8±3,76	164,0±4,20
0,50%	86,2±1,90	87,7±1,54	95,0±1,23	82,0±1,03	116,3±2,40	128,1±2,30
1,00%	73,8±1,20	77,0±1,03	87,9±1,87	75,9±1,20	103,8±2,21	124,6±2,50

Примечание к таблице: разница средних значений контроля и опыта достоверна при $P \leq 0,01$ для всех вариантов.

0,5%-ная и 1%-ная концентрации препарата оказали ингибирующее действие на накопление массы сырого вещества в надземных частях растений. Однако под действием данных концентраций Циркона отмечено увеличение массы сырого вещества корней на 7-е (на 16 и 4%, соответственно) и, особенно, 14-е сутки выращивания (на 28 и 25%).

Предпосевная обработка кукурузы препаратом Циркон оказывает наиболее значительное влияние на массу сухого вещества растений на 14-е сутки выращивания при использовании 0,25%-ной концентрации (табл. 3). Масса сухого вещества надземной части на 23% выше, чем в контрольном варианте, а масса сухого вещества корней – на 50%.

Таблица 3

Влияние препарата Циркон на накопление массы сухого вещества растений кукурузы

Концентрация Циркона	Масса, % от контроля ($\bar{x} \pm S_x$)					
	надземная часть			корни		
	3-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	3-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
0,25%	74,8±1,50	100,3±2,32	122,6±2,54	100,2±2,32	129,6±2,32	150,4±4,09
0,50%	67,0±0,67	88,2±1,57	108,7±2,42	74,0±1,40	110,6±3,24	128,8±3,42
1,00%	74,9±0,96	67,1±0,56	97,4±1,60	50,5±0,60	87,9±1,45	100,4±2,62

Примечание к таблице: разница средних значений контроля и опыта достоверна при $P \leq 0,01$ для всех вариантов.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований установлено, что предпосевная обработка кукурузы Моника 350 МВ препаратом Циркон стимулирует ростовые процессы уже на ранних этапах онтогенеза, данный эффект зависит от концентрации действующего вещества и сохраняется на протяжении всего эксперимента. При этом оптимальной концентрацией является 0,25%. Увеличение концентрации препарата ведет к снижению исследуемых показателей.

Полученные результаты подтвердили перспективность использования препарата Циркон для предпосевной обработки семян кукурузы [11–13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведенные исследования показали, что предпосевная обработка препаратом Циркон стимулирует прорастание и ростовые процессы кукурузы Моника 350 МВ на ранних этапах онтогенеза.
2. Наиболее эффективной по действию на изучаемые показатели является предпосевная обработка раствором препарата 0,25%-ной концентрации. Показано стимулирующее влияние регулятора роста в данной концентрации на энергию прорастания, лабораторную всхожесть семян, а также на показатели роста растений кукурузы (площадь листовой поверхности, массу сырого и сухого вещества надземной части и корней).
3. Увеличение концентрации препарата до 1,0% приводит к снижению величины исследуемых показателей.
4. Полученные результаты подтвердили перспективность использования препарата Циркон для предпосевной обработки семян кукурузы.

Список литературы

1. Прусакова Л.Д. Регуляторы роста растений с антистрессовыми и иммунопротекторными свойствами / Л.Д. Прусакова, Н.Н. Малеванная, С.Л. Белоухов, В.В. Вакуленко // *Агрехимия*. – 2005. – № 11. – С. 76-86.
2. Шевелуха В. С. Регуляторы роста растений в сельском хозяйстве / В.С. Шевелуха, В. М. Ковалев, Л. Г. Груздев // *Вестник с.-х. науки*. – 1985. – № 9. – С. 57-65.
3. Дорошенко Н. П. Препараты ННПП «НЭСТ М» в исследованиях по биотехнологии винограда / Н.П. Дорошенко, А.Н. Ребров // *Международная научная конференция «Интенсификация плодородства Беларуси: традиции, достижения, перспективы»: 1 сентября - 1 октября 2010 г.: тез. докл.* – Самохваловичи, 2010. – С. 135-139.
4. Малеванная Н.Н. Ростостимулирующая и иммуномодулирующая активности природного комплекса гидроксикоричных кислот (препарат Циркон) / Н.Н. Малеванная // *IV Международная научная конференция «Регуляция роста, развития и продуктивности растений»*. – Минск, 2005. – С. 141.
5. Запрометов М.Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях / М. Н. Запрометов. – М.: Наука, 1993. – 272 с.
6. Малеванная Н.Н. Препарат циркон – иммуномодулятор нового типа / Н. Н. Малеванная // *Научно-практическая конференция «Применение препарата циркон в производстве сельскохозяйственной продукции»*. – М., 2004. – С. 17-20.
7. Малеванная Н.Н. Циркон - новый стимулятор роста и развития растений / Н.Н. Малеванная // *VI Международная конференция "Регуляторы роста и развития растений в биотехнологиях"*. – М., 2001. – С. 163-171.

8. Ткачук О.А. Эффективность применения регуляторов роста при возделывании яровой пшеницы в условиях лесостепной зоны Среднего Поволжья / О. А. Ткачук, Е. В. Павликова, А. Н. Орлов // Молодой ученый. – 2013. – № 4. – С. 677-679.
9. Гродзинский А. М. Краткий справочник по физиологии растений / А. М. Гродзинский, Д. М. Гродзинский. – К. : Наукова думка, 1964. – 388 с.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
11. Иняхин А.Г. Влияние средств химизации и регулятора роста на формирование продуктивности кукурузы в условиях лесостепи Среднего Поволжья: автореферат на соискание учен. степени кандидата с.-х. наук / А.Г.Иняхин. – Пенза, 2013. – 22 с.
12. Иняхин А.Г. Влияние удобрений, гербицидов и регулятора роста на формирование урожайности кукурузы / А.Г. Иняхин // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Вклад молодых ученых в инновационное развитие АПК России». – Пенза, 2012. – С. 37-39.
13. Чмелева С.И. Применение препарата циркон для ускорения роста и развития гибрида кукурузы Моника 350 / С.И. Чмелева, Ю.О. Дашкевич // VII Съезд общества физиологов растений России «Физиология растений – фундаментальная основа экологии и инновационных биотехнологий»: 4-10 июля 2011 г.: тез. докл. – Нижний Новгород, 2011. – С. 744-748.

Чмелева С.И. Вплив препарату Циркон на ріст і розвиток рослин кукурудзи на початкових етапах онтогенезу / С.І. Чмелева, Є.М. Кучер, Ю.О. Дашкевич, М.І. Сітнік// Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 188-195.

Наведено результати дослідження впливу різних концентрацій препарату Циркон на посівні якості насіння і показники зростання на початкових етапах розвитку кукурудзи сорту Моніка 350 МВ. Встановлено, що передпосівна обробка препаратом стимулює ростові процеси кукурудзи вже на ранніх етапах онтогенезу. Даний ефект залежить від концентрації діючої речовини та зберігається протягом усього експерименту. Найкращі результати були отримані при обробці насіння розчином досліджуваного препарату в концентрації 0,25 %. Показано стимулюючий вплив регулятора росту у зазначеній концентрації на енергію проростання, лабораторну схожість насіння, а також на показники росту рослин кукурудзи (площу листової поверхні, масу сирі і сухої речовин надземної частини і коренів).

Ключові слова: регулятори росту, Циркон, ростові процеси, кукурудза.

THE INFLUENCE OF DRUG ZIRCON ON THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF CORN PLANTS AT THE EARLY STAGES OF ONTOGENESIS

Chmeleva S.I., Kucher E.N., Dashkevich Y.O., Sitnik M.I.

*National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine
E-mail: chmeleva@ukr.net*

Currently, along with the natural growth regulators the usage of synthetic physiologically active substances, as well as various complex drugs with a wide spectrum of physiological actions on the plant are becoming more important. These drugs include preparation of new generation Zircon. Its active substance is a mixture of hydroxycinnamic acids (SCC) derived from plant material *Echinacea purpurea* (*Echinacea purpurea* L.) The aim of our work was to study the effect of pre-treatment drug Zircon growth and development of corn. The object of our study was seeds and corn plants (*Zea mays* L. CV 'Monica 350 MB'). To study the effect of 0.25, 0.5 and 1 % solutions of the drug Zircon applied pre-sowing treatment of seeds, served as a control to defend tap water. To determine the germination the treated

seeds were germinated in a thermostat TS-80M-2 in the dark at 25° C (GOST 12038-84). To assess the impact of the drug on Zircon morphometric parameters of maize plants seedlings were transferred into to water culture (Wednesday Knop). Plants were grown under natural light in pots 1 lite. The temperature was maintained between +24-+25° C. All morphometric measurements were performed by conventional methods in the dynamics on the 3rd, 7th and 14th day of research. Studies have shown that pre-sowing preparation Zircon stimulates germination and growth processes of corn Monica 350 MB on the early stages of ontogenesis. Most effective for action on studied parameters is pre-sowing preparation solution of 0.25 % concentration. A stimulating effect of the growth regulator concentration in the germination energy, laboratory germination as well as the growth of the barley plants (leaf area, dry weight of the raw material and the aboveground parts and roots). Increasing drug concentration to 1.0 % leads to a drop of blood indices. The results confirmed the promising use of the drug Zircon Seedbed corn seeds.

Keywords: growth regulators, Zircon, growth processes, corn.

References

1. Grodzinsky A.M. and Grodzinsky D.M. *Quick Reference Plant Physiology*, 388 p. (Naukova Dumka, Kiev, 1964).
2. Doroshenko N.P., Rebrov A.N., Preparations NNPP "NEST M" in research on biotechnology grapes, *Abstracts of International Scientific Conference "The intensification of horticulture Belarus: traditions, achievements and prospects"*, (Samokhvalovichy, 2010), p. 135.
3. Zaprometov M.N., *Phenolic compounds: distribution, metabolism and function in plants*, 272 p. (Nauka, Moscow, 1993).
4. Inyahn A.G., *Effect of chemicals and growth regulator on the formation of maize productivity in forest-steppe of the Middle Volga*, 22 p. (Penza, 2013).
5. Inyahn A.G. Effect of fertilizers, herbicides and plant growth regulators on the formation of corn yield, *Abstracts of International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists' "Contribution of young scientists in the innovative development of the Russian agricultural sector"*, (Penza, 2012), p. 37.
6. Lakin G.F. *Biometrics*, 352 p. (Higher School, Moscow, 1990).
7. Malevannaya N.N., Drug zircon - a new type of immunomodulator, *Abstracts of Scientific and Practical Conference "Use of the drug zircon in agricultural production"*, (Moscow, 2004), p. 17.
8. Malevannaya N.N., Growth stimulating and immunomodulatory activity of natural complex hydroxycinnamic acids (drug Zircon), *Abstracts of IV International Scientific Conference "Regulation of growth, development and productivity of plants"*, (Minsk, 2005), p. 141.
9. Malevannaya N.N. Zircon - new stimulator of growth and development plant, *Abstracts of VI International Conference "Growth regulators and plant development in biotechnology"*, (Moscow, 2001), p. 163.
10. Prusakov L.D., Malevannaya N.N., Belopukhov S.L., Vakulenko V.V., Plant growth regulators with anti-stress and immuno-protective properties, *Agrochemicals*, **11**, 76 (2005).
11. Tkachuk O.A., Pavlikova E.V., Orlov A.N., Efficiency of growth regulators in the cultivation of spring wheat in the forest-steppe zone of the Middle Volga, *Young scientist*, **4**, (2013).
12. Chmeleva S.I., Dashkevich Y.O., Use of the drug zircon to accelerate the growth and development of hybrid corn Monica 350, *Abstracts of VII Congress of the Russian Society of Plant Physiologists "Plant Physiology - fundamentals of ecology and innovative biotechnology"*, (Nizhny Novgorod, 2011), p. 744.
13. Shevelukha V.S., Kovalev V.M., Gruzdev L.G., Plant growth regulators in agriculture, *Herald of agricultural science*, **9**, 57 (1985).

Поступила в редакцию 29.11.2013 г.

УДК 582.263

**ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ
ДЛЯ ВЫРАЩИВАНИЯ МИКРОВОДОРОСЛИ *SCOTIELLOPSIS RUBESCENS*
VINATZ. (CHLOROPHYCEAE)**

Чубчикова И.Н., Минюк Г.С., Дробецкая И.В., Данцюк Н.В.

*Институт биологии южных морей имени А. О. Ковалевского НАН Украины,
Севастополь, Украина
E-mail: chubchikova@mail.ru*

Исследован процесс роста вегетативной культуры зеленой микроводоросли *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. в питательных средах с различными комбинациями начальных концентраций азота в минеральной (нитрат натрия) и органической (карбамид) формах и фосфора. Результаты двух экспериментов обработаны методом построения обобщенного параметра оптимизации, объединяющего среднюю и максимальную удельную скорость роста, среднюю продуктивность культур, содержание сухого вещества на клетку, а также массовую долю хлорофилла *a* и суммарных первичных каротиноидов. Показано, что сочетание средних концентраций азота (независимо от природы его источника) и фосфора обеспечивает высокие значения продукционных характеристик культур *S. rubescens*. Учет доли выноса азота и фосфора из питательной среды позволяет рассчитать их начальные концентрации, достаточные для получения активно растущей зеленой культуры скотиеллопсиса: 215 мг N·л⁻¹ и 30 мг P·л⁻¹.

Ключевые слова: *Scotiellopsis rubescens*, обобщенный параметр оптимизации, скорость роста, сухое вещество, пигменты.

ВВЕДЕНИЕ

Представленная работа входит в цикл экспериментов, направленных на разработку методики лабораторного культивирования зеленых микроводорослей-экстремобионтов [1–3], обладающих способностью к синтезу кетокаротиноида астаксантина. Эти виды являются коммерчески перспективными его источниками при выращивании их методом двухстадийной накопительной культуры [4–7].

Цель работы – оценка ростовых характеристик *S. rubescens* в зависимости от обеспеченности элементами минерального питания и подбор оптимальных начальных концентраций азота и фосфора в питательной среде для *S. rubescens* на стадии вегетативного роста методом построения обобщенного параметра оптимизации [8]. Основные задачи исследования: 1. Оценка продукционных характеристик и состояния культур *S. rubescens* при различных комбинациях начальных концентраций азота (x_1) и фосфора (x_2). 2. Определение остаточного содержания азота и фосфора в питательной среде как дополнительного критерия для определения их оптимальных начальных концентраций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах, проведенных в мае–июне 2010 г., использовали штамм *Scotiellopsis rubescens* Vinatzer 1975 (пор. Scenedesmales) [9], который был передан в ИнБИОМ НАНУ из коллекции Института физиологии растений РАН в 2006 г. под номером IPPAS Н-350. В качестве инокулята использовали культуру, выращиваемую в накопительном режиме на среде BBM при одностороннем боковом освещении люминесцентными лампами «Feron» DL 20W T4 6400K с интенсивностью 4000 Лк (фотопериод 15 ч свет : 9 ч темнота), температуре 25 – 26 °С, барботаже стерильным воздухом со скоростью 0.3 л·мин⁻¹ в течение 3 – 4-х дней, что соответствует экспоненциальной фазе роста. В экспериментах *S. rubescens* выращивали в стеклянных конических колбах объемом 100 мл; объем культур составлял 70 мл, в условиях, указанных в таблице 1.

Таблица 1

Условия культивирования *Scotiellopsis rubescens* в экспериментах

№ эксп.	Источник азота	Начальная численность, $N \cdot 10^6$ кл.·мл ⁻¹	Освещенность, Лк	Фотопериод, свет: темнота, ч	Способ перемешивания культур	Температура, световая темновая фазы, °С	Время культивирования, сут
1	Нитрат натрия NaNO ₃	1.41 – 1.73	7000	15 С : 9 Т	Непрерывно, воздух + 0.2 % CO ₂ , 0.5 л·мин ⁻¹	<u>25-28</u> 20-22	9
2	Карбамид (NH ₂) ₂ CO	1.36 – 1.69	7000	15 С : 9 Т	Непрерывно, воздух + 0.2 % CO ₂ , 0.5 л·мин ⁻¹	<u>25-28</u> 20-22	5

Основой питательной среды служила среда BBM, в которую азот (N) в неорганической (нитрат натрия NaNO₃) или органической (карбамид (NH₂)₂CO) форме и фосфор (P) в форме K₂HPO₄·3H₂O и KH₂PO₄ (в том же соотношении, что и в среде BBM) вносили в соответствии с матрицей планирования (табл. 2, 3).

Таблица 2

Факторы, включенные в эксперименты

№	Наименование фактора	Обозначение	Размерность	Область интереса
1	Начальная концентрация N	x ₁	мг·л ⁻¹	40 – 400
2	Начальная концентрация P	x ₂	мг·л ⁻¹	10 – 80

Таблица 3

Кодирование факторов

Факторы	x _i	x ₁	x ₂	x _i
Верхний уровень	x _{i верх}	400	80	+1
Нижний уровень	x _{i нижн}	40	10	-1
Средний уровень	x _{i 0}	220	45	0

Каждый эксперимент включал 9 вариантов. Варианты № 1 – 4 выполняли в трехкратной повторности, варианты № 5 – 9 – в одной повторности. Место каждой колбы на экспериментальном стенде определяли методом случайных чисел. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы «Microsoft Excel».

В экспериментах определяли параметры, которые характеризуют продукционные показатели и состояние культур *S. rubescens*, выращиваемых на питательных средах с различной комбинацией начальных концентраций азота и фосфора. Помимо средней удельной скорости роста культур ($\mu_{N\text{cp}}$), это максимальная удельная скорость роста ($\mu_{N\text{max}}$) – показатель, характеризующий потенциальные возможности вида, и средняя продуктивность культур, рассчитанная по численности клеток ($P_{N\text{cp}}$). Кроме этого, учитывали содержание сухого вещества (СВ) в клетке, а также массовую долю в СВ хлорофилла *a* (Хла, %СВ) и суммарных каротиноидов ($\Sigma\text{КР}$, %СВ) – косвенные критерии физиологического состояния клеток в конце экспериментов.

Численность клеток (N , кл·мл⁻¹) в культурах определяли методом прямого счета в камере Горяева. Удельную скорость роста (μ_N , сут⁻¹), среднюю и максимальную, и среднесуточную продуктивность (P_N , кл·мл⁻¹·сут⁻¹) – по формулам [10]:

$$\mu_N = \frac{\ln N_2 - \ln N_1}{t_2 - t_1}, \text{ и} \quad (1)$$

$$P_N = \frac{N_2 - N_1}{t_2 - t_1}, \quad (2)$$

соответственно, где N_1 и N_2 – начальная и конечная численность клеток, $t_2 - t_1$ – промежуток времени. Содержание сухого вещества (СВ, мг·кл⁻¹) определяли весовым методом на нитроцеллюлозных мембранных фильтрах «Sartorius» с диаметром пор 3 мкм. Содержание пигментов – спектрофотометрически с использованием уравнений, предложенных для Chlorophyta [11]. Остаточные концентрации нитратного азота (мг N·л⁻¹) в среде определяли ионоселективным электродом ЭМ-NO₃-07, фосфора (мг P·л⁻¹) – по [12].

Для выявления оптимальных комбинаций начальных концентраций N и P использовали метод построения обобщенного параметра оптимизации (Y), объединяющий следующие частные параметры (отклики): $\mu_{N\text{cp}}$; $\mu_{N\text{max}}$; $P_{N\text{cp}}$; СВ; Хла, % СВ; $\Sigma\text{КР}$, % СВ. При этом каждый преобразованный частный параметр приобретает значение 0 или 1, и обобщенный параметр оптимизации рассчитывается по формуле [8]:

$$Y = \sqrt[n]{\prod_1^n}, \quad (3)$$

где n – количество частных параметров, определяемых в каждом эксперименте, \prod – произведение преобразованных значений частных параметров для каждого варианта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для сопоставимости результатов ростовые характеристики *S. rubescens* представлены за 5 суток. В течение этого времени численность клеток в культурах во всех вариантах увеличилась на порядок (рис. 1).

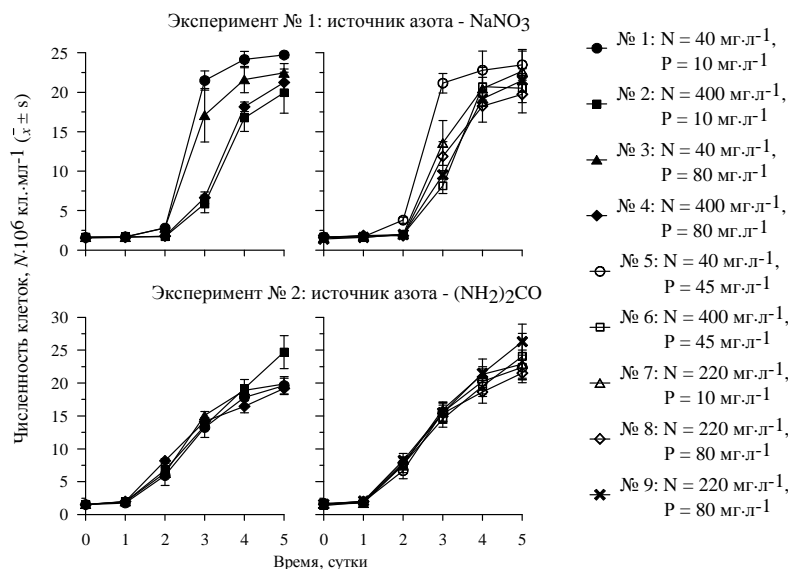


Рис. 1 Динамика численности клеток *Scotiellopsis rubescens* в течение 5 суток при различных условиях минерального питания. № 1, 2 и т. д. – номера вариантов.

Значения средней и максимальной удельной скорости роста, а также продуктивности культур ($\mu_{N\text{ ср}}$, $\mu_{N\text{ max}}$, $P_{N\text{ ср}}$, соответственно) значительно превышали полученные нами для этого вида ранее на среде ВВМ 3N [7] (табл. 5, 6). Несмотря на широкий диапазон заданных начальных концентраций N и P, в различных вариантах двух экспериментов, независимо от природы источника азота, каждый из этих показателей изменялся незначительно. Это можно объяснить неприхотливостью исследуемого вида и его способностью выживать в постоянно меняющихся и зачастую крайне неблагоприятных условиях, характерной для всех экстремобионтов.

В эксперименте № 1 (источник азота – нитрат натрия) однонаправленное изменение концентраций азота и фосфора оказывает незначительное положительное влияние на $\mu_{N\text{ ср}}$, самые высокие значения которой зафиксированы в условиях минимальных и средних концентраций азота и фосфора (опыты № 1 и 9), а $\mu_{N\text{ max}}$ – при минимальной и средней концентрациях азота, независимо от концентрации фосфора (варианты № 1, 3, 5, 7 и 9). В тех же условиях при замене нитрата натрия на карбамид (эксперимент № 2) $\mu_{N\text{ ср}}$ и $\mu_{N\text{ max}}$ достигает наивысших значений в опытах с максимальной и средней концентрациями азота и средней – фосфора (варианты № 7 и 9). Кроме того, период лаг-фазы сокращается с 2 до 1 суток

(рис. 1). Влияние начальных концентраций N и P в среде на содержание СВ в клетках *S. rubescens* оказалось незначительным, но массовая доля Хл *a* и \sum КР в биомассе скотииеллопсиса в 2 – 3 раза выше в вариантах с высокими и средними концентрациями азота, по сравнению с низкими, независимо от природы его источника.

Таблица 4
Натуральные (Н) и преобразованные (П) показатели состояния культур *S. rubescens* при различных комбинациях начальных концентраций азота и фосфора в среде. Y – обобщенный параметр оптимизации. Эксперимент № 1.
Источник азота – нитрат натрия

№ вар.	x ₁	x ₂	$\mu_{Ncp}, \text{сут}^{-1}$		$\mu_{Nmax}, \text{сут}^{-1}$		$P_{Ncp}, 10^6 \text{ кл}\cdot\text{мл}^{-1}\cdot\text{сут}^{-1}$		СВ, пг·кл. ⁻¹		Хл <i>a</i> , % СВ		\sum КР, % СВ		Y
			Н	П	Н	П	Н	П	Н	П	Н	П	Н	П	
1	-1	-1	0.548 ± 0.011	1	2.041 ± 0.124	1	4.62 ± 0.07	1	84.82 ± 4.86	0	0.28 ± 0.02	0	0.54 ± 0.03	0	0
2	+1	-1	0.500 ± 0.015	0	1.232 ± 0.158	0	3.66 ± 0.50	0	84.81 ± 6.29	0	1.46 ± 0.05	1	1.46 ± 0.12	1	0
3	-1	+1	0.520 ± 0.005	0	1.790 ± 0.188	1	4.16 ± 0.23	1	79.86 ± 2.91	0	0.30 ± 0.01	0	0.57 ± 0.02	0	0
4	+1	+1	0.524 ± 0.030	0	1.323 ± 0.019	0	3.94 ± 0.36	0	95.87 ± 1.54	1	1.24 ± 0.02	1	1.34 ± 0.06	1	0
5	-1	0	0.534	1	1.717	1	4.37	1	78.71 ± 1.57	0	0.28 ± 0.00	0	0.54 ± 0.00	0	0
6	+1	0	0.500	0	1.414	0	3.77	0	90.65 ± 0.28	1	1.31 ± 0.05	1	1.51 ± 0.00	1	0
7	0	-1	0.532	1	1.931	1	4.22	1	100.10 ± 1.94	1	1.19 ± 0.02	1	1.33 ± 0.15	1	1
8	0	+1	0.499	0	1.883	1	3.62	0	100.55 ± 0.94	1	1.41 ± 0.02	1	1.57 ± 0.09	1	0
9	0	0	0.540	1	1.569	1	4.02	1	92.22 ± 2.10	1	1.26 ± 0.06	1	1.33 ± 0.13	1	1
Ср. по эксперим.			0.522 ± 0.019		1.655 ± 0.286		4.04 ± 0.34		89.73 ± 8.19		0.48 ± 0.22		1.13 ± 0.44		–

Результаты экспериментов показали, что *S. rubescens* способен активно расти на среде как с минеральным, так и органическим источником азота. Средние по каждому из экспериментов значения ростовых характеристик культур, выращиваемых на нитратной и карбамидной средах, различаются незначительно (табл. 4, 5).

Таблица 5.

Натуральные (Н) и преобразованные (П) показатели состояния культур *S. rubescens* при различных комбинациях начальных концентраций азота и фосфора в среде. Y – обобщенный параметр оптимизации. Эксперимент № 2. Источник азота – карбамид.

№ вар.	x ₁	x ₂	μ _{Nср} , сут ⁻¹		μ _{Nmax} , сут ⁻¹		P _{Nср} · 10 ⁶ кл·мл ⁻¹ ·сут ⁻¹		СВ, пг·кл. ⁻¹		Хл а, % СВ		ΣКР, % СВ		Y
			Н	П	Н	П	Н	П	Н	П	Н	П	Н	П	
1	-1	-1	0.511 ± 0.017	0	1.194 ± 0.038	0	3.62 ± 0.28	0	61.19 ± 1.97	0	0.55 ± 0.02	0	0.71 ± 0.05	0	0
2	+1	-1	0.556 ± 0.025	1	1.229 ± 0.082	0	4.64 ± 0.51	1	62.30 ± 5.04	0	1.42 ± 0.13	1	1.56 ± 0.11	1	0
3	-1	+1	0.509 ± 0.009	0	1.172 ± 0.081	0	3.66 ± 0.18	0	69.38 ± 4.63	1	0.47 ± 0.03	0	0.70 ± 0.02	0	0
4	+1	+1	0.508 ± 0.022	0	1.410 ± 0.064	1	3.53 ± 0.18	0	67.66 ± 6.23	1	1.20 ± 0.03	1	1.39 ± 0.09	1	0
5	-1	0	0.517	0	1.241	0	4.14	1	54.75 ± 0.32	0	0.61 ± 0.06	0	0.81 ± 0.08	0	0
6	+1	0	0.574	1	1.392	1	4.54	1	60.71 ± 1.18	0	1.17 ± 0.06	1	1.34 ± 0.01	1	0
7	0	-1	0.537	1	1.460	1	4.26	1	73.01 ± 2.47	1	1.22 ± 0.09	1	1.34 ± 0.07	1	1
8	0	+1	0.524	0	1.374	1	3.99	0	72.56 ± 3.95	1	1.49 ± 0.01	1	1.61 ± 0.05	1	0
9	0	0	0.564	1	1.388	1	4.95	1	65.97 ± 0.27	1	1.34 ± 0.03	1	1.55 ± 0.06	1	1
Ср. по эксперим.			0.533 ± 0.026		1.318 ± 0.108		4.15 ± 0.50		65.28 ± 6.05		0.51 ± 0.19		1.22 ± 0.38		-

Очевидно, что для подбора состава среды, отражающей потребности *S. rubescens* в N и P на «зеленой» стадии культивирования в данных условиях освещенности и температуры, нельзя ориентироваться на значения одного из параметров оптимизации. Возможность комплексной оценки состояния культур исследуемого вида дает построение обобщенного параметра оптимизации (Y), учитывающего все характеристики исследуемого вида, полученные в ходе экспериментов. Для этого натуральные значения показателей роста и состояния культур (частные отклики) преобразовали, используя критерии, приведенные в табл. 6.

Согласно обобщенным параметрам оптимизации, построенным для 2-х экспериментов и представленным в табл. 4 и 5, условиям, обеспечивающим высокие значения продукционных характеристик культур *S. rubescens* при удовлетворительном состоянии клеток, наиболее отвечают варианты № 7 и 9 при выращивании как на нитратной, так и на карбамидной среде. Это средняя концентрация азота (220 мг N·л⁻¹) и средняя и минимальная – фосфора (45 и 10 мг P·л⁻¹, соответственно).

Таблица 6
Критерии преобразования частных откликов для построения обобщенного параметра

№ exper., источник азота	$\mu_{Ncp}, \text{сут}^{-1}$	$\mu_{Nmax}, \text{сут}^{-1}$	$P_N \text{ ср.}, 10^6 \text{ кл.} \cdot \text{мл}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$	СВ, пг·кл. ⁻¹	Хла, % СВ	$\sum \text{КР}, \% \text{ СВ}$
№ 1, нитрат натрия	$\leq 0.525=0$ $> 0.525=1$	$\leq 1.550=0$ $> 1.550=1$	$\leq 4.00=0$ $> 4.00=1$	$\leq 85.00=0$ $> 85.00=1$	$\leq 0.40=0$ $> 0.40=1$	$\leq 0.80=0$ $> 0.80=1$
№ 2, карбамид	$\leq 0.530=0$ $> 0.530=1$	$\leq 1.350=0$ $> 1.350=1$	$\leq 4.00=0$ $> 4.00=1$	$\leq 65.00=0$ $> 65.00=1$	$\leq 0.50=0$ $> 0.50=1$	$\leq 1.00=0$ $> 1.00=1$

В качестве дополнительного критерия подбора оптимальных начальных концентраций элементов минерального питания была выбрана полнота поглощения культурами скотиеллопсиса нитратного азота и фосфора из питательной среды (табл. 7).

Таблица 7
Остаточные концентрации нитратного азота и фосфора в культуральных средах и полнота их поглощения при различных комбинациях их начальных концентраций. Эксперимент № 1

№вар.	Азот			Фосфор		
	Концентрация, мг N·л ⁻¹		Доля выноса N, %	Концентрация, мг P·л ⁻¹		Доля выноса P, %
	Начальная	Конечная		Начальная	Конечная	
1	40	0	100	10	0	100
2	400	204.0	48.2	10	0	100
3	40	0	100	80	46.5	41.9
4	400	203.8	48.2	80	49.3	38.4
5	40	0	100	45	26.9	40.3
6	400	176.8	55.0	45	16.5	63.4
7	220	0	100	10	0	100
8	220	1.47	98.78	80	46.6	41.7
9	220	2.63	98.2	45	15.8	64.9

Оценка доли выноса N и P из среды позволила скорректировать рекомендуемые начальные концентрации этих биогенных элементов. Питательная среда ВВМ 3N содержит 123.6 мг N·л⁻¹ и 53.2 мг P·л⁻¹. Результаты двух экспериментов показали, что *S. rubescens* в условиях лабораторного культивирования при освещенности 7000 Лк и барботировании газовой воздушной (CO₂ до 0.2 % v/v) смесью предпочитает среду, более богатую азотом и менее – фосфором, по сравнению с ВВМ 3N. Учитывая долю выноса биогенных элементов из питательной среды за 9 суток в варианте № 9

эксперимента № 1, можно рассчитать начальные концентрации N и P, достаточные для получения активно растущей зеленой культуры *S. rubescens*:

$$C_N = 220 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1} \cdot 98.2 \% = 216.0 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1},$$

$$C_P = 45 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1} \cdot 64.9 \% = 29.2 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1},$$

или, округленно, 215 мг N·л⁻¹ и 30 мг P·л⁻¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение метода построения обобщенного параметра оптимизации позволило оптимизировать рецептуру питательной среды для I «зеленой» стадии лабораторного культивирования *S. rubescens* при искусственном освещении 7000 Лк. Эксперименты показали возможность замены в питательной среде ВВМ для этого вида нитратов на более дешевый источник азота – карбамид. При рекомендованных концентрациях N и P в среде (215 мг N·л⁻¹ и 30 мг P·л⁻¹) максимальные и средние удельные скорости роста на обеих формах азота сходны и составляют: $\mu_{\text{макс.}} - 1,39 - 1,57 \text{ сут}^{-1}$, $\mu_{\text{ср}} - 0,54 - 0,56 \text{ сут}^{-1}$.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую признательность с. н. с., к. б. н. В. И. Холодову за консультации по вопросам планирования эксперимента и обработки полученных результатов.

Список литературы

1. Костиков И. Ю. О составе почвенных водорослей Горного Крыма (Украина) / И. Ю. Костиков, Т. М. Дариенко // Альгология. – 1996. – 6, № 3. – С. 285-294.
2. Солоненко А. Н. Почвенные водоросли типчаково-ковыльной степи заповедника Аскания-Нова (Украина) / А. Н. Солоненко, И. Ю. Костиков // Альгология. – 1995. – 5, № 1. – С. 59-64.
3. Šramková K. Výskit cyanobaktérií a rias v nárastoch «lampenflóry» v šiestich sprístupnených jaskyniach na Slovensku / K. Šramková, L. Kováčik // Bull. Slov. Bot. Spoločn., Bratislava. – 2005. – 27. – P. 17-21.
4. Минюк Г. С. Скрининг зелёных микроводорослей как потенциальных источников природных кетокаротиноидов. Актуальность, стратегия и тактика исследований / Г. С. Минюк, И. В. Дробецкая, И. Н. Чубчикова, Н. В. Данцюк, Э. С. Челебиева // Экология моря. – 2010. – Спец. вып. 80: Биотехнология водорослей. – С. 67-78.
5. Чубчикова И. Н. Влияние состава среды на содержание вторичных каротиноидов у микроводоросли *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. (Chlorophyceae) / И. Н. Чубчикова // Морск. экол. журн.. – 2012. – 11, № 4. – С. 95-101.
6. Чубчикова И. Н. Вторичный каротиногенез у зелёной микроводоросли *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. в условиях природных освещённости и температуры / И. Н. Чубчикова, Г. С. Минюк, И. В. Дробецкая // Экология моря. – 2010. – Спец. вып. 81: Управление биосинтезом гидробионтов. – С. 77-81.
7. Чубчикова И. Н. Хлорококковые микроводоросли как потенциальный источник природных кетокаротиноидов / И. Н. Чубчикова, Г. С. Минюк, И. В. Дробецкая, Н. В. Данцюк // Экология моря. – 2009. – Вып. 77. – С. 77-83.
8. Адлер Ю. П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. / Ю. П. Адлер, Е. В. Маркова, Ю. В. Грановский. – М.: Наука, 1976. – 281 с.
9. Костіков І. Ю. Водорості ґрунтів України (історія та методи дослідження, система, конспект флори) / І. Ю. Костіков, П. О. Романенко, Е. М. Демченко, Т. М. Дарієнко, Т. І. Михайлов, О. В. Рибчинський, А. М. Солоненко. – Київ: Фітосоціоцентр, 2001. – 300 с.

10. Перт С.Дж. Основы культивирования микроорганизмов и клеток / С.Дж. Перт. – М.: Мир, 1978. – 374 с.
11. Wellburn A. R. The spectral determination of chlorophylls *a* and *b*, as well as total carotenoids, using various solvents with spectrophotometers of different resolution / A. R. Wellburn // J. Plant Physiol. – 1994. – **144**. – P. 307-313.
12. Методы гидрохимических исследований основных биогенных элементов. – М.: ВНИРО, 1988. – 119 с.

Чубчикова І. М. Оптимізація складу живильного середовища для вирощування мікроводорості *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. (Chlorophyceae) / І.М. Чубчикова, Г.С. Мінюк, І.В. Дробецька, Н.В. Данцюк // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 196-205.

Досліджено процес зростання вегетативної культури зеленої мікроводорості *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. у живильних середовищах із різними комбінаціями початкових концентрацій азота у мінеральній (нітрат натрію) та органічній (карбамід) формах і фосфора. Результати двох експериментів оброблено методом побудови узагальненого параметра оптимізації, що об'єднує середню та максимальну питому швидкість росту, середню продуктивність культур, вміст сухої речовини на клітину, а також масову долю хлорофілу *a* та сумарних первинних каротиноїдів. Показано, що поєднання середніх концентрацій азота (незалежно від природи його джерела) та фосфора забезпечують високі значення продукційних характеристик культур *S. rubescens*. Врахування частки винесення азота і фосфора із живильного середовища дозволяє розрахувати їх початкові концентрації, що є логістичними для одержання активно зростаючої зеленої культури скотієллопсіса - 215 мг N·л⁻¹ і 30 мг P·л⁻¹.

Ключові слова: *Scotiellopsis rubescens*, узагальнений параметр оптимізації, швидкість росту, суха речовина, пігменти.

OPTIMIZATION OF NUTRIENT MEDIUM FOR GROWING OF THE MICROALGAE *SCOTIELLOPSIS RUBESCENS* VINATZ. (CHLOROPHYCEAE)

Chubchikova I.N., Minyuk G.S., Drobetskaya I.V., Dantsyuk N.V.

Institute of Biology of the Southern Seas, National Academy of Science of Ukraine, Sevastopol, Crimea, Ukraine
E-mail: chubchikova@mail.ru

This work is included in the series of experiments concerning the methods recommended for laboratory cultivation of commercially suitable species of green algae which are able to synthesize ketocarotenoid astaxanthin under two-stage batch culture. The results of two experiments aimed at studying the growth process of vegetative culture of green microalgae *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. 1975 (Scenedesmales) in BBM medium with various combinations of the initial concentrations of nitrogen (in the form of sodium nitrate or urea), and phosphorus, are presented. Concentrations have been set in the range 40 – 400 mg N·l⁻¹ and 10 – 80 mg P·l⁻¹.

The experimental data have been processed using the method of the multiple response optimization which integrates such parameters of crop state of *S. rubescens* as the average and maximum specific growth rates ($\mu_{N\ av}$ and $\mu_{N\ max}$), the average productivity of crops ($P_{N\ av}$), the dry matter content per cell (DM), and the mass percentage of major pigments – chlorophyll *a* (Chl*a*, % DM) and total carotenoids (Σ CR, % DM). The experiments have shown that *S. rubescens* grows well on the medium both inorganic (NaNO₃), and organic ((NH₂)₂CO) nitrogen source: average values of the culture growth characteristics for each experiment vary insignificantly. Nevertheless, high concentrations of nitrate slightly inhibit

the growth of *S. rubescens*, whereas the effect of high concentrations of urea is positive. Effect of initial concentrations of nitrogen (both nitrate and urea) and phosphorus in the medium on the content of DM per cell of *S. rubescens* was insignificant, but the mass percentage of Chla and Σ CR at high and middle nitrogen concentrations was 2 - 3 times higher than that at low concentration.

It has been shown that a combination of middle concentrations of nitrogen (regardless of its source) and phosphorous provides high values of crop production characteristics of *S. rubescens* ($\mu_{N\text{ av}} = 0.540 - 0.564 \text{ day}^{-1}$, $\mu_{N\text{ max}} = 1.569 - 1.388 \text{ day}^{-1}$, $P_{N\text{ av}} = 4.02 \cdot 10^6 - 4.95 \cdot 10^6 \text{ cell} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$) with a satisfactory state of the cells (DM = 65.97 - 92.22 pg·cell⁻¹, Chla = 1.26 - 1.34 %DM, Σ CR = 1.33 - 1.55 % DM).

An estimation of nitrogen and phosphorus removal percentage from the nutrient medium allows the initial concentrations of these nutrients which are sufficient for active growth of green culture of *S. rubescens* to be corrected as 215 mg N·l⁻¹ and 30 mg P·l⁻¹.

The experiments have shown the possibility of replacing of sodium nitrate in the BBM medium for *S. rubescens* with cheaper urea.

Keywords: *Scotiellopsis rubescens*, multiple response optimization, growth rate, dry matter, pigments.

References

1. Kostikov I.Yu., Darienko T.M., To the species composition of soil algae of Mountain Crimea (Ukraine), *Algologia*, **6**(3), 285 (1996).
2. Solonenko A.N., Kostikov I.Yu., Soil algae of the stipa-festuka steppe of Askania-Nova reserve (Ukraine), *Algologia*, **5**(1), 59 (1995).
3. Šramková K., Kováčik L., Occurrence of cyanobacteria and algae in growth of «lampiflora» in the six show caves of Slovakia, *Bull. Slov. Bot. Spoločn., Bratislava*, **27**, 17 (2005).
4. Minyuk G.S., Drobetskaya I.V., Chubchikova I.N., Dantsyuk N.V., Chelebieva E.S., Screening of green microalgae as potential source of nature ketocarotenoids. The relevance, strategy and study approach, *Ecologiya morya*, **80**, 67 (2010).
5. Chubchikova I.N., Effect of medium composition on the content of secondary carotenoids in microalgae *Scotiellopsis rubescens* (Chlorophyceae), *Marine Ecological Journal*, **XI**(4), 95 (2012).
6. Chubchikova I.N., Minyuk G.S., Drobetskaya I.V., Secondary carotenogenesis in green microalgae *Scotiellopsis rubescens* Vinatz. under natural insolation and temperature, *Ecologiya morya*, **81**, 77 (2010).
7. Chubchikova I.N., Minyuk G.S., Drobetskaya I.V., Dantsyuk N.V., Chlorococcal microalgae as source of natural secondary carotenoids, *Ecologiya morya*, **77**, 77 (2009).
8. Adler Yu.P., Markova E.V., Granovskiy Yu.V. *Design of Experiments in Search of Optimal Conditions*, 281 p. (Moscow, Nauka, 1976).
9. Kostikov I.Yu., Romanenko P.A., Demchenko E.N., Darienko T.M., Mihailuk T. I., Rybchynsky O.V., Solonenko A. M. *Algae in Soils of Ukraine: History and Methods of Studies, System, and List of the Algal Flora*, 300 p. (Fitosotsiotsentr, Kiev, 2001).
10. Pirt S.J. *Principles of microbe and cell cultivation*, 363 p. (Blackwell Sci. Publ., 1975).
11. A.R. The spectral determination of chlorophylls *a* and *b*, as well as total carotenoids, using various solvents with spectrophotometers of different resolution, *J. Plant Physiol.*, **144**, 307 (1994).
12. *Methods of Hydrochemical Research of Basic Nutrients*, 119 p. (Moscow: VNIRO, 1988).

Поступила в редакцию 02.12.2013 г.

УДК 57.024:57.042/615.916

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ АГРЕССИВНОСТИ КРЫС НА ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

Шулина В.В., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Чертаев И.В.

*Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: langrevik@gmail.com*

В работе была изучена агрессивность крыс после интоксикации солями тяжелых металлов и при изменении функциональной активности дофамин- и серотонинергической систем. Экспериментально было показано, что после интоксикации сульфатом ртути у крыс наблюдается снижение агрессивности вызванной болевым раздражителем, а интоксикация хлоридом кадмия не оказывает существенного влияния на уровень агрессии. Также была показана важная роль D₂- и 5HT₃-рецепторов в формировании вызванной агрессии у крыс без интоксикации. Интоксикация организма крыс сульфатом ртути не оказывала существенного влияния на функции D₂-рецепторов в формировании агрессии, а роль 5HT₃-рецепторов снижалась на фоне интоксикации хлоридом кадмия.

Ключевые слова: агрессия, сульфат ртути, хлорид кадмия, D₂-рецепторы, 5HT₃-рецепторы.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с широким распространением тяжелых металлов в окружающей среде было проведено немало исследований их влияния на многие системы организма [1, 4, 9]. Представители этой группы металлов не включены в физиологические процессы в норме, однако выявлена их способность встраиваться в различные белковые структуры, что приводит к патологическим процессам [11]. Следствием таких повреждений является изменение функционирования многих систем организма. Наиболее чувствительной к их поступлению является нервная система, что приводит к нарушению поведения и когнитивных функций [12, 18, 23]. Так некоторые исследования показали, что при накоплении свинца в организме был обнаружен повышенный уровень агрессивности [10, 19]. Однако для других тяжелых металлов, таких как ртуть и кадмий, подобные сведения либо отсутствуют, либо не всегда однозначны [1, 9, 18]. Немаловажно, что для тяжелых металлов обнаружена способность нарушать функционирование ряда рецепторов нейромедиаторных систем мозга [7]. В контексте данного исследования интерес вызывают дофамин- и серотонинергическая системы, функциональная активность которых определяет особенности агрессивного поведения [3, 14, 22]. В ряде работ было показана важная роль дофаминовых рецепторов [21, 22], а также некоторых серотониновых рецепторов в формировании агрессии защиты и нападения при нормальном физиологическом состоянии [8, 20, 22]. В силу того, что рецепторы одной и той же системы могут иметь различное влияние на формирование реакций организма, одним из актуальных направлений исследований в настоящее время

является изучение функций отдельных их типов [8, 20]. Поэтому целью данной работы было выяснить, как изменяется уровень агрессивности на фоне интоксикации организма крыс сульфатом ртути и хлоридом кадмия, а также определить участие D₂- и 5HT₃-рецепторов в формировании агрессии у неинтоксигированных и интоксигированных крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на белых беспородных крысах самцах массой 230-250 грамм, животные были разделены на группы по 10 особей в каждой. Крысы контрольной группы не подвергались воздействию активных веществ, им вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Согласно методике формирования интоксикации, животным в течение семи дней внутривентриально инъецировали HgSO₄ или CdCl₂. Для выяснения механизмов формирования агрессии изменяли функциональную активность моноаминергических систем мозга: интоксигированным и неинтоксигированным крысам вводили в течение трех дней блокатор D₂-рецепторов - галоперидол, или же блокатор 5HT₃-рецепторов – осетрон. В зависимости от введенных веществ, каждая группа крыс получила условное обозначение, что отражено в таблице.

Таблица.

Группы животных, дозы и период введения веществ

Группы крыс	Введенные вещества, их доза и период проведения инъекций									
	Дни									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
«контроль»	Физраствор									
«Hg»	HgSO ₄ 20 мг/кг								физраствор	
«Cd»	CdCl ₂ 1 мг/кг									
«D ₂ »	Физраствор								Галоперидол 2,5 мг/кг	
«Hg/D ₂ »	HgSO ₄ 20 мг/кг									
«Cd/D ₂ »	CdCl ₂ 1 мг/кг									
«5HT ₃ »	Физраствор								Осетрон 2 мг/кг	
«Hg/5HT ₃ »	HgSO ₄ 20 мг/кг									
«Cd/5HT ₃ »	CdCl ₂ 1 мг/кг									

На десятый день в тесте «вызванная агрессия» [2] двух крыс помещали в камеру 20x30x20 см с медным решетчатым полом, через который пропускали электрический ток от электростимулятора ЭСЛ-2, генерирующего прямоугольные одинарные импульсы длительностью 10 мс с частотой 40 Гц. Измеряемым показателем служило напряжение, которое плавно увеличивали до нападения одной особи на другую - порог агрессии (ПА). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Mann-Whitney для

независимых совокупностей. Изменение показателей оценивали относительно контроля - 100%, медиана его значений составляла 30,0 В.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение агрессии у животных на фоне интоксикации сульфатом ртути и хлоридом кадмия

После интоксикации сульфатом ртути у крыс наблюдалось увеличение ПА до уровня 166,7 % ($p < 0,05$) относительно контроля, а интоксикация хлоридом кадмия не вызвала достоверных изменений показателя (Рис.1).

Полученные данные свидетельствуют, что сульфат ртути приводит к снижению агрессивности вызванной болевым раздражителем, а введение хлорида кадмия не оказывает влияние на агрессию крыс. Такие различия в эффектах после поступления тяжелых металлов могут быть обусловлены особенностями их физико-химических свойств [6, 13]. Прежде всего, необходимо отметить, что многие соединения тяжелых металлов диссоциируют, попадая в организм, и токсическое действие оказывают в виде катионов [6, 11]. Далее характер патологий, часто, определяется спецификой накопления металлов в тканях организма. Так для ртути, которая обладает высокой липофильностью, обнаружена способность накапливаться во многих структурах центральной нервной системы [17]. Особого внимания заслуживает ее кумуляция в таких структурах как средние ядра гипоталамуса, лобная доля коры головного мозга, что и может служить причиной значительного влияния ее на формирование агрессивности [17, 22]. Относительно же кадмия известно, что его накопление в центральной нервной системе незначительно [1].

Одновременно с вышеизложенным, различия могут быть связаны с типом использованной модели, которая основана на болевом раздражении. Так в наших предыдущих исследованиях было установлено увеличение болевого порога после поступления сульфата ртути [5], что и может служить основанием увеличения порога агрессии. Отсутствие же достоверных изменений агрессивности на фоне интоксикации хлоридом кадмия, вероятно, связано с незначительным его влиянием на болевую чувствительность [16].

Изменение агрессии после блокирования D₂-рецепторов

В результате настоящего эксперимента было установлено, что у неинтоксцированных крыс блокирование D₂-рецепторов вызывало увеличение показателя ПА до 160 % ($p < 0,01$) (Рис. 1). На фоне же интоксикации животных сульфатом ртути снижение функциональной активности D₂-рецепторов (группа «Hg/D₂») приводило к повышению показателя ПА до 200 % ($p < 0,01$), что достоверно превышает также уровень данного показателя в группе «Hg». В то же время, у крыс группы «Cd/D₂» зафиксировали незначительное повышение показателя, которое достигло уровня 126 % ($p < 0,01$).

Следовательно, у неинтоксцированных крыс после блокирования рецепторов дофаминергической системы наблюдается снижение агрессивности, что согласуется с предыдущими исследованиями, в которых показана значительная роль этой системы в формировании агрессии защиты и нападения [22]. В настоящей же работе

определена зависимость агрессии вызванной раздражением от активности D₂-рецепторов, что служит дополнением к имеющимся данным.

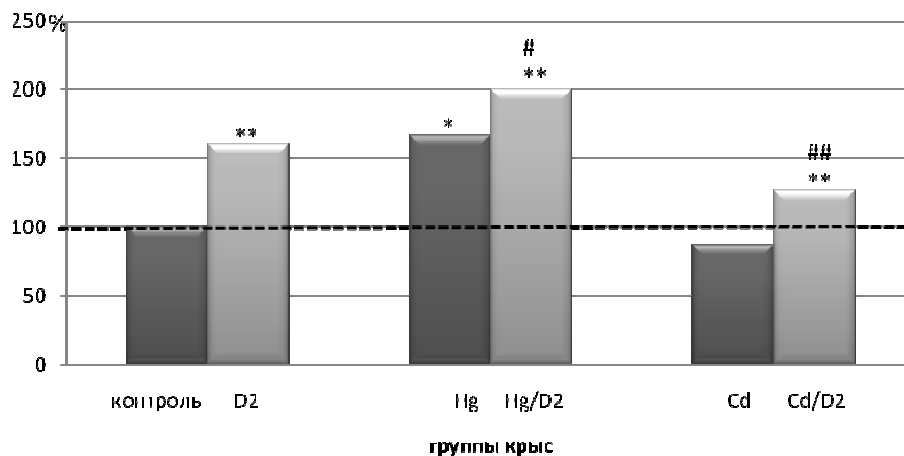


Рисунок 1. Изменение показателя порога агрессии после блокирования D₂-рецепторов у неинтоксцированных и интоксцированных сульфатом ртути и хлоридом кадмия крыс.

Примечание: данные выражены в процентах, за 100 % принят контроль. «*» (p<0,05), «**» (p<0,01) – достоверность отличий по сравнению с контролем; «#» (p<0,05), «##» (p<0,01) – достоверность относительно группы после введения соли металла.

Вначале рассмотрим эффект, наблюдавшийся у крыс группы «Hg/D₂», где на фоне существенного влияния на уровень агрессии самой интоксикации наблюдалось еще большее повышение ПА после блокирования рецепторов. Вероятно, это является следствием общих механизмов действия ионов ртути и блокатора, т.к. наблюдалась «суммация» их однонаправленных эффектов. В тоже время, снижение функциональной активности D₂-рецепторов у крыс интоксцированных хлоридом кадмия приводило к увеличению ПА, однако не к столь существенному как у крыс без интоксикации (Рис. 1), что, по всей видимости, связано с подавляющим действием катионов кадмия на структурные элементы дофаминергической системы. Одновременно с этим необходимо заметить, что эффекты блокирования D₂-рецепторов наблюдалось как в группе «D₂», так и «Hg/D₂» и «Cd/D₂». Поэтому мы полагаем, что дофаминергическая система играет существенную роль в формировании агрессии, как при нормальном, так и при измененном физиологическом состоянии под действием солей тяжелых металлов.

Изменение агрессии после блокирования 5HT₃-рецепторов

Блокирование рецепторов серотонинергической системы у неинтоксцированных крыс вызвало повышение уровня ПА до 181,7 % (p < 0,05) (Рис. 2). У крыс группы «Hg/5HT₃» ПА достигал 195 % (p < 0,01) относительно контроля, что однако не имело достоверных отличий от уровня «Hg». Подобный эффект обнаружили и у крыс группы «Cd/5HT₃», где достоверного изменения ПА не наблюдалось относительно «Cd», а соответственно и контроля. Очевидно,

рецепторы серотонинергической системы играют существенную роль в формировании акта агрессии в норме. Однако в условиях интоксикации различными солями тяжелых металлов данная система избирательно влияет на формирование агрессивности. Так у крыс группы «Hg/5HT₃» эффект сохранялся на уровне «5HT₃», а на фоне интоксикации хлоридом кадмия не наблюдалось достоверного отличия ПА от контроля.

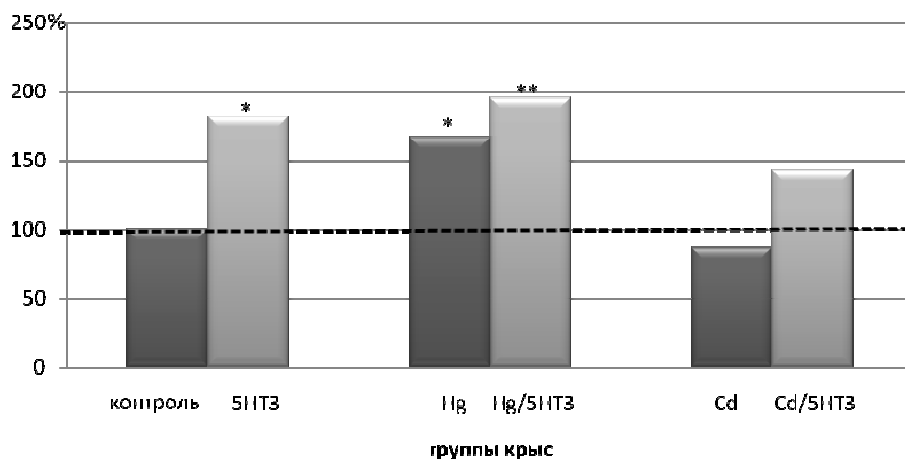


Рисунок 2. Изменение показателя порога агрессии после блокирования 5HT₃-рецепторов у неинтоксцированных и интоксцированных сульфатом ртути и хлоридом кадмия крыс.

Примечание: как в Рис.1.

Как известно, существует несколько типов агрессивности животных, каждый из которых имеет свои особенности нейротрансмитерного механизма [22]. Результаты настоящей работы показали немаловажную роль 5HT₃-рецепторов в формировании агрессии вызванной раздражением.

При интоксикации сульфатом ртути роль 5HT₃-рецепторов не изменялась, и на уровне тенденции наблюдался аналогичный эффект «суммации» как при блокировании D₂-рецепторов. На фоне же интоксикации хлоридом кадмия влияние серотонинергической системы на формирование агрессивного поведения ослаблялось что проявилось в отсутствии выраженного эффекта после блокирования 5HT₃-рецепторов (Рис. 2). Важно отметить, что подобное действие хлорид кадмия оказывал и на дофаминергическую систему, где было отмечено более слабое повышение ПА группы «Cd/D₂» по сравнению с «D₂». Обнаруженный эффект может быть связан с уязвимостью под действием хлорида кадмия, таких компонентов моноаминергических систем, как рецепторы и ионные каналы мембран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. После интоксикации сульфатом ртути у крыс наблюдается снижение агрессивности вызванной болевым раздражителем, а интоксикация хлоридом кадмия не оказывает существенной роли на уровень агрессии.
2. У крыс без интоксикации D₂- и 5HT₃-рецепторы играют важную роль в формировании вызванной агрессии.
3. Интоксикация организма крыс сульфатом ртути не приводит к изменению участия рецепторов дофаминергической системы в формировании акта агрессии.
4. Роль рецепторов серотонинергической системы в формировании агрессивности ослабляется после интоксикации животных хлоридом кадмия.

Список литературы

1. Антоняк Г. Л. Кадмії в організмі людини і тварин. II. Вплив на функціональну активність органів і систем / Г. Л. Антоняк, Н. О. Бабич, Л. П. Білецька [та ін.] // Біологічні студії. – 2010. - Т. 4, № 3. – С. 125–136.
2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон П.; [Пер. с англ. Под ред. Батуева А. С.]. - М.: Высш. шк., 1991. - 399 с.
3. Бэрн Р. Агрессия / Р. Бэрн, Д. Ричардсон; [Пер. с англ. Под ред. Е. Строгоновой]. - СПб. : Питер, 2001. – 352 с.
4. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы во внешней среде / И.М. Трахтенберг, В.П. Луковенко. - Минск.: Наука и техника, 1994. - 285 с.
5. Шиліна В.В. Зміна болювого порогу на тлі інтоксикації ртуттю / В.В. Шиліна, Д.Р. Хусаїнов, І.І. Коренюк [та ін.] // Молодь і поступ біології : VIII Міжнар. наук. конф. студентів і аспірантів, 3–6 квітня 2012 р. : тези доп. – Львів, 2012. – С. 384-385.
6. Bridges C.C. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metal / C.C. Bridges, R.K. Zalups // Toxicol Appl Pharmacol. – 2005. –Vol. 204. – P. 274–308.
7. Castoldi A.F. Interaction of mercury compounds with muscarinic receptor subtypes in the rat brain / A.F. Castoldi, S.M. Candura, F. Costa, L. Manzo, L.G. Costa // NeuroToxicol. – 1996. – Vol. 17. - P. 735-741.
8. Cervantes M.C. Serotonin 5-HT1A and 5-HT3 receptors in an impulsive-aggressive phenotype / M.C. Cervantes, Y. Delville // Behav. Neurosci. – 2009. – Vol. 123, No 3. – P. 589-598.
9. Clarkson Th.W. The Toxicology of Mercury - Current Exposures and Clinical Manifestations / Th.W. Clarkson, L. Magos, G.J. Myers // N engl j med. – 2003. – Vol. 349. - P. 1731-1737.
10. Delville Y. Exposure to lead during development alters aggressive behavior in golden hamsters Delville Y. Neurotoxicology and Teratology. – 1999. - Vol. 21, No. 4. - P. 445–449.
11. Duruibe J.O. Heavy metal pollution and human biotoxic effects / J.O. Duruibe, M.O. Ogwuegbu, J.N. Egwurugwu // Int. jour of phys sci. – 2007. - Vol. 2, No. 5. – P. 112-118.
12. Fix A.S. Mercury neurotoxicity in rats and humans emphasizes current trends in neurotoxicology / A.S. Fix, J.F. Ross // Toxicol. Pathol. – 1997. – Vol. 25, No. 6. – P. 632-634.
13. Garza A. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity / A. Garza, R. Vega, E. Soto // Med. Sci. Monit. – 2006. – Vol. 12, No. 3. – P. 57-65.
14. Geyer M. Shock-induced aggression opposite effects of intraventricularly infused dopamine and norepinephrine / M. Geyer, D. Segal // Behav. Biol. – 1974. –Vol. 10. – P. 99-104.
15. Kaoud H.A. Neurobehavioural, neurochemical and neuromorphological effects of cadmium in male rats / H.A. Kaoud, M.M. Kamel [et al.] // J. Of Am. Sci. – 2010. Vol. 6, No. 5. – P. 189-202.
16. Koreniuk I. I. Effect of concentration ultralow 1,5-benzodiazepinona-2 on the pain threshold in rats intoxicated with their organism cadmium chloride / I. I. Koreniuk, T.V. Gamma, O.V. Katiushyna [et al.] // European Journal Of Natural History. – 2013. – № 1. – P. 16.
17. Moller-Madsen B. Localization of mercury in the CNS of rats: mercuric chloride per os / B. Moller-Madsen, G. Danscher // Environ. Res. – 1986. – Vol. 41. – P. 29- 43.

18. Olympio K Neurotoxicity and aggressiveness triggered by low-level lead in children: a review / Olympio K, C. Gonsalves [et al.] // Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health. – 2009. –Vol. 26, No. 3. – P. 266-275.
19. Pihl R.O. Lead and cadmium levels in violent criminals / R.O. Pihl, F. Ervin // Psych. Reports. – 1990. – Vol. 66. – P. 839-844.
20. Rudissaar R. Modulatory role of 5-HT₃ receptors in mediation of apomorphine-induced aggressive behaviour in male rats / R. Rudissaar, K. Pruus [et al.] // Behav. Brain Res. – 1999. – Vol. 106, No. 1-2. – P. 91-96.
21. Siegel A. Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression / A. Siegel, T.A.P. Roeling [et al.] // Neurosci. and Biobeh. Reviews. – 1999. – Vol. 23. – P. 359-389.
22. Siegel A. The neurobiology of aggression and rage / Siegel A. - CRC press, BR, Florida, 2005. - 312p.
23. Viaene M.K. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study / M.K. Viaene, R. Masschelein [et al.] // Occ. Env. Med. – 2000. – Vol. 57. –P. 19–27.

Шилина В.В. Зміна рівня агресивності щурів на тлі інтоксикації солями важких металів / **В.В. Шилина, І.І. Коренюк, Д.Р. Хусаинов, І.В. Черетаєв** // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 206-214.

У роботі була вивчена агресивність щурів після інтоксикації солями важких металів, а також після зміни функціональної активності дофамін- та серотонінергической систем. Експериментально було показано, що після інтоксикації сульфатом ртуті у щурів спостерігається зниження агресивності викликаной больовим подразником, а інтоксикація хлоридом кадмію не викликає змін рівня агресії. Також була показана важлива роль D₂- та 5HT₃-рецепторів у формуванні викликаной агресії у щурів без інтоксикації. Інтоксикація організму щурів сульфатом ртуті не надавала суттєвого впливу на функції D₂-рецепторів у формуванні агресії. Інтоксикація ж тварин хлоридом кадмію знижувала роль 5HT₃-рецепторів у формуванні агресивності.

Ключові слова: агресія, сульфат ртуті, хлорид кадмію, D₂-рецептори, 5HT₃-рецептори.

AGGRESSION OF RATS AGAINST A BACKGROUND OF HEAVY METAL SALTS INTOXICATION

Shylina V.V., Koreniuk I.I., Khusainov D.R., Cheretaev I.V.

*Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine
E-mail: langrevik@mail.ru*

Nowadays pollution of the environment is one of the major problems of mankind. Long-term observations show that pollution by heavy metals occurs not only in anthropogenic areas but also in the distance from the sources of pollution. Their toxic effect both on separate organs and on physiological and mental state of an organism is well known.

In our work we investigated shock-induced aggression. The investigations were carried out on white outbred male rats weighing between 230-250 grams. Then rats were divided into 4 groups, 10 rats in each group. Each group of rats received a symbol, depending on the injection of the solution of several substances: «control» - saline solution, «Hg» - HgSO₄, «Cd» - CdCl₂, «D₂» - haloperidol, antagonist D₂-receptros, «Hg/D₂» - HgSO₄ then haloperidol, «Cd/D₂» - CdCl₂ then haloperidol, «5HT₃» - osetron, antagonist 5HT₃-receptros, «Hg/5HT₃» - HgSO₄ then osetron, «Cd/5HT₃» - CdCl₂ then osetron.

The purpose was to explore the level of aggression of rats against the background of mercury sulfate and cadmium chloride intoxication. The other part of the work was dedicated to studying the role of D₂- and 5HT₃-receptors in the formation of aggression of unpoisoned and poisoned rats.

The threshold of aggression (TA) increased to the level of 166,7 % (p < 0,05) relative to control after intoxication by sulfate mercury, but cadmium chloride intoxication did not cause any significant changes of the index. The data indicated that mercury sulfate reduced the aggressiveness caused by painful stimulus, and the introduction of cadmium chloride did not effect on aggression of rats. Such differences in the effects of heavy metal salts may be caused both by the specific of their accumulation in the nervous tissue and by the type of used experimental model.

It was found that antagonist of the D₂-receptor caused the increase of the TA unpoisoned rats up to 160% (p < 0,01). Rats of group «Hg/D₂» had an increase of TA to 200 % (p < 0,01). Meanwhile, an increase of level TA up to 126% (p < 0,01) was observed in group «Cd/D₂». Consequently, after blocking dopaminergic receptors the aggression of unpoisoned rats decreased. It was also observed a greater increase of TA of rats against the background of mercury sulphate intoxication; it's probably a consequence of the unidirectional action of mercury ions and antagonist. At the same time, the decrease of the functional activity of D₂-receptors in rats poisoned by cadmium chloride resulted in an increase of TA, but not so significant as in rats without intoxication that is likely due to toxic effects of cadmium cations on structural elements dopaminergic system.

Antagonist of the serotonergic receptors caused an increase of TA to 181,7 % (p < 0,05) in unpoisoned rats. In the same way TA reached 195% (p < 0,01) in the group «Hg/5HT₃» relative to control, which, however, had no significant difference from the level «Hg». A similar effect was found in the rats «Cd/5HT₃», where no significant change TA in relation to «Cd», and therefore to control was observed. Obviously, serotonergic receptors play an essential role in the formation of aggression in unpoisoned rats. However, we registered the change in the role of these receptors depending on the kind of injected metal salts, so TA level of the rats group «Hg/5HT₃» was maintained at the level of «5HT₃», and against the background of cadmium chloride intoxication no significant differences from the control were observed.

Keywords: aggression, mercury sulfate, cadmium chloride, D2-receptor, 5HT3-receptor.

References

1. Antonyak H. L., Babych N. O., Biletska L. P., Panas N. E., Zhylishchych Y. V., Cadmium in human and animal organism. II. Effect on functional activity of organs and systems, *Studia Biologica*, **4**, 125 (2010).
2. Bures J., Bureshova O., Houston J. P. *Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior*, - 399 p. (High school, 1991).
3. Baron R., Richardson D. *Human aggression*, 352 p.(Plenum, 1994).
4. Trachtenberg I.M., Lukovenko V.P. *Heavy metals in the environme*, 285 p. (Sci and tech, 1994).
5. Shylina V.V., Khusainov D.R., Korenyuk I.I. Change of pain threshold against a background mercury intoxication, *Youth and Progress of Biology: VIII Intern. sci. conf. stud and PhD*, 384 (2012).
6. Bridges C.C., Zalups R.K., Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metal, *Toxicol Appl Pharmacol*, **204**, 274 (2005).
7. Castoldi A.F., Candura S.M., Costa F., Manzo L., Costa L.G.. Interaction of mercury compounds with muscarinic receptor subtypes in the rat brain, *NeuroToxicol*, **17**, 735 (1996).

8. Cervantes M.C., Delville Y., Serotonin 5-HT1A and 5-HT3 receptors in an impulsive-aggressive phenotype, *Behav. Neurosci*, **123**, 589 (2009).
9. Clarkson Th.W., Magos L., Myers G.J., The Toxicology of Mercury - Current Exposures and Clinical Manifestations, *N engl j med*, **349**, 1731 (2003).
10. Delville Y., Exposure to lead during development alters aggressive behavior in golden hamsters, *Neurotoxicology and Teratology*, **21**, 445 (1999).
11. Duruibe J.O., Ogwuegbu M.O., Egwurugwu J.N., Heavy metal pollution and human biotoxic effects, *Int. jour of phys sci*, **2**, 112 (2007).
12. Fix A.S., Ross J.F., Mercury neurotoxicity in rats and humans emphasizes current trends in neurotoxicology, *Toxicol. Pathol*, **25**, 632 (1997).
13. Garza A., Vega R., Soto E., Cellular mechanisms of lead neurotoxicity, *Med. Sci. Monit*, **12**, 57 (2006).
14. Geyer M., Segal D., Shock-induced aggression opposite effects of intraventricularly infused dopamine and norepinephrine, *Behav. Biol.*, **10**, 99 (1974).
15. Kaoud H.A., Kamel M.M., Neurobehavioural, neurochemical and neuromorphological effects of cadmium in male rats, *J. Of Am. Sci.*, **6**, 189 (2010).
16. Koreniuk I. I., Gamma T. V., Katiushyna O. V., Effect of concentration ultralow 1,5-benzodiazepinona-2 on the pain threshold in rats intoxicated with their organism cadmium chloride, *European Journal Of Natural History*, **1**, 16 (2013).
17. Moller-Madsen B., Danscher G., Localization of mercury in the CNS of rats: mercuric chloride per os, *Environ. Res.*, **41**, 29 (1986).
18. Olympio C., Gonsalves K., Neurotoxicity and aggressiveness triggered by low-level lead in children: a review, *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.*, **26**, 266 (2009).
19. Pihl R.O., Ervin F., Lead and cadmium levels in violent criminals, *Psych. Reports.*, **66**, 839 (1990).
20. Rudissaar R., Pruus K., Modulatory role of 5-HT3 receptors in mediation of apomorphine-induced aggressive behaviour in male rats, *Behav.brain Res.*, **106**, 91 (1999).
21. Siegel A., Roeling T.A.P., Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression, *Neurosci. and Biobeh. Reviews*, **23**, 359 (1999).
22. Siegal A. *The neurobiology of aggression and rage*, 312p (CRC press, 2005).
23. Viaene M.K., Masschelein R., Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study, *Occ. Env. Med.*, **57**, 19 (2000).

Поступила в редакцию 22.11.2013 г.

УДК 616.98+616-022.33(477.75)

ОСОБЕННОСТИ РЕГИОНАЛЬНОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВЫЯВЛЕННЫХ НОСИТЕЛЕЙ ВИРУСА БЕШЕНСТВА В КРЫМУ

Янцев А.В., Кириллова А.В., Панова С.А., Щербина И.А.

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: shakataka@mail.ru*

Результаты исследования свидетельствуют о том, что основными распространителями заболевания являются лисы, наиболее сложная ситуация на территории 6 районов, на долю которых приходится 81% всех зарегистрированных случаев. Выявлены два достоверных тренда в распространении инфицированных животных. Полученные результаты имеют теоретическую ценность, так как показывают, что вирус бешенства в АР Крым распространяется по наибольшей территории, а также, показывают необходимость повторного внедрения программы вакцинации диких животных, благодаря которой природный вирус бешенства можно приостановить.

Ключевые слова: вирус, головной мозг, кошки, собаки, лисы, крупный рогатый скот, антирабическая вакцина.

ВВЕДЕНИЕ

Человек с окружающим его миром живой природы связан множеством нитей. У него, например, много общих с животными болезней. Одна из них – бешенство. Болезнь известна издревле во всех уголках Земли, исключая Австралию и Антарктику [1].

Всемирная организация здравоохранения, проанализировав заболеваемость бешенством животных и людей, пришла к выводу, что эта проблема требует пристального внимания инфекционистов. На сегодня бешенство остается одной из важнейших проблем как охраны здоровья, так и ветеринарии. Его эпидемиологическая значимость определяется абсолютной летальностью, повсеместным распространением, прямой связью с заболеваниями животных, уровнем социально-экономического развития страны и предоставлением специализированной антирабической помощи населению. По нанесению экономического ущерба эта инфекция находится на пятом месте и на десятом среди причин смерти людей (по значимости в структуре инфекционных болезней). Ежегодно в мире гибнут от бешенства 55 тысяч людей и больше 10 миллионов получают антирабические прививки.

В Украине за последние 11 лет эпидемиологическая ситуация по бешенству также не стойкая – зарегистрировано 32 случая заболевания в 15 областях, наибольшее их количество было в Донецкой (5), Харьковской (4), Кировоградской, Луганской (по 3) областях. В Крыму случаи заболевания людей бешенством не регистрировались, однако ежегодно выявляются случаи заболевания бешенством среди домашних и диких животных. Ежегодно в Украине 100-120 тысяч человек обращаются за медицинской помощью по поводу укусов животными.

Бешенство – острая вирусная инфекционная болезнь животных и человека с контактным механизмом передачи, характеризующая прогрессирующим поражением центральной нервной системы (энцефалитом), смертельным для человека [2]. Вирус бешенства патогенен для человека и всех видов теплокровных животных, а также птиц. В наиболее высоких титрах вирус накапливается в аммоновых рогах и коре головного мозга, мозжечке и продолговатом мозге больных животных. Воздействие вируса на эти области нервной системы вызывает повреждение нервных клеток. Повышается возбудимость и агрессивность больного, возникают судороги мышц. Дегенеративные расстройства нервных клеток, приводят к усиленному отделению слюны и параличам [3]. Довольно значителен титр вируса в слюнных и слезных железах, периферических нервных стволах, надпочечниках. Степень восприимчивости к вирусу бешенства у разных животных различна. Вирус термолабилен и уже при температуре 60⁰ С инактивируется через 10 минут, а при 100⁰ С – мгновенно. Но к низким температурам он устойчив и в течение всей зимы сохраняется в мозге зарытых в землю трупов животных [4]. В гниющем материале остается жизнеспособным в течение 2-3 недель. Вирус чувствителен к щелочным растворам, под действием которых происходит деструкция липопротеиновой оболочки, определяющей вирулентность вируса. Эта особенность имеет важное практическое значение: промывание раны после укуса раствором щелочи или мыльным раствором способствует инаktivации вируса [5].

Основным источником заражения является красная лиса, популяция которой превысила все допустимые нормы, и до 50% этих животных больны.

Характерной особенностью современной эпизоотии природного бешенства в нашей стране является связь с зонами степи, лесостепи, островных смешанных и широколиственных лесов [6]. Локализация природных очагов болезни соответствует особенностям расселения лисиц, енотовидных собак, волков, . Если она высока, болезнь быстро распространяется, заметно сокращая численность хищников [7]. С изменением численности хищников связаны и циклические подъемы эпизоотии, чаще всего повторяющиеся с интервалом в 2-3 года [8]. Эпизоотиям природного бешенства свойственны и сезонные подъемы. Число случаев болезни, как правило, возрастает осенью и в зимне-весенний период. Это также связано с биологией основных распространителей болезни. Помесячная динамика заболеваемости диких хищников определяет и характер сезонности бешенства собак, кошек, сельскохозяйственных животных. Однако следует учитывать, что в ряде регионов страны риск заражения сельскохозяйственных животных возрастает в летне-осенний (пастбищный) период [1].

В связи с этим целью данной работы было проведение анализ санитарно-эпидемиологической обстановки с распространением вируса бешенства в АРК в период с 2001 по 2010 годы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на животных (кошки, собаки, лисы, крупный рогатый скот) с 2001 по 2010 годы. Животные проживали в различных условиях. Тестирование проводилось в независимости от времени года и суток.

В Регионарную государственную лабораторию ветеринарной медицины АР Крым из районных и городских ветеринарных служб доставлялся патологический материал, подозреваемых в заболевании бешенством животных. В лаборатории проводились исследования и фиксировались результаты, которые передавались в республиканскую санитарно-эпидемиологическую службу АР Крым, для контроля. При проведении лабораторных работ с вирусом бешенства и зараженными животными соблюдался режим, предусмотренный для работы с возбудителями особо опасных инфекций.

Для подтверждения диагноза бешенства проводили следующие исследования: 1). Исследование отпечатков роговицы, биопрепаратов кожи, с помощью методики флюоресцирующих антител; 2). Выделение вируса из слюны, слезной и спинномозговой жидкостей путем интрацеребрального заражения новорожденных мышей; 3). Выявление специфических антител в крови больного серологическими методами. При анализе полученных результатов использовались статистические методы (критерий хи-квадрат для сопоставления теоретически рассчитанных и фактически полученных значений).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Видовое распределение носителей вируса бешенства в Крыму в процентах.

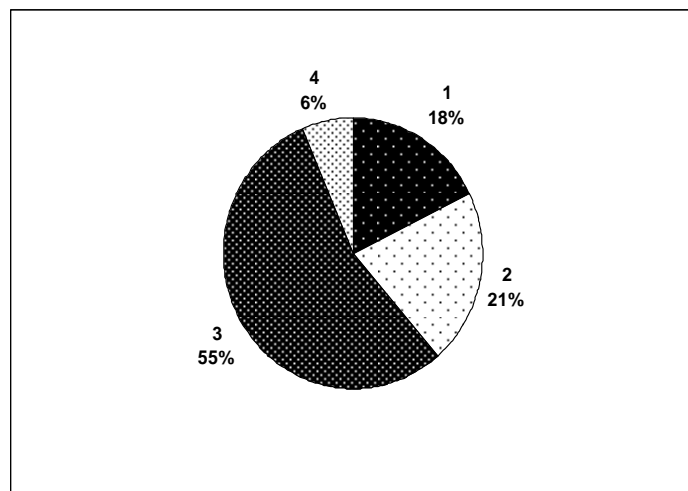


Рис. 1. Процентное отношение выявленных носителей вируса бешенства.

1 – собаки; 2 – кошки; 3 – лисы; 4 – иные носители.

Для решения вопроса о том, можно ли считать различия в видовом распределении носителей вируса бешенства случайными был использован критерий хи-квадрат.

Таблица 1

Результаты χ^2 -анализа вероятности случайного характера видового распределения носителей вируса бешенства в Крыму

Носители вируса	O	E	O – E	(O – E) ²	(O – E) ² / E
Собаки	22	31	9	81	2,6
Кошки	26	31	5	25	0,8
Лисы	68	31	37	1369	44,2
Иные носители	8	31	23	529	17,1
					$\Sigma = 64,7$

Фактическое значение критерия хи-квадрат вычисляется по формуле

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

При этом $\chi^2_{ф} (64,7) > \chi^2_{т} (16,3)$, где $\chi^2_{т}$ - является критическим значением для отклонения нулевой гипотезы при $p < 0,001$ и $df = 3$.

Так как фактическое значение критерия оказывается значительно выше табличного, отсюда следует вывод: различия не случайны и можно утверждать, что структурные компоненты секторной диаграммы достоверно отражают реальную ситуацию с распространением вируса бешенства. Таким образом, основными распространителями вируса бешенства в Крыму являются лисы.

Однако Крым не является территорией однородной по климатическим, экологическим и социальным параметрам, поэтому была предпринята попытка выяснить, справедливо ли сформулированное выше положение для всех районов автономной республики.

2. Статистический анализ выявления носителей вируса бешенства по регионам Крыма.

На рисунке 2 представлена заболеваемость бешенством диких и домашних животных в Крыму за 10-летний период.

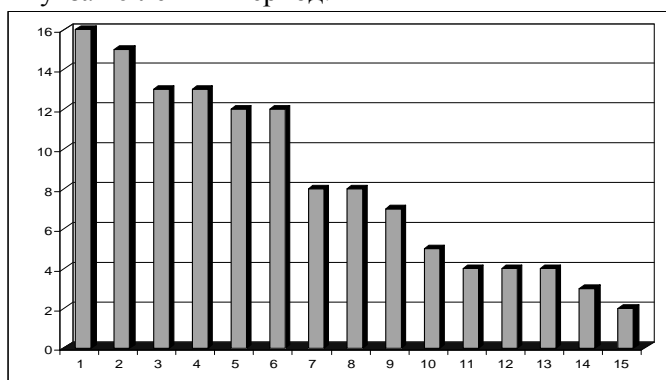


Рисунок 2. Количество инфицированных животных по районам Крыма по оси — районы Крыма, по оси ординат — количество выявленных носителей вируса бешенства.

- 1 – Джанкойский район;
- 2 - Красногвардейский район;
- 3 – Красноперекопский район;
- 4 – Черноморский район;
- 5 – Раздольненский район;
- 6 – Симферопольский район;
- 7 – Нижнегорский район;

- 8 – Ленинский район;
- 9 - Советский район;
- 10 – Белогорский район;
- 11 – Алуштинский район;
- 12 – Первомайский район;
- 13 – Судакский район;
- 14 – Феодосийский район;
- 15 – Керченский район

Из приводимой диаграммы видно, что в группу негативных лидеров попадают 6 районов: Джанкойский, Красногвардейский, Красноперекопский, Черноморский, Раздольненский и Симферопольский, где количество выявленных инфицированных животных составляет 12 и более случаев. В остальных районах количество установленных носителей вируса не превышает 8 случаев.

Наилучшая ситуация складывается на территории большой Ялты, где за период с 2001 по 2010 год не было зарегистрировано ни одного случая укуса человека больными животными.

Выше отмечалось, что основными распространителями вируса бешенства в Крыму являются лисы. Однако, если рассматривать ситуацию по отдельным регионам, то следует отметить, что по четырем районам автономной республики эта роль принадлежит домашним животным – кошкам, собакам, домашнему скоту (рис. 3, 4), а по оставшимся территориям – диким животным (рис. 5,6).

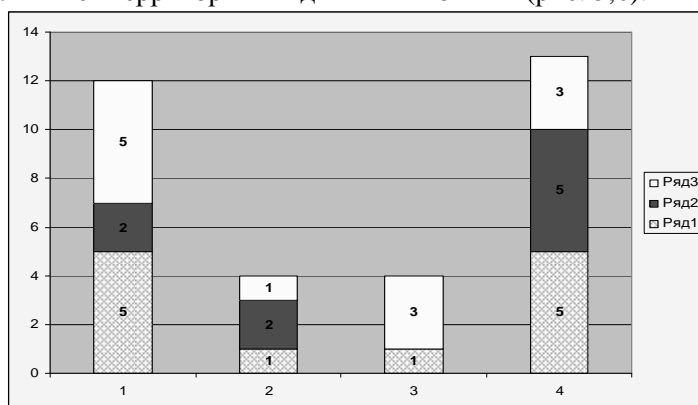
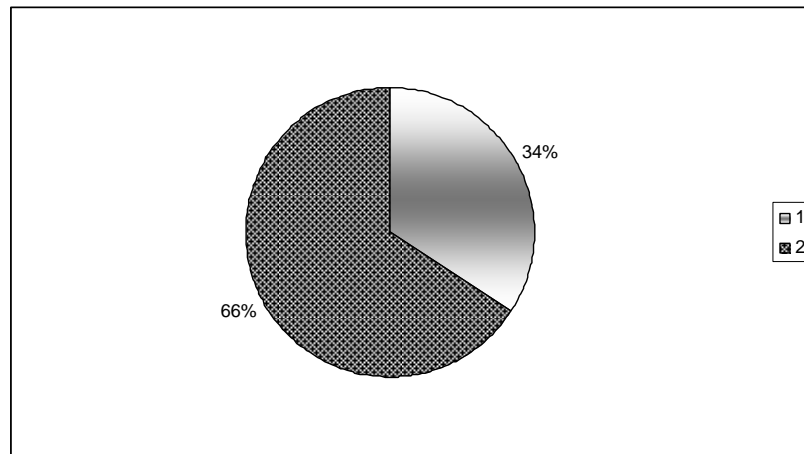


Рисунок 3. Районы Крыма с преимущественным выявлением носителей вируса бешенства среди домашних животных.

- 1 – Симферопольский район;
 - 2 - Алуштинский район;
 - 3 – Феодосийский район;
 - 4 – Черноморский район
- Ряд 1 – лисы; ряд 2 – кошки; ряд 3 – собаки.

Из диаграммы на рисунке 3 следует, что в Симферопольском районе на 5 случаев укусов дикими животными (лисы) приходится 7 укусов домашними животными (кошки и собаки). Для Алуштинского и Феодосийского районов

соотношение составляет 1: 4, а для Черноморского района – 5: 8. Общее соотношение для всех четырех районов представлено на рисунке 4.



.Рисунок 4. Соотношение укусов дикими и домашними животными по четырем районам Крыма.

1 — дикие животные, 2 — домашние животные.

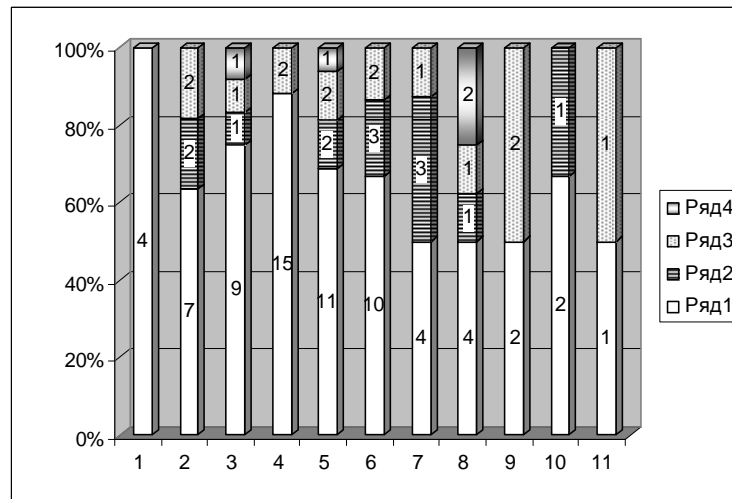


Рисунок 5. Районы Крыма с преимущественным выявлением носителей вируса бешенства среди диких животных.

Цифры в ячейках таблицы – количество укусов.

- | | |
|---------------------------|------------------------------|
| 1 – Судакский район; | 2 - Красноперекопский район; |
| 3 – Раздольненский район; | 4 – Советский район; |
| 5 – Джанкойский район; | 6 – Красногвардейский район; |
| 7 – Нижнегорский район; | 8 - Ленинский район; |
| 9 – Белогорский район; | 10 – Первомайский район; |
| 11 – Керченский район. | |
- Ряд 1 – лисы; ряд 2 – кошки; ряд 3 – собаки 4 – домашний скот.

В целом на 69 случаев укусов дикими животными приходится 31 случай укусов домашними животными (рис. 6).

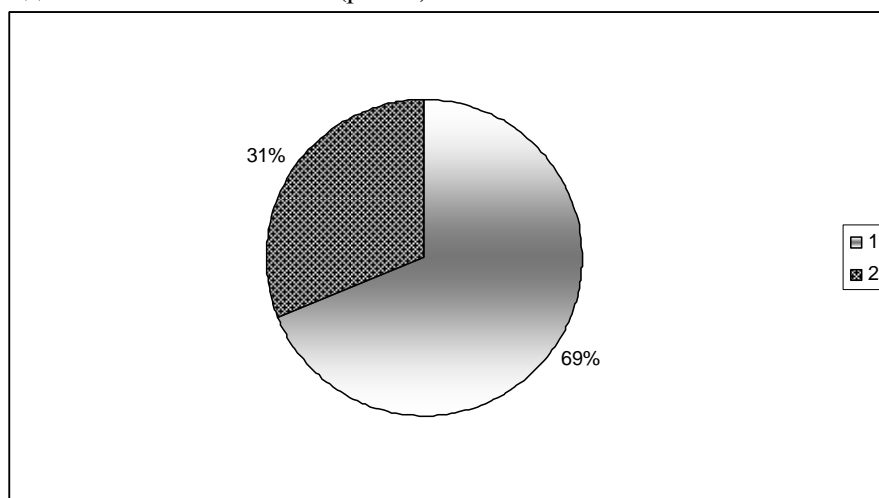


Рисунок 6. Соотношение укусов дикими и домашними животными по одиннадцати районам Крыма.

1 — дикие животные, 2 — домашние животные.

Можно заключить, что в крупных городах и прилегающих к ним территориях наибольшую опасность, как распространители бешенства, представляют не дикие животные, а домашние и бродячие кошки и собаки. И это вполне объяснимо.

Особый случай представляет собой Черноморский район, где также большинство укусов носителями вируса бешенства было совершено кошками и собаками, тогда как поселок Черноморское к числу крупных населенных пунктов отнести никак нельзя. Но здесь следует учитывать, что большую часть территории Черноморского района занимает распаханная холмистая равнина, не представляющая комфортных условий для обитания лис и других диких животных. В то же время в других районах, где значительные площади занимают леса, именно дикие животные представляют собой основной фактор заражения (рис.4.)

Для проверки достоверности видового распределения носителей вируса бешенства по районам, также как и в целом по Крыму, был проведен χ^2 -анализ. Статистически значимые результаты анализа приводятся в таблице 2.

Табличные значения критерия хи-квадрат составляют 3,8 для $p < 0,05$ и 6,6 для $p < 0,05$. Нулевая гипотеза о случайности распределения отклоняется, если фактическое значение критерия оказывается больше табличного.

Таким образом, районов с достоверным распределением видового состава оказывается 7. Для остальных районов Крыма фактическое значение хи-квадрат оказывается меньше критического табличного значения, что не дает возможность отклонить нулевую гипотезу. В то же время, если разделить всех инфицированных животных только на две группы – домашних и диких, то достоверной оказывается статистика по всем районам, кроме Керченского и Феодосийского.

Таблица 2

Результаты χ^2 -анализа вероятности случайного характера видового распределения носителей вируса бешенства по районам Крыма

Район	Хи-квадрат(χ^2)	Уровень значимости (p)
Смферопольский	4,3	p < 0,05
Джанкойский	16,6	p < 0,01
Раздольненский	15,9	p < 0,01
Красногвардейский	5,1	p < 0,05
Красноперекопский	4,5	p < 0,05
Ленинский	3,8	p < 0,05
Советский	10,0	p < 0,01

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено процентное отношение носителей вируса бешенства в Крыму в период с 2001 по 2010 годы. На долю собак приходится 18 %, кошек – 21 %, лис – 55 % и других животных – 6 %. Таким образом, основными распространителями заболевания являются лисы.
2. Выявлены регионарные особенности распространения вируса бешенства. Наиболее сложная ситуация на территории 6 районов: Джанкойского, Красногвардейского, Красноперекопского, Черноморского, Раздольненского и Симферопольского, на долю которых приходится 81 % всех зарегистрированных случаев.
3. Установлено, что по четырем районам автономной республики: Симферопольскому, Алуштинскому, Феодосийскому и Черноморскому ведущую роль в распространении вируса бешенства играют домашние животные – кошки, собаки и домашний скот, а на оставшихся территориях – дикие животные.

Список литературы

1. Барсуков Л.И. Соросовский образовательный журнал / Барсуков Л.И. // Проблемы бешенства.- 1998.- Т.5, №1. – С.25-106.
2. Беляков В.С. Эпидемиология / Беляков В.С., Яфаев Р.И. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 1989. – С.56-163.
3. Ботвинник А.Д. Вопросы вирусологии / Ботвинник А.Д., Никифорова Т.А. // Успехи в науке. – 1986. – Т.731, №4. – С.504-506.
4. Грибенча С.В. Вопросы вирусологии / Грибенча С.В., Баринский И.М. – М.:ГЭОТАР – Медиа, 1987. – С.489-492.
5. Букринская А.Г. Молекулярные основы патогенности вирусов / Букринская А.Г. – М.: Медицина, 1991. – 253с.
6. Макаров В.В. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии / Макаров В.В., Воробьев А.А. // Актуальные проблемы бешенства: природная очаговость, методология исследований и контроля. – 2005. – Т.5, №2. – С.89-95.

7. Макаров В.В. Вестник академии сельскохозяйственных наук / Макаров В.В. // Реальная эпизоотология бешенства. – 2002. – Т.5, №8. – С.102.
8. Жданов В.М. Эволюция вирусов / Жданов В.М. – М.: Медицина, 1990. – 373с.

Янцев О.В. Региональне виявлення носіїв вірусу сказу в Криму / О.В. Янцев, А.В. Кириллова, С.О. Панова, І.А. Щербіна // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 215-224.

Результати дослідження свідчать про те, що основними розповсюджувачами хвороби є лисиці, найбільш складна ситуація на території 6 районів, на частку яких доводиться 81% всіх зареєстрованих випадків. Отримані результати мають теоретичну цінність, так як показують, що вірус сказу в АР Крим поширюється з найбільшою територією, а також, показують необхідність повторного впровадження програми вакцинації диких тварин, завдяки якій природний вірус сказу можна призупинити.

Ключові слова: вірус, головний мозок, кішки, собаки, лисиці, велика рогата худоба, антирабічна вакцина.

CHARACTERISTICS OF THE REGIONAL DISTRIBUTION OF IDENTIFIED CARRIERS OF RABIES VIRUS IN CRIMEA

Yantsev A.V., Kirillova A.V., Panova S.A., Scherbina I.A.

Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine

E-mail: shakataka@mail.ru

The world health organization, having analyzed the incidence of rabies of animals and people, came to the conclusion: the problem is most acute. Today rabies remains one of the important issues of health protection and veterinary medicine. Its epidemiological significance is determined by the absolute rates of mortality, prevalence, direct dialing with animal diseases, the level of socio-economic development of the country and the provision of specialized assistance to the population. On causing economic damage this infection is the fifth and the tenth among causes of death for people on the structure of infectious diseases. Annually in the world die from rabies 55 thousand people and more than 10 million receive антирабические vaccinations.

In Ukraine for the past 11 years, the epidemiological situation on rabies also not resistant - registered 32 cases of the disease in 15 regions. In Crimea human cases of rabies were not recorded, however, are identified annually cases of rabies among domestic and wild animals. Annually in Ukraine 100-120 thousand people seek medical advice about the bites of animals.

Rabies is an acute viral infectious disease of animals and humans with a contact mechanism for the transfer of characterizing the progressive involvement of the Central nervous system (encephalitis), fatal for humans. The rabies virus патогенен for man and all kinds of warm-blooded animals, and birds. In the most high titers virus accumulates in the Ammonites the horns and the cerebral cortex, the cerebellum and the medulla of sick animals. The impact of the virus on these areas of nervous system causes irritation of nerve cell damage. Makes the increase of the irritability and aggressiveness of the patient, muscle cramps. Then occur degenerative disorder of the nerve cells, leading to increased separation of saliva and

paralysis. Is quite high titer of virus in the salivary and lacrimal glands, peripheral nerve trunks, the adrenal glands. The degree of susceptibility to the virus of rabies in animals varies. Virus термоллабилен and already at a temperature of 600 With inactivated after 10 minutes, and at 1000 C - instantly. But to low temperatures it is resistant throughout the winter is stored in the brain buried in the ground dead animals. The rotting material remains viable for 2-3 weeks. Virus is sensitive to the alkaline solutions under the influence of the destruction occurs lipoprotein shell, defining the virulence of the virus. This feature is of great practical importance: washing wounds after being bitten by the alkaline solution or soap solution that contributes to the virus inactivation.

The main source of infection is the red Fox, the population of which exceeded all permissible norms, and up to 50% of these animals are sick. Localization of natural foci of the disease corresponds to the specifics of settlement foxes, raccoon dogs, wolves, Arctic foxes. If it is high, the disease spreads rapidly, considerably reducing the number of predators. With the change in the number of predators are connected and cyclical upturns of the epidemic, often repeated at intervals of 2-3 years. Animal health natural rabies peculiar and seasonal rises. The number of cases, as a rule. Increases in the autumn and in the winter-spring period. This is also connected with the biology of the main distributors of the disease. Monthly dynamics of morbidity wild predators determines a character seasonality rabies dogs, cats, farm animals. Analysis was conducted of the sanitary and epidemiological situation with the spread of rabies virus in the ARC of the Crimea in the period from 2001 to 2010.

Set the percentage of carriers of rabies virus in the Crimea in the period from 2001 to 2010. The share of the dogs represent 18 %, cats - 21 %, Lis - 55%, and other animals - 6 %. Thus, the main cause of the spread of the disease are foxes. Identified regional specific features of distribution of rabies virus. The most difficult situation on the territory of 6 regions: Dzhankoy, Krasnogvardeisky, Krasnoperekopsk, black sea, Razdolnoye and Simferopol, which accounted for 81 % of all registered cases. It is established that in four districts of the Autonomous Republic: Simferopol, Alushta, Feodosia and black sea leading role in spreading the virus of rabies play a Pets - cats, dogs and livestock, and the remaining territories of wild animals.

Keywords: virus, brain, cats, dogs, foxes, cattle, antirabyc vaccine.

References

1. Barsukov L.I., Soros educational journal, Problems of rabies, 5, 1, (1998), p.25-106.
2. Belyakov V., Yafaev R.I., Epidemiology, (M:GEOTAR-Media, 1989), p.56-163.
3. Botvinnik A.D., Nikiforova T.A., Issues of Virology, Advances in science, 1986, 731, 4, p.504-506.
4. Gribencha S.V., Barinskiy I.M., Issues of Virology, (M:GEOTAR - Media, 1987), p.489-492.
5. Bykrinskiy A.G. Molecular basis of pathogenicity of the virus, (M: Medicine, 1991), 253p.
6. Makarov V.V., Vorobyev A., Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology, Actual problems of rabies: natural focal, metedology research and control, 5, 2 (2005), p.89-95.
7. Makarov V.V. Bulletin of the Academy of agricultural Sciences, Real epizootology rabies, 5, 8 (2002), p. 102.
8. Zhdanov V.M. Evolution of viruses (M: Medicine, 1990), 373p.

Поступила в редакцию 02.12.2013 г.

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

ДО 55 - РІЧЧЯ ЗАВІДУВАЧА КАФЕДРИ ТЕХНОЛОГІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК, ФАРМАЦІЇ ТА БІОТЕХНОЛОГІЇ, ПРОФЕСОРА, ДОКТОРА ХІМІЧНИХ НАУК НОВІКОВА ВОЛОДИМИРА ПАВЛОВИЧА



14 жовтня 2013 року виповнюється 55 років від дня народження завідувачу кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», професору, доктору хімічних наук Новікову Володимирі Павловичу.

Новіков В.П. розвинув науковий напрямок, що стосується хімії нафтохінонових сполук та тіосульфонатних похідних, а також створив новий напрям хімії хіноїдних і семіхіноїдних сполук, котрі виявляють широкий спектр біологічної активності та фізіологічної дії.

За цим науковим напрямом під керівництвом Новікова В.П. захищено 22 кандидатських та 1 докторська дисертації, проводиться підготовка 5 аспірантів, виконуються 4 докторські дисертації. Ним одноосібно та у співавторстві за вищезгаданим науковим напрямом опубліковано 958 наукових праць, зокрема, 267 статей у фахових журналах, у тому числі 81 стаття у міжнародних журналах, причому 55 статей мають імпаکت-фактор. Новіков В.П. є співавтором 8 монографій, 107 навчально-методичних розробок, 11 навчальних посібників, 8 з яких з грифом МОН України, а також 4 підручників, з них 3 – з грифом МОН України. На нові розробки отримано 30 патентів України та 2 авторських свідоцтва на винаходи.

Створені на основі науково-дослідних робіт розробки були впроваджені у промислових масштабах, зокрема на АТ «Барва» (м.Івано-Франківськ) - технології одержання барвників - жиророзчинного червоного С, жовтого З і оранжевого, а також лікарської субстанції «Екродин», на ЗАТ «Фарма Лайф» (м.Львів) - технологію одержання лікарського препарату «Налтетлонг».

Володимир Павлович народився у м. Львові у сім'ї службовців. Джерелом його наукової та освітньої наснаги стала Львівська політехніка.

Після закінчення середньої школи № 61 м. Львова вступив до Львівського ордена Леніна політехнічного інституту, який закінчив у 1980 році, здобувши фах хіміка-технолога за спеціальністю «Хімічна технологія органічних барвників та проміжних продуктів». Під час навчання в аспірантурі за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія» на кафедрі технології біологічно активних сполук, напівпродуктів та барвників Львівського політехнічного інституту працював над кандидатською дисертацією на тему «Синтез, структура і властивості 4-(дифенілметилена)-1(4Н)-нафталінону та його галогенопохідних», яку успішно захистив у 1984 році.

З 1984 по 1986 р.р. Новіков В.П.- науковий співробітник Державного університету «Львівська політехніка». Новіков В.П. у 1987-1988 р.р. проходив наукове стажування у Будапештському технічному університеті (Угорщина), профільні стажування в галузі фармації та біотехнології – на підприємствах України, де реалізуються інноваційні підходи згідно сучасних стандартів GMP та ISO, а також ознайомлювався з навчальним процесом у передових університетах України та Європи.

У 1986р. він був нагороджений медаллю «За трудову відзнаку», у 1995р. йому присвоєно титул «Soros Associate Professor». З 1986р. по 1993р. Володимир Павлович обіймає посаду доцента кафедри технології біологічно активних сполук, напівпродуктів та барвників і активно працює над докторською дисертацією на тему «Синтез, структура і реакційна здатність хіноїдних та семихіноїдних сполук», яку успішно захистив за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія» у 1995р. В цьому ж році Володимир Павлович очолив кафедру технології біологічно активних сполук, напівпродуктів та барвників (з 2001р.- кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології -ТБСФБ). В 1996р. йому присвоєно вчене звання професора.

Володимир Павлович Новіков - знаний науковець в галузі пошуку та синтезу нових біологічно активних сполук хіноїдної і тіосульфонатної будови, гетероциклічних похідних, біополімерів. Крім того, він є керівником фундаментальних, прикладних розробок кафедри та проектів міжнародного співробітництва. Підтримує тісні наукові зв'язки з університетами Німеччини, Франції, Польщі, Росії, Угорщини, Литви, Болгарії, Туреччини. З цією метою кафедрою ТБСФБ укладено договори про співпрацю з міжнародними і вітчизняними науковими та освітніми установами.

На сьогодні в практичному доробку професора Новікова понад 700 нових біологічно активних речовин, серед яких є сполуки з високою протимікробною,

протиухлинною та протипаразитарною дією, деякі з них впроваджені у виробництво.

За багато років плідної праці у міжнародному науково-освітньому просторі професор Новіков В.П. здобув безсумнівний авторитет, завдяки чому кафедра ТБСФБ стала активним учасником міжнародної наукової діяльності. Яскравим підтвердженням цьому можуть слугувати міжнародні науково-практичні конференції на базі кафедри за участю видатних вчених сучасності із залученням іноземних фахівців, стрижнем роботи однієї з них (Міжнародна Літня школа «Супрамолекулярні системи в хімії та біології») була участь Нобелівського лауреата в галузі хімії Жан-Марі Лена. Власне, професор Новіков В.П. започаткував та провів разом з колективом кафедри 5 науково-практичних конференцій: XIX Українська конференція з органічної хімії (2001р.), II Всеукраїнська науково-практична конференція «Біотехнологія. Освіта. Наука» присвячена 160-річчю Національного університету «Львівська політехніка» (2004р.), Національна науково-технічна конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» з нагоди 85-річчя кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології (2008р.), 3-я Міжнародна літня школа «Супрамолекулярні системи в хімії і біології» (2010р.), 4-й міжнародний симпозіум «Methods and Applications of Computational Chemistry» (2011р.).

У жовтні цього року планується IX міжнародна конференція daROSTIM «Фітогормони, гумінові речовини та інші біологічно активні сполуки для сільського господарства і охорони навколишнього середовища», в якій візьмуть участь знані науковці в галузі агробіотехнології та створення нових матеріалів і синтезу біологічно активних речовин для охорони здоров'я та довкілля.

Знання іноземних мов та особистий статус дозволяє Володимирі Павловичу виступати з пленарними та усними доповідями на престижних міжнародних конференціях та бути членом програмних комітетів.

Вже десять років поспіль професор Новіков В.П. є заступником голови Науково-методичної комісії МОН України з напрямку «Біотехнологія» та експертом Наукової ради «Біологія, біотехнологія, харчування» МОН України. Окрім того, він є членом експертної ради з медицини і фармації при акредитаційній комісії МОН України, членом експертної ради Департаменту атестації кадрів при МОН України, членом Програмної комісії «Фармація» МОЗ України та членом спеціалізованої Вченої ради Д 35.052.01 при Національному університеті «Львівська політехніка».

Володимир Павлович бере участь у роботі Координаційної ради з проблеми «Наукові основи створення лікарських засобів» НАН України та є членом редакційних колегій журналів: «Журнал органічної та фармацевтичної хімії», «Фармацевтичний часопис», «Chemistry and Chemical Technology», «Наукові записки Тернопільського Національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка, серія «Хімія», «Вісник Національного університету «Львівська політехніка», серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування», «Chemine Technology» («Chemical Technology») Каунаського технологічного університету.

Володимир Павлович є дбайливим господарем – під його керівництвом кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології радикально оновила своє обличчя: здійснено ремонт навчальних аудиторій та наукових лабораторій, покращено матеріально-технічну базу, щорічно видаються україномовні підручники та посібники.

Професор Новіков В.П. докладє неабияких зусиль для виховання нового покоління фахівців фармації і біотехнології та для розвитку біотехнологічної та хіміко-фармацевтичної науки в Україні.

Він - естет, поціновувач краси, людина з витонченим смаком, вмілий організатор, харизматична особистість, що вдало гуртує навколо себе людей, які одразу формують монолітну команду. Його невичерпна енергія та творчий підхід завжди стають запорукою успіху будь-якої справи.

Сердечно вітаємо Володимира Павловича та його велику родину, в якій разом з дружиною вони виростили двох прекрасних синів та радіють онукам.

Численні співробітники та друзі знають В.П.Новікова не лише як відомого вченого й організатора, але і як чуйну, доброзичливу, гідну поваги людину. Наукова громадськість України щиро вітає ювіляра і зичить йому здоров'я, щастя, творчої наснаги, довгих років життя та подальших успіхів на науково-педагогічній ниві!

УДК 547.792`856:543.51

**МАС-СПЕКТРАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОВЕДІНКИ
[1,2,4]ТРИАЗИНО[2.3-С]ХІНАЗОЛІНІВ ПІД ДІЄЮ ЕЛЕКТРОННОГО УДАРУ**

*Воскобойнік О.Ю.¹, Карпенко О.В.², Берест Г.Г.¹, Скорина Д.Ю.¹, Носуленко І.С.¹,
Коваленко С.І.¹, Коломоєць О.С.¹*

¹*Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна*

²*Enamine Ltd, Київ, Україна*

E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com

Досліджено мас-спектрометричні характеристики ряду 3-R¹-6-R²-[1,2,4]триазино[2.3-с]хіназоліон-2-онів, встановлено основні напрямки фрагментації в залежності від характеру замісників. Встановлено, що у всіх сполук зазначеного класу під дією електронного удару відбувається розрив зв'язків С(2)–С(3) та N(3)–N(4) з утворенням характеристичних іонів.

Ключевые слова: [1,2,4]триазино[2.3-с]хіназоліни, мас-спектрометрія.

ВСТУП

Історія використання мас-спектрометричного метода дослідження в органічній хімії налічує вже багато десятиріч і на теперішній час залишається одним з найбільш затребуваних методів аналізу органічних сполук. Це, перш за все, пояснюється вкрай високою чутливістю методу, що, в свою чергу, дозволяє провести аналіз вкрай незначної кількості зразка. Також, мас-спектрометричний метод може бути з успіхом використаний для моделювання різноманітних реакцій в органічній хімії [1]. Практична цінність мас-спектрометричного метода в органічній хімії була значно підвищена з появою комп'ютерних бібліотек мас-спектрів [2]. Необхідно зауважити, що більшість записів в згаданих бібліотеках являють собою спектри електронного удару (анг. electron impact, EI), що свідчить про широку розповсюдженість даного підходу. Враховуючи зазначене, робота спрямована на дослідження мас-спектральних характеристик та систематизацію одержаних даних безсумнівно є актуальною.

[1,2,4]Триазино[2,3-с]хіназоліни донедавна являли собою малодосліджену гетероциклічну систему. Однак за останнє десятиріччя опубліковано цикл робіт, в яких описано формування зазначеного фрагменту методами [4+2]- та [5+1]-циклоконденсації [3–7]. Також, в серії публікацій зазначається, що сполуки згаданого класу виявляють антиоксидантну, протиракову, протимікробну та цитотоксичну дію та є перспективними об'єктами досліджень, що мають на меті створення нових високоефективних лікарських препаратів [8–11]. Враховуючи зазначене, розробка аналітичних методів, зокрема мас-спектрометричних, які б дозволили проводити ідентифікацію наведеного вище класу сполук, становить

значний практичний інтерес. Літературні джерела в деяких випадках містять результати мас-спектральних досліджень, однак роботи по їх узагальненню та систематизації не проводилися. Таким чином, метою нашої роботи є дослідження мас-спектральних характеристик серії сполук, [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінових систем, виявлення особливостей мас-розпаду та систематизація одержаних даних.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Сполуки одержані згідно раніше описаних синтетичних протоколів [3–7]. Мас-спектри (іонізація – електронний удар) одержані на приладі Varian 1200 L (енергія іонізації 70 eV) (Varian, США).

3-фенетил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.1)

MS (EI) m/z (I rel, %) 302 (5.4), 225 (17.5), 173 (10.8), 172 (42.7), 171 (100), 170 (17.6), 145 (9.8), 144 (8.6), 143 (29), 131 (14.7), 130 (18.3), 129 (20.2), 128 (20.8), 116 (9), 115 (7.6), 104 (9), 103 (12.8), 102 (37.4)

3-феніл-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.2)

MS (EI) m/z (I rel, %) 275 (4.7), 274 (2.1), 248 (4.3), 205 (3.3), 172 (9.8), 171 (100.0), 143 (3.7), 129 (14.2), 103 (11.1), 102 (6.2), 77 (3.3), 76 (19.5), 75 (6.3), 74 (2.7), 64 (5.5), 63 (20.3), 62 (11.2), 61 (3.0), 52 (4.9), 51 (5.5), 50 (6.9)

3-(4-метилфеніл)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.3)

MS (EI) m/z (I rel, %) 172 (8.4), 171 (100), 143 (5.5), 129 (50.2), 117 (33.4), 116 (45.7), 103 (5.9), 102 (27.1)

3-(4-метоксифеніл)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.4)

MS (EI) m/z (I rel, %) 304 (3.1), 276 (8.1), 190 (7.4), 187 (5), 172 (8.8), 171 (100), 169 (7.7), 134 (6.6), 133 (58.8), 132 (7.2), 129 (33.9), 111 (5.7), 102 (13.4)

3-(тіофен-2-іл)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.5)

MS (EI) m/z (I rel, %) 254 (7), 227 (13.6), 213 (12.7), 211 (16.6), 173 (7.6), 172 (88.5), 171 (93.9), 143 (27.7), 130 (13.5), 129 (100), 116 (6.1), 110 (5.1), 109 (58.1), 103 (6.2), 102 (35.7)

3-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-2Н-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-он (2.1)

MS (EI) m/z (I rel, %) 346 (13.8), 175(5.2),172 (6.1),171 (40.4),136 (10.9),135 (100.0),129 (17.8),102 (5.2),92 (5.2)

3-[2-(4-нітрофеніл)-2-оксоетил]-2Н-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-он (2.2)

MS (EI) m/z (I rel, %) 361 (13.8), 172 (14.9), 171 (100.0), 150 (10.9), 129 (23.9), 104 (8.8), 102 (10.5)

3-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]-2Н-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-он (2.3)

MS (EI) m/z (I rel, %) 335 (4.1), 334 (21.8), 238 (6.2), 197 (3.7), 172 (16.6), 171 (100.0), 170 (6.4), 163 (3.4),155 (3.2), 144 (4.5), 135 (5.6), 129 (35.7), 123 (9.7), 103 (5.5), 102 (5.6), 95 (13.3), 75 (18.4), 70 (6.1), 63 (3.8), 53 (3.1), 50 (3.1).

3-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетил]-2Н-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-он (2.4)

MS (EI) m/z (I rel, %) 396 (8.2), 394 (8.7), 324(5.8), 185 (29.6), 183 (38.4), 172 (16.5), 171 (100.0), 157 (10.3), 155 (10.3), 129 (29.0), 102 (8.9)

3-[2-тіофен-2-іл-2-оксоетил]-2Н-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-он (2.5)

MS (EI) m/z (I rel, %) 325 (5.2), 324 (13.4), 322 (34.5), 321 (100.0), 170 (13.1), 168 (6.3)

3,6-диметил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (3.1)

MS (EI) m/z (I rel, %) 227 (2.2), 226 (8.4), 186 (12.7), 185 (100.0), 145 (5.5), 144 (5.5), 102 (25.3), 90 (5.2), 76 (12.4), 75 (14.5)

3-метил-6-феніл-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (4.1)

MS (EI) m/z (I rel, %) 288 (5.2), 248 (14.0), 247 (100.0), 206 (12.0), 205 (78.5), 103 (13.2), 102 (28.0), 90 (9.1), 77 (39.0), 76 (23.4)

3-феніл-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,6(7Н)-діон (5.1)

MS (EI) m/z (I rel, %) 290 (7.7), 263 (6.3), 188 (12.6), 187 (100), 171 (6.3), 159 (30.6), 145 (20.8), 144 (8.8), 117 (9.9), 103 (23.4)

3-метил-6-тіоксо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (6.1)

MS (EI) m/z (I rel, %) 246 (5.8), 245 (11.4), 244 (65.5), 205 (2.1), 204 (13.4), 203 (100.0), 198 (10.2), 174 (10.2), 171 (7.4), 170 (12.4), 163 (4.0), 161 (35.4), 160 (6.7), 145 (76.7), 144 (21.1), 143 (22.5), 142 (5.8), 134 (13.6), 117 (8.6), 116 (9.0), 108 (6.9), 107 (7.7), 105 (8.8), 103 (11.3), 102 (35.9), 91 (6.1), 90 (42.7), 89 (5.3), 88 (5.1), 86 (11.1), 78 (5.0), 77 (8.9), 76 (15.5), 75 (23.4), 74 (5.1), 70 (10.7), 69 (10.5), 65 (8.5), 64 (27.5), 63 (19.8), 62 (5.9)

3-бензил-6-тіоксо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он(6.2)

MS (EI) m/z (I rel, %) 322 (6.5), 321 (21.6), 320 (84.2), 205 (7.1), 204 (17.6), 203 (100.0), 174 (7.5), 171 (3.9), 170 (16.3), 163 (3.2), 162 (7.8), 161 (49.0), 160 (14.9), 146 (10.9), 145 (99.5), 144 (19.2), 143 (33.3), 134 (23.9), 129 (6.4), 118 (7.6), 117 (32.6), 116 (17.4), 103 (10.6), 102 (30.4), 91 (18.5), 90 (31.0), 89 (13.4), 85 (10.0), 83 (13.5), 77 (9.4), 76 (6.6), 75 (8.0), 65 (7.7), 64 (6.3), 63 (9.5), 51 (11.3), 50 (5.8)

3-феніл-6-тіоксо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он(6.3)

MS (EI) m/z (I rel, %) 308 (7.2), 307 (25.8), 306 (69.9), 229 (5.1), 205 (35.2), 204 (74.2), 203 (96.7), 187 (11.1), 176 (5.8), 175 (6.3), 174 (19.1), 171 (9.6), 170 (59.5), 163 (6.4), 162 (13.9), 161 (100.0), 160 (36.6), 159 (7.7), 146 (27.2), 145 (98.6), 144 (43.2), 143 (82.0), 142 (13.8), 135 (8.0), 134 (54.3), 129 (7.3), 122 (7.3), 118 (8.0), 117 (49.2), 116 (13.9), 108 (5.0), 107 (5.4), 104 (7.4), 103 (37.1), 102 (68.7), 91 (6.8), 90 (56.3), 89 (23.1), 88 (5.7), 86 (7.1), 77 (21.6), 76 (35.4), 75 (24.1), 69 (5.9), 64 (13.2), 63 (28.6), 62 (8.6), 52 (8.3), 51 (18.2), 50 (14.9)

3-(4-метилфеніл)-6-тіоксо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он(6.4)

MS (EI) m/z (I rel, %) 320 (4.1), 205 (6.1), 204 (12.9), 203 (100.0), 171 (8.2), 170 (10.8), 161 (24.3), 160 (8.8), 149 (15.0), 146 (6.4), 145 (69.1), 144 (11.4), 143 (22.4), 134 (16.0), 129 (8.3), 119 (6.7), 118 (9.8), 117 (49.6), 116 (32.2), 103 (8.1), 102 (22.1), 97 (7.0), 91 (9.4), 90 (29.1), 89 (14.1), 85 (6.3), 83 (10.0), 77 (8.4), 76 (7.7), 75 (7.4), 73 (5.2), 71 (6.0), 69 (8.7), 64 (5.6), 63 (8.9), 60 (6.5), 57 (14.6), 56 (7.0), 55 (12.8), 51 (7.9), 50 (5.3), 45 (7.9), 43 (14.9), 41 (14.0)

3-(4-метоксифеніл)-6-тіоксо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он(6.5)

MS (EI) m/z (I rel, %) 336 (7.1), 205 (5.6), 204 (11.9), 203 (100.0), 170 (9.5), 161 (25.0), 160 (7.7), 149 (6.5), 146 (6.9), 145 (69.7), 144 (11.2), 143 (24.3), 134 (21.2), 133 (47.1), 129 (7.7), 119 (11.3), 118 (7.1), 117 (19.5), 116 (5.5), 104 (6.3), 103 (20.3), 102 (20.4), 91 (6.1), 90 (29.9), 76 (9.0), 75 (6.6), 64 (7.2), 63 (8.8), 57 (5.3), 55 (6.4), 51 (5.1), 45 (8.9), 41 (6.2)

3-(3,4-диметилфеніл)-6-тіоксо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он(6.6)

MS (EI) m/z (I rel, %) 334 (2.8), 205 (5.7), 204 (12.0), 203 (100.0), 171 (9.4), 170 (10.2), 161 (26.5), 160 (7.2), 149 (18.0), 146 (9.1), 145 (77.9), 144 (14.5), 143 (28.3), 134 (19.7), 132 (7.3), 131 (41.0), 130 (19.7), 129 (14.9), 123 (6.6), 119 (7.0), 118 (10.4), 117 (33.3), 116 (93.0), 115 (11.5), 105 (5.9), 104 (7.9), 103 (22.3), 102 (25.2), 97 (9.3), 91 (8.7), 90 (19.5), 89 (15.3), 85 (5.8), 84 (5.1), 83 (11.3), 77 (16.1), 76 (10.5), 75 (9.9), 74 (5.2), 73 (13.1), 69 (6.9), 64 (7.0), 63 (10.9), 60 (13.5), 57 (22.2), 56 (8.0), 55 (16.1), 51 (11.4), 50 (6.1), 45 (18.7), 44 (8.4), 43 (23.7)

2-((3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо)оцтова кислота (7.1)

MS (EI) m/z (I rel, %) 302 (2.7), 244 (5.7), 243 (30.6), 219 (4.4), 218 (8.4), 217 (75.1), 216 (25.2), 215 (13.7), 205 (5.2), 204 (5.1), 203 (33.2), 202 (5.0), 198 (5.8), 190 (6.5), 189 (18.2), 188 (20.4), 187 (18.2), 185 (5.1), 177 (6.9), 174 (12.0), 172 (16.1), 171 (61.9), 170 (19.0), 162 (5.3), 161 (17.7), 160 (15.6), 159 (11.3), 157 (5.1), 149 (39.8), 148 (8.7), 146 (8.1), 145 (53.3), 144 (30.4), 143 (90.8), 142 (22.5), 135 (6.2), 134 (20.2), 133 (7.7), 132 (5.8), 131 (5.7), 130 (16.0), 129 (75.9), 128 (5.6), 125 (7.8), 124 (5.0), 123 (21.3), 121 (6.0), 120 (5.2), 119 (15.8), 118 (20.8), 117 (27.6), 116 (30.3), 115 (15.0), 112 (5.1), 111 (15.9), 110 (7.7), 109 (6.8), 107 (7.5), 105 (17.8), 104 (12.9), 103 (14.5), 102 (62.2), 101 (8.5), 99 (7.2), 98 (10.1), 97 (30.2), 96 (10.3), 95 (10.7), 92 (8.4), 91 (12.5), 90 (54.5), 89 (12.6), 88 (6.9), 87 (18.5), 86 (5.3), 85 (65.1), 84 (17.4), 83 (100.0), 82 (17.0), 81 (15.3), 79 (6.7), 77 (18.3), 76 (10.8), 75 (18.8), 74 (9.2), 71 (23.7), 70 (14.7), 69 (38.0), 68 (6.6), 67 (9.1), 65 (7.4), 64 (11.6), 63 (15.9), 62 (5.7), 61 (8.1), 60 (36.9), 59 (5.5), 58 (5.6), 57 (72.4), 56 (32.6), 55 (67.7), 54 (8.2), 53 (5.5), 52 (5.8), 51 (14.6), 50 (10.0), 49 (7.1), 48 (9.8), 47 (24.6), 46 (13.6), 45 (77.0), 43 (74.3), 42 (19.6), 41 (70.6), 40 (14.6)

2-((3-бензил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо)оцтова кислота (7.2)

MS (EI) m/z (I rel, %) 380 (6.1), 379 (20.7), 378 (80.4), 320 (6.8), 319 (22.9), 244 (5.3), 243 (18.3), 203 (3.7), 219 (5.9), 218 (15.3), 217 (100.0), 216 (53.3), 215 (23.6), 199 (25.8), 198 (81.1), 197 (10.8), 189 (22.3), 188 (26.5), 174 (10.1), 173 (7.2), 172 (29.2), 171 (95.5), 170 (24.6), 166 (5.7), 161 (13.3), 160 (14.2), 159 (6.1), 156 (6.2), 155 (29.7), 149 (6.5), 148 (11.7), 145 (27.7), 144 (20.1), 143 (87.8), 142 (18.8), 134 (9.3), 131 (10.0), 130 (14.2), 129 (57.8), 118 (14.4), 117 (20.5), 116 (28.9), 115 (5.8), 104 (5.4), 103 (13.9), 102 (48.0), 91 (24.1), 90 (37.8), 89 (16.6), 85 (5.6), 83 (6.4), 77 (14.0), 76 (9.9), 75 (10.4), 73 (5.0), 71 (5.0), 69 (7.6), 65 (9.3), 64 (6.9), 63 (9.8), 60 (5.7), 57 (10.9), 56 (11.5), 55 (12.0), 51 (12.4), 50 (6.7), 46 (5.2), 45 (16.4)

2-((3-феніл-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо)оцтова кислота (7.3)

MS (EI) m/z (I rel, %) 366 (5.9), 365 (26.2), 364 (8.4), 307 (6.5), 306 (19.1), 305 (75.4), 243 (7.0), 219 (26.7), 218 (63.5), 217 (100.0), 216 (88.8), 215 (64.3), 203 (7.6), 202 (7.8), 190 (8.0), 189 (47.2), 188 (68.3), 187 (6.6), 186 (5.7), 174 (25.8), 172 (38.3), 171 (54.0), 162 (5.5), 161 (17.3), 160 (31.8), 159 (15.9), 155 (6.5), 148 (25.9), 146 (6.2), 145 (39.5), 144 (33.0), 143 (93.1), 142 (36.8), 134 (19.1), 130 (22.6), 129 (80.0), 118 (11.3), 117 (10.8), 116 (30.3), 115 (7.7), 104 (7.4), 103 (39.7), 102 (67.4), 91 (6.6), 90 (56.7), 89 (22.9), 88 (10.2), 77 (16.2), 76 (35.9), 75 (20.7), 64 (11.7), 63 (26.8), 62 (7.3), 56 (15.9), 52 (6.9), 51 (14.7), 50 (12.4), 46 (9.5), 45 (15.0)

2-((3-(4-метилфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо)оцтова кислота (7.4)

MS (EI) m/z (I rel, %) 379 (3.0), 320 (7.8), 319 (25.3), 219 (11.8), 218 (28.6), 217 (87.7), 215 (28.6), 204(7.3), 203 (39.6), 189 (35.6), 188 (34.6), 187 (6.7), 177 (8.5), 174 (12.2), 172 (20.0), 171 (100.0), 170 (26.2), 166 (5.8), 161 (18.3), 160 (16.3), 159 (6.5), 149 (8.3), 148 (12.3), 145 (41.3), 144 (20.9), 143 (90.7), 142 (17.0), 134 (14.2), 131 (5.3), 130 (13.0), 129 (52.4), 119 (8.7), 118 (15.2), 117 (18.0), 116 (31.8), 115 (5.4), 103 (14.7), 102 (38.6), 91 (10.2), 90 (35.0), 89 (15.7), 88 (8.7), 77 (13.4), 76 (9.3), 75 (10.7), 73 (7.2), 69 (7.2), 65 (5.7), 64 (7.3), 63 (10.6), 60 (7.7), 58 (7.0), 57 (9.6), 56 (10.9), 55 (7.8), 51 (9.9), 50 (5.0), 45 (18.4), 43 (13.0), 41 (8.4)

2-((3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо)оцтова кислота (7.5)

MS (EI) m/z (I rel, %) 394 (5.5), 335 (9.4), 219 (5.3), 218 (13.1), 217 (100.0), 216 (20.0), 215 (11.0), 199 (8.9), 198 (17.3), 189 (13.1), 188 (16.1), 187 (9.0), 185 (5.3), 174 (6.5), 173 (7.5), 172 (25.6), 171 (53.1), 170 (12.8), 161 (5.9), 160 (6.5), 159 (7.7), 155 (13.1), 148 (5.9), 145 (21.8), 144 (11.0), 143 (44.9), 142 (9.7), 134 (13.3), 133 (84.4), 130 (10.6), 129 (38.2), 119 (5.1), 118 (8.7), 117 (7.9), 116 (9.2), 111 (5.4), 104 (5.7), 103 (18.3), 102 (22.4), 98 (7.1), 97 (15.5), 96 (6.2), 95 (11.6), 90 (28.9), 87 (5.0), 85 (10.8), 84 (13.4), 83 (6.4), 82 (8.5), 81 (8.3), 76 (7.2), 73 (15.7), 71 (8.1), 69 (13.8), 67 (7.2), 60 (15.2), 57 (28.6), 56 (11.4), 55 (18.8), 45 (27.2), 43 (19.2), 41 (14.3)

2-((3-(3,4-диметилфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо)оцтова кислота (7.6)

MS (EI) m/z (I rel, %) 393 (1.0), 333 (10.5), 219 (7.0), 218 (15.6), 217 (100.0), 216 (26.1), 204 (6.7), 203 (45.4), 189 (13.7), 188 (17.2), 174 (6.8), 173 (6.0), 172 (10.7), 171 (48.6), 170 (12.8), 161 (16.9), 160 (8.9), 159 (5.4), 149 (6.7), 148 (5.8), 146 (5.5), 145 (31.0), 144 (12.4), 143 (45.2), 142 (7.5), 134 (14.2), 130 (12.8), 129 (24.7), 119 (6.7), 118 (15.1), 117 (11.6), 116 (34.6), 115 (6.7), 103 (11.4), 102 (19.7), 91 (7.6), 90 (13.8), 77 (8.5), 76 (5.0), 75 (5.1), 73 (5.9), 69 (6.2), 63 (5.4), 60 (6.2), 57 (8.8), 56 (6.8), 55 (8.2), 45 (11.4), 43 (10.4), 41 (8.7)

(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (8.1)

MS (EI) m/z (I rel, %) 284 (1.3). 244 (5.2). 243 (20.7). 225 (2.7), 199 (19.0). 198 (100.0). 171 (10.6). 170 (5.1). 155 (18.3). 143 (11.4). 129 (7.2), 118 (6.4), 102 (12.1). 90 (8.7). 76 (6.6). 75 (9.6)

(3-бензил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (8.2)

MS (EI) m/z (I rel, %) 361 (5.3), 360 (M+, 22.0), 243 (4.7), 225 (2.8), 199 (23.0), 198 (100.0), 197 (11.5), 171 (20.5), 170 (6.6), 156 (7.6), 155 (51.6), 145 (6.3), 143 (19.3), 129 (17.0), 118 (12.9), 117 (19.7), 116 (24.2), 103 (6.0), 102 (25.9), 91 (18.5), 90 (25.1), 89 (17.7), 77 (10.8), 76 (6.1), 75 (6.1), 65 (7.5), 63 (6.5), 56 (6.3), 55 (14.4), 51 (8.9), 43 (5.8)

(3-феніл-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (8.3)

MS (EI) m/z (I rel, %) 347 ([M+1]⁺, 1.3), 243 (30.0), 225 (6.2), 199 (44.0), 198 (100.0), 197 (19.3), 171 (24.9), 170 (7.0), 156 (5.3), 155 (43.1), 149 (6.4), 143 (12.9), 129 (11.2), 118 (8.8), 103 (22.1), 102 (16.5), 90 (5.5), 76 (11.6), 75 (5.5), 41 (6.6)

((3-(4-метилфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (8.4)

MS (EI) m/z (I rel, %) 361 (2.4), 243 (31.6), 225 (5.3), 199 (42.9), 198 (100.0), 197 (14.9), 171 (25.4), 170 (7.3), 156 (6.0), 155 (48.5), 143 (16.5), 129 (14.2), 118 (13.4), 117 (18.6), 116 (20.5), 103 (5.6), 102 (21.0), 91 (5.0), 90 (16.1), 89 (11.8), 77 (6.4), 76 (5.0)

(3-(3,4-диметилфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (8.5)

MS (EI) m/z (I rel, %) 375 (1.4), 243 (27.8), 225 (5.2), 199 (40.5), 198 (100.0), 197 (15.1), 171 (22.7), 170 (5.8), 155 (40.5), 143 (12.6), 131 (9.5), 130 (7.9), 129 (10.8), 118 (8.1), 117 (6.8), 116 (25.0), 103 (6.7), 102 (13.3), 89 (5.2)

(3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (8.6)

MS (EI) m/z (I rel, %) 376 (2.2), 243 (13.8), 225 (3.8), 198 (100.0), 197 (10.1), 185 (24.1), 171 (17.5), 170 (6.8), 156 (5.6), 155 (42.0), 149 (10.4), 145 (7.4), 144 (7.2), 143 (34.3), 134 (9.3), 133 (90.3), 131 (5.4), 130 (6.9), 129 (20.6), 118 (18.6), 117 (16.5), 116 (21.1), 115 (6.8), 111 (5.8), 104 (7.9), 103 (41.9), 102 (47.8), 91 (11.7), 90 (47.5), 89 (11.3), 87 (5.9), 83 (16.9), 81 (7.8), 77 (10.5), 76 (21.4), 75 (18.0), 74 (5.6), 73 (12.4), 71 (15.2), 70 (5.9), 69 (15.1), 67 (7.1), 65 (9.6), 64 (12.7), 63 (11.5), 60 (17.7), 57 (24.7), 56 (11.1), 55 (35.8), 54 (6.5), 51 (12.2), 50 (9.4), 45 (17.9), 43 (34.1), 42 (8.2), 41 (21.7)

(3-(тіофен-2-іл)-2-оксо-2-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота

MS (EI) m/z (I rel, %) 352 (2.3), 244 (5.1), 243 (34.2), 225 (5.2), 199 (41.9), 198 (100.0), 197 (18.0), 171 (23.4), 170 (6.9), 156 (5.2), 155 (44.2), 145 (5.4), 143 (14.2), 129 (13.1), 118 (10.0), 117 (5.5), 103 (5.7), 102 (18.8), 97 (6.5), 90 (6.4), 85 (6.6), 83 (7.9), 76 (5.4), 71 (7.7), 69 (7.7), 57 (13.3), 56 (5.7), 55 (12.3), 45 (7.8), 43 (10.0), 41 (6.5)

(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (8.8)

MS (EI) m/z (I rel, %) 299 (13.4), 298 (M+, 7.6), 258 (5.3), 257 (33.0), 213 (7.3), 212 (52.5), 199 (22.2), 198 (96.1), 186 (27.0), 185 (100.0), 171 (5.9), 170 (6.3), 169 (15.4), 156 (5.5), 155 (32.3), 145 (16.6), 144 (5.3), 143 (38.7), 142 (20.8), 129 (21.0), 118 (6.4), 117 (13.4), 116 (12.9), 115 (10.3), 105 (5.1), 103 (7.9), 102 (41.6), 90 (13.3), 89 (7.2), 85 (9.2), 83 (13.0), 77 (5.0), 76 (9.8), 75 (10.2), 60 (5.3), 56 (13.7), 55 (6.5), 45 (19.3), 43 (6.6), 42 (9.0), 41 (11.8)

(3-бензил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (8.9)

MS (EI) m/z (I rel, %) 375 (6.9), 374 (26.1), 213 (4.0), 212 (28.0), 199 (11.6), 198 (83.3), 186 (12.8), 185 (100.0), 171 (4.0), 170 (4.2), 169 (11.7), 155 (23.6), 145 (12.7), 143 (18.9), 142 (10.9), 129 (11.4), 118 (5.4), 117 (15.9), 116 (18.1), 115 (5.2), 102 (17.4), 91 (13.6), 90 (15.3), 89 (11.4), 77 (6.1), 65 (5.0), 56 (9.2), 55 (8.7), 51 (5.0), 45 (5.0), 41 (9.8)

((3-феніл-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (8.10)

MS (EI) m/z (I rel, %) 257 (11.8), 212 (19.8), 199 (10.1), 198 (75.8), 186 (13.0), 185 (100.0), 171 (3.1), 170 (3.9), 169 (8.8), 155 (21.8), 145 (11.2), 143 (19.0), 142 (11.2), 129 (12.9), 117 (8.1), 116 (7.1), 115 (5.7), 103 (18.8), 102 (19.8), 90 (6.2), 89 (6.6), 77 (7.9), 76 (13.2), 75 (5.5), 57 (5.6), 56 (10.3), 55 (8.0), 51 (5.3), 45 (6.8), 43 (5.0), 41 (11.9)

(3-(4-метилфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (8.11)

MS (EI) m/z (I rel, %) 257 (11.8), 212 (19.4), 199 (11.2), 198 (82.0), 186 (12.9), 185 (100.0), 171 (3.6), 170 (3.4), 169 (9.1), 155 (19.6), 149 (5.0), 145 (10.4), 143 (18.7), 142

(8.8), 129 (10.3), 118 (6.1), 117 (16.2), 116 (16.6), 103 (5.1), 102 (17.5), 90 (11.8), 89 (8.7), 77 (5.9), 56 (7.6), 55 (6.5), 41 (9.1)

(3-(3,4-диметилфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (8.12)

MS (EI) m/z (I rel, %) 257 (11.0), 212 (19.4), 199 (10.1), 198 (70.7), 186 (12.1), 185 (100.0), 169 (10.6), 159 (5.3), 155 (20.7), 149 (7.1), 145 (14.7), 143 (22.4), 142 (12.1), 131 (18.1), 130 (15.3), 129 (16.2), 118 (6.1), 117 (15.6), 116 (52.9), 115 (10.5), 104 (5.2), 103 (17.6), 102 (29.8), 97 (7.2), 91 (10.2), 90 (11.3), 89 (14.0), 85 (9.5), 83 (9.8), 79 (6.1), 77 (16.0), 76 (8.4), 75 (7.4), 73 (6.6), 71 (6.3), 70 (7.5), 69 (13.1), 65 (6.2), 60 (7.8), 57 (11.3), 56 (18.9), 55 (23.5), 51 (9.2), 50 (7.4), 45 (12.2), 43 (9.5), 41 (23.7).

(3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (8.13)

MS (EI) m/z (I rel, %) 391 (M+1)⁺, 2.4), 390 (2.4), 257 (9.0), 212 (16.7), 199 (8.6), 198 (63.1), 186 (14.9), 185 (100.0), 169 (6.7), 159 (5.8), 155 (13.0), 145 (8.1), 143 (32.2), 142 (6.5), 134 (6.8), 133 (64.7), 129 (7.8), 119 (4.5), 118 (8.1), 117 (5.2), 116 (5.3), 103 (18.5), 102 (21.2), 90 (19.6), 76 (8.2), 45 (10.5), 43 (5.7)

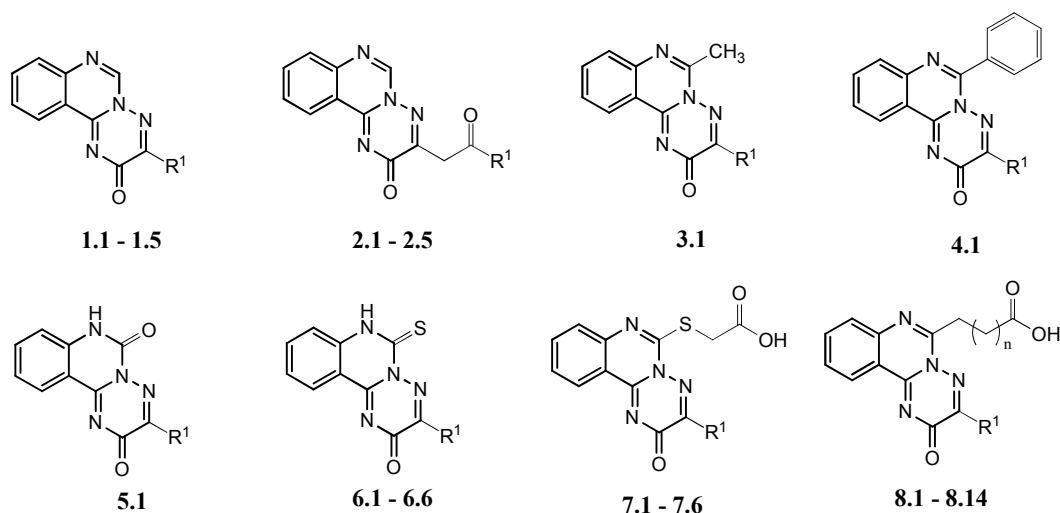
(3-(тіофен-2-іл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (8.14)

MS (EI) m/z (I rel, %) 367 ([M+1]⁺, 1.1), 366 (1.1), 257 (10.4), 212 (17.9), 199 (9.8), 198 (67.9), 186 (12.8), 185 (100.0), 169 (8.6), 155 (17.6), 145 (9.9), 143 (19.7), 142 (9.1), 129 (9.4), 117 (6.1), 109 (8.4), 102 (16.5), 69 (5.3), 56 (5.5), 41 (6.5)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В якості об'єктів дослідження нами використано серію 3-R¹-6-R²-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліон-2-они, які були одержані за описаними методиками [3–7] та приведені на Схемі 1:

Результати мас-спектрального (ЕУ) дослідження 3-R¹-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (1.1–1.5) показали вкрай низьку інтенсивність молекулярного іону, яка становить 4.7%–8.4%. Нестабільність молекулярного іону вірогідно є наслідком значної електронодифіцитності [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінової системи, на що опосередковано вказує значний слабівольний зсув протона у положенні 6. Основним напрямком фрагментації є розщеплення зв'язків С(2)–С(3) та N(3)–N(4), наслідком якого є утворення стабільного [1,3]діазето[1,2-с]хіназолін-2-онового катіону з інтенсивністю піку 100% та m/z 171. Також, в результаті даного процесу формуються молекули нітрилів, які не мають заряду та не фіксуються у спектрах. Сигнали осколкових іонів з m/z меншою за 171 здебільшого обумовлені фрагментацією приведенного вище катіону та в подальшому хіназолінового циклу (Схема 2):



$R^1 = \text{Alk, Ar, Het; } n = 1, 2$

Схема 1. 3- R^1 -6- R^2 -[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліон-2-они – об'єкти мас-спектрального дослідження.

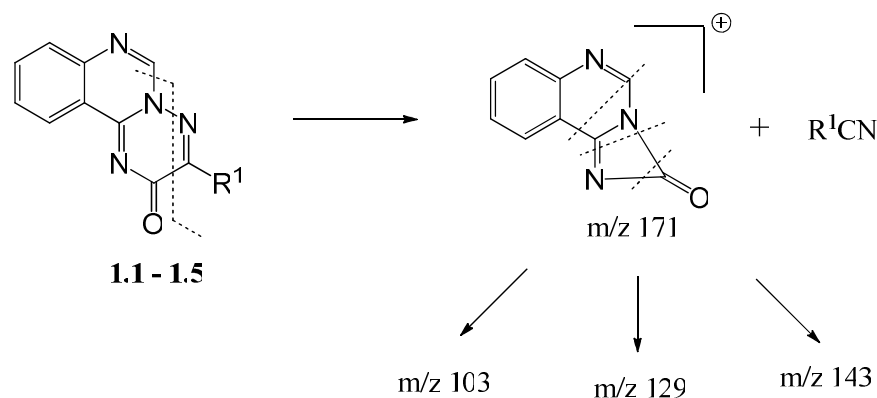


Схема 2. Основні напрямки мас-розпаду 3- R^1 -2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (1.1–1.5)

Аналогічна схема розпаду характерна для 3-[2-(4- R^1)-2-оксоетил]-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-онів (2.1–2.5), однак принциповою відмінністю в даному випадку є наявність високо інтенсивних сигналів обумовлених відщепленням замісника в положенні 3. Наприклад у мас-спектрі сполуки 2.3 спостерігається помірно інтенсивні сигнали катіону який утворився як наслідок елімінування п-фторфенільного залишку (m/z 238) та подальшим відокремленням CH_2CO (m/z 197) (Схема 3). Подальший розпад іонів, що утворилися перебігає за схемою подібною до сполук 1.1–1.5.

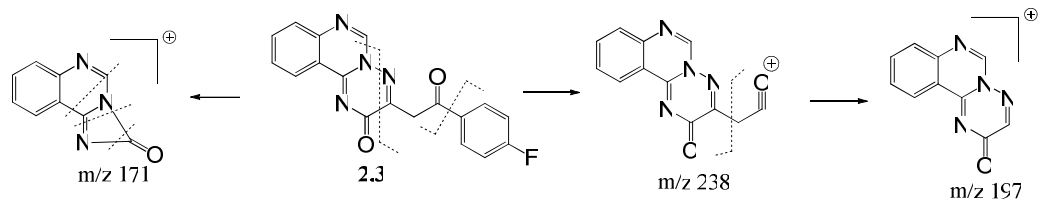


Схема 3. Основні напрямки мас-розпаду 3-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-ону в (2.3)

Введення алкільного (сполука 3.1) або арильного (сполука 4.1) замісника в положення 6 [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онової системи не впливає на основний напрямок фрагментації, як і у попередніх випадках відбувається розрив зв'язків C(2)–C(3) та N(3)–N(4) з утворенням відповідних іонів з m/z 185 (сполука 3.1) та m/z 247 (сполука 4.1). Серед особливостей мас-розпаду зазначеного ряду слід відмітити значно більш високу стабільність 2-фенілхіназолінієвого катіону с m/z 205 (78.5%) у порівнянні з 2-метилхіназолінієвим (m/z 144, 5.5%).

Мас-спектр 3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,6-(7H)-діону (5.1) характеризується низькоінтенсивним піком молекулярного іону. Пік осколочного іону з m/z 187, який має найбільшу інтенсивність в спектрі, виникає за рахунок елімінування бензонітрильного фрагменту.

Дослідження мас-спектрів 3-R¹-6-тіоксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (6.1 – 6.6) показало, що їх фрагментація під дією електронного удару відрізняється від класичного розпаду гетероароматичних сульфідів [12]. Першою стадією, як і у попередніх випадках, є розрив зв'язків C(2)–C(3) та N(3)–N(4), далі має місце викид ряду низькомолекулярних часток з утворенням відповідних осколкових іонів (Схема 4):

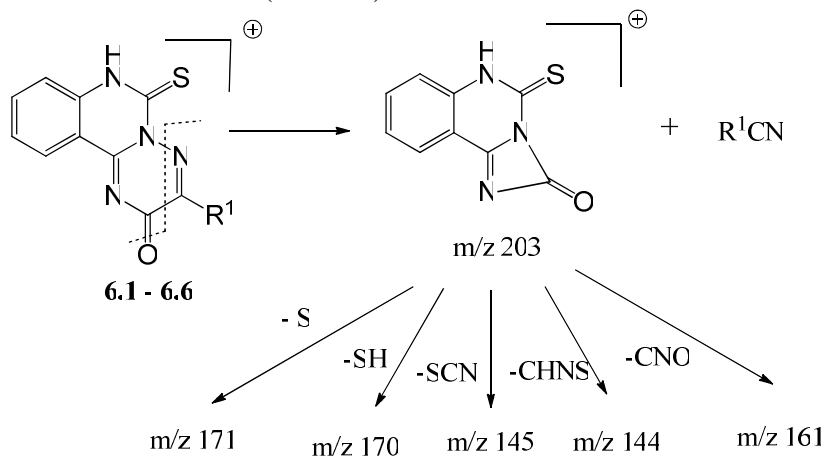


Схема 4. Фрагментація 3-R¹-6-тіоксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (6.1–6.6)

Поведінка продуктів алкілювання сполук 6.1–6.6 а саме 2-((3- R^1 -2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо)оцтові кислоти (7.1–7.6) подібна до вихідних тіонів. Високо інтенсивні сигнали обумовлені елімінуванням часток CO_2 , $COOH$ і SCH_2COOH з утворенням фрагментарних іонів з m/z 217 (100%–75.1%), m/z 216 (88.8%–20.0%) та m/z 171 (100%–48.6%) відповідно (Схема 5):

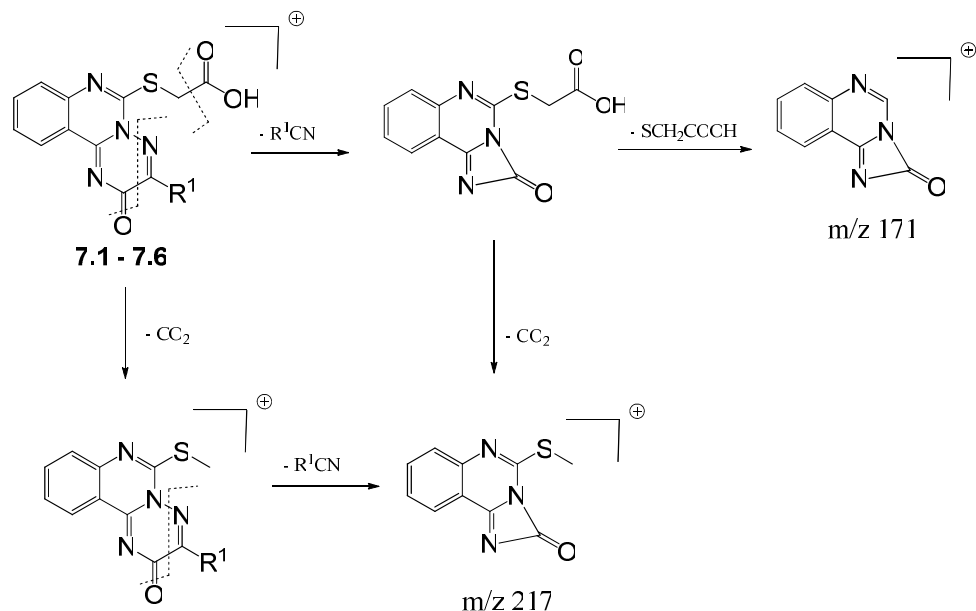


Схема 5. Фрагментація 2-((3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо)оцтова кислота (7.1–7.6)

(3- R^1 -2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонові кислоти (8.1–8.14) під дією електронного удару зазнає первинного розщеплення, яке характерне для приведених вище представників даного класу. Наступні етапи фрагментації обумовлені декарбоксілуванням та поетапною фрагментацією алкільного фрагменту.

ВИСНОВКИ

1. Заміщені 3- R^1 -2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они в незалежності від характеру замісників мають спільні риси на перших етапах фрагментації, що узгоджується з особливостями електронної будови зазначеної гетероциклічної системи.
2. Основний напрямок фрагментації обумовлений розщепленням зв'язків C(2)–C(3) та N(3)–N(4). Подальша фрагментація залежить від природи замісників, що може бути використано для ідентифікації сполук даного класу.

Список літератури

1. Lebedev A.T. Possibilities of prediction of chemical reactions using mass spectrometry [Електроний ресурс]: Proc. 16th International Conference on Mass Spectrometry / A.T. Lebedev /- Edinburgh, Scotland, 2003.
2. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии/ Альберт Тарасович Лебедев. – М.: БИНОМ Лаборатория знаний, 2003. – 493 с.
3. Karpenko O. V. A new one-step synthesis of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolines / O. V. Karpenko, S. I. Kovalenko, O. O. Chekotylo, S. V. Shyshkyna // HETEROCYCLES. – 2007. - Vol. 71, Issue 3, P. 619–626.
4. Karpenko A.V. Synthesis of spiro-fused (C5)-pyrazolino-(C6)-triazinones, a new heterocyclic system. / A.V. Karpenko, S.I. Kovalenko, O.V. Shishkin // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65, № 31. – P. 5964–5972.
5. Воскобойник О.Ю. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості [{2-R-(3H)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбонових кислот: автореф. дис. На здобуття наук. канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / О.Ю. Воскобойник. – Львів, 2008. 19 с.
6. Berest G. G. An Efficient Synthesis of 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]-quinazoline-2-ones and its Derivatives, Antimicrobial and Antifungal Activity / G. G. Berest, A. Yu. Voskoboynik, S. I. Kovalenko, R. S. Sinyak, I. V. Omelchenko, O. V. Shishkin, E. Z. Komarovska-Porokhnyavets, V. P. Novikov // J. Org. Pharm. Chem. - 2010. - № 8(3). – С. 42–52.
7. Voskoboynik O. Yu. [5+1]-Heterocyclisation in synthesis of as-triazino[2,3-c]quinazoline systems/ O. Yu. Voskoboynik, O. V. Karpenko, T.Yu. Sergeieva, S. I. Kovalenko, S. I. Okovytyu // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. Т. 11, Вип. 41. – С. 10–19.
8. Berest G.G. Synthesis and biological activity of novel N-cycloalkyl-(cycloalkylaryl)-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides / G.G. Berest, A.Yu. Voskoboynik, S.I. Kovalenko, A.M. Antypenko, I.S. Nosulenko, A. M. Katsev, A.S. Shandrovska // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 46, Issue 12. - P. 6066–6074.
9. Berest G.G. Synthesis of new 6-[[ω-(dialkylamino(heterocyclyl)alkyl)thio]-3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones and evaluation of their anticancer and antimicrobial activities / O.Yu. Voskoboynik, S.I. Kovalenko, I.S. Nosulenko, L.M. Antypenko, O.M. Antypenko, V.M. Shvets, A.M. Katsev // Scientia Pharmaceutica. – 2012. – Vol. 80, Issue 1. – P. 37–65
10. Kovalenko S. I. N-R-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides with thiazole and thiadiazole fragments in a molecules. Synthesis, physico-chemical properties, cytotoxicity research by bioluminescence inhibition, anticancer activity/ I. S. Nosulenko, A. Yu. Voskoboynik, G.. Berest, L. M. Antypenko, Alexey N. Antipenko, Andrey M. Katsev//Scientia Pharmaceutica. – 2012. – Vol. 80. – P. 837–865
11. Kovalenko S. I. Novel N-aryl(alkaryl)-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides: synthesis, cytotoxicity, anticancer activity, compare analysis and docking/S. I. Kovalenko, I. S. Nosulenko, A. Yu. Voskoboynik, G. G. Berest, L. M. Antypenko, A. N. Antipenko, A. M. Katsev // Medicinal Chemistry Research. – 2013. – Vol. 22, Issue 6. – P. 2610–2632.
12. Основы масс-спектрометрии органических соединений / [Зайкин В.Г., А.В. Варламов, Микая А.И., Простаков Н.С.] - М.: Наука / Интерпериодика, 2001. - 286 с.

Воскобойник А.Ю. Масс-спектральное исследование поведения [1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолинов под действием электронного удара / А.Ю. Воскобойник, А.В. Карпенко, Г.Г. Береста, Д.Ю. Скорина, И.С. Носуленко, С.И. Коваленко, А.С. Коломеец // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.229-241.

Исследованы масс-спектрометрические характеристики ряда 3-R¹-6-R²-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолинон-2-онов, установлены основные направления фрагментации в зависимости от характера заместителей. Установлено, что у всех соединений указанного класса под действием электронного удара происходит разрыв связей С(2)-С(3) и N(3)-N(4) с образованием характеристических ионов.

Ключевые слова: [1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолины, масс-спектрометрия.

MASS-SPECTRAL STUDY OF [1,2,4]TRIAZINO[2,3-C]QUINAZOLINE SERIES

Voskoboynik A.Yu¹., Karpenko A.V²., Berest G.G.¹., Scorina D.Yu.¹., Nosulenko I.S.¹.,
Kovalenko S.I.¹., Kolomoets A.S.¹

¹Zaporozhye state medical university, Zaporozhye, Ukraine

²Enamine Ltd, Kiev, Ukraine

E-mail: kovalenkoseriy@gmail.com

During the last decade, the series of articles dedicated to the formation of [1,2,4]triazino [2,3-c]quinazoline system as result of [4+2] - and [5+1]- cyclocondensation were published. Also in the series of publications indicated that the compounds of mentioned class reveals antioxidant, anticancer, antimicrobial and cytotoxic effects and are promising object of research aimed to the creation of new highly efficient drugs. In respect the mentioned above facts development of analytical methods in particular mass-spectrometry, which would allow identification of the above class of compounds is of considerable practical interest. Thus, presented work dedicated to investigation of mass-spectra of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline series, analyzing and systematization of obtained data.

As objects of study we used a series of 3-R-6-R¹-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones, which were obtained by the described synthetic protocols.

The results of mass spectral (EI) study of 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones showed low intensity of the molecular ion (4.7% - 8.4%). The main direction of fragmentation is cleavage of the C(2)-C(3) and N(3)-N(4) bonds, which yielded stable [1,3]diazeto [1,2-c] quinazolin-2-one cation with peak intensity of 100 % and m/z value 171. Signals of ions with m/z less than 171 mainly caused by the fragmentation of described above cation. A similar fragmentation was observed for of 3-[2-(4-R1)-2-oxoethyl]-2H-[1,2,4]triazino-[2,3-c]quinazolin-2-ones, but the principle difference for this case is the presence of highly intense signals due to cleavage of bonds in the substituent in position 3. For example, in the mass-spectrum of 3-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-2H-[1,2,4]triazino-[2,3-c]quinazolin-2-one observed moderately intense signals of cation which was formed as a result of elimination of 4-fluorophenyl fragment (m/z 238) with following separation of CH₂CO fragment (m/z 197).

Introduction of alkyl or aryl substituent in position 6 of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones system does not affect the main direction of fragmentation, as in previous cases, there is a cleavage of the C(2)-C(3) and N(3)-N(4) bonds which leads to the ions with m/z 185 and 247 respectively. Among the features of the mass-spectra of mentioned series should be noted significantly higher stability of 2-phenylquinazoline ion cation with m/z value 205 and intensity 78.5% compared to 2-methylquinazoline (m/z 144, 5.5 %).

Mass-spectrum of 3-phenyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2,6-(7H)-dione also characterized by low intensity peak of the molecular ion. Ion peak with m/z 187, which has the highest intensity in the spectrum caused by elimination of benzonitrile fragment.

Investigation of 3-R-6-thioxo-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones mass spectra showed that their fragmentation under electron impact differs from the classical for heteroaromatic sulfides [12]. The first step as in the previous cases, there is a cleavage of the C(2)-C(3) and N(3)-N(4), following by emission of low molecular fragments. The

alkylation products of compounds such as 2-((3-R1-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)thio)acetic acid is similar to the initial thions. High intense signals caused by the elimination of CO₂, COOH and SCH₂COOH particles and formation of fragmentary ions with m/z 217 (100 %-75.1%), m/z 216 (88.8% -20.0%) and m/z 171 (100% -48.6 %) (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)carboxylic acids under electron impact undergoing described above primary cleavage. The following stages of fragmentation caused by decarboxylation and step-by-step fragmentation of the alkyl moiety.

We concluded that substituted 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones independently of the nature of the substituent have common initial stages of fragmentation, which is consistent with the features of the electronic structure of this heterocyclic system. The main direction of the fragmentation caused by the cleavage of the C(2)-C(3) and N(3)-N(4) bonds. Further fragmentation depends on the nature of substituents and may be used for identification of compounds of this class.

References

1. Lebedev A.T., Possibilities of prediction of chemical reactions using mass spectrometry, Proc. 16th International Conference on Mass Spectrometry, Edinburgh, Scotland, CD (2003).
2. Lebedev A.T., Mass spectrometry in organic chemistry, 493 p. (BINOM, Moscow, 2003)
3. Karpenko O.V., Kovalenko S.I., Chekotylo O.O., Shyshkyna S.V., A new one-step synthesis of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolines, HETEROCYCLES, **71**, 3, 619 (2007).
4. Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Shishkin O.V., Synthesis of spiro-fused (C5)-pyrazolino-(C6)-triazinones, a new heterocyclic system, Tetrahedron, **65**, 31, 5964 (2009).
5. Voskoboynik O.Yu., Synthesis, transformations, physicochemical and biological properties of [{2-R-(3H)-quinazolin-4-yliden}hydrazono]carboxylic acids, abstract of a PhD thesis, 19 p. (Lviv, 2008)
6. Berest G.G., Voskoboynik A.Yu., Kovalenko S.I., Sinyak R.S., Omelchenko I.V., Shishkin O.V., Komarovska-Porokhnyavets E.Z., Novikov V.P., An Efficient Synthesis of 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones and its Derivatives, Antimicrobial and Antifungal Activity, J. Org. Pharm. Chem., **8**, 3, 42 (2010).
7. Voskoboynik O.Yu., Karpenko O.V., Sergeieva T.Yu., Kovalenko S.I., Okovytyy S.I., [5+1]-Heterocyclisation in synthesis of as-triazino[2,3-c]quinazoline systems, J. Org. Pharm. Chem., **11**, 41, 10 (2013).
8. Berest G.G., Voskoboynik A.Yu., Kovalenko S.I., Antypenko A.M., Nosulenko I.S., Katsev A.M., Shandrovskaaya A.S., Synthesis and biological activity of novel N-cycloalkyl-(cycloalkylaryl)-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides, European Journal of Medicinal Chemistry **46**, 12, 6066 (2011).
9. Berest G.G., Voskoboynik O.Yu., Kovalenko S.I., Nosulenko I.S., Antypenko L.M., Antypenko O.M., Shvets V.M., Katsev A.M., Synthesis of new 6-[[ω-(dialkylamino(heterocycl)alkyl)thio]-3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones and evaluation of their anticancer and antimicrobial activities, Scientia Pharmaceutica, **80**, 1, 37 (2012).
10. Kovalenko S.I., Nosulenko I.S., Voskoboynik A.Yu., Berest G.G., Antypenko L.N., Antypenko A.N., Katsev A.M., N-R-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides with thiazole and thiadiazole fragments in a molecules. Synthesis, physico-chemical properties, cytotoxicity research by bioluminescence inhibition, anticancer activity, Scientia Pharmaceutica, **80**, 837 (2012).
11. Kovalenko S.I., Nosulenko I.S., Voskoboynik A.Yu., Berest G.G., Antypenko L.N., Antypenko A.N., Katsev A.M. Novel N-aryl(alkaryl)-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]-acetamides: synthesis, cytotoxicity, anticancer activity, compare analysis and docking, Medicinal Chemistry Research., **22**, 6, 2610 (2013).
12. Zaikin V.G., Varlamov A.V., Mikaya A.I., Prostakov N.S., Basics of mass-spectrometry of organic compounds, 286 p. (Nauka/Interperiodika, Moscow, 2001)

Поступила в редакцію 18.11.2013 з.

УДК 547.89+004.942

МЕТОДИКА ПОИСКА СТРУКТУР-ЛИДЕРОВ НА ОСНОВЕ ОЦЕНОК БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ *IN SILICO* И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В РЯДУ 2,3-БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Гуртовая Е.В.¹, Николаев А.С.², Суйков С.Ю.¹, Богза С.Л.¹, Кобраков И.К.³

¹Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины

²Донецкий национальный университет

³Российский государственный университет нефти и газа им. И.М. Губкина

E-mail: k.gurtovaya@i.ua

Методами прикладной статистики исследованы эмпирические зависимости между химическим строением и биологическим действием соединений ряда 2,3-бензодиазепина. Проведен поиск хит-структур анксиолитиков ряда 2,3-бензодиазепина. Предложено соединение — лидер. Проведено сравнение его спектра активности по отношению к тофизопаму.

Ключевые слова: биологическая активность, компьютерный прогноз, 2,3-бензодиазепины, ГАМК рецепторы.

ВВЕДЕНИЕ

Накопленный к настоящему моменту опыт медицинской химии и фармакологии свидетельствует об отсутствии абсолютной специфичности действия известных лекарственных веществ: все они способны вызывать фармакологические эффекты, часть которых используется для терапии определенной патологии, а другие – являются причиной побочного действия и токсичности.

Ни одно химическое соединение невозможно исследовать экспериментально на все известные виды активности. Единственная реальная возможность комплексного исследования биологической активности веществ – развитие новых технологий компьютерного прогнозирования *in silico* и их применение к оценке спектра активности химических соединений с последующим тестированием изучаемых веществ в соответствии с результатами прогноза.

Можно сформулировать следующие требования к средствам прогноза биологической активности химических соединений [1]:

4. большое количество и разнообразие прогнозируемых видов биологической активности;
5. использование реальной обучающей выборки;
6. способность прогнозировать биологическую активность соединений различных химических классов с приемлемой точностью;
7. использование минимальной информации о веществе, достаточной для прогноза спектров активности новых и даже еще не синтезированных, а только

планируемых к синтезу химических соединений;

8. быстродействие, позволяющее за приемлемое время выполнять прогноз и анализ спектров биологической активности сотен тысяч и миллионов химических соединений.

Традиционные подходы к анализу количественных соотношений «структура-активность» (КССА) не соответствуют этим критериям и применимы только к соединениям одного и того же химического класса, как правило, с одним видом (или узким кругом) биологической активности. Однако новое поколение таких средств, более близких к идеалу уже существует (PASS, LAZAR, ISIDA, Codessa Pro и др.). Одним из их ключевых отличий является очень широкий спектр видов биологической активности, включенных в прогноз. Так система PASS (Prediction of Spectra Biological Activity for Substances) (<http://www.ibmh.msk.su/pass>) прогнозирует по структурной формуле химического вещества около 4000 видов биологической активности, включающих основные и побочные фармакологические эффекты, механизмы действия, мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность [2]. Прогнозная модель системы PASS основана на анализе зависимостей «структура-активность» для веществ из обучающей выборки, содержащей более 60000 разнообразных биологически активных веществ (субстанции известных лекарственных препаратов и фармакологически активные соединения) [3]. Биологическая активность в данной системе описывается качественным образом (наличие/отсутствие). Результаты прогноза представляются как список названий вероятных видов активности с расчетными оценками вероятностей наличия (P_a) и отсутствия каждого вида активности (P_i), которые имеют значения от 0 до 1. Эти вероятности рассчитываются независимо по подвыборкам активных и неактивных соединений, и поэтому их сумма не равна единице. Чем больше для конкретной активности величина P_a и чем меньше величина P_i , тем больше шанс обнаружить данную активность в эксперименте [2]. Разработчиками программы адекватность прогноза оценивается величиной 90% [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Цель работы заключалась в поиске структуры перспективного анксиолитика (психотропного средства, избирательно подавляющего чувство эмоционального напряжения, беспокойства, тревоги, страха) среди ряда соединений 2,3-бензодиазепина, а также оценке прогнозных закономерностей связи между биологическим действием и химическим строением в указанном ряду для определения наиболее перспективных направлений дизайна. Как известно, анксиолитики имеют широкий спектр применения в медицине, как транквилизаторы. Но также возможно применение анксиолитиков при лечении раковых заболеваний [4].

Прогноз соединения с наиболее высокой биологической активностью мы проводили для нескольких рядов производных 2,3-бензодиазепина. Анализ литературных данных [5–11] позволил выделить следующие ключевые структуры для проведения компьютерного скрининга (рис.1), вместе с их производными через процедуру прогноза было проведено 72 объекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

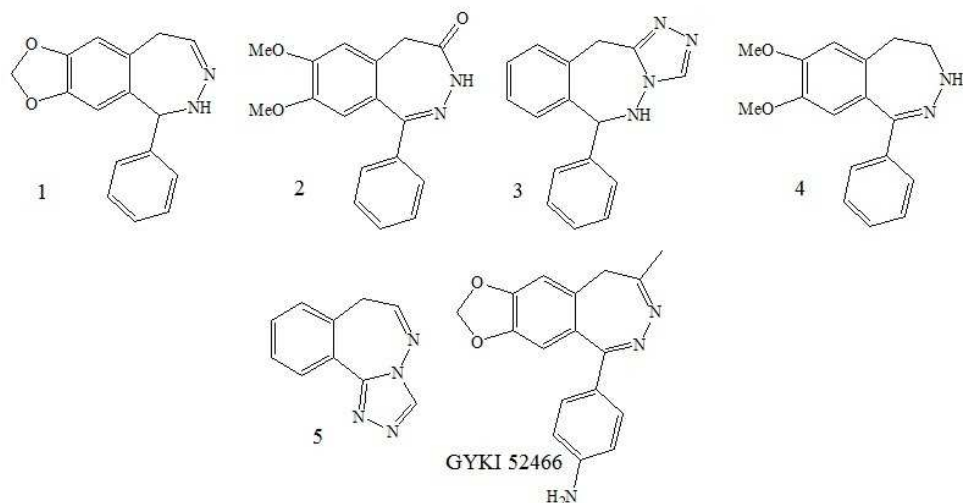


Рис. 1. Ключевые структуры производных 2,3-бензодиазепаина, отобранные для компьютерного прогноза.

Нами была проведена верификация прогноза программы PASS на основе литературных данных для веществ с известным спектром активности с помощью статистического пакета аппарата визуального анализа GNU R [12]. Результаты прогноза для хорошо изученного соединения GYKI 52466 (Рис. 1), также относящегося к данному классу приведены в Таблице 1.

Таблица 1
Данные оценки достоверности прогноза программы PASS для соединения GYKI 52466

Данные прогноза системы PASS		Литературные данные	
Вид активности	P, %	Параметр	
Anxiolytic	0,856	$1/IC_{50}$ ([³ H]CP526,427)	0,079 μM^{-1}
GABA receptor agonist	0,425	$1/IC_{50}$ (KA-[Ca ²⁺] _i)	0,045 μM^{-1}
Antidepressant	0,333	$1/ED_{50}$	0,028 (мг/кг) ⁻¹
Antiparkinsonian	0,242	$1/TD_{50}$	0,013 (мг/кг) ⁻¹

В использованной нами литературе все эксперименты по биологической активности проводились на DBA/2 мышах. Принимая во внимание то, что

плотность живых объектов (мышей) близка к 1 (следовательно $1/\text{кг} \sim 1/\text{дм}^3$), мы можем численно сравнивать между собой эффективную и токсическую дозы с концентрациями полумаксимального ингибирования. Сравнение сегментных диаграмм реального спектра активности и прогноза (Рис. 2), показывает вполне удовлетворительную адекватность прогноза (форму диаграммы), что свидетельствует в пользу использования программы PASS для прогноза активности соединений в ряду 2,3-бензодиазепина.

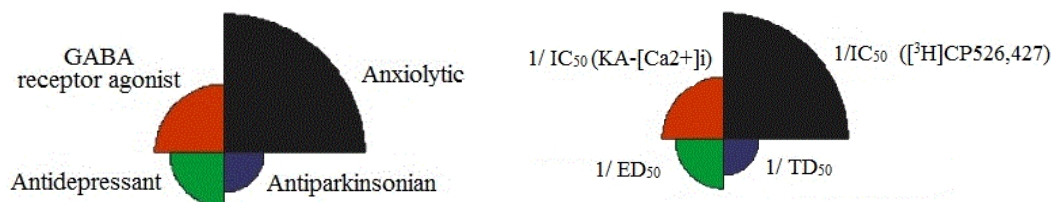


Рис. 2. Диаграммы оценки достоверности прогноза программы PASS.

Для оценки вариативности прогнозной биологической активности нами были использованы диаграммы размахов, или графики "ящики с усами" (box-whisker plots) (Рис. 3). Для трех видов активности — анксиолитической, антидепрессантной и антипаркинсонической в выборке наиболее вероятным значением является 0, для агонистической по отношению к ГАМК рецептору (GABA receptor agonist) — 0.28. Только для агонистической по отношению к ГАМК рецептору наиболее вероятное значение в выборке значимо больше нуля. Наибольший разброс значений (и максимальные величины оценки) наблюдается для анксиолитической активности. Минимальный максимум (наименее перспективный вид) имеет антидепрессантная активность.

Анализ главных компонент на всем массиве прогнозных данных активности показал наибольшую целесообразность использования 2,3-бензодиазепинов в роли анксиолитических агентов (Рис.4). Анализ совместной вариации различных видов активности (Рис.5) показал существование определенного кластера данных с функциональной связью между анксиолитической активностью и действием в роли агониста ГАМК рецептора (Рисунок 5, строка 1, столбец 2 - производные ключевой структуры 5). Для данного кластера наблюдается линейная зависимость агониста к ГАМК рецепторам и анксиолитического действия. В зоне графика «низкая анксиолитическая активность — низкая активность к ГАМК» (эллипс «В») находятся бензодиазепины с карбоксильным заместителем.

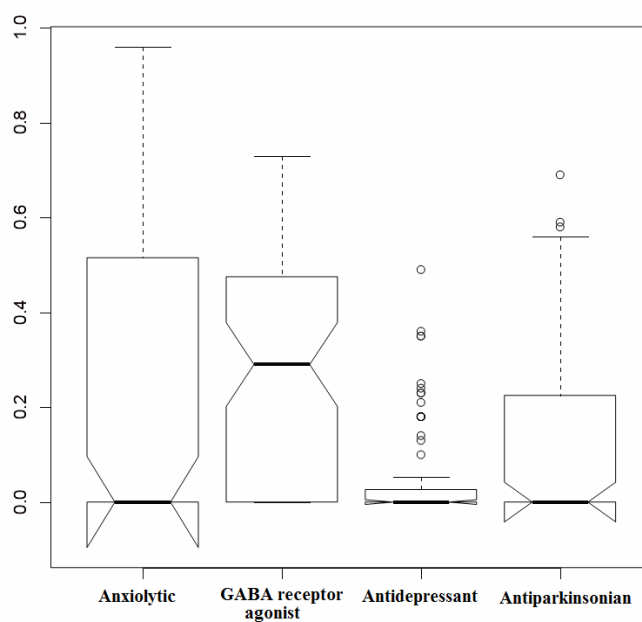


Рис. 3. Визуальная экспресс-оценка вариативности отобранных видов биологической активности.

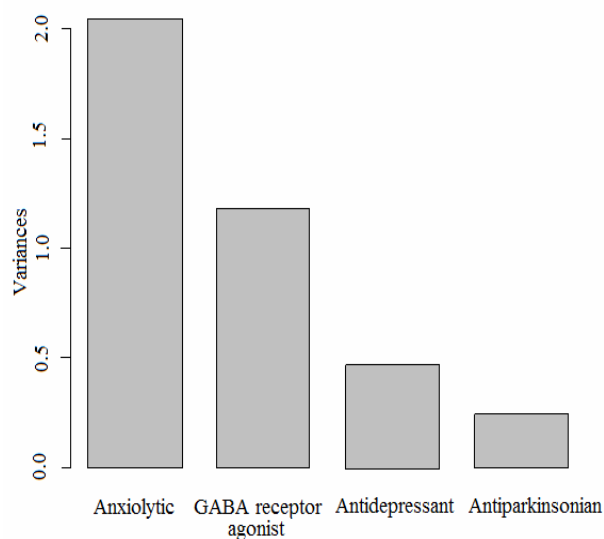


Рис. 4. Анализ главных компонент.

Прогноз показывает, что анксиолитическая активность (*anxiolytic*) возможна практически у всех бензодиазепинов, за исключением производных ключевых структур **2** и **4** (Рисунок 5, строка 1, столбец 2, эллипс «В»). Наиболее вероятно

появление этой активности у производных ключевой структуры **5** (Рис. 1). Для ряда производных структуры **5** ожидается увеличение анксиолитической активности и действия бензодиазепинов как агонистов ГАМК рецепторов при введении в триазольный фрагмент аминогруппы (пространственное удаление аминогруппы от триазольного цикла уменьшает активность) (Рисунок 5, строка 1, столбец 2, эллипс рассеяния «А»).

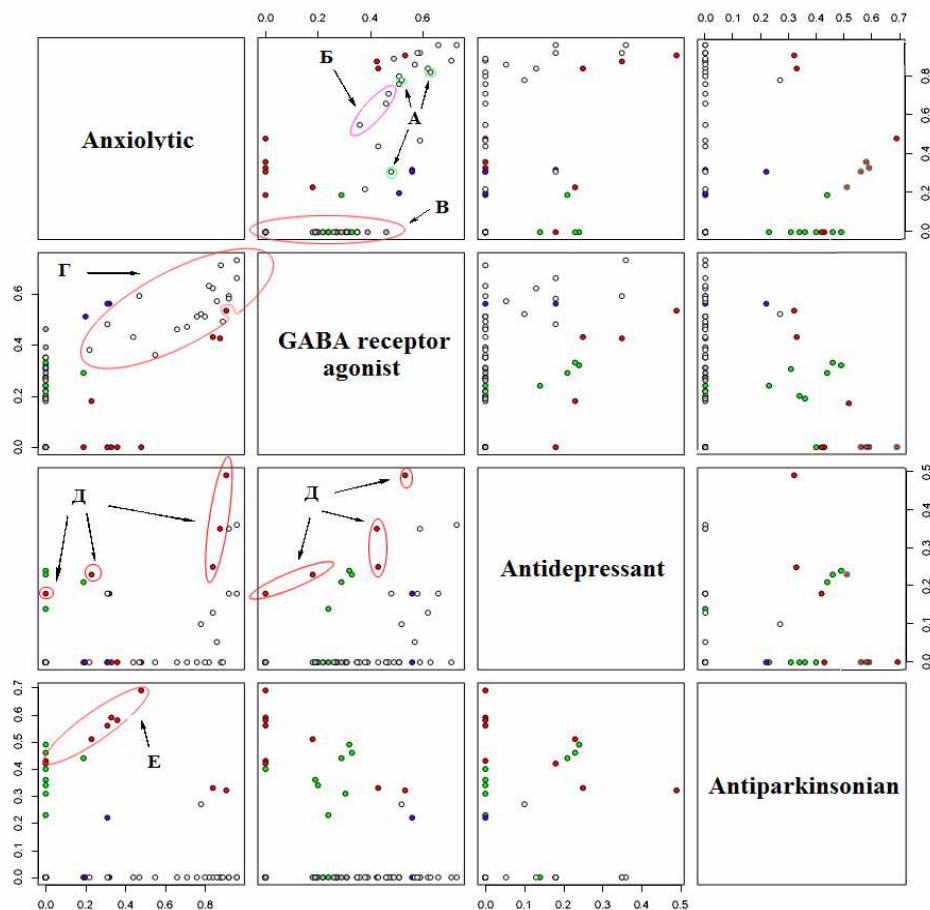


Рис. 5. Графики совместной вариации для выбранных видов активности.

Прогнозируется уменьшение значения биологической активности при введении в триазольное кольцо $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ группы (чем больше длина мостика карбоксильной группы, тем меньше значение активности) (Рисунок 5, строка 1, столбец 2, эллипс «Б»).

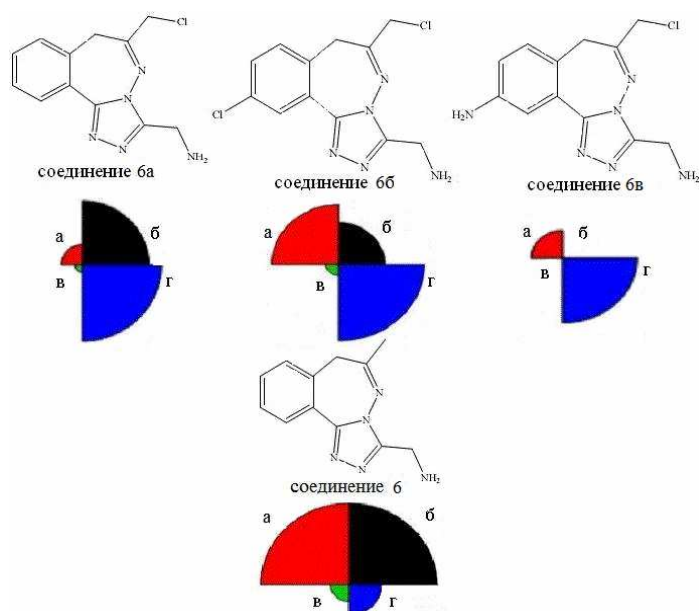
Антидепрессантная (*antidepressant*) активность у 2,3-бензодиазепинов в наибольшей степени ожидается у производных ключевой структуры **1**, содержащих диоксолановый фрагмент (Рисунок 5, строка 3, столбец 1 и 2, эллипс рассеяния «Д»). Возможно уменьшение прогнозной биологической активности при введении в

бензольное кольцо (C₁-Ph в структурах **1-4**) амино- или нитрогруппы вместо хлора (P_a (NH₂) > P_a (NO₂)).

Антипаркинсоническая активность (*antiparkinsonian*) более всего ожидается у производных бензодиазепина **1** на рисунке 1 (Рисунок 5, строка 4, столбец 1, эллипс «Е»). Она может быть несколько снижена для соединений содержащих в 4 положении бензодиазепинового фрагмента кето-группу.

Также для всех приведенных в работе производных бензодиазепина характерно действие в роли агонистов ГАМК рецепторов, в случае наличия триазольного фрагмента С(1)-N(2), аннелированного с диазепиновым циклом, эта активность должна повышаться (Рисунок 5, строка 2, столбец 1, эллипс «Г»). Присутствие в триазольном фрагменте и в С(4)-положении диазепинового цикла метильного радикала увеличивает прогноз активности.

Ожидается увеличение анксиолитической активности и действия бензодиазепинов в роли агонистов ГАМК рецепторов при введении в положение 1 семичленного цикла фенильного фрагмента и галогензамещного фенильного заместителя. Напротив, введение амино- или нитрогрупп в арильный заместитель при С(1)-атоме диазепинового кольца уменьшает эти значения (P_a (NH₂) > P_a (NO₂)).



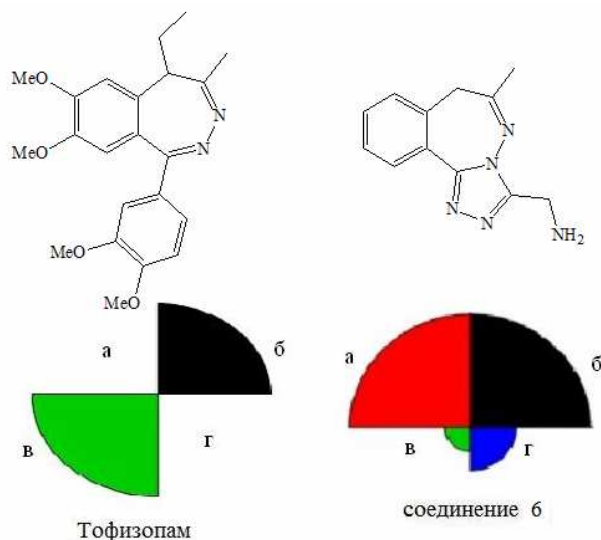
a – Anxiolytic; б - GABA receptor agonist; в - GABA receptor antagonist; г - Antidepressant.

Рис. 6. Сегментные диаграммы, полученные при обработке данных компьютерного прогноза для ключевой структуры **6** и ее производных.

В результате проведенного анализа для дальнейшего исследования было отобрано соединение **5a**, далее использованное как ключевая структура **6** (Рис. 6). Для её производных мы провели расширенный прогноз биологической активности и сравнили его с результатами прогноза для популярного в медицинской практике

тофизопама (грандаксина). Оказалось, что практически любое замещение в структуре **6** приводит к ухудшению прогноза целевых характеристик.

На Рисунке 6 видно, что наибольшим потенциалом, как анксиолитик, обладает соединение **6**. Также для него ожидается максимальное действие как агониста ГАМК рецепторов. По данным прогноза ожидается заметное преимущество предложенного нами производного 2,3-бензодиазепина над тофизопамом (Рис. 7).



На наш взгляд, эта структура перспективна в качестве соединения-лидера для последующих исследований. Данное соединение ранее не было синтезировано и в настоящий момент не описано в зарубежных и отечественных источниках и представляет интересную синтетическую цель.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложена методология двухстадийной оценки активности с использованием существующих расчетных программ.
2. Проведена оценка биологической активности широкого ряда производных 2,3-бензодиазепина.
3. Проведена верификация прогноза системой PASS для производных 2,3-бензодиазепина с использованием данных по биологическим испытаниям родственных соединений.

4. На основе прогноза получена структура перспективного соединения-лидера ряда 2,3-бензодиазепина с максимальной прогнозной анксиолитической активностью.

Список литературы

1. Филимонов Д.А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 66–75.
2. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глориозова и др. // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, №1. – С. 137–143.
3. Poroikov V. PASS: identification of probable targets and mechanisms of toxicity / V. Poroikov, D. Filimonov, A. Lagunin [et al.] // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2007. – Vol. 18, No. 1-2. – P. 101–110.
4. Yarani R. Anti-Angiogenic/ Anxiolytic effect of chlordiazepoxide: Evidence on dual activity for cancer patients / R. Yarani, K. Mansouri, A. Mahnam // International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research. – 2011. – Vol. 5, No. 3. – P. 32–35.
5. Zappala M. Synthesis and evaluation of pharmacological and pharmacokinetic properties of 11h-[1,2,4]triazolo[4,5-c][2,3]benzodiazepin-3(2h)-ones / M. Zappala, R. Gitto, F. Bevacqua [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43. – P. 4834–4839.
6. Rizzo M. Chromatographic separation of 2,3-benzodiazepines / M. Rizzo // Journal of Chromatography B. – 2000 – Vol. 747. – P. 203–216.
7. Horvath E.J. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia / E.J. Horvath, K. Horvath, T. Hamoria et al // Progress in Neurobiology – 2000. – Vol. 60, No. 4. – P. 309–342.
8. Szenasi G. 2,3-Benzodiazepine-type AMPA receptor antagonists and their neuroprotective effects / G. Szenasi, M. Vegh, G. Szabo et al // Neurochemistry International, – 2008. – Vol. 52. – P. 166–183.
9. Chimirri A. 1-Aryl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones: Novel AMPA receptor antagonists / A. Chimirri, G. De Sarro // J. Med. Chem. – 1997. – Vol. 40 – P. 1258–1269.
10. Weiser T. AMPA receptor antagonists for the treatment of stroke / T. Weiser // Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, – 2005. – Vol. 4. – P. 153–159.
11. Zappala M. New 7,8-ethylenedioxy-2,3-benzodiazepines as noncompetitive AMPA receptor antagonists / M. Zappala, A. Pellicano, N. Micale et al // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, – 2006. – Vol. 16. – P. 167–170.
12. R Development Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>

Гуртова К.В. Методика пошуку структур-лідерів на основі оцінок біологічної активності *in silico* та її використання в ряду 2,3-бензодіазепінів / Гуртова К.В., Ніколаєв О.С., Суйков С.Ю., Богза С.Л., Кобраков І.К. // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 242-252.

Методами прикладної статистики досліджені емпіричні залежності між хімічною будовою і біологічною дією сполук ряду 2,3-бензодіазепіну. Проведено пошук хіт-структур анксиолітиків ряду 2,3-бензодіазепіну. Запропоновано сполуку – лідер. Проведено порівняння її спектра активності по відношенню до тофізопаму.

Ключові слова: біологічна активність, комп'ютерний прогноз, 2,3-бензодіазепіни, ГАМК рецептори.

THE LEAD COMPOUNDS SEARCH TECHNIQUE BASED ON ASSESSMENT OF BIOLOGICAL ACTIVITY IN SILICO, AND ITS USAGE IN A SERIES OF 2,3-BENZODIAZEPINE

Gurtova K.V.¹, Nikolaev O.S.², Sujkov S.Y.¹, Bogza S.L.¹, Kobrakov I.K.³

¹L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, Donetsk, Ukraine

²Donetsk National University, Donetsk, Ukraine

³Gubkin Russian State University of Oil and Gas

E-mail: kathy-himka@mail.ru

Directed search for compounds which have necessary reactivity and / or allow to create new pharmacologic agents, has recently become particularly relevant. Costly and time-consuming direct biological testing has been actively replaced by computer modeling. Predictive systems for computer (in silico) screening can assess the probability levels of a wide range of activities for a particular compound.

In the paper has been made a search of a hit-structure of anxiolytic (is a drug that inhibits anxiety) from the 2,3-benzodiazepine family. The purpose of the work was to assess the regularity of relationship between biological activity and chemical structure in this series to determine the most promising direction of design. Prediction of the leading compounds activities has been obtained by using an expert system PASS. To estimate the probability of prediction was carried out the verification of this system by using the model compounds (drug substances with relative chemical structures). It is quite satisfactory adequacy forecast (form diagrams) shows a comparison of segment diagrams of the real spectrum of activity and prognosis. This argues in favor of using the program PASS to predict the activity of compounds in a series of 2,3-benzodiazepine. The greatest practicability of 2,3-benzodiazepines as anxiolytic agents showed a principal component analysis on the entire array of prediction activity datas.

Empirical relationships between chemical structure and biological activity of 2,3-benzodiazepines derivatives was examined by methods of applied statistics. The package GNU R and apparatus of visual analysis was used for statistical analysis.

A leader compound, which is currently not described in any domestic or foreign sources, was suggested. It provides an interesting synthetic model. A comparison of the activity spectrum of proposals compound to tofizopam was carry out..

Key words: biological activity, computer prediction, 2,3-benzodiazepines, GABA receptors.

References

1. Filimonov D., Poroikov V., Prediction of biological activity spectra for organic compounds, *Rossiyskiy Himicheskiy Jurnal*, **1**, 66 (2006).
2. Poroikov V., Filimonov D., Glorizova T., Lagunin A., Druzhilovsky D., Stepanchikova A., Computer-aided prediction of biological activity spectra for substances: virtual chemogenomics, *Vestnik VOGiS*, **13**, 137 (2009).
3. Poroikov V., Filimonov D., Lagunin A., Glorizova T. and Zakharov A., PASS: identification of probable targets and mechanisms of toxicity, *SAR and QSAR in Environmental Research*, **18**, 101 (2007).

4. Yarani R., Mansouri K., Mahnam A., Anti-Angiogenic / Anxiolytic effect of chlordiazepoxide: Evidence on dual activity for cancer patients, *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, **5**, 32 (2011).
5. Zappala M., Gitto R., Bevacqua F., Quartarone S., Chimirri A., Rizzo M., De Sarro G., and De Sarro A., Synthesis and evaluation of pharmacological and pharmacokinetic properties of 11h-[1,2,4]triazolo[4,5-c][2,3]benzodiazepin-3(2h)-ones, *J. Med. Chem.*, **43**, 4834 (2000).
6. Rizzo M., Chromatographic separation of 2,3-benzodiazepines, *Journal of Chromatography B.*, **747**, 203 (2000).
7. Horvath E.J., Horvath K., Hamoria T., Fekete M.I., Solyom S., Palkovits M., Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia, *Progress in Neurobiology*, **60**, 309 (2000).
8. Szenasi G., Vegh M., Szabo G., Kertesz S., Kapus G., Albert M., Greff Z., Ling I., Barkoczy J., Simig G., Spedding M., Laszlo G., Harsing Jr., 2,3-Benzodiazepine-type AMPA receptor antagonists and their neuroprotective effects, *Neurochemistry International*, **52**, 166 (2008).
9. Chimirri A., De Sarro G., 1-Aryl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones: Novel AMPA receptor antagonists, *J. Med. Chem.* **40**, 1258 (1997).
10. Weiser T., AMPA receptor antagonists for the treatment of stroke, *Current Drug Targets – CNS & Neurological Disorders*, **4**, 153 (2005).
11. Zappala M., Pellicano A., Micale N., Menniti F., Ferreri G., De Sarro G., Grasso S. and De Michelid C., New 7,8-ethylenedioxy-2,3-benzodiazepines as noncompetitive AMPA receptor antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 167 (2006).
12. R Development Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>

Поступила в редакцию 28.11.2013 г.

УДК 615.214.032.014;541.64;542.91

ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ІН'ЕКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ВИКОРИСТАННЯМ БІОДЕГРАДАБЕЛЬНИХ ПОЛІМЕРІВ

Заярюк Н.Л.¹, Лунін В.В.¹, Кричковська А.М.¹, Федорова О.В.¹, Черпак О.М.²,
Новіков В.П.¹

¹Національний університет „Львівська політехніка”,

²ТзОВ «Фарма Лайф»

E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

В статті розглянуто можливі методи створення ін'екційних лікарських засобів пролонгованої дії з використанням біодеградабельних полімерів як допоміжних речовин. Було одержано дисперсні системи на основі відомих лікарських субстанцій різної фармакологічної дії та нових біологічно активних речовин, синтезованих на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка». Одержано водні розчини методом сольобілізації, розроблено комбінований ін'екційний лікарський засіб з використанням допоміжного розчинника, розглядається можливість створення ін'екційного лікарського засобу методом інкапсулювання.

Ключевые слова: ін'екційний лікарський засіб пролонгованої дії, біодеградабельний полімер, сольобілізація, інкапсулювання.

ВСТУП

Сучасний розвиток синтетичної хімії визначив можливість направленої пошуку та розробки нових лікарських засобів (ЛЗ) та виробів медичного призначення. Завдяки цьому вітчизняна фармацевтична промисловість переживає період бурхливого розвитку й оновлення та потребує модернізації обладнання, процесів виробництва, стандартизації відповідно до міжнародних вимог GMP, упровадження та розробки нових субстанцій і лікарських форм (ЛФ). Прогрес цієї галузі також визначається застосуванням синтетичних полімерів як допоміжних речовин.

Важливою складовою успішної терапії хронічних захворювань є забезпечення безперервності лікувального процесу, що вирішується за допомогою ЛЗ пролонгованої дії. Зменшення кількості прийомів ЛЗ є зручним як для медичного персоналу в стаціонарах, так і для тих пацієнтів, які здійснюють лікування амбулаторно. Для створення в підшкірній клітковині (м'язовій тканині) депо лікарської речовини, з якої вона поступово вивільняється в кров, застосовують дом'язеві ін'екції та імпланти. Ін'екційні ЛЗ більш зручні у застосуванні, забезпечують точність дозування активної речовини та є менш травмуючими для пацієнтів порівняно з імплантами. Ін'екційні ЛЗ - це системи з рідким дисперсійним середовищем, які виготовляють як шляхом розчинення, так і

суспендування або емульгування діючих та допоміжних речовин у відповідному розчиннику або суміші розчинників.

Одним із шляхів вдосконалення традиційних ліків є створення комбінованих ЛЗ пролонгованої дії, які завдяки комплексу декількох діючих речовин створюють лікувальний ефект впливаючи на різні ланцюги патогенезу захворювання. Однак, існує велика кількість перспективних біологічно активних речовин (БАР), застосування яких у розчинах ускладнюється через їх фізико-хімічні властивості. Розробка ЛЗ пролонгованої дії потребує введення в рідку ЛФ малорозчинної речовини або одночасного введення комбінації декількох речовин, часто з різними фізико-хімічними властивостями.

Ця мета може бути реалізована шляхом використання синтетичних полімерів. Такі допоміжні речовини прийнято називати пролонгаторами, проте одночасно вони виконують роль носіїв, стабілізаторів, загусників, гелеутворювачів, солюбілізаторів тощо. Полімери для введення в склад ін'єкційного розчину повинні задовольняти ряду вимог: бути водорозчинними та поверхнево активними, що забезпечується наявністю гідрофільних та гідрофобних груп; не містити залишкових мономерів та інших низькомолекулярних сполук; бути олігомерами, а саме - молекулярна маса (М.м.) полімеру не повинна перевищувати 35-50 тис.; молекулярно-масовий розподіл полімеру не повинен бути широким; склад полімеру може впливати на фармакологічну активність ЛЗ, його токсичність, розчинність. Краще збереження біологічної активності вихідної сполуки забезпечують композиції, в яких полімер-носії зв'язані з діючими речовинами нековалентними зв'язками (водневими, гідрофільно-гідрофобними тощо).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Нами як біологічно активні сполуки використовувались відомі лікарські субстанції різної фармакологічної дії: левоміцетин, есулан, дисульфірам тощо, а також нові БАР, синтезовані на нашій кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка", а саме: аміно- та сульфопохідні 4-гідрокси-3,5-ди-*трет.*-бутилфенолу та 1,4-нафтохінону, які мають біологічну активність. Вибір полімера визначався конкретним типом дисперсної системи рідкої ЛФ.

У роботі було розглянуто можливість одержання водних розчинів методом солюбілізації із застосуванням комплексоутворюючих полімерів неспецифічної дії, розчини яких пролонгують дію БАР: полівінілового спирту (ПВС) з М.м. 30000, полівінілпіролідону (ПНВП) з М.м. 10000 і 28000; неіоногенних поверхнево активних речовин (ПАР): поліетиленгліколів ПЕГ-400 та ПЕГ-5800, які, крім пролонгуючої дії, мають здатність покращувати розчинність, як самостійно, так і у комбінації. Для солюбілізації синтезованих нафтохінонів та дитіоліліденів використовували також водорозчинні поверхнево активні функціональні олігомери, отримані кополімеризацією вінілацетату (ВА), бутилакрилату (БАК), (1-трет-бутилперокси-1-метил)-ізопропілбензолу (МІП), малеїнового ангідриду (МАНГ), 2-трет-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-іну (ВЕП), вінілпіролідону (ВНВП), стиролу (СТ) та інших функціональних вінільних мономерів відповідно до методик,

розроблених на кафедрі органічної хімії Національного університету “Львівська політехніка” [1].

Солюбілізацію здійснювали змішуванням водних розчинів функціональних поверхнево-активних олігомерів з органічними розчинами БАР при кімнатній температурі та постійному перемішуванні протягом 1 год, при значенні рН в межах 6,5-7,5 до утворення стабільних водних емульсій. Вихідні концентрації розчинів полімерів були 0,05 г/мл, а розчинів досліджуваних нафтохінонів –1,5 – 2 %. Співвідношення компонентів процесу солюбілізації – 1:1 по об'єму. Розділення водної та органічної фази проводили шляхом відстоювання утворюваних емульсій в каліброваних бюретках. Чітка межа розділу фаз спостерігалась при концентраціях полімеру у водних розчинах, не нижчих за величину критичної концентрації утворення ними міцелоподібних структур. Перехід БАР у водну фазу підтверджували колоїдно-хімічними, спектроскопічними та мікробіологічними дослідженнями. Кількісне визначення вмісту БАР в солюбілізаті здійснювали декількома незалежними методами (наприклад, титруванням та УФ-спектроскопією). Була підтверджена можливість одержання солюбілізатів для багатьох БАР з ряду похідних 4-гідрокси-3,5-ди-*трет.*-бутилфенолу та 1,4-нафтохінону, наприклад, для 2-хлоро-3-(3,5-дитретбутил-4-гідрокси-феніл)-1,4-нафтохінону та полімеру ВА-ВЕП-МАНГ, для 2-[3,5-дитретбутил-4-окси-2,5-циклогександієніліден]-нафто-[2,3-d][1,3]-дитіол-4,9-діону та полімеру ВА-ВЕП-МАНГ. В деяких випадках спостерігалось підсилення біологічної активності. Так, кількісне визначення вмісту БАР аналітичними методами, солюбілізованої в водному розчині олігомеру, показало, що в процесі солюбілізації полімером НВП-ВА-МАНГ амінохлорнафтохінону з розчину в етилацетаті у водний шар перейшло 0,000242 г/мл, що складає близько 0,02%. При цьому на відмін від вихідного розчину з такою концентрацією БАР, солюбілізат проявляє виражену бактерицидну та фунгіцидну активності на культури бактерії *S.aureus*, *E.coli*, дріжджі *C.tenuis* [2, 3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що одержання солюбілізату технологічно просте, застосування цього методу можливе майже для кожної БАР, але потребує спеціального підбору поверхнево активних функціональних олігомерів, а головне часто не підходить для створення ін'єкційного ЛЗ пролонгованої дії. В багатьох випадках недостатньо вивчена біологічна активність та токсичність нових синтезованих олігомерів, непередбачувана зміна їх біологічної активності при взаємодії з БАР. Так, при розробці нами комбінованого ін'єкційного лікарського засобу пролонгованої дії на основі дисульфіраму та налтрексону для застосовування у комплексному лікуванні хворих від алкоголізму та опійної наркоманії метод солюбілізації виявився неперспективним. Вміст дисульфіраму у солюбілізаті (0,02 г/мл) виявився недостатнім для забезпечення терапевтичної концентрації пролонгованого засобу. В результаті патентного пошуку та експериментальних досліджень ми вибрали раціональну ЛФ – неводний розчин та відомі, дозволені до застосування, допоміжні речовини: розчинник – диметилсульфоксид, і олігомери – полівініловий спирт з М.м. 30000 та полівінілпіролідон з М.м. 10000. За

результатами експериментальних досліджень визначено оптимальні умови зв'язування полімерів-носіїв з лікарськими речовинами з утворенням нековалентних міжмолекулярних зв'язків міцелоподібної структури. Дослідження динаміки вивільнення налтрексону з пролонгованої форми за допомогою моделі біологічної мембрани методом діалізу дозволило визначити прогнозовану дію лікарського засобу, яка складає 30 діб. На основі фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень обґрунтовано склад та розроблено технологію нового комбінованого ін'єкційного ЛЗ пролонгованої дії «Налтетлонг» [4]. За результатами фармакологічних досліджень специфічності активності та токсичності «Налтетлонгу» було доведено його фармакологічну активність, LD₅₀ складало 58,0 мг/кг.

В останні декілька десятиліть одним із важливих напрямків створення ін'єкційних ЛЗ пролонгованої дії з точки зору контрольованості параметрів вивільнення БАР є вивчення можливостей введення лікарських речовин в біодеструктивні полімерні мікро(нано) частинки [5, 6]. Серед здатних до біодеструкції натуральних полімерних матеріалів досліджено сироваткові альбуміни, гемоглобін, желатин і колаген. Серед синтетичних полімерів особливий інтерес викликають полімери і кополімери молочної кислоти, оскільки вони нетоксичні, у разі кополімеру лактид-гліколіду найбільша швидкість біодеструкції досягається при співвідношенні мономерів 50:50. Цей напрямок представляється нам перспективним. Звичайна технологія іммобілізації полімерів лікарськими речовинами включає наступні етапи: розчинення лікарської речовини у відповідному розчиннику; відділення препарату від розчинника і полімеру; видалення розчинника, що залишився. Третій етап є особливо важливим для отримання прийняттого продукту з регульованим вмістом залишкового розчинника. Відповідно до вимог Державної Фармакопеї України рівень вмісту розчинника у ЛЗ найчастіше зменшений до декількох ppm.

ВИСНОВКИ

1. Перспективою наших подальших пошуків є дослідження можливості одержання ін'єкційного ЛЗ протинаркотичної та протиалкогольної дії методом інкапсулювання лікарської речовини з використанням кополімерів молочної та гліколевої кислот в органічному розчиннику.
2. Попередні результати показали перспективність методу, оскільки нами були одержані мікрокапсули з введеною БАР. Розробка оптимального складу, вибір допоміжних речовин та методів осадження є метою подальших досліджень.

Список літератури

1. Заярнюк Н.Л. Одержання солюбілізованих препаратів на основі дитіололіденів/ Н.Л.Заярнюк, С.В. Хом'як, В.Г. Червцова [та інш.]// Фармацевтичний часопис - наук.-практ. журн. Тернопільського держ. мед. університету. – № 1(1). – 2007. – С. 41–43.
2. Кухарська М.Р. Солюбілізація амінонафтохінонових похідних/ М.Р. Кухарська, Н.Л.Заярнюк, К.А. Раєвська [та інш.] // Вісник НУ “ЛП” Хім., техн. реч.та їх заст. – 2007. – № 590. – С. 147–154.

3. Zaichenko A. Functional Interoligoelectrolyte Complexes with Micelle-Like Core as Carriers for Poor Soluble Drug Delivery/ A. Zaichenko, N. Mitina, O. Komarovska [et al.]// *Reactiv Polimer in inhom/ System, in Melts, and at interfaces.* - 2007. – Dresden, P. 203.
4. Zagoriy G. Development of THE optimal composition and THE technology OF NEW combined injectable drug with prolonged action based on disulfiram and naltrexone/ G. Zagoriy, N. Zayarnyuk, B. Sobetov, [et al.]// *RJPBCS.* – № 4 (2), 2013, – P. 221–227.
5. Алексеев К. В. Полимеры для фармацевтической технологии: учебное пособие/ К. В. Алексеев, И. А. Грицкова, С.А. Кедик – М., 2011. – 511 с.
6. Uchegbu I. *Polymers in Drug Delivery* / I. Uchegbu - CRC Taylor & Francis Group. – 2006. – 280 p.

Заярнюк Н.Л. Проблемы создания комбинированных инъекционных лекарственных средств с использованием биоразлагаемых полимеров/ Н.Л. Заярнюк, А.М. Кричковская, А.В. Федорова, А.Н. Черпак, В.П. Новиков // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.253-258.

В статье рассмотрены возможные методы создания инъекционных лекарственных средств пролонгированного действия с использованием биоразлагаемых полимеров в качестве вспомогательных веществ. Было получено дисперсные системы на основе известных лекарственных субстанций различного фармакологического действия и новых биологически активных веществ, синтезированных на кафедре технологии биологически активных соединений, фармации и биотехнологии Национального университета «Львівска политехніка». Получены водные растворы методом солюбилизации, разработан комбинированный инъекционный препарат с использованием вспомогательного растворителя, рассматривается возможность создания инъекционного лекарственного средства методом инкапсулирования.

Ключевые слова: инъекционное лекарственное средство пролонгированного действия, биоразлагаемый полимер, солюбилизация, инкапсулирование.

PROBLEMS OF CREATING OF COMBINED INJECTION DRUGS WITH BIODEGRADABLE POLYMERS USING

Zayarnyuk N.¹, Krychkovska A.¹, Fedorova O.¹, Cherpac A.², Novikov V.¹

¹*National University "Lviv Politechnic"*

²*Co Ltd Pharma Life*

E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

Development of combined drugs with prolonged action (DPA) requires presence of substances or combinations of several materials with different physical-chemical properties in the liquid phase. This goal is realized using biodegradable synthetic polymers. Approved drug substances and new substances such as: amino- and sulfoderivatives of 2,6-di-*tert*-butylphenol and 1,4-naphthoquinone were used as biologically active compounds (BAS). The choice of the polymer was determined by a specific type of dispersed liquid dosage form.

The paper examined the possibility of obtaining aqueous solutions by solubilization with the application of non-specific complexing polymers, which prolong the action of drugs. The presence of BAS in the aqueous phase have been confirmed the colloid-chemical, microbiological and spectroscopic analysis methods. Quantitative determination of BAS in solution was carried out by several independent methods. The possibility of obtaining water solutions for many BAS was confirmed. In some cases, the biological activity of

drugs received was greater than the parent compounds. Studies have shown that getting solution by solubilization is technologically simple.

This method is possible for almost every compound. But the method requires a special selection of surface active functional oligomers, and most often for creating an injectable DPA. In many cases poorly understood biological activity and toxicity of newly synthesized oligomers, unpredictable changes in their biological activity when interacting with BAS. Thus, the method of solubilization was unpromising for development of our combined injectable drug with prolonged action based disulfiram and naltrexone for use in complex treatment of alcoholism and opiate addiction. As a result, patent search and experimental studies, we chose a rational dosage form - non-aqueous solution. New injectable drug with prolonged action "Naltetlong" was developed based on experimental research. Conditions of interaction of the polymer-carrier with active substances for saving molecules structures of active components and formation of particles in the nanospheres form with a uniform size distribution were proposed. Uniform distribution size of provides to the prolongation of drug activity.

Prospect of our future research is to investigate the possibility of obtaining combined injectable DPA by method of encapsulation using copolymers of lactic and glycolic acid in an organic solvent. The obtained preliminary results show promising method because we were out of state microcapsules introduced BAS. The objectives of our future research are to develop optimal composition, choice of excipients and methods of deposition.

Keywords: injectable long-acting drug, biodegradable polymer, solubilization, encapsulation

References

1. Zayarnyuk N., Homyak S., Chervetsova V. Preparation of solubilized preparations based dytioloilideniv, Pharm. J. - scientific and practical. J.of Ternopil State Medical University, **1**, 41 (2007).
2. Kuharska M., Zayarnyuk N., Raevskaya K. Solubilization derivatives of aminonaftohinons, Visnyk "LP" Chem., Technology substances and their applications., **590**, 147 (2007).
3. Zaichenko A., Mitina N., Komarovska O. Functional Interoligoelectrolyte Complexes with Micelle-Like Core as Carriers for Poor Soluble Drug Delivery, Reactiv Polimer in inhomogeneous System, in Melts, and at interfaces, 203 (Drezden, Germany, 2008).
4. Zagoriy G., Zayarnyuk N., Sobetov B., Development of THE optimal composition and THE technology OF NEW combined injectable drug with prolonged action based on disulfiram and naltrexone, RJPBCS. **4(2)**, 221 (2013).
5. Alekseev K., Gritskova I., Kedik S., Polimers for pharmaceutical technology: turtorial., Moscow, LSAFCT, p.511 (2011).
6. Uchegbu I., Polymers in drug delivery, CRC Talor&Francis Group., p. 280 (2006).

Поступила в редакцію 25.11.2013 з.

УДК 544.6.018

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОЦЕССОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТАЛЛОВ С ВОДОРОДОМ ОТ СТРУКТУРЫ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Звягинцева А.В.

*Воронежский государственный технический университет, Воронеж, Россия
E-mail: zvygincevaav@mail.ru*

В работе показано взаимодействие водорода с металлами с различной степенью упорядоченности структуры. Проиллюстрирована возможность использования металлов и сплавов для безопасного хранения водорода в гидридной форме. Представлены экспериментальные результаты поведения водорода в сплавах на основе никеля при его легировании атомами бора. Электронномикроскопическое исследование структуры показало, что при легировании никелевых покрытий бором до 1% приводит к увеличению дисперсности получаемых структур и формированию мелкокристаллической структуры. Представлена взаимосвязь структуры, наводороживания и кинетических данных, характеризующих скорость электрокристаллизации, в зависимости от содержания бора в Ni-B-H системах.

Ключевые слова система Ni-B-H, водород, гистограмма, микроструктура, дефекты структуры, парциальная плотность тока, размер зерна, содержание бора.

ВВЕДЕНИЕ

Структура, удовлетворяющая условиям хранения водорода в гидридной форме, должна отвечать следующим основным требованиям:

- 1) иметь высокую степень развития поверхности для обеспечения необходимого количества водорода, экстрагируемого из объема металла;
- 2) иметь достаточно высокую плотность дефектов в единице объема материала;
- 3) иметь минимальное количество закрытых каналов, не имеющих контакта с атмосферой.

Кроме того, используемые материалы должны легко взаимодействовать с водородом в условиях осуществления электрохимической реакции.

В теории водородного взаимодействия водорода с металлами [1–4] существует понятие о наличии “водородного пробела” для переходных элементов четвёртого периода. В то же время в ряде работ показано [5, 6], что при электрохимическом образовании металлов становится возможным существование гидридной фазы в структуре катодно-восстановленного металла. Поэтому допустимо утверждать, что вероятность образования гидридных соединений для такого способа формирования металла возрастает по причинам наличия атомарного водорода, возникающего на одной из возможных стадий суммарного электрохимического процесса и наличия в структуре металла зон с высокими энергетическими потенциалами (дефекты структуры).

Анализируя положение элементов в системе Д.И. Менделеева можно сделать заключение, что некоторые переходные металлы, например, Ni, Cr, Fe, полученные электрохимическим методом, могут взаимодействовать с водородом при их катодном восстановлении. Однако взаимосвязь со структурой кристаллической решетки элементов, взаимодействующих с водородом, пока не выявлена. Тем не менее, взаимодействие водорода со структурой металлов, как правило, осуществляется наиболее эффективно по дефектам структуры. Вероятно, что дефекты структуры (границы зерен, выходы дислокаций на поверхность и другие) имеют, наиболее, высокий потенциал взаимодействия с водородом. Формирование дефектов структуры на катоде целесообразно при создании структур с высокой степенью аккумуляирования водорода.

В общем случае количество растворённого водорода в металле может быть определено из выражения:

$$V_{H_2} \equiv (m_{мет}/\rho_{ме}) \times N_A \quad (1)$$

$$V_{H_2} \equiv V_{ме} \times N_A \times k_{л} \times k_{д} \times k_{i} \quad (2)$$

где N_A – постоянная Авогадро; $k_{л}$ – коэффициент, зависящий от воздействия внешних полей на процесс образования соединений Me–H; $k_{д}$ – коэффициент дефектов, учитывающий число образуемых дефектов на единицу объёма; k_{i} – коэффициент пересчёта объёма металла в атомную массу в соответствии с числом N_A (сколько грамм - атомов занимает данный объём металла).

Воспользоваться такой формулой для аналитического определения количества растворённого водорода довольно сложно. В то же время она отражает всю феноменологию процесса взаимодействия водорода с металлом при его электрохимическом восстановлении. Ранее в работе [7] показано, что содержание водорода в покрытиях электрохимического типа на основе сплава Ni-B зависит от ряда факторов: $V_{H_2} = f(C_{борсодержающей\ добавки}, i_k, t_{эл-та}, \tau_{эл-за})$. Детальное исследование этого процесса показало, что концентрация бора в системе является одним из определяющих параметров, оказывающих влияние на содержание водорода в электролитическом сплаве Ni-B.

Целью данной работы являлось изучение влияния бора на структурные изменения и процессы взаимодействия с водородом в электрохимических системах на основе никеля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Содержание водорода определяли методом вакуумной экстракции. Образец помещают в кварцевую камеру в которой создается вакуум 10^{-5} мм. рт. ст. с азотной ловушкой. Образец нагревается до температуры 500°C . По разности давлений до и после нагрева вычисляем объём водорода по формуле:

$$V_{H_2} = 205 \cdot \Delta P / m, \text{ см}^3 / 100 \text{ г} \quad (3)$$

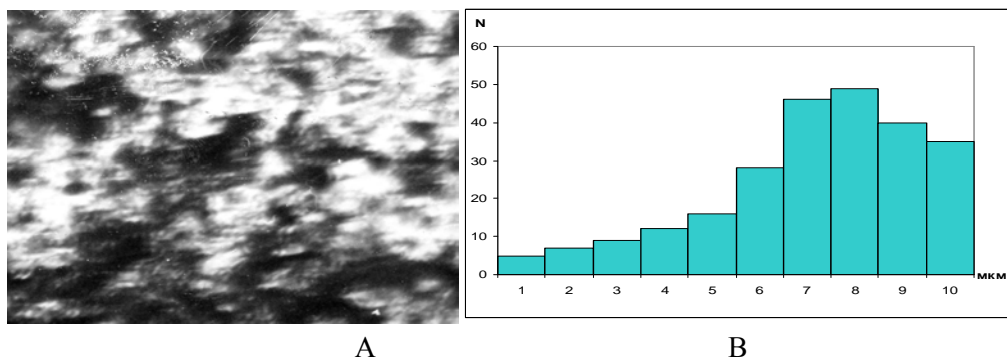
где ΔP – разность давлений, мм. рт. ст.; m – масса образца, г; коэффициент 205 определен конструктивными особенностями установки.

Исследование проводили в сульфатном электролите никелирования с использованием борсоединений класса высших полиэдрических боратов $\text{Na}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}$.

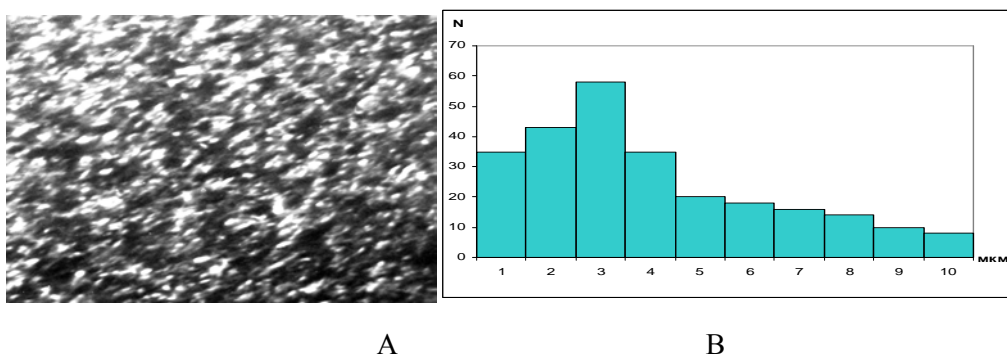
Режимы электролиза: плотность тока (i_k) 0,5–4,0 А/дм²; температура электролита ($t_{эл-та}$) 30–50 °С; рН – 3,5–4,5. Аноды – никель. Катоды – медь марки М-1. Содержание бора в системе Ni–В определяли спектрофотометрическим методом [7]. Исследование структуры систем Ni–В проводилось на электронном микроскопе УЭМВ – 100АК, а морфологии поверхности на микроскопе МИМ 7. Электрохимические измерения проводили потенциодинамическим методом (со скоростью развертки потенциала 4 мВ/с) на потенциостате П-5827Н. Катод медный, с рабочей поверхностью 0,75 см². В качестве электрода сравнения использовали хлорсеребряный электрод, а в качестве вспомогательного электрода – никель.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

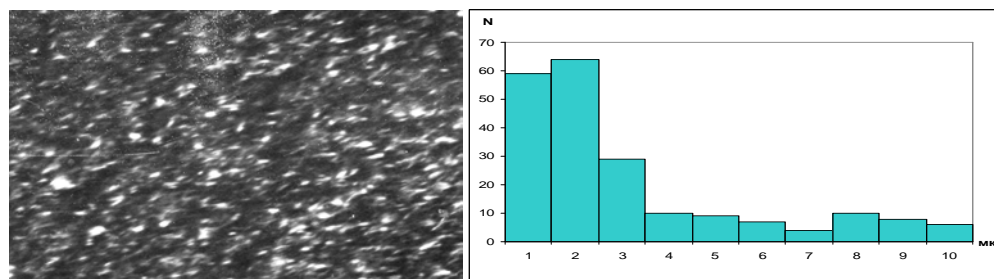
На рис.1. А и В показано влияние концентрации бора на структуру системы Ni–В–Н.



$C_B = 0,1 \%$, $i_k = 2 \text{ А/дм}^2$, $pH = 4,0$, $t_{эл-та} = 40 \text{ °С}$



$C_B = 0,5\%$, $i_k = 2 \text{ А/дм}^2$, $pH = 4,0$, $t_{эл-та} = 40 \text{ °С}$



А

В

$$C_B = 1\%, i_k = 2 \text{ A/дм}^2, \text{pH} = 4,0, t_{\text{эл-та}} = 40 \text{ }^\circ\text{C}$$

Рис. 1. Влияние концентрации бора на структуру системы Ni–B–H:
А - микроструктура покрытия; В – гистограмма

Из представленных фотографий микроструктуры и гистограмм, характеризующих распределение кристаллитов по размеру в зависимости от их количества, можно сделать вывод, что с увеличением концентрации борсодержащей добавки в электролите, и соответственно, содержания бора в системе никель–бор размер зерна имеет тенденцию к уменьшению. С увеличением концентрации бора в покрытии от 0,1 до 1% максимумы по размеру зерен сдвигаются влево на гистограмме в сторону меньших значений, и наблюдается формирование мелкокристаллической структуры.

При концентрации бора в покрытии 0,1 % число мелких зерен диаметром от 0,01 до 0,04 мкм составляет ~3,5%, средних диаметром от 0,04 до 0,08 мкм ~ 40,5% и крупных с диаметром более 0,08 мкм ~ 56% от общего числа зерен. При содержании бора в покрытии 0,1 % по массе число мелких зерен составляет 20 %, средних и крупных ~ 80 % от общего числа зерен.

При концентрации бора в покрытии 1% преобладает число мелких зерен. С диаметром до 0,04 мкм до 85%, а сумма средних диаметром от 0,04 до 0,08 мкм и крупных с диаметром более 0,04 мкм ~ 15% от общего числа зерен. Включение легирующего компонента бора в никель увеличивает дисперсность получаемых систем Ni–B–H. Это характерно для систем, осаждаемых с поверхностно активными добавками, в нашем случае борсодержащих соединений [7].

Микроструктурные исследования согласуются с кинетическими данными, характеризующими скорость электрокристаллизации, содержанием бора и водорода в системе Ni–B–H. Уменьшение размера кристаллитов в электрохимической системе Ni–B с увеличением борсодержащей добавки в электролите связано с особенностями адсорбционного механизма включения бора в никель.

Парциальные плотности токов выделения Ni–B и H₂, характеризующие скорость электровосстановления, в зависимости от концентрации борсодержащей добавки в электролите ($t_{\text{эл-та}} = 40 \text{ }^\circ\text{C}$, pH = 4,0, d = 8 мкм) представлены в таблице.

Таблица

Парциальные плотности токов выделения $Ni-B^0$ и H_2 в зависимости от концентрации борсодержащей добавки в электролите. Режимы электролиза: $i_k = 2 \text{ A/дм}^2$; $t_{эл-та} = 40 \text{ }^\circ\text{C}$; $pH = 4,0$; $d = 4 \text{ мкм}$

Концентрация борсодержащей добавки $Na_2B_{10}H_{10}$ в электролите, г/л	Содержание бора в системе Ni-B-H, %	Парциальные плотности токов, A/дм ²		$ВТ_{H_2}$, %	V_{H_2} см ³ /100 г
		i_{Ni-B^0}	i_{H_2}		
0,01	0,35	1,961	0,039	1,96	68
0,05	0,62	1,911	0,0891	4,35	80
0,1	0,97	1,857	0,143	7,05	113

Из анализа приведенных в таблице данных следует, что при увеличении концентрации борсодержащей добавки в электролите 0,01 до 0,10 г/л парциальная доля тока, приходящаяся на образование $Ni-B^0$, уменьшается от $i_{Ni-B^0} = 1,961$ до $i_{Ni-B^0} = 1,857 \text{ A/дм}^2$, а на выделение H_2 увеличивается от $i_{H_2} = 0,039$ до $i_{H_2} = 0,143 \text{ A/дм}^2$ ($i_k = 2 \text{ A/дм}^2$; $pH = 4,0$; $t_{эл-та} = 40 \text{ }^\circ\text{C}$). На выделение H_2 расходуется от 1,96% ($C_B = 0,01 \text{ г/л}$) до 7,05% тока ($C_B = 0,10 \text{ г/л}$) при $i_k = 2 \text{ A/дм}^2$, что повышает вероятность включения водорода в систему. Выделяющийся водород адсорбируется при электрокристаллизации металла, а затем включается в металлическую матрицу, вызывая ее дополнительное наводороживание. Степень наводороживания систем Ni-B-H с ростом содержания бора от 0,35 до 0,97% увеличивается от 68 до 113 см³/100 г ($i_k = 2 \text{ A/дм}^2$; $pH=4,0$; $t_{эл-та} = 40 \text{ }^\circ\text{C}$).

Исходя из данных поляризационных исследований доля тока, приходящаяся на образование $Ni-B^0$, с повышением концентрации анионов борсодержащей добавки $B_{10}H_{10}^{2-}$ в электролите уменьшается, а на выделение H_2 увеличивается. Это свидетельствует о снижении скорости электровосстановления ионов Ni^{2+} и увеличении дисперсности формируемой системы. Согласно данным спектрофотометрического анализа состава образцов содержание бора в системе Ni-B-H возрастает, что можно объяснить повышением концентрации адсорбированных анионов борсодержащей добавки на поверхности катода вследствие увеличения соотношения концентрации анионов борсодержащей добавки к ионам Ni^{2+} в приэлектродном слое.

В данной работе представляло интерес сопоставить структурное изменение материала со способностью поглощать водород. В работе [9] рассмотрено влияние структуры на окклюдирующую способность металла. Эта способность оценивается с возможностью изменения дефектности структуры металла. Авторы монографии [9] показывают, что при переходе от чистого монокристалла к аморфной структуре увеличивается степень дефектности структуры и повышается вероятность к поглощению водорода. Для гипотетического металла такую взаимосвязь можно представить графической зависимостью (кривая 1), приведенной на рис. 2.

Закономерность изменения способности окклюзии водорода для электрохимических систем (металлов и сплавов) отражена на рис. 2 (кривая 2). Данная зависимость показана на основе изучения системы никель–бор–водород, для других электрохимических металлических структур эта зависимость может иметь отклонения, поскольку распределение по размеру отдельных кристаллографических образований не имеет четкой определенности для металлов и сплавов, полученных из водных растворов электролитов.



Рис. 2. Зависимость степени поглощения водорода от структуры металла:
1 – гипотетический металл; 2 – электрохимическая система (Ni–B–H)

При введении определенной концентрации бора наблюдается увеличение экстрагируемого водорода из образца, определяемое методом вакуумной экстракции. С другой стороны, введение бора способствует формированию неявно выраженной кристаллической структуры с переходом к аморфной. Необходимо отметить, что «бесконечно» вводить аморфотизатор – бор в структуру электролитического никеля невозможно. При достижении критической концентрации бора существование данной системы становится проблематичным в монолитном состоянии, наблюдается переход к порошковому виду. Наблюдаемое относительное уменьшение определяемого водорода в таких структурах, очевидно, связано с ограниченными возможностями метода определения – вакуумной экстракции. Другой причиной может быть образование водородных ловушек (закрытых коллекторов, извлечение водорода из которых методом вакуумной экстракции невозможно) в аморфных структурах. Для точного определения водорода в аморфных структурах, имеющих развитую межзеренную поверхность, необходимо применять другие методы определения водорода, например вакуумной плавки. Кроме этого, следует иметь в виду, что при повышении концентрации бора выше 3% (вес.) в сплаве Ni–B [4] может привести к его деструкции и снизить температуру диффузии до пределов сопоставимых с комнатными температурами. Это в свою очередь может привести к свободному течению водорода из структуры системы Ni–B–H.

Совместное осаждение с никелем уже небольших количеств бора (6 ат. %) из растворов декагидроборатов натрия приводит к изменению характера возникновения и роста частиц, а также плотности их распределения. В отличие от чистого никеля особенностью формирования систем никель-бор является то, что скорость возникновения зародышей превалирует над скоростью их роста, и образование новых зерен идет непрерывно по мере пассивирования поверхности растущего осадка бором. Это вызывает уменьшение размера образующихся кристаллитов и увеличение их концентрации на поверхности. С одной стороны это свидетельствует о возможности формирования структур с наибольшим числом дефектов в единицу объема металла за счет наличия в них структурных и примесных ловушек. С другой стороны, введение бора способствует формированию неявно выраженной кристаллической структуры с переходом к аморфным структурам. Как известно металлы, находящиеся в аморфном состоянии аккумулируют ~ на 40% водорода больше, чем кристаллические структуры [6].

При электрокристаллизации никеля в присутствии бора формируются различные структурные дефекты, которые изменяют кинетику абсорбции водорода и его содержание в единице объема. Возможности электрохимических систем на основе никеля по обратимой сорбции водорода рассматривались с учетом полей напряжения, создаваемых структурными дефектами. Основными типами структурных дефектов являются краевые дислокации, вершины микротрещин и клиновые дисклинации. Атомы водорода взаимодействуют с полями напряжений перечисленных дефектов. Содержание водорода в единице объема металла увеличивается. При описании диффузионных процессов при наличии примесных атомов выбрана модельная система – цилиндрические оболочки (полые цилиндры) и рассмотрена диффузия атомов водорода через цилиндрическую оболочку с примесными и структурными ловушками в работе [10].

Для описания кинетики сегрегации водорода около структурного дефекта, если определяющий вклад в кинетику процесса дает градиент поля напряжений соответствующие зависимости, будут иметь следующий вид:

$$\begin{aligned} N_1(\tau) &= B_1 \tau^{2/3} && \text{(краевая дислокация)} \\ N_2(\tau) &= B_2 \tau^{4/5} && \text{(вершина микротрещины)} \\ N_3(\tau) &= B_3 \tau && \text{(клиновое дисклинация)} \end{aligned} \quad (4)$$

где $\tau = \frac{Dt}{r_0^2}$ – безразмерное время, B_1 , B_2 и B_3 - постоянные, зависящие от свойств

материала, r_0 - характерный размер области для исключения сингулярностей в потенциалах взаимодействия.

Величина $N(\tau)$ представляет собой зависимость от времени числа захваченных атомов водорода. Она пропорциональна квадрату характерного размера сегрегации атомов водорода на структурных дефектах. Приведенные соотношения показывают способность различных дефектов захватывать атомы водорода из твердого раствора. Клиновое дисклинация осуществляет этот процесс по линейному закону. Кинетика

водородных сегрегаций для вершины микротрещины и краевой дислокации протекает более медленно. Такой вывод позволяет предположить, что аккумуляция водорода в структуре электрохимической системы необходимо формировать структуры с оптимальным числом дефектов в единице объема металла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С увеличением концентрации бора в покрытии от 0,1 до 1% наблюдается формирование мелкокристаллической структуры. Исследования показали, что, варьируя содержанием примеси неметалла бора в электрохимической системе, можно формировать структуры, которые имеют наибольшее число дефектов в единице объема металла, и могут являться местами закрепления атомов водорода, что определяет их дальнейшее применения для аккумуляции водорода.
2. Дефекты структуры в электрохимических системах являются целесообразными при создании структур с высокой степенью аккумуляции водорода. Проведено исследование взаимосвязи изменения структуры материала с его способностью к поглощению водорода. Установлено, что введение бора в структуру электрохимического никеля способствует формированию неявно выраженной кристаллической структуры с переходом к аморфным структурам. Рассмотрены теоретические и практические аспекты возможности применения аморфных структур Ni–B–H в качестве накопителей водорода для хранения водорода в металлгидридной форме.
3. Проведено математическое моделирование взаимодействия атомов водорода со структурными ловушками. Под структурными ловушками понимают дефекты кристаллической решетки электрохимического никеля, легированного бором. Основными структурными ловушками являются краевые дислокации, вершины микротрещин и клиновые дисклинации. Определена кинетика захвата атомов водорода структурными ловушками.

Список литературы

1. Маккей К. Водородные соединения металлов. [Перевод с англ.] // Под ред. В.И. Михеевой. М.: Мир, 1968. 244 с.
2. Галактионова Н.А. Водород в металлах. М.: Metallurgy, 1967. 303 с.
3. Гельд П.В., Рябов Р.А., Мохрачева Л.П. Водород и физические свойства металлов и сплавов. Гидриды переходных металлов. М.: Наука, 1985. 232 с.
4. Oudriss A., Creus J., Bouhattate J., Conforto E., Berziou C., Savall C., Feaugas X. Grain size and grain-boundary effects on diffusion and trapping of hydrogen in pure nickel. Acta Materialia, – 2012. – № 60. – P. 6814–6828.
5. Поветкин В.В., Ковенский И.М. // Структура электролитических покрытий. М.: Metallurgy, 1989. 136 с.
6. Судзуки К., Фудзимори Х., Хасимото К. Аморфные металлы // Под ред. Ц. Масумото. [Пер. с японского Е.И. Поляка // Под ред. И.Б. Кекало]. М.: Metallurgy, 1987 г. 328 с.
7. Zvyagintseva A.V. Interaction peculiarities of hydrogen and Ni–B galvanic alloys / A.V. Zvyagintseva // Carbon Nanomaterials in Clean Energy Hydrogen Systems. Springer, 2008. – P. 437–442.
8. Звягинцева А.В., Фаличева А.И. Электролит для электрохимического осаждения функциональных

- покрытий Ni–В. Пат. № 2124072 Россия. Заявка №93036355/02. Опубл. 27.12.98. Бюл. № 36.
9. Бекман И.Н. Феноменологическое описание диффузии в дефектных средах // Под ред. А.П. Захарова. М.: Наука, 1987. 296 с.
10. Власов Н.М. / Н.М. Власов, А.В. Звягинцева. // Математическое моделирование водородной проницаемости металлов. Воронеж: ВГТУ, 2012. 247 с.

Звягинцева А.В. Залежність процесів взаємодії металів з воднем від структури електрохімічних систем / А.В. Звягинцева // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 259-269.

У роботі показано взаємодію водню з металами з різним ступенем впорядкованості структури. Проілюстрована можливість використання металів і сплавів для безпечного зберігання водню в гідридній формі. Представлені експериментальні результати поведінки водню в сплавах на основі нікелю при його легуванні атомами бору. Електронномікроскопічне дослідження структури показало, що при легуванні нікелевих покриттів бором до 1% призводить до збільшення дисперсності одержуваних структур і формуванню дрібнокристалічної структури. Представлен взаємозв'язок структури, наводнювання і кінетичних даних, що характеризують швидкість електрокрісталізації, в залежності від вмісту бору в Ni-ВН системах.

Ключові слова: система Ni-ВН, водень, гістограма, мікроструктура, дефекти структури, парціальна щільність струму, розмір зерна, вміст бору.

THE DEPENDENCE OF THE PROCESSES OF INTERACTION OF METALS WITH HYDROGEN FROM THE STRUCTURE OF ELECTROCHEMICAL SYSTEMS

Zvyagintseva A.V.

*Voronezh state technical University, Voronezh, Russia
E-mail: zvygincevaav@mail.ru*

The work shows the interaction of hydrogen with metals with varying degrees of regularity of the structure. Illustrated possibility of the use of metals and alloys for the safe storage of hydrogen in hydride form. Structure satisfying the conditions of storage of hydrogen in hydride form must meet the following basic requirements:

- 1) have a high degree of surface development, to ensure the necessary amount of hydrogen extracted from volume of the metal;
- 2) have a fairly high density of defects per unit volume of the material;
- 3) have a minimum number of closed channels that don't have contact with the atmosphere.

Besides the used materials must interact easily with hydrogen in the conditions of electrochemical reaction.

According phenomenological theory of hydrogen diffusion in metals in the presence of hydrogen «traps» in the structure of metal hampering the full extraction of hydrogen from the drive. Therefore, to effectively use the battery hydrogen is necessary to have in the structure of metal transport channels of molecular hydrogen. Generated channels on its geometry to provide optimal reduction of the produced gas.

Form electrochemical system of homogeneous metal for use as a drive is not possible, therefore, were conducted experimental research on the formation of structures of various

materials. According to the Auger spectral analysis of the investigated electrochemical system is a consisting of three components, such as Ni-B-H with different degree of filling of intermediate layers of boron atoms. We have studied the distribution of boron in layers alloy Ni-B and content of boron and hydrogen in the coverage volume of the layer thickness at constant other parameters electrolysis (i_c , pH, $t_{el-lyte}$, C_{boron} containing additives). The most enriched boron layers close to the base cover.

The study was performed in soleplate nickel ling electrolytes using boron containing class higher polyhedral borates $Na_2B_{10}H_{10}$. Hydrogen content was determined by the vacuum extraction method.

Experimental results are presented on the behavior of hydrogen in nickel-based alloys in his alloying atoms of boron. Electron microscope study of patterns when alloying with nickel coating boron up to 1% (weight) increases the dispersion of the obtained structures and the formation of fine-crystalline structure. The interrelation of structure and hydrogen pickup and kinetic data, characterizing the rate of electrocrystallisation, depending on the content of boron in Ni-B-H systems. The degree of hydrogen systems Ni-B-H with increasing content of boron from 0.35 to 0.97% increase from 68 to 113 $cm^3/100 g$ ($i_c = 2 A/dm^2$; pH = 4,0; $t_{el-lyte} = 40$ °C).

The share of current attributable to education Ni-B⁰, decreases from the $i_{Ni-B}^0 = 1,961$ to $i_{Ni-B}^0 = 1,857 A/dm^2$, and the allocation of H₂ increases from $i_{H_2} = 0,039$ to $i_{H_2} = 0,143 A/dm^2$ (in the same modes of electrolysis) with increasing concentration of anions boron additives $B_{10}H_{10}^{2-}$ in the electrolyte. This indicates a reduction in the speed of electroreduction of ions Ni²⁺ and increase the dispersion of the system being formed. Studies have shown that, by varying the content of impurities nonmetal boron in the electrochemical system, you can build structures which have the greatest number of defects per unit volume of the metal, and can be the places of the fastening of hydrogen atoms that determine their further applications for hydrogen storage.

Justified by the claim that structural defects in electrochemical systems are useful when creating structures with a high degree of hydrogen accumulation. Conducted a study of interrelation of changes of the structure of the material with its ability to absorb hydrogen. It is established that introduction of boron in the structure of electrochemical nickel contributes to the formation of an implicit crystal structure with the transition to an amorphous structure. Theoretical and practical aspects of the possibility of application of amorphous structures Ni-B-H storage of hydrogen for hydrogen storage in metal hydride form.

Mathematical modeling of the interaction of atoms of hydrogen with the structural traps. Structural traps understand lattice defects electrochemical nickel, doped with boron. The main structural traps are edge dislocations, the tops of micro cracks and wedge declination. Defined kinetics capture hydrogen atoms structural traps.

Keywords: system Ni-B-H, hydrogen, histogram, microstructure, structural defects, and partial current density, grain size, boron content

References

1. McKay K., Hydrogen compounds of metals, 244 p. («Mir», Moscow, 1968).
2. Galaktionova N.A., Hydrogen in metals, 303 p.(«metallurgy», Moscow, 1967).

3. Held P.V., Ryabov R.A., Mohracheva L.P., Hydrogen and physical properties of metals and alloys, 232 p. ("Nauka", Moscow, 1985).
4. Oudriss A., Creus J., Bouhattate J., Conforto E., Berziou C., Savall C., Feaugas X., Grain size and grain-boundary effects on diffusion and trapping of hydrogen in pure nickel, Acta Materialia, **60**, 6814 (2012).
5. Povetkin V.V., Kovenskiy I.M., Structure of the electrolytic coatings, 136 p. ("Metallurgiya", Moscow, 1989).
6. Suzuki K., Fudzimory H., Hashimoto K., Amorphous metals, 328 p. ("Metallurgiya", Moscow, 1987).
7. Zvyagintseva A.V., Interaction peculiarities of hydrogen and Ni–B galvanic alloys in: Carbon Nanomaterials in Clean Energy Hydrogen Systems, 437–442, (Springer, 2008).
8. Zvyagintseva A.V., Falicheva A.I., Electrolyte for electrochemical deposition of functional coatings Ni–B., Pat. № 2124072 Russia. Application № 93036355/02. Publ. 27.12.98. Bul. № 36.
9. Beckman I.N., Phenomenological description of diffusion in defective media, 296 p. ("Nauka", Moscow, 1987).
10. Vlasov N.M., Zvyagintseva A.V., Mathematical modeling of hydrogen permeability of metals, 247 p. (VSTU, Voronezh, 2012).

Поступила в редакцию 21.11.2013 г.

УДК 547.833.93

ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ С ФРАГМЕНТОМ ЭКРАНИРОВАННОГО ФЕНОЛА

Зинченко С.Ю.¹, Богза С.Л.², Суйков С.Ю.¹, Пендюх В.В.²

¹ *Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко, Донецк, Украина*

² *Донецкий национальный университет, Донецк, Украина*

E-mail: softya-Z2012@yandex.ru

Взаимодействием 1- R_2 -3- R_1 -4-(3,4-диметоксифенил)-5-аминопиразолов и 2-метоксикарбонил-3-амино-4-(3,4-диметоксифенил)-5-метилтиофена с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом в условиях кислотного катализа получены ряд 1- R^1 -3- R^2 -5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов и 1-метил-3-метоксикарбонил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметокситиено[3,4-*c*]изохинолин.

Ключевые слова: пиразоло[3,4-*c*]изохинолины, тиено[3,4-*c*]изохинолины, 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегид, реакция Пикте-Шпенглера.

ВВЕДЕНИЕ

Открытие у производных пиразоло[3,4-*c*]изохинолина свойств эффективных и нетоксичных ингибиторов киназы анапластической лимфомы [1] стимулировало поиск более активных противораковых соединений в этом классе. Авторами патента установлено, что пиразолоизохинолины с 4-гидроксифенильным заместителем показали наивысшую активность. Поэтому логичным, с нашей точки зрения, направлением модификации структуры базового гетероцикла может стать введение в молекулу такого биологически активного заместителя как фрагмент экранированного фенола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спектры ЯМР записаны на спектрометре BRUKER AVANCE-II-400 (400 МГц на ядрах ^1H) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены в аппарате Voetius и не исправлены. Аминопипразолы 1 а – в, аминотиофен 3 получены по описанным ранее методикам [2; 5; 6].

*Общая методика получения 1- R_1 -3- R_2 -5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметоксипиразоло[5,4-*c*]изохинолинов (2 а – в) и 1-метил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметокситиено[3,4-*c*]изохинолин-3-карбоксилата (4). 5 Ммоль 5-аминопиразола (1 а – в) или 3-аминотиофена (3) растворяют в 50 мл трифторуксусной кислоты, прибавляют при охлаждении эквимолярное количество альдегида и нагревают 2 – 5 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток*

растирают с 5 %-ным водным раствором аммиака. Продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из этанола или ацетонитрила.

Таблица 1
Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	Выход, %	Т пл., °С	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
			С	Н	N	S		С	Н	N	S
2а	64	177 – 178	75,5	6,8	8,3	-	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₃	75,42	6,92	8,24	-
2б	78	247 – 248	75,55	7,2	8,1	-	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₃	75,69	7,12	8,02	-
2в	78	232 – 234	75,55	7,2	8,1	-	C ₃₂ H ₂₆ N ₄ O ₃	75,69	7,12	8,02	-
4	65	245 – 246	69,1	6,7	2,3	6,0	C ₃₁ H ₂₄ N ₄ O ₃	69,07	6,76	2,68	6,15

3-Фенил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметоксипиразоло [3,4-с]изохинолин (2 а). Спектр ¹Н ЯМР (dmsо-d₆, δ, м. д.): 1,50 с (18Н, t-Bu), 3,95 с (3Н, CH₃O), 4,05 с (3Н, CH₃O), 7,35 т (1Н, CH_{аром}), 7,55 т (2Н, CH_{аром}), 7,7 с (1Н, CH_{аром}), 7,9 с (1Н, CH_{аром}), 8,3 д (2Н, CH_{аром}), 8,83 с (1Н, CH_{аром}), 9,1 (1Н, CH_{аром}).
Найдено, %: С 75,5; Н 6,8; N 8,3.

1-Метил-3-фенил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметокси-пиразоло[3,4-с]изохинолин (2 б). Спектр ¹Н ЯМР (dmsо-d₆, δ, м. д.): 1,50 с (18Н, t-Bu), 2,60 с (3Н, CH₃), 3,95 с (3Н, CH₃O), 4,05 с (3Н, CH₃O), 7,35 т (1Н, CH_{аром}), 7,55 т (2Н, CH_{аром}), 7,7 с (1Н, CH_{аром}), 7,9 с (1Н, CH_{аром}), 8,3 д (2Н, CH_{аром}), 8,83 с (1Н, CH_{аром}), 9,1 (1Н, CH_{аром}).

1,3-Диметил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметоксипиразоло [3,4-с]изохинолин (2 в). Спектр ¹Н ЯМР (dmsо-d₆, δ, м. д.): 1,45 с (18Н, t-Bu), 2,65 с (3Н, CH₃), 3,70 с (3Н, CH₃), 4,0 с (3Н, CH₃O), 4,05 с (3Н, CH₃O), 7,3 с (1Н, CH_{аром}), 7,5 с (1Н, CH_{аром}), 7,60 с (1Н, CH_{аром}), 7,70 с (1Н, CH_{аром}).

Метил 1-метил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметокситиено [3,4-с]изохинолин-3-карбоксилат (4). Спектр ¹Н ЯМР (dmsо-d₆, δ, м. д.): 1,50 с (18Н, t-Bu), 3,2 с (3Н, CH₃), 3,8 с (3Н, CH₃O), 3,85 с (3Н, CH₃O), 4,05 с (3Н, CH₃O), 7,35 с (1Н, CH_{аром}), 7,55 с (1Н, CH_{аром}), 7,67 с (1Н, CH_{аром}), 7,9 с (1Н, CH_{аром}).

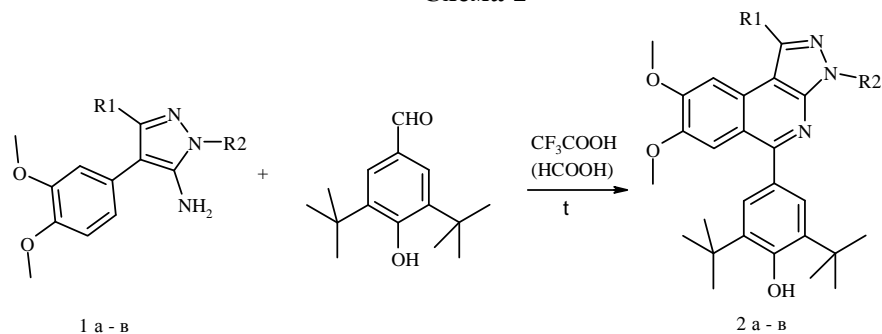
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объектами изучения стали производные 5-аминопиразола, 3-аминотиофена и 2-аминомалеимида, которые в настоящее время используются в качестве субстратов Пикте-Шпенглера нового поколения для синтеза ароматических производных изохинолина и β-карболина [2–6].

С возможной целью создания новых производных с более высокой эффективностью введением антиоксидантного фрагмента нами был получен ряд 1-R¹-3-R²-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-пиразоло[3,4-с] изохинолинов 2 в реакции 5-аминопиразолов (1) с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом в условиях кислотного катализа.

Взаимодействие 5-аминопиразолов (1 а – в) с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом в трифторуксусной или муравьиной кислоте приводит к циклизации промежуточно образующегося азометина с одновременной ароматизацией пиридинового цикла (Схема 1). Искомые пиразоло[3,4-с]изохинолины (2 а – в) с 5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил)фенильным заместителем были получены с выходами 64 – 78 %, их физико-химические характеристики не противоречат предполагаемым структурам.

Схема 1

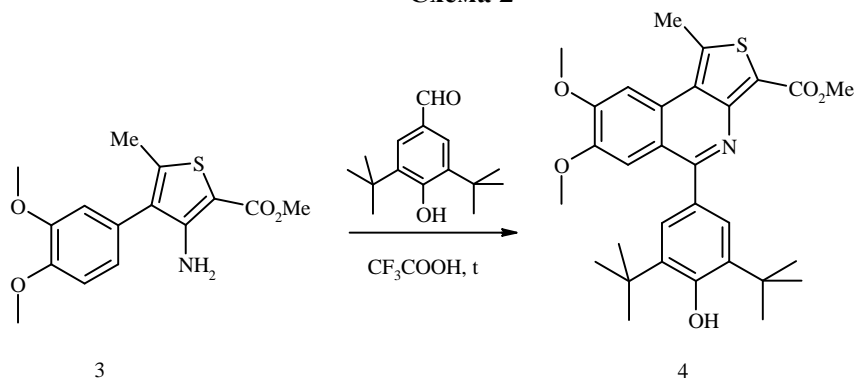


а: R₁ = H, R₂ = Ph; б: R₁ = Me, R₂ = Ph; в: R₁ = R₂ = Me

Реакция циклизации протекает при участии кислорода и имеет автокаталитический характер [7].

Аналогично из 3-амино-4-арилтиофена (3) получен 5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-тиено[3,4-с]изохинолин 4 (схема 2).

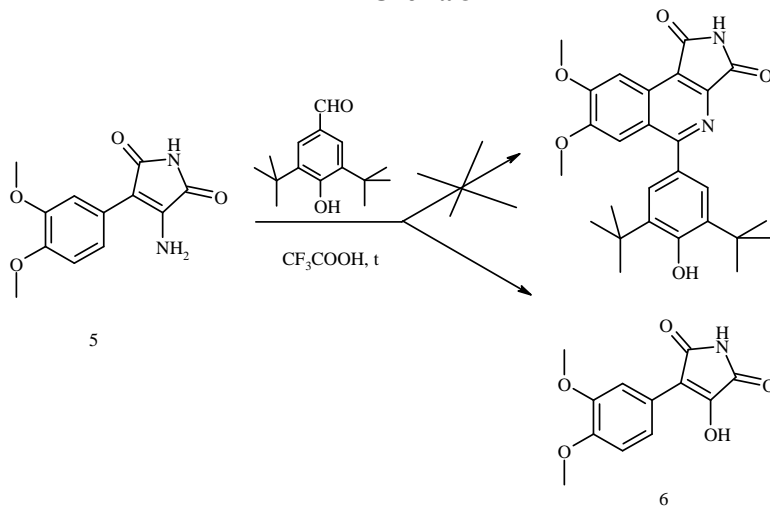
Схема 2



В отличие от реакции аминималеида (5) с бензальдегидами, содержащими алкильные, алкоксильные группы или атомы галогенов, в которой были получены 5-арил-7,8-диметокси-1,3(2H)-диоксопирроло[3,4-с]изохинолины [8], реакция с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом не приводит к продуктам циклизации, а только к гидроксималеимиду (6) (схема 3), что может быть вызвано как

конкурентной реакцией гидролиза аминогруппы малеимида, так и снижением реакционной способности альдегида за счет образования хиноидной структуры, подобно случаю восстановления азометинов.

Схема 3



Спектрально-аналитические характеристики полученных соединений 2 а – в, 4 согласуются с предложенной для них структурой. Неожиданным стало отсутствие в протонных спектрах продуктов циклизации сигналов экранированных фенольных гидроксиллов, хотя все остальные группы сигналов протонов свидетельствуют о протекании реакции по ожидаемому направлению. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа индивидуально выделенных соединений приведены в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В реакции 1- R_2 -3- R_1 -4-(3,4-диметоксифенил)-5-аминопиразолов с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом в условиях кислотного катализа получены ряд 1- R^1 -3- R^2 -5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов, содержащие в структуре антиоксидантный фрагмент экранированного фенола.
2. В реакции 2-метоксикарбонил-3-амино-4-(3,4-диметоксифенил)-5-метилтиофена с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом в условиях кислотного катализа получен метил 1-метил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметокситиено[3,4-*c*]изохинолин-3-карбоксилат.
3. Аналогичная реакция с 4-(3,4-диметоксифенил)аминомалеимидом к продукту циклизации не приводит.

Список литературы

1. Пат. US7872014 (B2). – Заявл.: 23.07.2003; опубл.: 18.01.2011. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20110118&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP&CC=US&NR=7872014B2&KC=B2&ND=4

2. Bogza S.L. Convenient One Pot Synthesis of 5-Unsubstituted Pyrazolo[3,4 - c]isoquinolines / S.L. Bogza, K.I. Kobrakov, A.A. Malienko et al // J. Heterocyclic Chem. – 2001. - Vol. 38, № 3. – P. 523 – 525.
3. Богза С.Л. Взаимодействие орто-арилзамещенных аминозолов с бензальдегидами / С.Л. Богза // Структура органических соединений и механизмы реакций. – 1999. – Т. 2. – С. 25 – 30.
4. Богза С.Л. Сучасні альтернативи реакції Пікте-Шпенглера / С.Л. Богза, С.Ю. Зинченко // Вісник Львів. ун-ту. Серія хім. – 2008. – Вип. 49, Ч. 2. – С. 3 – 17.
5. Bogza S. L. A versatile synthesis of pyrazolo[3,4-c]isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-amino-pyrazoles with aryl / heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways / S. L. Bogza, K.I. Kobrakov, A.A. Malienko et al // Journal of Organic and Biomolecular Chemistry. – 2005. – Vol. 3, № 5. – P. 932 – 940.
6. Богза С.Л. Кислотні циклізації аміноазолів. Синтез поліядерних гетероциклів з фрагментами ізохіноліну та цинноліну / С.Л. Богза, С.Ю. Зинченко, С.Ю. Суйков // Вісник наукового товариства ім. Шевченка, Донецьке відділення, Хімія. - 2006. – Т. 10. - С.94 – 100.
7. Богза С.Л. Об участии молекулярного кислорода при циклизации 5-арилметиленамино-4-(3,4-диметоксифенил)-пиразолов / С.Л. Богза, И.А. Опейда, М.Г. Касянчук и др. // Журн. орган. химии. – 2002. – Т. 38, вып. 4. – С. 637 – 638.
8. Зинченко С.Ю. Кислотные циклизации аминзамещенных гетероциклов. Синтез 1,3-диоксопирроло [3,4-с]- и тieno[3,4-с]изохинолинов и циннолинов / С.Ю. Зинченко, С.Л. Богза, Р. А. Ефименко и др. // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 4. – С. 449 — 454.

Зинченко С.Ю. Конденсовані ізохіноліни з фрагментом екранованого фенолу / Зинченко С.Ю., Богза С.Л., Суйков С.Ю., Пендюх В.В. // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 270-275.
Взаємодію 1-R₂-3-R₁-4-(3,4-диметоксифеніл)-5-амінопіразолів та 2-метоксікарбоніл-3-аміно-4-(3,4-диметоксифеніл)-5-метилтіофену с 4-гідроксі-3,5-ди-трет-бутилбензальдегідом в умовах кислотного каталізу отримані ряд 1-R¹-3-R²-5-(4-гідроксі-3,5-ди-трет-бутилфеніл)-піразоло[3,4-с]ізохінолінів та 1-метил-3-метоксікарбоніл-5-(4-гідроксі-3,5-ди-трет-бутилфеніл)-7,8-диметоксітіено[3,4-с]ізохінолін.
Ключові слова: піразоло[3,4-с]ізохіноліни, тіено[3,4-с]ізохіноліни, 4-гідроксі-3,5-ди-трет-бутилбензальдегід, реакція Пікте-Шпенглера.

HETEROANNELATED ISOQUINOLINES WITH STERICALLY HINDERED PHENOL CORE

Zinchenko S. Yu.¹, Bogza S. L.², Sujkov S. Y.¹, Pendyukh V. V.²

¹*L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, Donetsk, Ukraine*

²*Donetsk National University, Donetsk, Ukraine*

E-mail:sofiya-Z2012@yandex.ru

The search for more active anticancer compounds in class of pyrazolo[3,4-c]isoquinoline was stimulated by opening an effective and non-toxic properties of anaplastic lymphoma kinase inhibitors [1]. Patent authors was found that pyrazoloisoquinoline with 4-hydroxyphenyl substituent showed the highest activity. Therefore, the direction of modifying the structure of the base heterocycle may be realized by introduction of a biologically active molecule, such as a fragment of the shielded phenol and the additional heterocycle in positions 3 and 5.

Objects of the study are derivatives of 5- aminopyrazole, 3 -aminothiophene and 2-aminomaleimide, are currently used as substrates Pictet -Spengler new generation synthesis of aromatic isoquinoline derivatives and β - carboline [2–6].

We obtained 1-R1-3-R2-5-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphenyl)-pyrazolo [3,4-c] isoquinolines by reaction of 5-aminopyrazoles (1) with 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzaldehyde under acid catalysis to create new derivatives with a high efficiency by introducing an antioxidant moiety. Reaction of 5-aminopyrazole (1 a – c) with 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzaldehyde in trifluoroacetic or formic acid leads to the cyclization of the intermediate azomethine simultaneous pyridine ring aromatization (Scheme 1). Desired pyrazolo[3,4-c]isoquinolines (2a – c) with 5-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl)phenyl substituent were obtained in yields 64 – 78 %. Their physico-chemical characteristics are contrary to the proposed structures .

The cyclization reaction takes place with the participation of oxygen and is auto-catalytic [7]. Similarly from 3-amino-4-aryltiophen (3) was obtained 5-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphenyl)-thieno[3,4-c]isoquinoline 4 (Scheme 2). A similar reaction with 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-aminomaleimide was failed, unlike the reaction of aminomaleimide (5) with benzaldehydes, containing alkyl, alkoxy groups or halogen atoms, leading to 5-aryl-7,8-dimethoxy-1,3(2H)-dioxopyrrolo[3,4-c] isoquinolines. The reaction with 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzaldehyde not leads to cyclization products but to hydroxymaleimide (6) (Scheme 3). This may be caused by the competitive reaction of hydrolysis of maleimide amine [8].

Key words: pyrazolo[3,4-c]isoquinoline, thieno[3,4-c]isoquinoline, 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzaldehyde , the Pictet-Spengler reaction.

References

1. Pat. US7872014 (B2) . – . Filed: 23.07.2003; Issued: 18.01.2011. http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20110118&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP&CC=US&NR=7872014B2&KC=B2&ND=4
2. Bogza S.L., Kobrakov K.I., Malienko A.A., Sujkov S.Yu., Perepichka I.F., Bryce M.R., Bogdan N.M., Dulenko V.I., Convenient One Pot Synthesis of 5 - Unsubstituted Pyrazolo [3,4 -c]isoquinolines, *J. Heterocyclic Chem.*, **38**, 523 (2001).
3. Bogza S.L., The interaction of ortho-aryl-substituted benzaldehydes with aminoazoles, *The structure of organic compounds and the reaction mechanisms*, **2**, 25 (1999).
4. Bogza S.L., Zinchenko S.Yu., Modern alternatives of the pictet–spengler reaction, *Visnyk lviv univ. Ser. Khim.*, **49**, 3 (2008).
5. Bogza S. L., Kobrakov K.I., Malienko A.A., Perepichka I.F., Sujkov S.Yu., Bryce M.R., Lyubchik S.B., Batsanov A.S., Bogdan N.M., A versatile synthesis of pyrasolo[3,4-c]isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-amino-pyrazoles with aryl / heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways, *Journal of Organic and Biomolecular Chemistry*, **3**, 932 (2005).
6. Bogza S.L., Zinchenko S.Yu., Sujkov S.Yu., The acid cyclization aminoazoles. The synthesis of polycyclic heterocycles with fragments of isoquinoline and cinnoline, *Journal of Shevchenko Scientific Society , Donetsk branch, Chemistry*, **10**, 94 (2006).
7. Bogza S.L., Opeyda I.A., Kasyanchuk M.G., Sujkov S.Yu., Dulenko V.I., The participation of molecular oxygen in the cyclization of 5-arylmetylenamino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-pyrazolos, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **38**, 637 (2002).
8. Zinchenko S.Yu., Efimenko R.A., Suikov S. Yu., Kobrakov K.I., Bogza S.L., Acid cyclization of amino-substituted heterocycles. Synthesis of 1,3-dioxo- pyrrolo[3,4-c]- and thieno[3,4-c]isoquino- lines and cinnolines, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **45**, 365 (2009).

Поступила в редакцию 25.11.2013 г.

УДК 544.654.076.324.4:546.11

ПОШУК АЛЬТЕРНАТИВНИХ ПРИРОДНИХ ДЖЕРЕЛ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Кривавич А.С., Конечна Р.Т., Павлюк І.В., Стадницька Н.Є., Новіков В.П.

*Національний університет „Львівська політехніка”, Львів, Україна
E-mail: anna_tararaka@ukr.net*

У роботі представлені дані щодо перспективи використання лікарських рослин родини *Asteraceae* флори Карпатського регіону, як природних джерел біологічно активних речовин з прогнозованими протисверб'язною, ранозагоюючою, протизапальною, в'язучою та бактерицидною діями.

Ключевые слова: природні біологічно активні речовини, лікарські рослини родини *Asteraceae*, флора Карпатського регіону, біологічна активність.

В останні роки великою популярністю та розповсюдженістю користуються лікарські засоби природного походження, а саме виготовлені з рослинної сировини. Це обумовлено тим, що фітозасоби сприяють збагаченню резервів організму, підвищують його резистентність та використовуються у комплексній терапії при різних захворюваннях. Все це має велике значення, оскільки екологічна агресія порушує звичайне протікання фізіологічних процесів організму та сприяє зниженню адаптаційних можливостей людини, що зумовлює патологічні зміни в організмі людини, які мають тенденцію ускладнюватися при використанні синтетичних лікарських засобів [1]. Тому розробка фітозасобів, які комплексно впливають на організм хворої людини, є перспективним та важливим науково-практичним завданням.

Пошук, дослідження та впровадження в практику нових видів лікарських рослин для виробництва фітокомпозицій та фітозасобів на їх основі, є однією з актуальних проблем сьогодення. Значний практичний інтерес має родина Айстрових (складноцвітих) *Asteraceae*, що нараховує близько 25 тис. видів, до 1000 родів. У Європейській флорі Айстрові посідають перше місце за кількістю представників: понад 3 500 видів (близько 255 родів) [1, 2]. Територія України має сприятливі кліматичні умови як для дикорослих рослин цієї великої родини, так і для їх культивування. Особливу увагу заслуговує флора Карпатського регіону, яка представлена як офіційними, так і неофіційними представниками родини *Asteraceae*.

Нами були узагальнені дані щодо лікарських рослин родини *Asteraceae* флори Західного регіону України, які володіють протисверб'язною, ранозагоюючою, протизапальною, бактерицидною, в'язучою діями.

Як об'єкти досліджень нами обрано рослини Карпатського регіону – арніку гірську (*Arnica montana*), відкасинок безстебловий (*Carlina acaulis* L.), оман високий (*Inula helenium* L.), скорзонеру пурпурову (*Scorzonera purpurea* L.), серпій (*Serratula* sp.). До природних біологічно активних речовин (БАР), що містяться цих рослинах належать рослинні антибіотики, фітонциди, ефірні олії, бальзами, смоли, дубильні речовини, органічні кислоти, алкалоїди, глікозиди. Всі вони утворюються в процесі життєдіяльності рослин з метою самозахисту живих тканин від різноманітних агресивних зовнішніх факторів. Разом з тим вони активізують життєві функції рослин, знищують комах, відлякують гризунів, стимулюють ріст одних рослин та пригнічують ріст інших. Потрапляючи в організм людини вони активно діють проти бактерій, небезпечних для здоров'я (стафілококів, стрептококів, мікобактерій туберкульозу). Їх застосовують у лікуванні та профілактиці багатьох недуг: грипу, гострих респіраторних вірусних інфекцій, ангіни, деяких гінекологічних захворювань, хвороб слизових оболонок рота, гнійних утворень, раневого процесу, при різних алергічно-дерматологічних проявах, а також захворювань травного каналу. Вважають, що деякі БАР стимулюють власні цілющі сили організму – фагоцитоз, запалення, антигенну реактивність, антибіотичні особливості тканин, регенеративні процеси, а це є найкращим способом боротьби з хворобою [2, 3].

Літературні дані стосовно біологічно активних сполук, що містяться в лікарських рослинах, та їх фармакологічної дії можна подати у вигляді таблиці 1.

Таблиця 1

Фармакологічна дія біологічно активних сполук лікарських рослин

Група біологічно активних сполук	Фармакологічна дія
Антибіотики	Активно діють проти бактерій, небезпечних для здоров'я людини (стафілококів, стрептококів, мікобактерій туберкульозу)
Фітонциди	Стимулюють фагоцитоз, запалення, антигенну реактивність, антибіотичні особливості тканин, регенеративні процеси
Ефірні олії	Виявляють бактериостатичну, антисептичну, дезінфікуючу та фунгістатичну дії
Бальзами і смоли	Мають <u>значні бактерицидні та бактериостатичні властивості</u> , запобігають розвитку мікробів (патогенний стафілокок, стрептокок, палички синьо-зеленого гною та ін.)
Дубильні речовини	Проявляють бактерицидну і бактериостатичну активність
Органічні кислоти і фенольні сполуки	Мають противірусні, антимікробні, антимікозні та протизапальні властивості
Білки	Токсичний для бактерій та пригнічує їх ріст
Алкалоїди і глікозиди	Виявляють найбільш виражену антимікробну дію

Сировину для досліджень ми заготовляли в екологічно чистих умовах українських Карпат, висушували при нормальних умовах (в темному місці, температурі 20–25°C, відносній волозі 30–60%) та використовували для одержання спиртово-водних витягів методом мацерації [4].

У водно-спиртових витягах виявлено велику кількість БАР, серед яких ідентифіковано методом ВЕРХ хлорогенову, кофеїнову, ферулову, розмаринову кислоти, лютеолін, кверцетин, апігенін, апігенін-7-глікозид, рутин.

Для встановлення повного спектру біологічної активності використано комп'ютерний скринінг біологічної активності виділених речовин за програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Дані прогнозу PASS свідчать про доцільність перевірки на практиці біологічної активності досліджуваних настоянок, може виявляти необхідні властивості для створення засобу догляду за ротовою порожниною, а саме: протизапальні, знеболювальні, протипухлинні (рак дрібних клітин язика), антисептичні, антибактеріальні, що доцільно перевірити експериментально [5, 6].

Для дослідження антимікробної активності настоянки використовували тест культури таких мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231. *Staphylococcus aureus* є збудником шкірних гнійничкових інфекцій, раневих інфекцій, очних інфекцій, бактеріємії, пневмонії, ендокардиту, інфекцій сечостатевої системи, слизових. *Bacillus subtilis* викликає очні інфекції, бактеріємії та септицимії, пневмонії, менінгіти, ендокардиту. *Pseudomonas aeruginosa*, що викликає 20% внутрішньолікарняних інфекцій, є одним з основних збудників нозокоміальних пневмоній, а також викликає третину всіх уражень сечостатевої системи. Основний збудник раневих інфекцій, отитів, синуситів, септицемії, носить виражений фатальний характер. *Candida albicans* входить в склад нормальній мікрофлори організму людини. В теперішній час кандіди – одні з найпоширеніших збудників опортуністичних мікозів. Дослідження проводили методом дифузії в агар відповідно до вимог ДФУ 1.4 пункт 2.7. В лунку вносили 0,09 мл зразка, інкубували протягом 24 годин при 35°C для бактерій та протягом 48 годин при 25°C. Найбільш чутливими стосовно досліджуваних настоянок виявилися штами *S. aureus*, та *B. Subtilis*, а також порівняно чутливою була культура *P. aeruginosa*. Для штаму *C. Albicans* зона затримки росту була незначною.

ВИСНОВКИ

Логіко-структурний аналіз дозволив визначити характерні біологічно активні речовини, які входять до складу визначених лікарських рослин та мають широкий спектр біологічної активності.

Одержані дані свідчать про перспективність фітохімічних, фармакогностичних та фармакологічних досліджень лікарських рослин з метою їх подальшого використання у створенні фітозасобів, що застосовуються для профілактики та лікування алерго-дерматологічних та раневих процесів.

Список літератури

1. Беленічев І.Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І.Ф. Беленічев, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1–2. – С. 43–47.
2. Гродзінський А.М. Енциклопедичний довідник / Гродзінський А.М.—К.: голов.ред. УРЕ, 1990.— 544 с.
3. Brown J.E., Khodr H.S., Hider R.C., Rice-Evans C.A. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu²⁺ ions: implications for their antioxidant properties // Biochem. J. – 1998. – Vol. 330. – P. 1173–1178.
4. Грицик А. Р. Одержання і дослідження сухих екстрактів трави тирличу ваточниковидного / А. Р. Грицик, Н. П. Цвеюк // Ліки України. — 2004. – № 9(86). – С. 152.
5. Георгиевский В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Я. Дмитрук.— Новосибирск : Наука, 1990. – 333 с.
6. Викторов А. П. Фитопрепараты: рациональный подход к медицинскому применению / А.П. Викторов // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – № 3. – С. 3–12.

Крвавич А.С. Поиск альтернативных природных источников биологически активных веществ / А.С. Крвавич, Р.Т. Конечная, І.В. Павлюк, Н.Е. Стадницькая, В.П. Новиков // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.276-280.

В работе представлены данные о перспективах использования лекарственных растений семейства Asteraceae флоры Карпатского региона, как природных источников биологически активных веществ с прогнозируемыми противозудное, ранозаживляющее, противовоспалительным, вяжущим и бактерицидным действиями.

Ключевые слова: природные биологически активные вещества, лекарственные растения семейства Asteraceae, флора Карпатского региона, биологическая активность.

RESEARCH PROSPECTS OF CREATION ANTIALLERGIC TRANSDERMAL PHARMACEUTICAL FORM FROM A MEDICAL PLANT MATERIAL

Krvavych A.S., Konechna R.T., Pavluk I.V., Stadnytska N.E., Novikov V.P.

*National University “Lviv Politechnic”, Lviv, Ukraine
E-mail: anna_tararaka@ukr.net*

A requirement in medicinal drugs from a plant material remains very high. It is connected with a number of their advantages, namely: possibility of the long-term use, soft therapeutic action, availability and non-toxicity. As a result of reduction of natural supplies of medical plants, perspective is an alternative biotechnological method of production of biologically active substances (BAS) from the in vitro culture.

The paper presents the results of research of medicinal plants of the family Asteraceae Carpathian flora as natural sources of biologically active compounds with predicted antipruritic, anti-inflammatory, astringent and bactericidal action.

To establish the full spectrum of biological activity used computer screening of biological activity of substances selected program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

For research antimicrobial activity of tincture used test cultures of microorganisms: Staphylococcus aureus ATCC 6538, Basillus subtilis ATCC 6633, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027, Candida albicans ATCC 10231.

Logical- structural analysis allowed to define a typical BAS of which are contained medical plants and have a wide range of pharmacological activity: antipruritic, antiinflammatory, bactericidal, astringent, restorative (tonic), sedative actions.

The data show perspective of phytochemicals, pharmacognostic and pharmacological researches of medicinal plants for their further use in creating phytodrugs used for the prevention and treatment of allergies, dermatology and wound healing process.

Keywords: natural bioactive substances, medicinal plant of the family Asteracea, Carpathian flora, biological activity.

References

1. Byelenichev I.F., Kovalenko S.I., Dunayev V.V. Antioxidants: current understanding and prospects create, Medications.,**1-2**, 43 (2002).
2. Grodzinsky A.M. Encyclopedic Reference, 544 p. (Kyiv, URE, 1990)
3. Brown J.E., Khodr H.S., Hider R.C., Rice-Evans C.A. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu²⁺ ions: implications for their antioxidant properties, Biochem. J., **330**, 1173 (1998).
4. Grytsyk A.R., Tsveyuk, N.P. Preparation and study of dry extracts of Gentian asclepiadea herbs, Medication of Ukraine., **9(86)**, 152 (2004).
5. Heorhyevskyy V.P., Komysarenko N.F., Dmitruk S.I. Biologically active substances medician plants, 333 p. (Novosibirsk : Nauka, 1990).
6. Viktorov A.P. Fytodrugs : rational approach to medical application, Phytotherapy J., **3**, 3 (2011).

Поступила в редакцію 27.11.2013 з.

УДК 547.655.6

СИНТЕЗ НОВИХ АМІНОФОСФОНОВИХ ПОХІДНИХ ХІНОНІВ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

*Курка М., Миколів О., Болібрux X., Журахівська Л., Ковальчук О., Губицька І.,
Болібрux Л., Марінцова Н., Новіков В.*

*Національний університет „Львівська політехніка”, Львів, Україна
E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua*

В роботі описано синтез нових фосфоровмісних похідних 1,4-нафтохінону, наведено результати віртуального комп'ютерного скринінгу за програмою PASS та молекулярного докінгу. За результатами віртуального скринінгу синтезованих сполук встановлено, що їм притаманні наступні види біологічної активності: антиоксидантна, антигіпоксична, протиішемічна, протитуберкульозна, бактерицидна, протипухлинна, цитотоксична, фунгіцидна, антисклерозна, антиангінальна та інші. Результати молекулярного докінгу базуються на співставленні афінностей стандартного ліганду та досліджуваних сполук, синтезованих у роботі, до різноманітних біомішеней.
Ключевые слова: амінофосфонові кислоти, 1,4-нафтохінон, скринінг, докінг.

ВСТУП

Амінофосфонати займають важливе місце у біологічних процесах живих організмів та конструюванні нових біорегуляторів. Протягом вже більше тридцяти років використовується вискоєфективний біодеградабельний гербіцид «Glyphosate» (N-фосфометилгліцин). Серед амінофосфонатів знайдені також лікарські препарати, які використовуються для лікування остеопорозу, хвороби Паджета, деяких видів пухлин. Вони виявляють виразну антипаразитарну активність і можуть бути імуномодуляторами [1, 2]. Добре відома їх комплексоутворювальна здатність, що також визначає особливості біологічної активності та використовується з технологічною метою, наприклад для екстракції металів і очистки водних стоків [3].

Перспективним для синтезу нових біологічно активних сполук є введення фосфонових фрагментів в молекули хінонів, які мають високу антиоксидантну, цитолітичну та цитостатичну активність. Препарати на основі похідних 1,4-нафтохінону ефективно застосовують при лікуванні розладів функцій головного мозку (церебрального інфаркту, крововиливу головного мозку, атеросклерозу) [4-8]. Метою даного дослідження було введення фосфонових фрагментів у молекули хінонів та вивчення біологічної активності нових синтезованих сполук, що має, безперечно, значний теоретичний і практичний інтерес.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

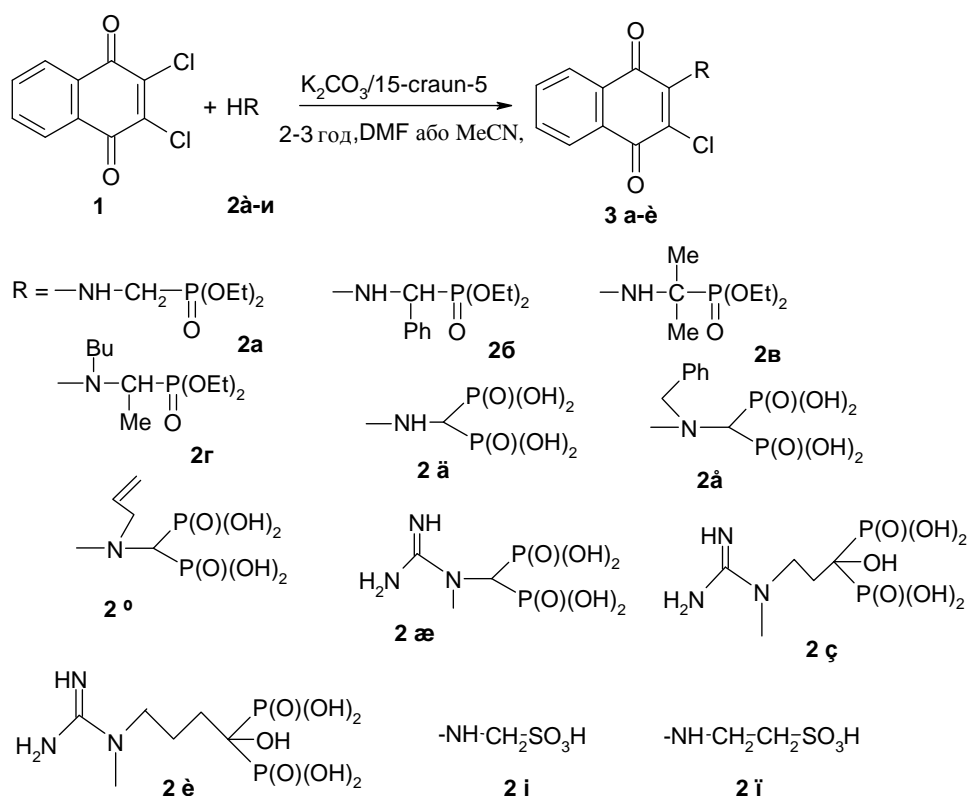
Для реалізації поставленого завдання ми взяли ряд амінобісфосфонових кислот (2 а-и) і провели їх взаємодію з 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном (схема 1).

Реакція проходить за звичною схемою нуклеофільного заміщення аміногрупою атома хлору в 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноні **1** у середовищі DMF або MeCN у присутності прокаленого K₂CO₃ і бензо-15-краун-5 протягом 2-3 годин при 80°C в еквімолярних кількостях реагуючих речовин.

У випадку вторинних амінобісфосфонових кислот **2 е, є** заміщення протікає в більш жорстких умовах (DMF, 100°C, 3 год., K₂CO₃, бензо-15-краун-5) і з меншими виходами кінцевих продуктів, 56 і 63%, відповідно.

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу та спектральними даними.

Схема 1



З метою визначення напрямків дослідження біологічної активності синтезованих сполук була застосована комп'ютерна програма PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), яка передбачає програмування біологічної дії на основі структурної будови речовин. Використання цієї програми дозволяє

передбачити та оцінити ймовірність сполуки проявляти певний вид біологічної активності [9].

Як показав результат віртуального скринінгу - синтезовані сполуки мають наступні види біологічної дії: антиоксидантну, антигіпоксичну, протишемичну, протитуберкульозну, бактерицидну, протипухлинну, цитотоксичну, фунгіцидну, антисклерозну, антиангінальну та інші.

Використання віртуального біологічного скринінгу активності одержаних сполук дозволило відібрати 5 нових синтезованих амінофосфонових похідних **3 в, г, д, ж, з** для яких визначили гостру токсичність. Гостру токсичність сполук досліджено на 165 білих нелінійних мишах масою 15–20 г з дотриманням методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру [10].

Характеризуючи результати гострої токсичності можна зазначити, що абсолютно всі похідні, згідно класифікації Сидорова [11], за величиною показника LD₅₀ належать, в основному, до низькотоксичних речовин, оскільки їх LD₅₀ знаходиться в межах 650–900 мг/кг.

Проведення докінгових досліджень та створення віртуальних бібліотек сполук, котрі, здебільшого, є структурними аналогами речовин з відомою активністю, є сучасним підходом до планування постановки синтезу. Результати молекулярного докінгу базуються на співставленні афінностей стандартного ліганду та досліджуваних синтезованих сполук до різноманітних біомішеней. Отримані дані дозволяють встановити структури-лідери та визначити «будівельні блоки» (скафолди) молекул для дизайну, як нових речовин, так і пошуку напрямків оптимізації хімічних структур з метою підвищення їх біологічної активності. Проаналізувавши ступінь спорідненості досліджуваної сполуки з біологічними мішенями, можна також зробити висновок про механізм реалізації фармакологічної дії [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів молекулярного докінгу наведеної вибірки речовин за скоринговою функцією Consensus для кристалографічних моделей 1YSI, 1SA1, 1FM6, EGFR (ErbB-1) та фрагменту ДНК d(CGTCACG) дозволив виділити з групи синтезованих похідних 1,4-нафтохінону сполуки **3 в, д** із високим рівнем афінитету до даних біомішеней.

Опираючись на отримані результати було встановлено, що сполука **3 в** показала найвищу спорідненість до біомішені рецептора епідермального фактору росту та було побудовано 3D-моделі зв'язування сполуки-лідера - окремо та у порівнянні із стандартним лігандом з активною зоною біомішені рецептора епідермального фактору росту (рис. 1).

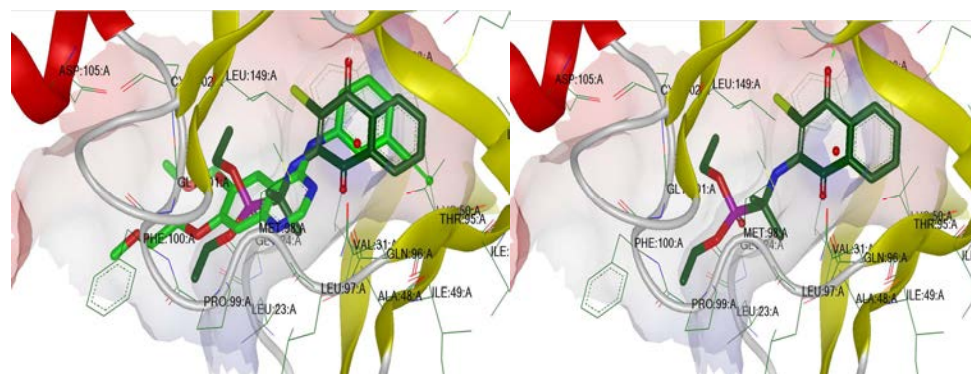


Рис. 1. 3D-моделі зв'язування сполуки-лідера **3 в** (зліва) та у порівнянні із стандартним лігандом (справа) з активною зоною біомішені (рецептор епідермального фактору росту EGFR (ErbB-1))

Дані дослідження афінності синтезованих сполук до біомішені BCL-X_L, PPAR γ , тубуліну та фрагменту ДНК d(CGACG) не показали значних результатів. Структури синтезованих у роботі сполук характеризувалися низькою спорідненістю до даних біомішені і можливість реалізації протиракової активності цим шляхом є малоімовірною.

У результаті докінгу одержано ряд значень скорингових функцій, які оцінюють якість та енергію зв'язування досліджуваних структур з молекулою біомішені. Слід відзначити, що найнижчі (найкращі) значення скорингових функцій одержані для фрагмента молекули рецептора епідермального фактору росту, який обрали ключовим об'єктом дослідження. Встановлено можливість імітування сполукою **3 в** взаємодію відомого типового ліганду Ерлотинібу до біомішені EGFR (ErbB-1). Необхідно відзначити, що саме поєднання в одній молекулі хіноїдної і ароматичної системи сполуки **3 в** відтворює гідрофобну взаємодію етиніланілідного фрагменту ліганду з гідрофобними амінокислотними залишками Phe:108:A, Lys:50:A, Val:31:A у ланцюзі рецептора епідермального фактору росту. Також імовірний гідрофобний тип взаємодії метокси-фрагментів досліджуваної структури **3 в** з гідрофобними залишками амінокислот Phe:100:A, Pro:99:A, Met:44:A, Leu:149:A, Gly:101:A, що відповідає зв'язуванню диметоксиметанових фрагментів молекули стандартного інгібітора Ерлотинібу. Крім того, прогнозується утворення водневого зв'язку між атомом оксигену хіноїдного циклу сполуки **3 в** з карбоксильним гідроксилом фрагменту амінокислоти Gly:101:A. На рис. 1 наведено найвигіднішу доковану позицію сполуки **3 в**, суміщену з молекулою ліганду для порівняння особливостей утворення зв'язків у активному центрі рецептора епідермального фактору росту EGFR (ErbB-1).

Спорідненість досліджуваних сполук з молекулою біомішені (рецептор епідермального фактору росту EGFR (ErbB-1)) свідчить на користь механізму реалізації протиракової активності шляхом інгібування тирозинкіназ для синтезованих похідних 1,4- нафтохінону.

ВИСНОВКИ

1. Синтезовано нові фосфоровмісні похідні 1,4-нафтохінону, серед яких знайдено речовини з високою біологічною активністю широкого спектру дії.
2. Експериментально встановлено, що досліджувані сполуки належать, в основному, до низькотоксичних речовин, оскільки їх LD₅₀ знаходиться в межах 650–900 мг/кг.
3. Завдяки віртуальному комп'ютерному скринінгу (програма PASS) і молекулярному докінгу спрогнозовано високу ймовірність синтезованих сполук виявляти антиоксидантну, бактерицидну, фунгіцидну, протипухлинну, цитотоксичну дії. Показано високу спорідненість хінонів до рецепторів епідермального фактору росту EGFR.

Список літератури

1. Palacios F. Synthesis of β -Aminophosphonates and -Phosphinates / F. Palacios, C. Alonso., J. M. de los Santos // Chem. Rev. – 2005. – Vol. 105, № 3, – P. 899–931.
2. Zhang S. Synthesis and Testing of Quinone-Based Bis (2,2-dimethyl-1-aziridinyl)-phosphinyl Carbamates as Rationation-Potentiating Antitumor Agents / S. Zhang, J. Earle, J. MacDiarmid, T. Bardos // J. Med. Chem.- 1988. – Vol. 31, № 6, – P. 1240–1244.
3. Кухар В. П. Хімія амінофосфонових кислот – нові напрямки. Пленарна доповідь на XXII Укр. конф. з орган хімії, Ужгород, 2010 р.
4. Картофлицкая А.П. Синтез некоторых аминокислотных производных 2-хлор-1,4-нафтохинона и их антигипоксическая и противоишемическая активности / А.П. Картофлицкая, Г.И. Степанюк, В.В. Юшкова, Н.Г. Маринцова, В.П. Новиков // Хим. фарм. журн. – 1997. – Т. 31, № 6. – С. 17–18.
5. А.с. 1774617 СССР, Производные 3-хлор-1,4-нафтохинона, обладающие бактерицидными и фунгицидными свойствами / А.П. Картофлицкая, В.Т. Колесников, В.Н. Солонин, Л.А. Кучеренко, А.А. Гузова, В.Т.Шелевий, М.К. Хмелюк, В.Л. Веляев (СССР). – 1983.
6. А.с. 1690339 СССР, N-(3-хлор-1,4-нафтохинонил-2)-2- D,L-аспарагиновая кислота, проявляющая кардиостимулирующие свойства / А.П. Картофлицкая, В.Т. Колесников, В.С. Зыбин, Н.М. Митрохин, Ю.В. Буров, Н.С. Диогенова, А.А. Гузова (СССР). – 1990.
7. Пат. 2032661 Российская Федерация, Дикалиева соль N-(3-хлор-1,4-нафтохинонил-глутаминовой кислоты, проявляющая антигипоксическую редуцтажную, антиангинальную и противоишемическую активность / Картофлицкая А.П., Гузова В.Т., Розанова Ю.В., Марковский Л.Н.; С 007 С 211/59, Ф 61 К31/135. – 1995.
8. Пат. СССР 1822555. Морфолиновая соль (3-хлор-1,4-нафтохинонил-2)-глицина, проявляющая кардиостимулирующие и антигипоксические свойства / Колесников В.Т. , Митрохин Н.М., Сернов Л.Н., Диогенова Н.С., Гузова А.А., Шелевий Д.А. – 1993.
9. PASS (Prediction of Activiti Spectra for Substances) [електронний ресурс] / режим доступу до ресурсу: <http://www.ibmh.msk.su/PASS>
10. Стефанова О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. - К.: 2001. – 527 с.
11. Сидоров К.К. О классификации ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных веществ. - М.: Медицина. – 1973. – № 13. – С. 47–51.
12. Tanja Schulz-Gasch and Martin Stahl. Binding site characteristics in structure-based virtual screening: evaluation of current docking tools // Journal of Molecular Modeling. – 2002. – Vol. 9, № 1. – P.47–57.

Курка М.С. Синтез новых аминофосфоновых производных хинонов и изучение их биологической активности / М. Курка, О. Мыколив, Х. Болібрух, Л. Журахівська, О. Ковальчук, И. Губицька, Л. Болібрух, Н. Маринцова, В. Новіков // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.281-287.

В работе описан синтез новых фосфорсодержащих производных 1,4 - нафтохинона, приведены результаты виртуального компьютерного скрининга по программе PASS и молекулярного докинга.

По результатам виртуального скрининга синтезированные соединения обладают следующими видами биологического действия: антиоксидантным, антигипоксическим, противоишемическим, противотуберкулезным, бактерицидным, противоопухолевым, цитотоксическим, фунгицидным, антисклерозным, антиангинальным и другими.

Результаты молекулярного докинга базируются на сопоставлении аффинности стандартного лиганда и исследуемых синтезированных в работе соединений к различным биомишеням.

Ключевые слова: аминофосфоновые кислоты, 1,4- нафтохинон, скрининг, докинг.

SYNTHESIS OF NEW AMINOPHOSPHONIC QUINONE DERIVATIVES AND STUDY OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

*Kurka M., Mykoliv O., Bolibrukh Kh., Zhurakhivska L., Kovalchuk O., Hubytska I.,
Bolibrukh L., Marintsova N., Novikov V.*

National University "Lviv Politechnic", Lviv, Ukraine

E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

In the recent work new phosphorus-containing 1,4-naphthoquinone derivatives were synthesized by the reaction, which passed through the usual scheme of nucleophilic substitution of the chlorine atom of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **1** by amino group in the medium of DMF or MeCN in the presence of K₂CO₃ and benzo-15-crown-5 for 2–3 hours at 80 °C in equimolar amounts of reactants.

Results of computer virtual screening (program PASS) showed that among synthesized compounds were detected substances with a broad-spectrum of biological activity, namely, antioxidant, anti-hypoxic, anti-ischemic, antituberculosis, antibacterial, antitumor, cytotoxic, fungicidal, antisclerotic, antianginal, etc.

For five new synthesized aminophosphonic derivatives determination of acute toxicity was conducted, which was examined on 165 white nonlinear mice weighing 15–20 g in compliance with guidelines of the State Pharmacological Center [10].

Describing the results of acute toxicity may be noted that absolutely all derivatives, according to the classification of Sidorov [11], due to the value of the index LD₅₀ belong mainly to low toxic substances, as their LD₅₀ is in the range of 650–900 mg/kg.

Analysis of molecular docking results of showed samples by scoring function Consensus for crystallographic models 1YSI, 1SA1, 1FM6, EGFR (ErbB-1) and the DNA fragment d(CGTAACG) allowed to select from a group of synthesized derivatives of 1,4-naphthoquinone compound **3 в,д** with a high level of affinity to these biotargets.

Based on the obtained results, it was found that the compound **3 в** showed the highest affinity to biotargets of the epidermal growth factor receptor and was built 3D-model

binding of compound-leader – separately and comparing with standard ligands with an biotarget active zone of epidermal growth factor receptor.

Keywords: aminophosphonic acids, 1,4-naphthoquinone, screening, docking.

References

1. Palacios F. Synthesis of β -Aminophosphonates and α -Phosphinates / F. Palacios, C. Alonso., J. M. de los Santos, Chem. Rev., **105**, **3**, 899 (2005).
2. Zhang S., Earle J., MacDiarmid J., Bardos T. Synthesis and Testing of Quinone-Based Bis (2,2-dimethyl-1-aziridinyl)-phosphinyl Carbamates as Radiation-Potentiating Antitumor Agents, J. Med. Chem., **31**, **6**, 1240 (1988).
3. Kukhar V.P. Chemistry of aminophosphonic acids - new directions. Plenary lecture at the XXII Ukr. conf. of organic chemistry, Uzhgorod, (2010).
4. Kartoflytskaya A.P., Stepanyuk G.I., Yushkova V.V., Marintsova N.G., Novikov V.P. Synthesis of some aminoacid derivatives of 2-chloro-1,4-naphthoquinone and its anti-hypoxic and antiischemic activities, Chem. Pharmaceutical Journal, **31**, **6**, 17 (1997).
5. A.s. 1774617 (USSR). The 3-chloro-1,4-naphthoquinone having the bactericidal and fungicidal activities, Kartoflitskaya A.P., Kolesnikov V.T., Solonin V.N., Kucherenko L.A., Guzova A.A., Shelevyi V.T., Khmelyuk M.K., Velyaev V.L. (1983).
6. A.s. 1690339 N-(3-chloro-1,4-naphthoquinone-2)-2-D,L-aspartic acid, showing cardiostimulating properties, Kartoflitskaya A.P., Kolesnikov V.T., Zybin V.S., Mitrokhin N.M., Burov Y.V., Diogenova N.S., Guzova A.A. (1990).
7. Pat. 2032661 Ros. Feder. Dipotassium salt of N-(3-chloro-1,4-naphthoquinonil)-glutamic acid, showing antihypoxic reductase, antianginal and antiischemic activities, Kartoflitskaya A.P., Guzova V.T., Rozanova Y.V., Markowski L.N. C 007 C 211/59, F 61 K31/135, (1995).
8. Pat. USSR 1,822,555. Morpholino salt (3-chloro-1,4-naphthoquinone-2)-glycine, manifesting N.S. cardiostimulating and antihypoxic properties, Kolesnikov V.T., Mitrokhin N.M., Sernov L.N., Diogenova, Guzova A.A., Shelevyi D.A., (1993).
9. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), electronic resource, mode of access to the resource: <http://www.ibmh.msk.su/PASS>.
10. Stefanov O.V. Preclinical studies of drugs. Guidelines, 527 (2001).
11. Sidorov K.K. Classification of poisons by parenteral ways of application, Toxicology of new industrial materials, **13**, 47 (1973).
12. Tanja Schulz-Gasch and Martin Stahl, Binding site characteristics in structure-based virtual screening: evaluation of current docking tools, Journal of Molecular Modeling, **9**, **1**, 47, (2002).

Поступила в редакцію 22.11.2013 з.

УДК 532.54.001

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ЖИДКОСТИ ВНУТРИ КАПЛИ, ДВИЖУЩЕЙСЯ В ГАЗОВОМ ПОТОКЕ

Лейбович Л.И., Пацурковский П.А.

*Национальный университет кораблестроения, Николаев, Украина
E-mail: recycle@mksat.net*

Выполнено математическое моделирование движения жидкости внутри капли, омываемой потоком газа. Установлено, что профиль скоростей жидкости внутри капли значительно отличается от симметричного профиля. Для капель с размерами 1мм и более при разности скоростей капли и потока газа менее 2 м/с обновления поверхности не наблюдается. Интенсивно обновление поверхности в капли наблюдается при ее размерах менее 0,1 мм и разности скоростей капли и потока газа более 10 м/с.

Ключевые слова: газожидкостный поток, капля, профиль скоростей.

ВВЕДЕНИЕ

Абсорбционные процессы очистки газов от вредных веществ относятся к процессам массопереноса с химическими реакциями (или без них) в подвижных газожидкостных гетерогенных системах, интенсивность процессов массопереноса в которых определяется гидродинамическими факторами. Поэтому основным показателем эффективности процесса очистки газов является количество массы, перенесенной через межфазную поверхность. В любой из известных моделей [1] переноса массы в газожидкостной системе вопрос определения эффективности процесса массообмена упирается в определение реальной поверхности раздела фаз, учитывающее характер ее обновления.

В практике абсорбционной очистки воздуха большое место занимают аппараты, в которых осуществляется распыл жидкой фазы в потоке газа. Это обуславливает достаточную изученность вопросов гидродинамики обтекания газом сферической жидкой капли [2-6]. В указанных работах приведены широко известные и ставшие уже классическими примеры обтекания сферы (твердой или жидкой) неограниченным потенциальным потоком газа, которое сопровождается образованием пограничного слоя. Однако, оценке характера движения жидкости внутри капли, омываемом потоком газа уделено не достаточно внимания. Достаточно отметить только один фактор, который требует внимательного отношения к предложенным аналитическим решениям [2-6]. А именно, в реальных газожидкостных системах капли жидкости и потоки газа движутся с различными скоростями. Это обуславливает сложность задачи конкретного закона

распределения скоростей в пограничном слое газа, который определяет или разгон или торможение капли.

Аналитические решения [5-6] по движению жидкости внутри капли, омываемой потоком газа при условии $Re < 1$, дают достаточно симметричное распределение полей скоростей жидкости в капле (рис.1.а). В тоже время в работе [7, 8] приведено Распределение сил действующих на поверхность цилиндра при его обтекании потоком газа. Данные для идеальной жидкости показаны на рис. 1.б. Как видно из рис. 1.б. только в лобовой части цилиндра давление потока газа в пограничном слое выше давления газа вдали от цилиндра. При этом зона повышенного давления внутри пограничного слоя воздействует на относительно небольшую поверхность и прижимает поток газа к поверхности раздела фаз. На большей части поверхности цилиндра направленность сил в пограничном слое меняется, что в конечном итоге обуславливает отрыв пограничного слоя от поверхности капли [2-3].

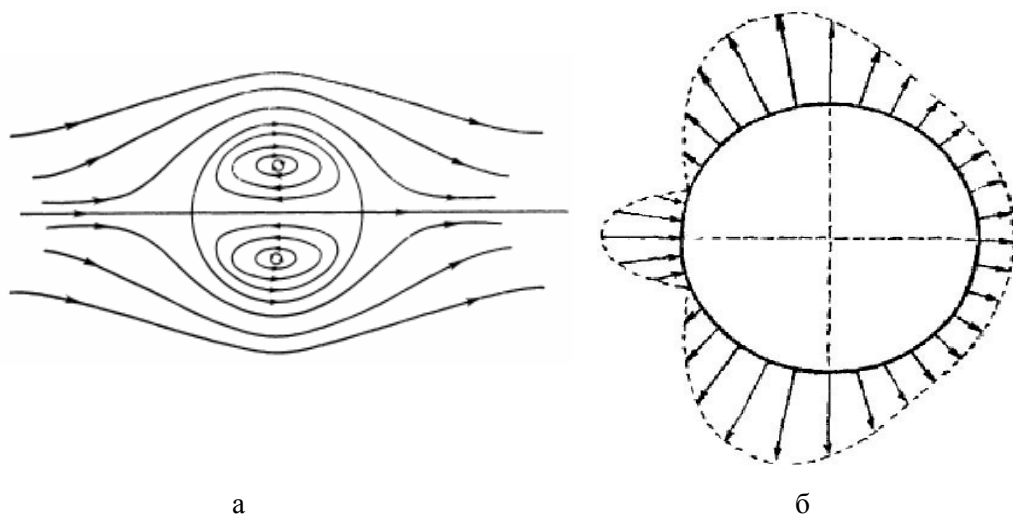


Рис. 1. Обтекание жидкой капли потоком газа. .

а - линии тока внутри капли при обтекании ее газом ($Re < 1$);

б - силы, действующие на поверхность цилиндра при его обтекании вязкой жидкостью.

Достаточно сложно предположить, что при изменении направления вектора действующих сил в пограничном слое газа, омывающем жидкую каплю, в ней сохраниться симметричный профиль линий тока циркулирующей жидкости.

В связи с этим возникает задача определения реальных линий тока жидкости, циркулирующей в капле. А также распределение скоростей жидкости на поверхности контакта фаз. Полученные данные позволят оценить реальную поверхность контакта фаз в процессах массообмена. А также обосновать правомерность использования той или иной модели массообмена при расчетах абсорбционного аппарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изначально рассмотрим уравнения, описывающие движение газа. Исходя из [1] уравнения, описывающие движение газа в упрощенном виде можно записать следующим образом:

- уравнение Навье-Стокса:

$$\frac{\partial \vec{V}}{\partial t} + \nabla(V \otimes V) = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \Delta \vec{V}; \quad (1)$$

- уравнение неразрывности:

$$\operatorname{div} \vec{V} = 0. \quad (2)$$

Согласно [2] уравнение движения капли может быть записано в виде:

$$m_p \frac{d\vec{W}_p}{dt} = -\zeta \frac{\rho_g}{2} \pi d_p^2 W_{rel}^2 \vec{e} + \vec{F}_l + m_p \vec{g}, \quad (3)$$

где m_p - масса капли, d_p - диаметр капли, \vec{W}_p - абсолютная скорость капли, \vec{W}_{rel} - модуль относительной скорости капли, ρ_g - плотность газа, ζ - коэффициент сопротивления, \vec{g} - ускорение свободного падения, \vec{e} - единичный вектор направления \vec{W}_{rel} , \vec{F}_l - подъемная сила.

Для определения граничных условий математической модели рассмотрим процесс движения капли в массообменном аппарате. Жидкий абсорбент подается либо в форсунку, либо на другое распыливающее устройство. При этом образуется газожидкостный поток, содержащий капли жидкости с некоторым распределением их по диаметру. В любом массообменном аппарате происходит контакт летящей капли с металлическими поверхностями конструкций аппарата. При этом образуется поток вторичных капель жидкости, также имеющий свое распределение капель по диаметру. Следует отметить, что количество вторичных капель в массообменном аппарате достаточно высоко и поверхность вторичные капли имеет существенное значение в расчетах процессах массообмена.

Среднее значение радиуса первичных капель, образующихся при распыле в форсунках, можно рассчитать по совокупности зависимостей, приведенных в работе [9]. Радиус первичных капель в ротационном устройстве может быть определен по уравнению [10]:

$$R_0 = 1,4 \left(\frac{\sigma}{\omega^2 \cdot R_{cm} \cdot \rho_w} \right)^{0,5}, \quad (4)$$

где σ - сила поверхностного натяжения, ω - угловая скорость, R_{cm} - радиус диска распыливающего устройства, ρ_w - плотность воды.

Обобщая экспериментальные данные работ [9, 10] мы получили следующую зависимость среднего радиуса вторичных капель образуемых при дроблении первичных об элементы конструкции аппарата :

$$R_{cp} = -0,75 - 36,11 \cdot \Gamma_{\omega} + \frac{451,3 + 3286 \cdot \Gamma_{\omega}}{V_{\omega}}, \quad (5)$$

где Γ_{ω} - плотность орошения поверхности распыливающего устройства, V_{ω} - окружная скорость распыливающего устройства

На основании расчетов по зависимостям, приведенным в работе [9], 4 и 5 средний размер капель может быть принят для дальнейших исследований от 0,063 до 1,3 мм.

При распыле жидкости в движущейся поток газа невозможно достичь равенства скоростей капель жидкости и потока газа. В любом контактном аппарате возможно существование трех режимов движения капель жидкости: торможение капель жидкости потоком газа; режим равенства скоростей газового потока и капель жидкости; разгон капель жидкости потоком газа.

Вероятностная оценка режима движения капель жидкости и потока газа в газожидкостном потоке показывает, что преобладают режимы движения газожидкостного потока, в котором наблюдается обтекание капель жидкости потоком газа при $Re < 1$ с образованием ламинарного пограничного слоя. Согласно [2] толщина ламинарного пограничного слоя может быть определена следующим уравнением:

$$\delta = 5 \sqrt{\frac{\nu d_{cp}}{V_{ск}}}, \quad (6)$$

где ν - кинематическая вязкость, d_{cp} - средний диаметр капли, $V_{ск}$ - скорость скольжения.

Зная толщину пограничного слоя и основываясь на уравнениях приведенных в [11], касательные напряжения могут быть определены по следующей формуле:

$$\tau = \frac{V_{ск} \cdot \rho \cdot \nu}{\delta}. \quad (7)$$

Согласно данных по расчету силы динамического воздействия потока газа на каплю жидкости [12] касательные напряжения, действующие на всю поверхность капли, составляют величину, близкую 50 Па.

Еще одним важным параметром является время существования капли. Этот параметр определяет изменения поверхность контакта фаз. Время существования капли может быть определено по следующей формуле:

$$\tau_{сущ} = \frac{l}{V_{ск}}, \quad (8)$$

где l - расстояние, которое пролетает капля за время ее существования.

Расчеты показывают, что время существования капель в существующих контактных аппаратах колеблется от 0,3 до 9 мс.

Поскольку поставленная задача является довольно сложной, при моделировании принимались следующие допущения:

- капля имеет сферическую форму;
- форма капли не изменяется под воздействием потока;
- капля не вращается.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис.2 приведены результаты компьютерного эксперимента по моделированию течения жидкости внутри капли диаметром 1,3 мм, обтекаемой потоком воздуха. Разность скоростей капли и потока воздуха равна 2,3 м/с

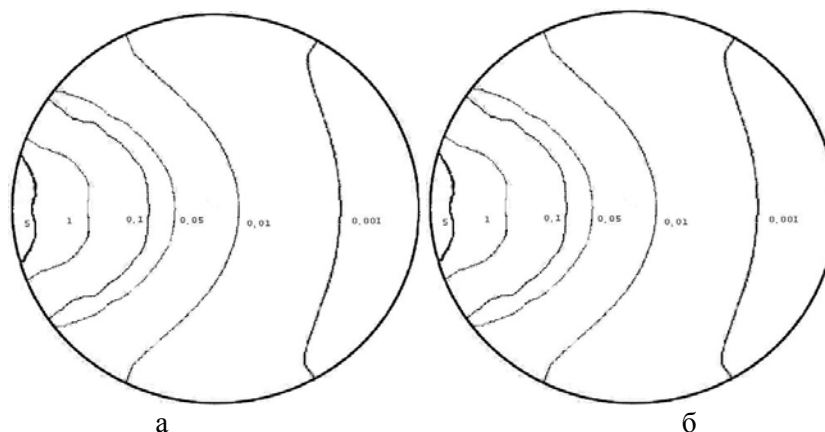


Рис.2. Распределение изолиний скоростей внутри капли диаметром 1,3 мм при разности скоростей капли и потока газа 2,3 м/с и времени ее существования: а - 0,5 мс; б - 9 мс.

Из рис.2 видно, что в момент образования капли и начала взаимодействия ее с потоком газа в результате динамического удара в лобовой части капли на поверхности контакта фаз развиваются значительные скорости жидкости. По истечении 9 мс существования капли скорость жидкости на поверхности контакта фаз снижается с 80 м/с до 5 м/с. Вероятно это связано с развитием ламинарного подслоя на поверхности контакта фаз. Следует отметить, что распределение линий постоянных скоростей внутри капли практически не изменяется за время существования капли. Исключение составляет только лобовая часть капли

На тыльной стороне капли движение жидкости внутри ее практически отсутствует. И на 75% поверхности капли скорость движения жидкости менее 0,01 м/с. А на 85% поверхности капли диаметром 1,3 мм при разности скоростей капли и потока газа 2,3 м/с скорость движения жидкости на поверхности контакта фаз менее 1 мм/с. Ориентировочные расчеты показывают, что за время существования капли 9 мс обновление ее поверхности происходит на 1% всей площади капли. Таким образом, для описания процессов массообмена в таких каплях можно применять модель Нерста, в которой основное сопротивление массопереносу сосредоточено в ламинарном подслое потока газа, обтекающего каплю жидкости. Графическая

зависимость изменения скорости жидкости по половине длины окружности для капли диаметром 1,3 мм при разности скоростей капли и обтекающего ее потока воздуха 2,3 м/с показана на рис. 3.

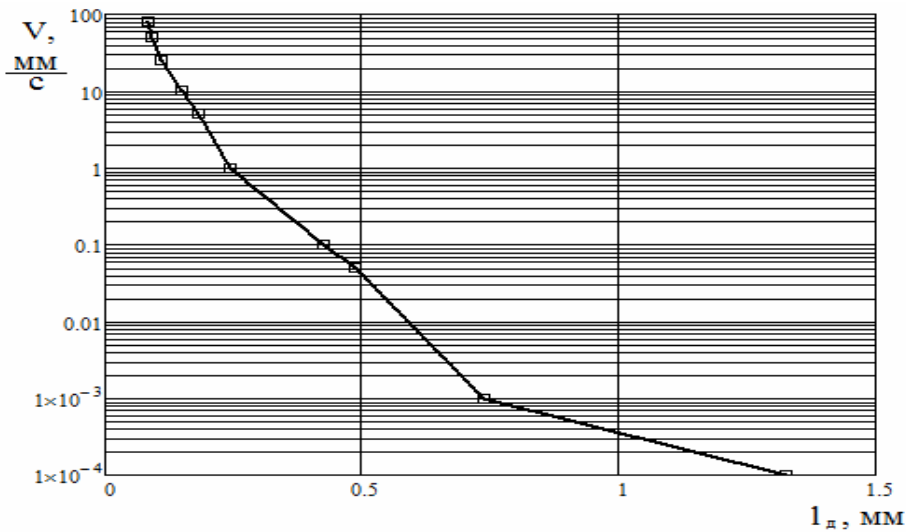


Рис.3. График изменения скорости жидкости на половине длины окружности для капли диаметром 1,3 мм при разности скоростей капли и потока воздуха 2,3 м/с

В современных вихревых аппаратах средний размер капель жидкости менее 0,1 мм. При этом разность скоростей капель жидкости и потока газа, омывающего каплю, достигает значений 15 м/с. Становится целесообразным проведение компьютерного эксперимента для малых капель при высоких разностях скоростей. Результаты таких исследований по течению жидкости внутри капли, имеющей размер около 63 мкм, и разности скоростей движения капли и потока газа, равной 14 м/с, приведены на рис.4.

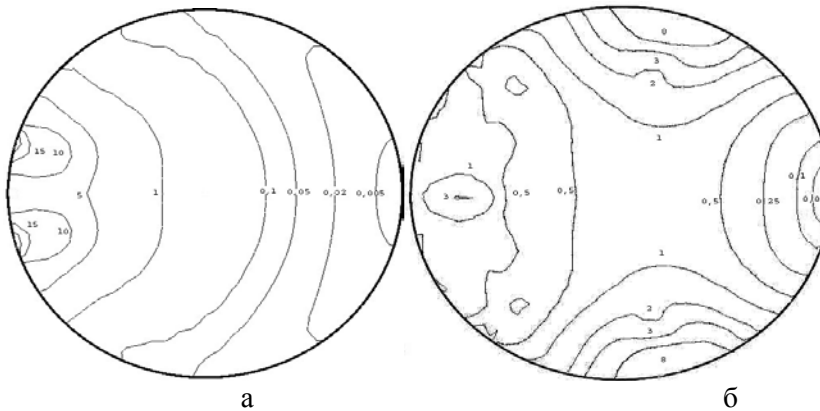


Рис.4. Распределение изолиний скоростей внутри капли диаметром 0,063 мм при времени ее существования: а – 0,3 мс, б - 7 мс.

На основании данных, приведенных на рис.4 определенно распределение скорости жидкости по половине длины окружности (рис.5) для капли со средним диаметром 0,063 мм.

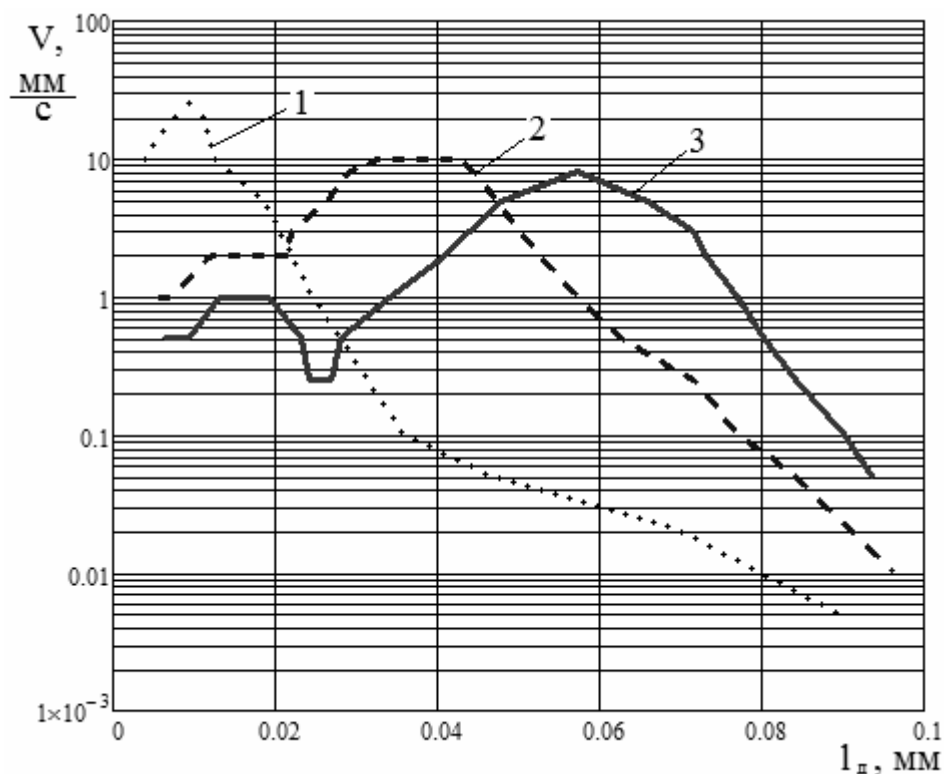


Рис.5. График изменения скорости жидкости по половине длины окружности для капли размером 63 мкм за времени существования: а – 0,3 мс, б – 3 мс, в – 7 мс.

Анализируя рис.5 можно отметить, что для малых капель не наблюдается столь большого различия скоростей жидкости на поверхности раздела фаз, как для больших капель. Значительно большая поверхность малой капли обновляется за время ее существования. В целом за время существования малой капли может обновляется до 60...70 % ее поверхности, что существенно влияет на интенсивность процессов массообмена. Значительно подвижнее жидкость и внутри самой капли малых размеров. Существенно изменяется характер движения жидкости внутри малой капли по сравнению с каплей большого размера. В малой капле возникает несколько циркуляционных контуров. Причем в лобовой части капли контуры циркуляции жидкости значительно интенсивнее, чем в тыльной зоне капли. Формирование двух зон циркуляции жидкости внутри капли малого размера хорошо согласуется фактором изменения знака градиента давления при обтекании капли жидкости потоком газа.

Сравнение характера линии тока жидкости внутри капель разных размеров приведено на (рис.6).

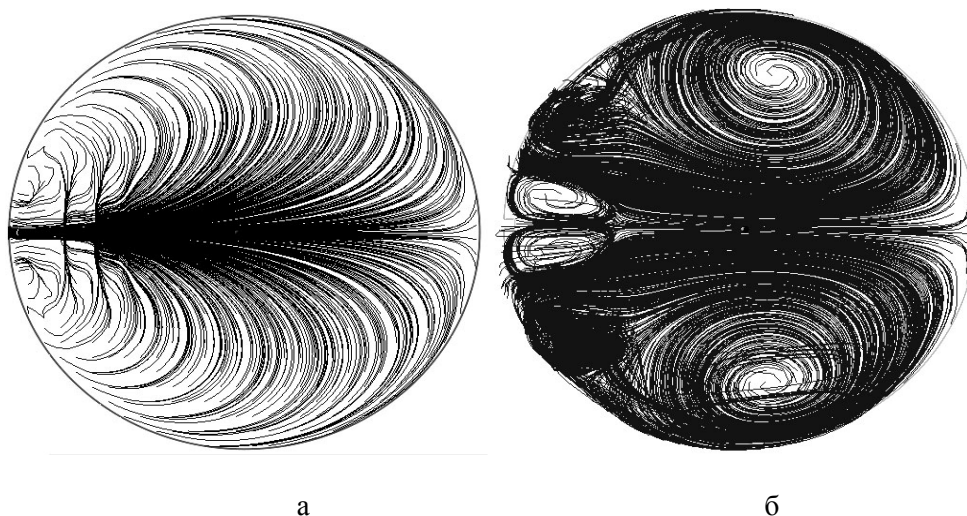


Рис.1. Линии тока жидкости внутри капли размером: а – 1,3 мм, разность скоростей капли и потока газа – 2 м/с, б – 0,063 мм, разность скоростей капли и потока газа – 14 м/с.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты математического моделирования движения жидкости в капле, омываемой потоком газа показывают:

- линии тока жидкости внутри капли не имеют симметричного профиля;
- при малых значениях разности скоростей движения капли и потока газа, омывающего каплю, изменение поверхности контакта фаз незначительное;
- с уменьшением размера капли средняя скорость жидкости на поверхности капли возрастает, т.е. идет более интенсивное обновление поверхности контакта фаз;
- с увеличением времени существования капли интенсивность перемешивания жидкости внутри капли возрастает.

На основании проведенного математического моделирования движения жидкости в капле, омываемой потоком газа, можно предположить, что для интенсификации процессов массообмена при абсорбционной очистке воздуха целесообразно минимизировать размер капель и обеспечить разность скоростей движения капель и потока газа более 10 м/с.

С целью формирования математических моделей процессов массообмена в газожидкостных системах целесообразно продолжение выполненных исследований с целью получения регрессионных зависимостей, описывающих изменение поверхности контакта фаз при обтекании капли жидкости потоком газа.

Список литературы

1. Астарита Д.Ж. Массопередача с химической реакцией/ Д.Ж. Астарита; [Пер. с англ. под ред. Л. А.Серафимова]. - Л.: Химия, 1971. - 224 с.
2. Лойцянский Л.Г. Механика жидкости и газа. 6-е изд., перераб./ Л.Г. Лойцянский – М.: Наука, 1967.-840 с.
3. Дейч М.Е. Техническая газодинамика. 3-е изд., перераб/ М.Е. Дейч – М.: Энергия, 1974. – 592 с.
4. Лаврентьев М.А. Проблемы гидродинамики и их математическое моделирование/ М.А. Лаврентьев, Б.В. Шабат – М.: Наука, 1973. – 416 с.
5. Броунштейн Б.И. Гидродинамика, массо- и теплообмен в дисперсных системах/ Б.И. Броунштейн, Г.А. Фишбейн - Л.: Химия., 1977. – 520 с.
6. Хаппель Дж., Бреннер Г. Гидродинамика при малых числах Рейнольдса.; [Пер. с англ. под ред. Ю. А. Буевича]. – М.: Мир, 1965. – 630 с.
7. Хайкин С.Э. Общий курс физики. Т.1. Механика. 2-е изд., перераб./ С.Э. Хайкин – М.: ГИТТЛ, 1947. – 575 с.
8. Флетчер К. Вычислительные методы в динамике жидкостей. В 2-х т.: Т.2.; [Пер. с англ. под ред. В. П.Шидловского]. – М.: Мир, 1991. – 552 с.
9. Пажи Д.Г. Основы техники распыления жидкостей./ Д.Г. Пажи, В.С. Галустов – М.: Химия, 1984. – 256 с.
10. Волик А.С. Повышение эффективности роторных увлажнителей воздуха судовых систем кондиционирования. Диссертация на соискание ученой степени канд. техн. наук. – Николаев, 1985. – 195 с.
11. Соколов В.Н. Газожидкостные реакторы/ В.Н. Соколов, И.В. Доманский – Л.: Машиностроение, 1976. – 216 с.
12. Бутенко А.Г. Обтекание сферы свободной струей идеальной капельной жидкости./ А.Г. Бутенко // Труды Одесского политехнического университета. – 2003. - Вып. 2(20). – С.1-3.

Лейбович Л.И. Математичне моделювання плинку рідини у середині краплі, що рухається в газовому потоці / Л.И. Лейбович, П.А. Пацурковський // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 288-297.

Виконано математичне моделювання руху рідини усередині краплі, омиваної потоком газу. Установлено, що профіль швидкостей рідини усередині краплі значно відрізняється від симетричного профілю. Для крапель із розмірами 1мм і більше при різниці швидкостей краплі й потоку газу менш 2 м/с відновлення поверхні не спостерігається. Інтенсивне відновлення поверхні в краплі спостерігається при її розмірах менш 0,1 мм і різниці швидкостей краплі й потоку газу більше 10 м/с.

Ключові слова: газорідний потік, крапля, профіль швидкостей.

MATHEMATICAL MODELING OF FULL FLOW INSIDE THE DROPLETS MOVING IN THE GAS STREAM

Leybovych L.I., Patsurkovskiy P.A.

*National University of Shipbuilding, Nikolaev, Ukraine
E-mail: recycle@mksat.net*

The surface of phases contact is the most important parameter in the air purification process by absorption. Intensification of gases purifying processes from harmful substances by absorption methods is associated with the necessity to increase the interfacial surface.

Liquid absorbent spraying devices are widely used in industry. Droplets velocity is higher than the velocity of the gas flow. The difference in velocities between liquid droplets and gas stream leads to the dynamic influence of the gas flow at the interfacial surface. The fluid motion inside the drop appears.

The classical theory of interaction between gas stream and interfacial surface involves the formation of fluid circulation inside the droplet with a symmetric velocity profile. However, the data of the flow around the cylinder by the gas stream shows that the pressure gradient of the gas stream in the laminar layer at the surface of the cylinder changes its sign, which casts doubt on the symmetry of the velocity profile inside the droplet.

Mathematical modeling of fluid flow inside the droplet moving in the gas stream was performed. The results of modeling showed that the fluid velocity profile inside the droplet is differ from the symmetrical profile. It was identified the absence of surface renewal for droplet size more than 1 mm and the velocity difference between drops and gas flow less than 2 m/s.

The intensive renewal of the surface of phases contact is observed at the droplets with the size less than 0.1 mm and the velocity difference between drops and gas flow more than 10 m/s.

References

1. Astarita D.Zh. Massoperedacha s himicheskoy reakciej/ D.Zh. Astarita; [Per. s angl. pod red. L.A. Serafimova]. - L.: Himija, 1971. - 224 s.
2. Lojczanskij L.G. Mehanika zhidkosti i gaza. 6-e izd., pererab./ L.G. Lojczanskij – M.: Nauka, 1967. - 840 s.
3. Dejch M.E. Tehnicheskaja gazodinamika. 3-e izd., pererab/ M.E. Dejch – M.: Jenergija, 1974. – 592 s.
4. Lavrent'ev M.A. Problemy gidrodinamiki i ih matematicheskoe modelirovanie/ M.A. Lavrent'ev, B.V. Shabat – M.: Nauka, 1973. – 416 s.
5. Brounshtejn B.I. Gidrodinamika, masso- i teploobmen v dispersnyh sistemah/ B.I. Brounshtejn, G.A. Fishbejn - L.: Himija., 1977. – 520 s.
6. Happel' Dzh., Brenner G. Gidrodinamika pri malyh chislah Rejnol'dsa.; [Per. s angl. pod red. Ju.A. Buevicha]. – M.: Mir, 1965. – 630 s.
7. Hajkin S.Je. Obshhij kurs fiziki. T.1. Mehanika. 2-e izd., pererab./ S.Je. Hajkin – M.: GITTL, 1947. – 575 s.
8. Fletcher K. Vychislitel'nye metody v dinamike zhidkостей. V 2-h t.: T.2.; [Per. s angl. pod red. V. P. Shidlovskogo]. – M.: Mir, 1991. – 552 s.
9. Pazhi D.G. Osnovy tehniki raspylenija zhidkостей./ D.G. Pazhi, V.S. Galustov – M.: Himija, 1984. – 256 s.
10. Volik A.S. Povyshenie jeffektivnosti rotornyh uvlazhnitelej vozduha sudovyh sistem kondicionirovanija. Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kand. tehn. nauk. – Nikolaev, 1985. – 195 s.
11. Sokolov V.N. Gazozhidkostnye reaktory/ V.N. Sokolov, I.V. Domanskij – L.: Mashinostroenie, 1976. – 216 s.
12. Butenko A.G. Obtekanie sfery svobodnoj struej ideal'noj kapel'noj zhidkosti./ A.G. Butenko // Trudy Odesskogo politehnicheskogo universiteta. – 2003. - Vyp. 2(20). – S.1-3.

Поступила в редакцию 19.11.2013 г

УДК 544.654.076.324.4:546.11

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЫДЕЛЕНИЯ ВОДОРОДА НА КОМПОЗИЦИОННЫХ ЭЛЕКТРОЛИТИЧЕСКИХ НИКЕЛЕВЫХ ПОКРЫТИЯХ, СОДЕРЖАЩИХ ПЕНТАОКСИД ВАНАДИЯ, НИОБИЯ ИЛИ ТАНТАЛА

Манилевич Ф.Д., Козин Л.Ф., Машкова Н.В., Куцый А.В.

*Институт общей и неорганической химии им. В.И.Вернадского НАН Украины, г Киев
E-mail: fedor@ionc.kar.net*

Разработан метод нанесения на электроды из нержавеющей стали электролитического никелевого покрытия, содержащего включения частиц пентаоксида ванадия, ниобия или тантала и выполнены сравнительные исследования закономерностей катодного выделения водорода из 30% раствора КОН на таких электродах, а также на электроде, покрытом никелем без включений оксидов. Установлено, что на электроде, покрытом никелем с включениями V_2O_5 , катодное выделение водорода происходит при менее отрицательных потенциалах, чем на остальных исследованных электродах. Наклоны тафелевых участков поляризационных кривых выделения водорода уменьшаются от 172 до 118 мВ (25°C) при переходе от покрытия без включений оксидов до покрытия, содержащего V_2O_5 . Показано, что возможными механизмами выделения водорода на электроде, покрытом никелем с включениями V_2O_5 , являются механизмы Фольмера–Тафеля, Фольмера–Гейровского или Тафеля–Гориучи.

Ключевые слова: водород, катодное выделение, композиционные никелевые покрытия.

ВВЕДЕНИЕ

Метод получения водорода электролизом щелочных растворов обладает рядом преимуществ по сравнению с другими методами [1]. Однако для его осуществления необходимы большие затраты электроэнергии, обусловленные значительными величинами перенапряжений катодного и анодного процессов [1, 2]. Электроды для электролиза щелочных растворов, как правило, изготавливают из металлов семейства железа, поскольку они устойчивые в щелочных растворах, достаточно дешевые и доступные, а перенапряжения выделения на них водорода и кислорода ниже, чем на многих других металлах [3].

Перенапряжение катодного выделения водорода (η_k) сильно зависит от материала электрода и состояния его поверхности. Низких значений η_k удается достичь при выделении водорода на каталитически активных металлах или сплавах с очень развитой и пористой поверхностью [1–3]. Эффективными являются одно- и многокомпонентные поверхностные катализаторы на основе ренеевских сплавов [4], а также сетчатые и скелетные катализаторы [3, 5, 6]. Перспективным методом создания поверхностных слоев каталитически активных материалов является электролиз, поскольку позволяет осаждать покрытия заданного состава с требуемой шероховатостью поверхности [7].

Известно, что присутствие на поверхности электродов оксидов или гидроксидов приводит к повышению каталитической активности электродов в реакции катодного выделения водорода из щелочных растворов [4, 8, 9]. В работе [10] установлено, что после введения пентаоксида ванадия в раствор щелочи, из которого на никелевом катоде выделяется водород, происходит реактивирование катода и снижение перенапряжения выделения водорода.

В настоящей работе для активирования поверхности стальных катодов разработан метод электрохимического осаждения на них тонких композиционных никелевых покрытий, содержащих включения частиц пентаоксида ванадия, ниобия или тантала и исследовано влияние присутствия этих оксидов в никелевом покрытии на закономерности выделения водорода из щелочного раствора на таких поверхностно модифицированных катодах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Композиционные никелевые покрытия осаждали из сульфатно-хлоридного электролита, в котором была создана суспензия соответствующего измельченного пентаоксида. Электролит содержал (г/л): $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 200, NaCl – 14, H_3BO_3 – 30, Me_2O_5 – 5, где Me – V, Nb или Ta. Температура электролита составляла 50–60°C. Порошки пентаоксидов перед использованием растирали в агатовой ступке. Гранулометрический состав измельченных порошков пентаоксидов определили с помощью лазерного анализатора SK LASER MICRON SIZER. Средний размер частиц V_2O_5 составлял 1.4 мкм, Nb_2O_5 – 28.1 мкм и Ta_2O_5 – 9.9 мкм. Суспензию порошка оксида в растворе электролита поддерживали с помощью магнитной мешалки. Для получения никелевого покрытия без включений оксидов использовали электролит указанного выше состава, но не содержащий добавки оксида.

В качестве катодной основы использовали сталь 12X18H10T (ГОСТ 5632-72) в виде пластин шириной 1 см и толщиной 0.5 мм. Геометрическая площадь рабочей поверхности электродов составляла 1 см², нерабочая поверхность была изолирована эпоксидным лаком. Электроды перед осаждением на них покрытия обезжиривали этиловым спиртом, затем обрабатывали анодно в 15% растворе H_2SO_4 в течение 2 мин при плотности тока 110 мА/см² и катодно в 18% растворе HCl в течение 30 с при плотности тока 100 мА/см². После промывания в воде электроды под током погружали в электролит для осаждения никелевого покрытия. Все использованные реактивы имели квалификацию не ниже “чда”, а для приготовления растворов и промывания электродов использовали воду, дважды перегнанную в кварцевом аппарате.

Поверхности электродов, модифицированных композиционными никелевыми покрытиями, исследовали с помощью сканирующего электронного микроскопа Jeol JCM-5000 (NeoScope) и рентгено-флуоресцентного спектрометра ElvaX Light SDD. Эффективная глубина рентгено-флуоресцентного анализа составляла 50–80 мкм.

Исследование закономерностей катодного выделения водорода на подготовленных электродах из 30 % раствора КОН выполнили путем снятия потенциодинамических (2 мВ/с) поляризационных кривых с помощью потенциостата-гальваностата IPC-Pro M, соединенного с компьютером. Измерения выполнили в стандартной стеклянной электрохимической ячейке, катодная и

анодная камеры которой были разделены стеклянным фильтром. Потенциал рабочего электрода измеряли относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода (х.с.э.) сравнения, который соединялся со стеклянным капилляром через электролитический мостик, заполненный насыщенным раствором хлорида калия. В качестве вспомогательного электрода применили никелевую фольгу, площадь рабочей поверхности которой составляла около 10 см^2 . Раствор щелочи приготовили из КОН квалификации “хч” и дважды перегнанной воды. Деаэрацию католита проводили высокочистым аргоном (99.993% Ar, ГОСТ 10157-79). Необходимую температуру никелевого электролита и раствора щелочи поддерживали с помощью термостата У-4.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные композиционные никелевые покрытия имели развитую поверхность, морфология которой сильно зависела от плотности тока и продолжительности осаждения покрытия. Для примера, на рис. 1 приведены микрофотографии поверхности никелевого покрытия, осажденного при разных режимах электролиза из электролита, содержащего суспензию V_2O_5 . Видно, что при высокой плотности тока (200 мА/см^2 в течение 1 мин) получено покрытие с сильно развитой поверхностью (рис. 1а). Размеры отдельных поверхностных образований, измеренные при увеличении в 10000-30000 раз, составили 0.15-2.5 мкм, причем поверхность таких образований также была неоднородной и развитой. Однако, такое покрытие было очень хрупким и неустойчивым в процессе катодного выделения на нем водорода. Равномерное и достаточно прочно сцепленное с электродной основой покрытие получено при плотности тока 30 мА/см^2 в течение 30 мин. Такое покрытие имело кристаллитную структуру с включениями пентаоксида ванадия, причем размеры включений были соизмеримы с размерами никелевых кристаллитов (рис. 1б).

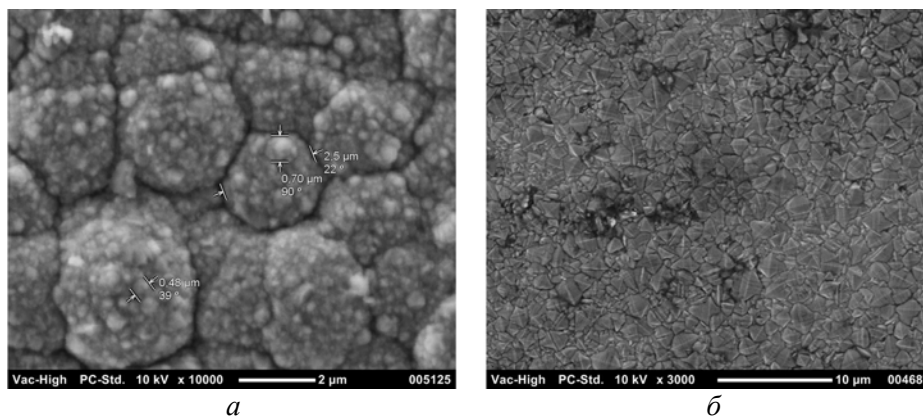


Рис. 1. Микрофотографии поверхности никелевого покрытия, полученного из электролита, содержащего V_2O_5 , при следующих режимах электролиза: а – 200 мА/см^2 , 1 мин; б – 30 мА/см^2 , 30 мин.

Аналогичный вид и хорошие эксплуатационные характеристики были у никелевых покрытий, осажденных из электролита, содержащего суспензию Nb_2O_5 или Ta_2O_5 , при плотностях тока 20-30 mA/cm^2 в течение 30 мин. Важно также, что композиционные никелевые покрытия, полученные именно при таких условиях, содержали наибольшее количество включений пентаоксидов. По данным рентгенофлуоресцентного анализа содержание легирующих металлов в покрытиях составило: $C_V = 1.25\%$, $C_{Nb} = 0.44\%$, $C_{Ta} = 2.64\%$. Поэтому для проведения сравнительных исследований закономерностей катодного выделения водорода нами были использованы электроды с никелевыми покрытиями, осажденными при плотностях тока 20-30 mA/cm^2 в течение 30 мин.

На рис. 2 сопоставлены катодные поляризационные кривые, полученные в 30 % растворе КОН (25°C) на стальных электродах, поверхностно модифицированных электролитическим никелем без включений оксидов и с включениями пентаоксидов ванадия, ниобия или тантала. Плотность тока рассчитывали, исходя из геометрической площади поверхности электродов. Видно, что на электродах, поверхностно модифицированных никелевым покрытием с включениями пентаоксидов V, Nb или Ta, катодное выделение водорода происходило при менее отрицательных потенциалах, чем на электродах, модифицированных никелевым покрытием без включений оксидов. Наибольший деполяризующий эффект на выделение водорода ($\Delta E = 170$ мВ при 100 mA/cm^2 и 25°C) достигнут на электродах с никелевым покрытием, содержащим включения V_2O_5 .

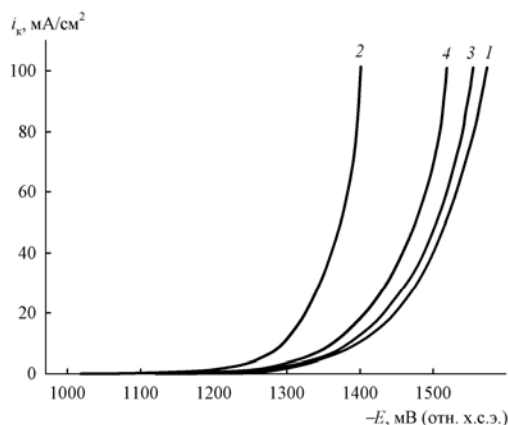


Рис. 2. Потенциодинамические (2 мВ/с) катодные поляризационные кривые, полученные в 30 % растворе КОН (25°C) на стальных электродах, поверхностно модифицированных следующими покрытиями: 1 – Ni, 2 – Ni + V_2O_5 , 3 – Ni + Nb_2O_5 , 4 – Ni + Ta_2O_5 .

Одним из критериев электрокаталитической активности электродов является наклон тафелевых участков поляризационных кривых электродного процесса, протекающего на электродах [11]. Поляризационные кривые, приведенные на рис. 2, представили в полулогарифмических координатах (см. рис. 3). Наклоны

прямолинейных участков полученных кривых уменьшаются от 172 мВ для электрода, покрытого никелем без включений оксидов, до 118 мВ для электрода, покрытого никелем с включениями V_2O_5 . Следовательно, среди исследованных электродов наибольшей каталитической активностью в реакции катодного выделения водорода обладает электрод с никелевым покрытием, содержащим V_2O_5 .

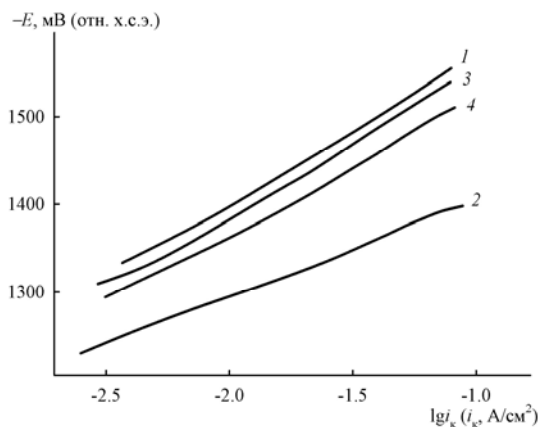


Рис. 3. Поляризационные кривые выделения водорода из 30 % раствора КОН (25°C) на стальных электродах со следующими покрытиями: 1 – Ni, 2 – Ni + V_2O_5 , 3 – Ni + Nb_2O_5 , 4 – Ni + Ta_2O_5 в полулогарифмических координатах.

На электроде с композиционным никелевым покрытием, содержащим V_2O_5 , были получены катодные поляризационные кривые при нескольких температурах электролита. При повышении температуры электролита от 25 до 70°C наклоны прямолинейных участков полученных кривых, представленных в полулогарифмических координатах (см. рис. 4), возрастают от 118 до 134 мВ.

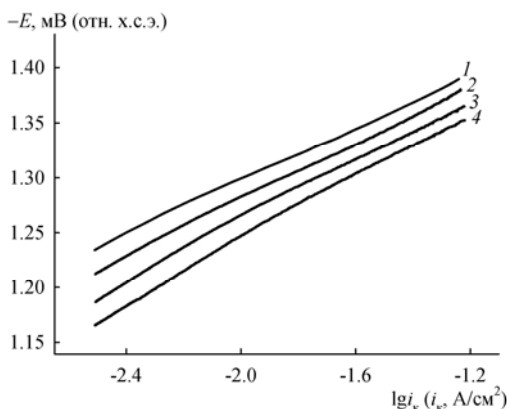
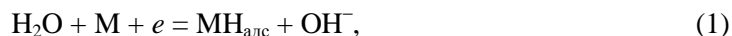


Рис. 4. Поляризационные кривые выделения водорода на стальном электроде с никелевым покрытием, содержащим V_2O_5 , при температурах 30 % раствора КОН (°C): 1 – 25, 2 – 40, 3 – 55, 4 – 70 в полулогарифмических координатах.

Такие значения угловых тафелевых коэффициентов свидетельствуют, что возможными механизмами выделения водорода на данном катоде являются стадийные механизмы Фольмера-Тафеля, Фольмера-Гейровского или Тафеля-Гориучи [12]. Согласно первым двум механизмам, наиболее медленной стадией электродного процесса является одноэлектронная электрохимическая стадия образования адсорбированных атомов водорода, протекающего по реакции Фольмера



где М – материал электрода. Последующая стадия рекомбинации адсорбированных атомов водорода в соответствии с реакцией Тафеля



или их электрохимической десорбции по реакции Гейровского



протекают быстро и приводят к образованию молекулярного водорода. Кинетическое уравнение, описывающее скорость реакции (1) и всего электродного процесса, имеет следующий вид:

$$i_k = k_k \exp\left(-\frac{\alpha FE}{RT}\right), \quad (4)$$

где k_k – константа скорости реакции (1), α – коэффициент переноса электрона, F – число Фарадея, E – потенциал электрода, R – универсальная газовая постоянная, T – абсолютная температура. Активность воды в уравнение (4) не включена, поскольку в растворе щелочи она практически равна единице. Из уравнения (4) следует, что угловой тафелевый коэффициент поляризационных кривых выделения водорода при реализации механизмов Фольмера-Тафеля и Фольмера-Гейровского определяется по формуле:

$$b_k = -2.303 \frac{RT}{\alpha F}. \quad (5)$$

Значения b_k , рассчитанные по формуле (5), практически равны их экспериментальным значениям, если $\alpha = 0.5$.

В [12] указано, что при замедленности реакции рекомбинации адсорбированных атомов водорода (механизм Тафеля-Гориучи) кинетическое уравнение, описывающее скорость выделения водорода, также имеет вид, аналогичный уравнению Тафеля, а угловой коэффициент поляризационных кривых выделения водорода определяется по следующей формуле:

$$b_k = -2.303 \frac{RT}{2\delta F}, \quad (6)$$

где параметр δ отображает тип изотермы адсорбции ($0 < \delta < 1$). При значениях δ из указанного диапазона коэффициент b_k также может приобретать значения, равные экспериментальным его значениям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Нанесение на поверхность стальных катодов композиционного электролитического никелевого покрытия с включениями частиц пентаоксида ванадия, ниобия или тантала позволяет выделять водород на таких катодах из щелочного раствора при менее отрицательных потенциалах и, следовательно, с меньшими затратами электроэнергии, чем на стальном катоде, покрытом чистым электролитическим никелем.
2. Среди исследованных катодов наибольшая деполяризация выделения водорода и наименьшее значение углового тафелевого коэффициента достигнуты на катоде, покрытом никелем с включениями V_2O_5 . Вероятными механизмами выделения водорода на таком катоде являются стадийные механизмы Фольмера–Тафеля, Фольмера–Гейровского или Тафеля–Гориучи.

Список литературы

1. Якименко Л.М. Электролиз воды / Л.М. Якименко, И.Д. Модылевская, З.А. Ткачек. – М.: Химия, 1970. – 264 с.
2. Козин Л.Ф. Современная энергетика и экология: проблемы и перспективы / Л.Ф. Козин, С.В. Волков. – Киев: Наукова думка, 2006. – 775 с.
3. Якименко Л.М. Электродные материалы в прикладной электрохимии / Л.М. Якименко. – М.: Химия, 1977. – 264 с.
4. Коровин Н.В. Некоторые направления развития электролиза воды. I. Энергозатраты. Активирование электродов / Н.В. Коровин // Журн. общей химии. – 1992. – Т. 62, вып. 8. – С. 1688–1696.
5. Кулешов Н.В. Отечественные электролизеры – необходимая составляющая водородной энергетики России / Н.В. Кулешов, Н.В. Коровин, А.А. Терентьев, А.В. Рыжиков // Труды Международного симпозиума по водородной энергетике, 1-2 ноября 2005 г. – М.: МЭИ, 2005. – С. 156–162.
6. Крюков Ю.И. Разработка научных основ технологий активации электродов для электролиза воды / Ю.И. Крюков, В.П. Луковцев, Е.М. Петренко // Вестник МИТХТ. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 47-50.
7. Манилевич Ф.Д. Закономерности выделения водорода на катодах, модифицированных сплавом Мо-Со / М.Ф. Манилевич, А.В. Куцый, Л.Ф. Козин // Физикохимия поверхности и защита материалов. – 2010. – Т. 46, № 5. – С. 454–460.
8. Maximovitch S., Durand R. Role of nickel oxidation in the electrocatalytic properties of nickel electrodes versus hydrogen reactions in KOH solutions / S. Maximovitch, R. Durand // J. Electroanal. Chem. – 1983. – Vol. 149, No 1–2. – P. 273–277.
9. Коровин Н.В. Влияние анодной обработки на электрокаталитическую активность никелевого поверхностного скелетного катализатора в реакции катодного выделения водорода / Н.В. Коровин, Н.И. Козлова, М.В. Куменко // Электрохимия. – 1985. – Т. 21, № 3. – С. 383-387.
10. Abouatallah R.M. Reactivation of nickel cathodes by dissolved vanadium species during hydrogen evolution in alkaline media / R.M. Abouatallah, D.W. Kirk, S.J. Thorpe, J.W. Graydon // Electrochim. Acta. – 2001. – Vol. 47, No 4. – P. 613–621.
11. Divisek J. Electrocatalyst materials for hydrogen evolution / J. Divisek, H. Schmitz, B. Steffen // Electrochim. Acta. – 1994. – Vol. 39, No 11–12. – P. 1723–1731.
12. Антропов Л.И. Теоретическая электрохимия / Л.И. Антропов. – М.: Высш. шк., 1984. – 519 с.

Манілевич Ф.Д. Закономірності виділення водню на композиційних електролітичних нікелевих покриттях, що містять пентаоксид ванадію, ніобію або танталу / Ф.Д. Манілевич, Л.Х. Козін, Н.В. Машкова, А.В. Куций // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 298-306.

Розроблений метод нанесення на електроди з нержавіючої сталі електролітичного нікелевого покриття, що містить включення часток пентаоксиду ванадію, ніобію або танталу та виконані порівняльні дослідження закономірностей катодного виділення водню з 30 % розчину КОН на таких електродах, а також на електроді, покритому нікелем без включень оксидів. Встановлено, що на електроді, покритому нікелем з включеннями V_2O_5 , катодне виділення водню відбувається при менш негативних потенціалах, ніж на решті досліджених електродів. Нахили тафелевих ділянок поляризаційних кривих виділення водню зменшуються від 172 до 118 мВ (25°C) при переході від покриття без включень оксидів до покриття, що містить V_2O_5 . Показано, що можливими механізмами виділення водню на електроді, покритому нікелем з включеннями V_2O_5 , є механізми Фольмера–Тафеля, Фольмера–Гейровського або Тафеля–Горіучі.

Ключові слова: водень, катодне виділення, композиційні нікелеві покриття.

REGULARITIES OF HYDROGEN EVOLUTION ON COMPOSITE ELECTROLYTIC NICKEL COATINGS CONTAINING VANADIUM, NIOBIUM OR TANTALUM PENTOXIDE

Manilevich F.D., Kozin L.F., Mashkova N.V., Kutsyi A.V.

V.I. Vernadskii Institute of General and Inorganic Chemistry, NAS of Ukraine.

E-mail: fedor@ionc.kar.net

A method for electrochemical deposition of thin nickel composite coatings containing inclusions of vanadium, niobium or tantalum pentoxide for surface modification of 12Cr18Ni10Ti steel electrodes was developed. The coatings were deposited from mixed sulfate-chloride electrolyte, where the dispersed phase of the corresponding pentoxide had been formed. The modified electrode surfaces were examined by means of scanning electron microscope Jeol JCM-5000 (NeoScope) and X-ray fluorescence spectrometer ElvaX Light SDD. Resulting nickel composite coatings with inclusions of oxides have a developed surface and the surface morphology depends on the current density and the deposition time. Sizes of individual surface features were of 0.15–2.5 μm , when measured at magnifications of 10,000–30,000 times, but their own surface in turn was found to be rather complex. The optimum deposition conditions were established as follows: current density 20–30 mA/cm^2 , electrolyte temperature 50–60°C, and electrolysis time 30 min. Thin uniform composite nickel coatings were formed at the above conditions, their firm adhesion to the surface of steel electrodes was also demonstrated. According to X-ray fluorescence analysis with effective depth of 50–80 μm , the highest content of alloying metals in surface layer of modified electrodes ($C_V = 1.25\%$, $C_{Nb} = 0.44\%$, $C_{Ta} = 2.64\%$) was achieved at the above conditions.

Comparative study of regularities of cathodic hydrogen evolution from a 30% KOH solution at 25–70°C showed that hydrogen evolution occurs at less negative potentials on the electrode surfaces modified with composite nickel coatings, when compared to nickel-only modified electrode surfaces. The maximum depolarizing effect on hydrogen

evolution ($\Delta E = 170$ mV at 100 mA/cm² and 25°C) was achieved on the electrodes coated with Ni + V₂O₅. A slope of Tafel parts of cathodic polarization curves at 25°C decreased from 172 mV on nickel-only coated electrode to 118 mV on the electrode coated with nickel containing V₂O₅. The above indicates a catalytic action of the composite coatings on the cathodic hydrogen evolution. Volmer-Tafel, Volmer-Heyrovsky, or Tafel-Horiuchi models were proposed as possible mechanisms of hydrogen evolution on the above composite coated cathodes.

Keywords: hydrogen, cathodic evolution, composite nickel coatings.

References

1. Yakymenko L.M., Modylevskaya I.D., Tkachek Z.A. *Electrolysis of water*, 264 p. (Chemistry, Moscow, 1970) (in Russian).
2. Kozin L.F., Volkov S.V. *Modern power engineering and ecology: Problems and perspectives*, 775 p. (Naukova Dumka, Kiev, 2006) (in Russian).
3. Yakymenko L.M. *Electrode materials in applied electrochemistry*, 264 p. (Chemistry, Moscow, 1977) (in Russian).
4. Korovin N.V. Some directions of development of water electrolysis. I. Power inputs. Electrode activation, *J. General Chemistry*, **62**, 1688 (1992) (in Russian).
5. Kuleshov N.V., Korovin N.V., Terent'ev A.A., Rizhikov A.V. Domestic electrolyzers – necessary constituent of hydrogen power engineering of Russia, *Proceedings of International Symposium on Hydrogen Energy, November, 1-2, 2005* (MEI, Moscow, 2005), p. 156 (in Russian).
6. Kryukov Yu.I., Lukovtsev V.P., Petrenko E.M. Development of scientific bases of activation technologies for electrodes used for water electrolysis, *Bulletin of MIFCT*, **5**, 47 (2010) (in Russian).
7. Manilevich F.D., Kutsyy A. V., Kozin L. F. Regularities of hydrogen evolution on cathodes modified with Mo–Co alloy, *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*, **46**, 528 (2010).
8. Maximovitch S., Durand R. Role of nickel oxidation in the electrocatalytic properties of nickel electrodes versus hydrogen reactions in KOH solutions, *J. Electroanalyt. Chem.*, **149**, 273 (1983).
9. Korovin N.V., Kozlov N.I., Kumenko M.V. Effect of anodic treatment on electrocatalytic activity of nickel surface skeletal catalyst in reaction of cathodic hydrogen evolution, *Electrochemistry*, **21**, 383 (1985) (in Russian).
10. Abouatallah R.M., Kirk D.W., Thorpe S.J., Graydon J.W. Reactivation of nickel cathodes by dissolved vanadium species during hydrogen evolution in alkaline media, *Electrochim. Acta*, **47**, 613 (2001).
11. Divisek J., Schmitz H., Steffen B. Electrocatalyst materials for hydrogen evolution, *Electrochim. Acta*, **39**, 1723 (1994).
12. Antropov L.I. *Theoretical electrochemistry*, 519 p. (High School, Moscow, 1984) (in Russian).

Поступила в редакцию 29.11.2013 г

UDK 547.854.9

SYNTHESIS OF PYRIMIDINE ANALOGS HOMOPHTHALIC ACID FROM DIMETHYL ESTER ACETONEDICARBOXYLATE BY THE BIGINELLI REACTION

Nikolaev O.S.¹, Geleverya A.O.¹, Gurtova K.Vol.², Haraneko O.I.², Bogza C.L.¹

¹ *Donetsk National University, Donetsk, Ukraine*

² *L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry Donetsk, Ukraine*

E-mail: a.nikolaev.chem@gmail.com

A convenient method of preparing pyrimidine analogs homophthalic acid from dimethyl ester acetondicarboxylate by the Biginelli reaction. These reactions were carried out using a cheap, non-toxic, readily soluble in water and readily available catalyst H₃PO₄. Additionally, this new reaction might be a useful tool for high-throughput organic synthesis. These compounds can serve as a basis for the synthesis of biologically active substances.

Keywords: 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones, Biginelli's reaction, homophthalic acid.

INTRODUCTION

The scaffold decoration of bioactive molecules represents one of the most vibrant research areas in organic chemistry and has a rich history within the realm of fragment-based drug design. The Biginelli 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs) have been known for more than a century [1–6]. Recently, the interest in synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (named Biginelli compounds) and their derivatives is increasing tremendously because of their therapeutic and pharmacological properties and also because of interesting biological activities of several alkaloids which contain the dihydropyrimidine core. Dihydropyrimidinone derivatives have attracted considerable interest in recent times because of their promising activities as calcium channel blockers, α_{1a} -adrenergic receptor antagonists, mitotic kinesin inhibitors and hepatitis B virus replication inhibitors [7–14]. The DHPM core was also found in several marine derived natural products, such as Crambine, Batzelladine B (potent HIV gp-120CD4 inhibitors) and Ptilomycalin alkaloids [15–19]. Additionally, the Biginelli DHPMs are important building blocks in synthesis of multifunctionalized pyrimidines.

The most simple and straightforward procedure, reported by Biginelli in 1893, involves one-pot condensation of an aldehyde, β -ketoester and urea in the presence of an acid catalyst [1]. However, one serious drawback of Biginelli's reaction is low yields in the case of substituted aromatic and aliphatic aldehydes [20–21]. This led to the development of multi-methods which gives somewhat higher yields but it is not as easy as one-step synthesis [20–22].

In this regard, we want to get pyrimidine analogue homophthalic acid, we report herein, a simple, facile and efficient method for the preparation of some new 6-substituted DHPMs derivatives with phosphoric acid as a nontoxic, inexpensive, very soluble in water, and easily available reagent.

Homophthalic acid derivatives are important building blocks for the synthesis of alkaloids, dyes, and a variety of medicinally interesting structures [23–27]. They are also convenient precursors of *o*-quinonemethide intermediates, which readily undergo Diels–Alder cycloadditions with various reactive dienophiles (*e.g.* quinones for the synthesis of anthracyclines) [28] or of isoquinolines through vigorous heating with zinc powder [29].

MATERIALS AND METHODS

General Procedure. Melting points were determined in the Boetius type heating appliances and are uncorrected. ^1H NMR spectra were recorded on a BRUKER AVANCE 400 MHz spectrometer with dimethyl- d_6 -sulfoxide as solvent and tetramethylsilane (TMS) as an internal standard. All reagents were obtained from commercial sources and used without further purification.

Methyl 6-methoxycarbonylmethyl-4-aryl-2-oxo(thio)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4a-g). A mixture of the appropriate aldehyde (0.03 mol), dimethyl-3-oxoglutarate (0.041 mol), urea (0.03 mol), and H_3PO_4 (0.03 mol) in methanol was refluxed for the time period as indicated in Table 1. After standing, the precipitate was filtered and crystallized in ethanol. All products were characterized by ^1H , ^{13}C NMR.

Methyl 6-methoxycarbonylmethyl-4-phenyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4a). White powder, yield 90%, mp 169–171 °C. ^1H NMR (DMSO d_6) δ_{H} : 3.52 (s, 3H, CH_3), 3.69 (s, 3H, CH_3), 3.66 (d, 1H, $J=16.8$ Hz, CH_2), 3.81 (d, 1H, $J=16.8$ Hz, CH_2), 5.21 (s, 1H, CH), 7.22–7.37 (m, 5H, arom), 7.71 (s, 1H, NH), 9.26 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO d_6) δ_{C} : 36.34 (CH_2), 50.37 (CH_3), 51.29 (CH_3), 53.76 (CH), 95.31, 100.29, 126.03, 126.32, 126.82, 127.89, 144.06, 144.72, 151.64, 164.89, 168.62.

Methyl 6-methoxycarbonylmethyl-4-phenyl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4b). White powder, yield 87%, mp 167–170 °C. ^1H NMR (DMSO d_6) δ_{H} : 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.65 (s, 3H, CH_3), 3.75 (d, 1H, $J=16.8$ Hz, CH_2), 3.91 (d, 1H, $J=16.8$ Hz, CH_2), 5.21 (s, 1H, CH), 7.26–7.38 (m, 5H, arom), 9.74 (s, 1H, NH), 10.4 (s, 1H, SH). ^{13}C NMR (DMSO d_6) δ_{C} : 36.12 (CH_2), 51.28 (CH_3), 51.92 (CH_3), 54.00 (CH), 101.96, 126.68, 127.89, 128.64, 141.77, 142.85, 165.19, 169.17, 173.97.

Methyl 6-methoxycarbonylmethyl-4-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4c). White powder, yield 81%, mp 184–186 °C. Spectrum data are shown in Figures 1 and 2, respectively.

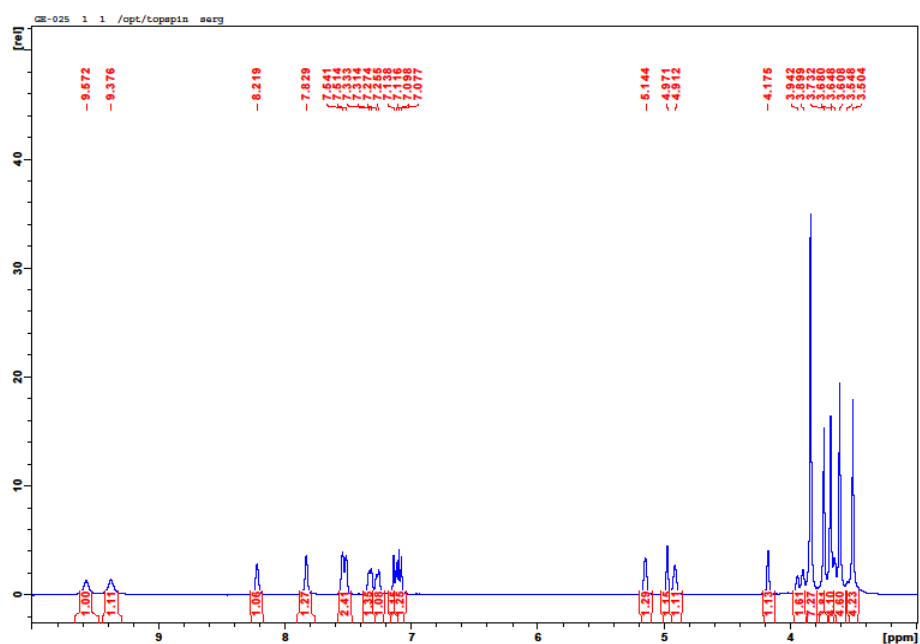


Fig 1. Spectrum ¹H NMR (DMSO d₆)

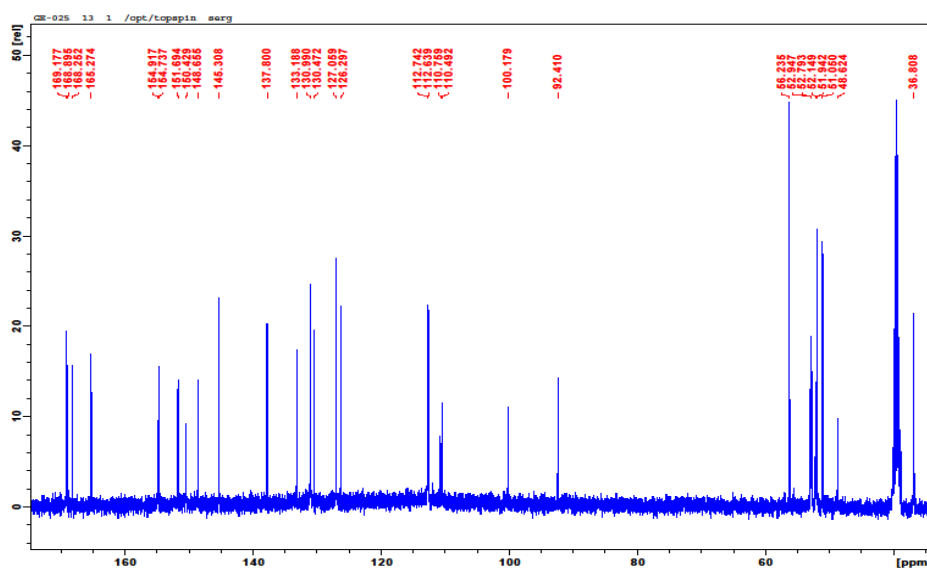


Fig 2. Spectrum ¹³C NMR (DMSO d₆)

Methyl 6-methoxycarbonylmethyl-4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4d). White powder, yield 86%, mp 139-141 °C. Spectrum data are shown in Figures 3 and 4, respectively.

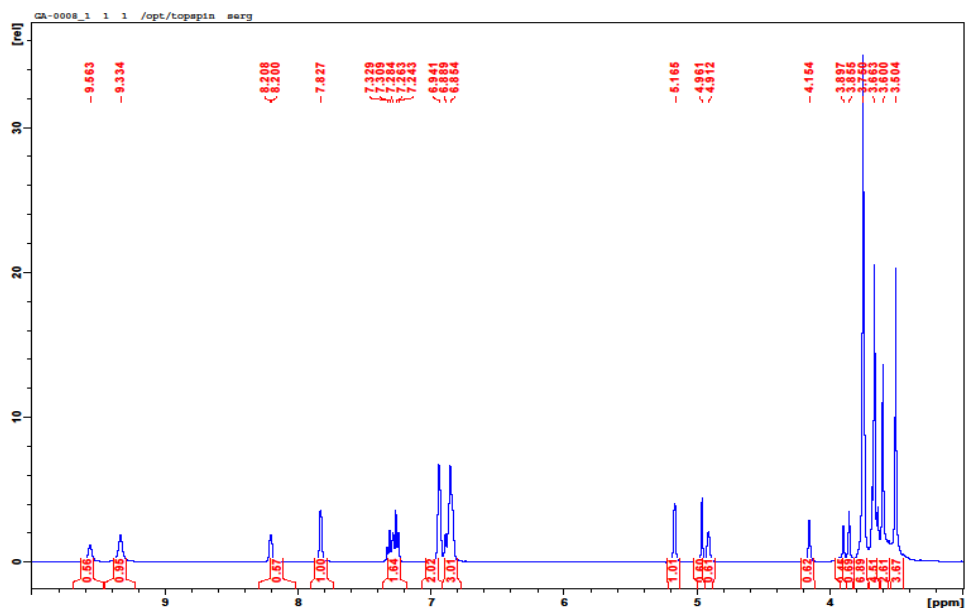


Fig 3. Spectrum ¹H NMR (DMSO d₆)

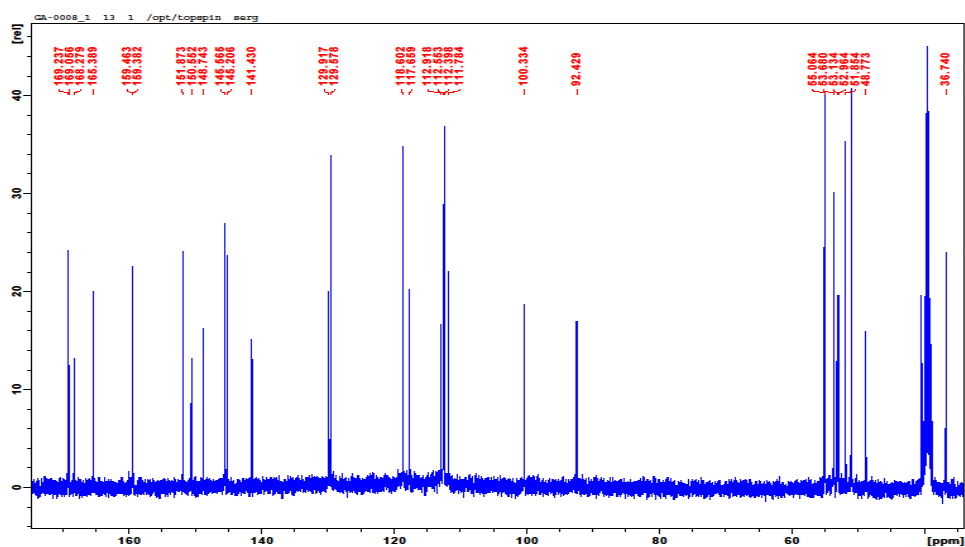


Fig 4. Spectrum ¹³C NMR (DMSO d₆)

Methyl 6-methoxycarbonylmethyl-4-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4i). White powder, yield 80%, mp 141-143 °C. ^1H NMR (DMSO d_6) δ_{H} : 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.67 (s, 3H, CH_3), 3.70 (d, 1H, $J=16.8$ Hz, CH_2), 3.85 (d, 1H, $J=16.8$ Hz, CH_2), 5.32 (s, 1H, CH), 7.61 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, CH), 8.00 (s, 1H, NH), 8.22 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, CH), 9.49 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO d_6) δ_{C} : 36.76 (CH_2), 51.09 (CH_3), 51.94 (CH_3), 53.48 (CH), 99.62, 123.86, 127.80, 145.93, 146.88, 151.25, 151.56, 165.11, 169.12.

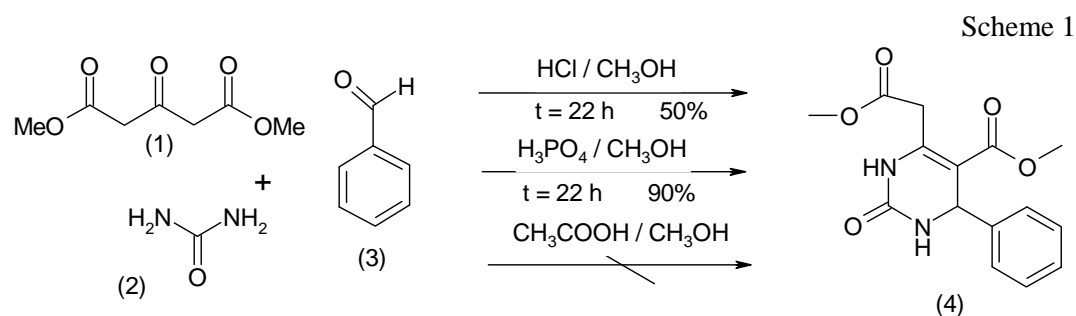
Methyl 6-methoxycarbonylmethyl-4-(4-nitrophenyl)-2-thio-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4f) Yellow powder, yield 77%, mp 148-150 °C. ^1H NMR (DMSO d_6) δ_{H} : 3.52 (s, 3H, CH_3), 3.66 (s, 3H, CH_3), 3.72 (d, 1H, $J=16.8$ Hz, CH_2), 3.86 (d, 1H, $J=16.8$ Hz, CH_2), 5.32 (s, 1H, CH), 7.63 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, CH), 8.25 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, CH), 9.03 (s, 1H, NH), 10.5 (s, 1H, SH). ^{13}C NMR (DMSO d_6) δ_{C} : 36.66 (CH_2), 51.11 (CH_3), 51.93 (CH_3), 53.60 (CH), 99.62, 125.86, 127.83, 145.96, 146.90, 151.21, 151.50, 164.11, 168.12.

Methyl 6-methoxycarbonylmethyl-4-(4-hydroxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4g). White powder, yield 84%, mp 210-213 °C. ^1H NMR (DMSO d_6) δ_{H} : 3.48 (s, 3H, CH_3), 3.64 (s, 3H, CH_3), 3.68 (d, 1H, $J=16.8$ Hz, CH_2), 3.80 (d, 1H, $J=16.8$ Hz, CH_2), 5.08 (s, 1H, CH), 6.71 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, CH), 7.13 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, CH), 7.72 (s, 1H, NH), 9.25 (s, 1H, OH), 9.36 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO d_6) δ_{C} : 36.71 (CH_2), 50.93 (CH_3), 51.84 (CH_3), 53.31 (CH), 101.04, 115.07, 127.66, 134.76, 144.51, 151.96, 156.73, 165.48, 169.27.

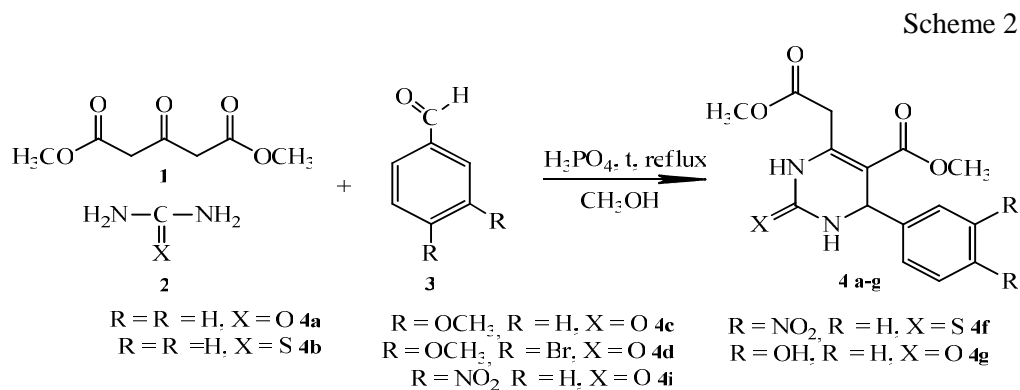
RESULTS AND DISCUSSION

Here we describe a method of high-yield reaction Biginelli as ternary reaction of aldehydes, dimethyl 3-oxoglutarate and urea derivatives for the synthesis of 6-substituted DHPMs (4 a-g) by using phosphoric acid under mild conditions.

We found that an application of phosphoric acid as a catalyst, as opposed to hydrochloric acid provides a high output of pyrimidines (4 a-g). Thus, application of phosphoric acid gives a yield of product in the range 70-90% and the acetic - 40-50%. The application of acetic acid as the acid does not lead to the formation of the condensation product (Scheme 1).



DHPMs **4a** was isolated in 90% yield from a mixture of dimethyl-3-oxoglutarate **1** (1,4 mmol), benzaldehyde **3** (1 mmol), urea **2** (1mmol), and H₃PO₄ (1 mmol) (Scheme 2).



The reaction was carried out at 65 °C for 22 h. Then the Biginelli reaction of other various aldehydes **3** under a established protocol wherein we used a 1:1,4:1:1 ratio of H₃PO₄, dimethyl-3-oxoglutarate, aldehyde, and urea derivatives, respectively, gives suitable DHPMs (**4 b-g**) with good yields.

Aromatization derived compounds, i.e. conversion into derivatives homophthalic acid is a major problem. We have used a number of oxidants: but in some, such as 68% solution of HNO₃, SeO₂, K₂Cr₂O₇/CH₃COOH) is the complete collapse of the heterocycle and in other S, NaNO₂, MnO₂, (CH₃COO)₂Cu - oxidation occurs.

CONCLUSIONS

1. We have described a mild, convenient way to get some new 6-substituted DHPMs by Biginelli cyclocondensation three-component reaction of dimethyl 3-oxoglutarate, aldehyde and urea derivatives.
2. These reactions were carried out using a cheap, non-toxic, readily soluble in water and readily available catalyst H₃PO₄.
3. Additionally, this new reaction might be a useful tool for high-throughput organic synthesis.

References

1. Kappe C. O., 100 Years of the Biginelli dihydropyridine synthesis, *Tetrahedron*, **49**, 6937 (1993).
2. Kappe C. O., Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 879 (2000).
3. Kappe C. O., Stadler, A., The Biginelli dihydropyrimidines synthesis, *Org. React.*, **63**, 1 (2004).
4. Dallinger D., Stadler A., Kappe C. O., Solid- and solution-phase synthesis of bioactive dihydropyrimidines, *Pure Appl. Chem.*, **76**, 1017 (2004).

- Gong L. Z., Chen X. H., Xu X. Y., Asymmetric organocatalytic Biginelly reactions: a new approach to quickly access optically active 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones, *J Chem.dEur.*, **13**, 8920 (2007).
- Quan Z.-J., Zhang Z.; Da Y.-X., Wang X.-C., New advances in the synthesis of Biginelli 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives, *Chin. J. Org. Chem.*, **29**, 876 (2009) In Chinese.
- Atwal K. S., Rovnyak G. C., Kimball S. D., Floyd D. M., Moreland S., Swanson B. N., Gougoutas J. Z., Schwartz J., Smillie K. M., Malley M. F., Dihydropyrimidine calcium channel blockers. II. 3-substituted-4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as potent mimics of dihydropyridines, *J. Med. Chem.*, **33**, 2629 (1990).
- Kappe C. O., Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type – a literature survey, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 1043 (2000).
- Lengar A., Kappe C. O., Tunable carbon–carbon and carbon–sulfur cross-coupling of boronic acids with 3,4-dihydropyrimidine-2-thiones, *Org. Lett.*, **6**, 771(2004).
- Sing K., Arora D., Poremsky E., Lowery J., Moreland R. S., N1-Alkylated 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones: Convenient one-pot selective synthesis and evaluation of their calcium channel blocking activity, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1997 (2009).
- Atwal K. S., Swanson B. N., Unger S. E., Floyd D. M., Moreland S., Hedberg A., O'Reilly B. C., Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents, *J. Med. Chem.*, **34**, 806 (1991).
- Mayer T. U., Kapoor T. M., Haggarty S. J., King R. W., Schreiber S. L., Mitchison T. J., Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen, *Science*, **286**, 971 (1999).
- Haggarty S. J., Mayer T. U., Miyamoto D. T., Fathi R., King R. W., Mitchison T. J., Schreiber S. L., Dissecting cellular processes using small molecules: identification of colchicine-like, taxol-like and other small molecules that perturb mitosis, *Chem. Biol.*, **7**, 275 (2000).
- Barrow J. C., Nantermet P. G., Selnick H. G., Glass K. L., Rittle K. E., Gilbert K. F., Steele T. G., Homnick C. F., Freidinger R. M., Ransom R. W., Kling P., Reiss D., Broten T. P., Schorn T. W., Chang R. S. L., O'Malley S. S., Olah T. Vol., Ellis J. D., Barrish A., Kassahun K., Leppert P., Nagarathnam D., Forray C., In vitro and in vivo evaluation of dihydropyrimidinone C-5 amides as potent and selective α_{1A} receptor antagonists for the treatment of benign prostatic hyperplasia, *J. Med. Chem.*, **43**, 2703 (2000).
- Deres K., Schroeder C. H., Paessens A., Goldmann S., Hacker H. J., Weber O., Kramer T., Niewoehner U., Pleiss U., Stoltefuss J., Graef E., Koletzki D., Masantschek R. N. A., Reimann A., Jaeger R., Grob R., Beckermann B., Schlemmer K.-H., Haebich D., Ruebsamen-Waigmann H., Inhibition of Hepatitis B Virus Replication by Drug-Induced Depletion of Nucleocapsids, *Science*, **299**, 893 (2003).
- Snider B. B., Shi Z., Biomimetic synthesis of (+-)-crambines A, B, C₁, and C₂. Revision of the structure of crambines B and C₁ *J. Org. Chem.*, **58**, 3828 (1993).
- Patil A. D., Kumar N. Vol., Kokke W. C., Bean M. F., Freyer A. J., DeBrosse C., Mai S., Truneh A., Gaulkner D. J., Carte B., Breen A. L., Hertzberg R. P., Johnson R. K., Westly J. W., Potts B. C. Novel alkaloids from the sponge *Batzella* sp.: Inhibitors of HIV gp120-Human CD4 Binding, *J. Org. Chem.*, **60**, 1182 (1995).
- Aron Z. D., Overman L. E., The tethered Biginelli condensation in natural product synthesis, *Chem. Commun.*, **3**, 253 (2004).
- Overman L. E., Rabinowitz M. H., Renhowe P. A., Enantioselective total synthesis of (-)-ptilomycalin A, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 2657 (1995).
- Atwal K. S., Rovnyak G. C., O'Reilly B. C., Schwartz J. Substituted 1,4-dihydropyrimidines. Synthesis of selectively functionalized 2-hetero-1,4-dihydropyrimidines, *J. Org. Chem.*, **54**, 5898 (1989).
- Barluenga J., Tomas M., Ballesteros A., Lopez, L. A., 1,4-Cycloaddition of 1,3-diazabutadienes with enamines: An efficient route to the pyrimidine ring, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4573 (1989).
- O'Reilly B. C.; Atwal, K. S., Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-2-oxo-5-pyrimidinecarboxylic acid esters: The Biginelli condensation revisited, *Heterocycles*, **26**, 1185 (1987).
- Cushman M., Dekow F. W., Synthesis of (+-)-thalictricavine, berlambine, and (+-)-canadine from a common intermediate, *J. Org. Chem.*, **44**, 407 (1979).
- Perez D., Guitian E., Castedo L., A new approach to the synthesis of antitumor benzophenanthridine alkaloids. Formal synthesis of nitidine, *J. Org. Chem.*, **57**, 5911 (1992).

25. Heaney H., Taha M. O., *N*-Acyliiminium ion cyclisation versus rearrangement. The synthesis of 13,13-dimethylberberines and 3,4-dimethylisoquinolin-1-ones, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1993 (2000).
26. Malamas M. S., Hohman T. C., Millen J., Novel Spirosuccinimide Aldose Reductase Inhibitors Derived from Isoquinoline-1,3-diones: 2-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)methyl]-6-fluorospiro[isoquinoline-4(1H), 3'-pyrrolidine]-1,2',3,5'(2H)-tetrone and Congeners, *J. Med. Chem.*, **37**, 2043 (1994).
27. Lazer E. S., Sorcek R., Cywin C. J., Thome D., Possanza G. J., Graham A. G., Churchill L., Antiinflammatory 2-benzyl-4-sulfonyl-4*H*-isoquinoline-1,3-diones: Novel inhibitors of COX-2, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 1181 (1998).
28. Tamura Y., Wada A., Sasho M., Fukunaga K., Maeda H., Kita Y., A new general regiocontrolled synthesis of anthracyclines using cycloaddition of homophthalic anhydrides to 2-chloro-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-naphthoquinone 1,2-ethanediyl acetal, *J. Org. Chem.*, **47**, 4376 (1982).
29. Quiclet-Sire B., Zard Samir Z., An expedient synthesis of homophthalimides, *CHEM. COMMUN.*, 2306 (2002).

Николаев А.С. Синтез пиримидиновых аналогов гомофталевой кислоты на основе диметилового эфира ацетондикарбоновой кислоты по реакции Бидженелли / А.С.Николаев, А.А. Гелеверя, Е.В. Гуртова, О.И. Харанеко, С.Л. Богза // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.307-314.

Удобный способ получения пиримидиновых аналогов гомофталевой кислоты с диметилового эфира ацетондикарбоновой кислоты по реакции Бидженелли, которые могут служить основой для синтеза биологически активных веществ. Эти реакции проводили с использованием дешевого, нетоксичного, легко доступного катализатора H_3PO_4 , легко растворяющегося в воде. Кроме того, эта новая реакция может быть полезным инструментом для высокопродуктивного органического синтеза.

Ключевые слова: 3,4-дигидропиримидины-2(1H)-оны, реакция Бидженелли, гомофталева кислота.

Ніколаєв О.С. Синтез піримідинових аналогів гомофталевої кислоти на основі диметилового ефіру ацетондикарбонової кислоти за реакцією Бідженеллі / О.С.Ніколаєв, А.О. Гелеверя, К.В. Гуртова, О.І. Харанеко, С.Л. Богза // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 307-314.

Зручний спосіб отримання піримідинових аналогів гомофталевої кислоти з диметилового ефіру ацетондикарбонової кислоти за реакцією Бідженеллі, які можуть служити основою для синтезу біологічно активних речовин. Ці реакції проводили з використанням дешевого, нетоксичного, легко доступного катализатора H_3PO_4 , що легко розчиняється у воді. Крім того, ця нова реакція може бути корисним інструментом для високорезультативного органічного синтезу.

Ключові слова: 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они, реакція Бідженеллі, гомофталева кислота.

Поступила в редакцію 21.11.2013 г.

УДК 541.64

ПРИЩЕПЛЕНІ НАНОШАРИ ПОЛІ(N-МЕТАКРИЛОЇЛ АМІНОКИСЛОТ) ДЛЯ КОНТРОЛЬОВАНОЇ АДСОРБЦІЇ БІЛКІВ ТА ВИРОЩУВАННЯ КЛІТИН

*Огар М., Стецишин Ю., Половкович С., Журахівська Л., Болібрух Л.,
Губицька І.І., Марінцова Н., Новіков В.*

*Національний університет „Львівська політехніка”, Львів, Україна
E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua*

У представленій роботі нами синтезовано N-метакрилоїльні мономери амінокислот та сформовано на поверхні модифікованого скла, що містить центри радикальної полімеризації їх прищеплені наночастиці. Було досліджено властивості прищеплених наночастиць, зокрема величини їх вільної поверхневої енергії. На прикладі, прищепленого полімерного наночастиці полі(N-метакрилоїл лейцину) було досліджено здатність полі(N-метакрилоїл амінокислот) взаємодіяти з білками та клітинами.

Ключевые слова: N-метакрилоїл амінокислоти, наночастиці, адсорбція білків.

ВСТУП

В останні роки інтенсивно розвивається напрямок синтезу та дослідження властивостей біоімітуючих полімерів, які найчастіше містять у своїй структурі фрагменти біологічного походження та здатні активно взаємодіяти з біологічними об'єктами [1–3]. Суттєва доля у цих дослідженнях належить модифікації поверхонь макромолекулами біоімітуючих полімерів. Серед різноманіття чутливих полімерів, особливої уваги заслуговують синтетичні полімери на основі амінокислот [4–5]. Включення амінокислотних залишків у синтетичні полімери дозволяє створити нові небіологічні макромолекули з біоімітуючою структурою та властивостями, що здатні утворювати само-впорядковані структури, біосенсорні системи та біосумісні матеріали [4–5].

У залежності від розміщення амінокислотного залишку, полімери на основі амінокислот поділяють на дві групи [6]. До першої відносять синтетичні поліпептиди, до другої полімери, що містять амінокислотні залишки у бічних ланцюгах. Полімери, що містять амінокислотні залишки у бічних ланцюгах найчастіше синтезують з попередньо синтезованих їх вінільних мономерів [6].

На сьогоднішній день є обмежена кількість робіт, що стосуються формування прищеплених полімерних шіток амінокислот на твердих поверхнях. У наших попередніх публікаціях було описано метод створення прищеплених наночастиць, у тому числі на основі N-метакрилоїл-L-амінокислот, на поверхні пероксидованого скла. У продовженні цих робіт нами синтезовано ряд мономерів N-метакрилоїл амінокислот та сформовано на їх основі прищеплені полімерні наночастиці на поверхні пероксидованого скла. Нами було описано властивості синтезованих

поверхонь, зокрема складові вільної поверхневої енергії, товщину прищепленого наношару та ступінь модифікації поверхні. Крім того, досліджено вплив наношару полі(N-метакрилоїл лейцину) на адсорбцію бичачого сивороткового альбуміну за дії різних рН та ріст клітинних ліній НЕК 293.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Синтез N-метакрилоїл амінокислот (реакція Шотен-Баумана). Реакцію проводили згідно модифікованої методики. 0,1 моль відповідної амінокислоти розчиняли в 60 мл 2М гідроксиду натрію та потім охолоджують до 0 °С. Метакрилоїл хлорид (0,1 моль) і 60 мл 2 М гідроксиду натрію одночасно прикапували рівними порціями з інтервалом в 3 хв при енергійному перемішуванні.

Після закінчення прикапування реагентів суміш перемішували 2 год при кімнатній температурі та потім підкислювали конц. НСІ (≈20 мл). Суміш залишали на 2 год, а потім фільтрували, залишок на фільтрі промивали дистильованою водою і перекристалізовували з суміші етанол-вода. Структуру отриманого мономеру підтверджували за допомогою спектрів ІЧ-спектроскопії.

Модифікація поверхні скла. Скляні пластинки, що містили на своїй поверхні центри радикальної полімеризації (пероксидовмісний хлорангідрид піромелітової кислоти), поміщали в ампули з 0,1 М етанольним розчином N-метакрилоїл амінокислоти та продували вміст ампул аргоном. Після запаювання ампули прогрівали при 90 °С протягом певного часу. Модифіковані пластинки виймали з ампул, екстрагували в апараті Сокслета протягом 4 годин етанолом для видалення неприщепленого мономеру, сушили в вакуумі при кімнатній температурі.

Дослідження поверхні методом еліпсометрії. Товщину та оптичні параметри адсорбованих полімерних наношарів досліджували методом еліпсометрії "ex situ". Еліпсометричні вимірювання проводили для кожного зразка поверхні перед і після прищеплення полімерних шарів з застосуванням нуль-еліпсометрії LEF-3M (Інститут Напівпровідникової Фізики, Новоросійськ, Росія), точність оптичного елементу становила 0.010.

Вимірювання контактного кута змочування. На поверхню пластинки, за допомогою мікрошприца, наносили краплі рідини. Кількість паралельних замірів для одного виду пластинок не менше 12. Кювету з пластинкою термостатували при необхідних температурах протягом 10 хв, після чого вимірювали розміри крапель.

Дослідження адсорбції бичачого сироваткового альбуміну. Білок з флуоресцеїн ізоціанатом (адсорбує синє світло, $\lambda_{\text{абс}} = 490$ нм та випромінює зелене флуоресцентне світло $\lambda_{\text{вип}} = 525$ нм) використовували для дослідження адсорбції у при дії різних буферних розчинів. Краплю розчину білка наносили на поверхню пластинки та інкубували протягом 15 хв за відповідної температури. Змивали неадсорбований білок буфером та дистильованою водою, сушили у потоці азоту. Флуоресценцію білків досліджували за допомогою оптичного мікроскопу «Olympus BX51» з галогеновою лампою (100 Вт), фільтром U-MNG2 ($\lambda_{\text{збуд}} = 470\text{-}490$ нм, $\lambda_{\text{вип}} > 510$ нм) та камерою DP72.

Дослідження росту культури ембріональних клітин нирки лінії НЕК-293 на поверхнях модифікованих наношаром полі(N-метакрилоїл-L-лейцину).

Дослідження проводили на лінії клітин НЕК 293 (ембріональні клітини нирки), які культивували у середовищі Ігла, модифікованому Дюльбекко (DMEM, Sigma Chem. Co., США) за присутності 10% ембріональної телячої сироватки (Sangva, Україна), пеніциліну (100 ед/мл) та стрептоміцину (100 мкг/мл) (Gibco, США) при 37 °С в атмосфері 5% CO₂ при 100% вологості впродовж 72 годин. Клітини висівали з початковою концентрацією 0,8 млн/мл клітин на предметні скельця, модифіковані нанощаром полі(N-метакрилоїл-L-лейцином). Визначення кількості живих клітин проводили методом виключення барвника живими клітинами під час фарбування 0,1%-м розчином трипанового синього в ізотонічному розчині NaCl. Для оцінки інтенсивності проліферативного росту культури клітин визначали індекс проліферації шляхом підрахунку клітин кількості через кожні 24, 48 та 72 години культивування до посівної концентрації клітин в 1 мл. Досліди повторювали тричі з трьома паралельними постановками для кожного варіанта експериментальних і контрольних умов.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

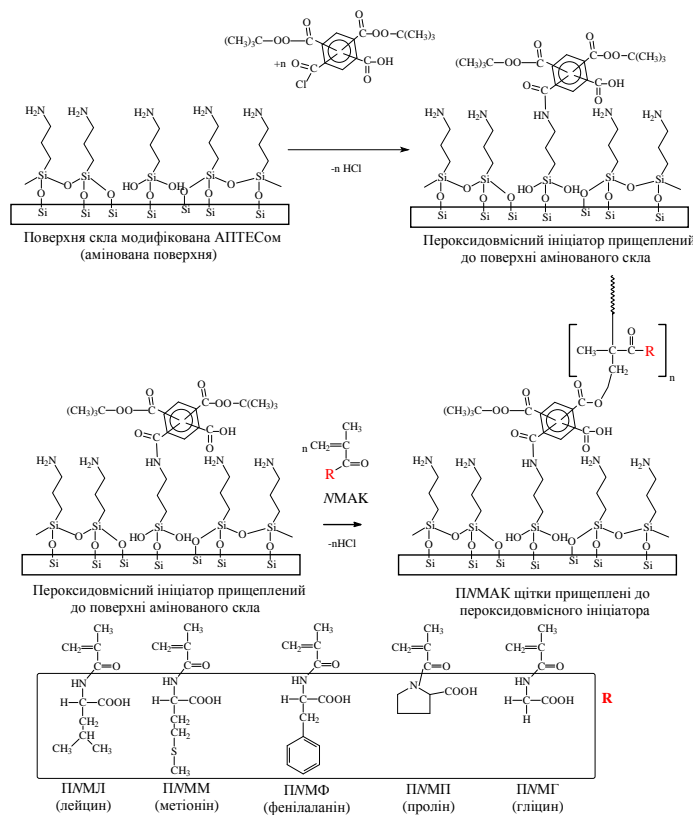


Рис. 1. Схема модифікації поверхні

Для формування прищеплених нанощарів полі(N-метакрилоїл амінокислот) на поверхні скла, скляні пластинки обробляли розчином 3-амінопропіл(триетокси)силану у метанолі. У результаті обробки на них були

імобілізовані первинні аміногрупи. За участю аміногруп, до поверхні модифікованого скла прищеплювали пероксидовмісний модифікатор згідно наведеної схеми (рис.1). Методом ініціювання “від поверхні” до отриманого пероксидованого наночастиці прищеплювали макромолекули полі(N-метакрилоїл амінокислот) з 0,01 М розчину мономеру у етанолі (рис.1).

На пероксидованих поверхнях було сформовано прищеплені наночастиці полі(N-метакрилоїл фенілаланіну) (ПНМФ), полі(N-метакрилоїл метіоніну) (ПНММ), полі(N-метакрилоїл проліну) (ПНМП), полі(N-метакрилоїл гліцину) (ПНМГ) та полі(N-метакрилоїл лейцину) (ПНМЛ) (рис.1). Значення контактних кутів змочування та величин вільної поверхневої енергії цих поверхонь наведені у табл.1.

Таблиця 1
Значення контактних кутів змочування та величин вільної поверхневої енергії для скляних поверхонь модифікованих прищепленими полімерними наночастицями

Природа наночастиці	Контактний кут змочування, град.			Значення вільної поверхневої енергії, мН/м				
	H ₂ O	CH ₂ I ₂	C ₃ H ₆ (OH) ₃	λ_s^{LW}	λ_s^-	λ_s^+	λ_s^{AB}	λ_s
Пероксидована поверхня	67	44,4	50,4	29,7	69,1	1	16,6	46,3
Полі(N-метакрилоїл гліцин)	36,4	50,8	65,6	22,2	24,5	6,0	24,3	46,5
Полі(N-метакрилоїл пролін)	30,6	52,1	59,6	25,2	20,0	6,3	22,6	47,8
Полі(N-метакрилоїл метіонін)	41,1	43,0	52,5	28,7	39,2	1,6	15,7	44,4
Полі(N-метакрилоїл лейцином)	50	38,7	62,7	40,2	40,4	0,1	4,9	45,1
Полі(N-метакрилоїл фенілаланін)	44,5	39,2	69,1	40	58,2	1,2	17,3	57,3

У таблиці наведено контактні кути змочування поверхні трьома різними рідинами та визначені величини сумарної вільної поверхневої енергії λ_s та її складових (Лівшица-Ван-дер-Ваальса - λ_s^{LW} , кислотної - λ_s^- , основної - λ_s^+ та полярної λ_s^{AB}). Отримані поверхні характеризуються досить високими значеннями сумарної вільної поверхневої енергії. Слід відмітити значний вплив у цю величину складових Лівшица-Ван-дер-Ваальса та кислотної. Для полімерних наночастиць на основі проліну

та гліцину також можна побачити відносно виражену основну складову вільної поверхневої енергії, для інших наночарів цього не спостерігається.

Цікаво, що складові вільної сумарної енергії у значній мірі корелюють з будовою амінокислот. Всі досліджувані поверхні містять у складі модифікуючих сполук гідрофобні та кислотні групи. Так у випадку пероксидовмісного модифікатора – бензенове ядро, пероксидовмісний фрагмент та вільні карбоксильні групи. У випадку прищеплених полі(N-метакрилоїл-L-амінокислот) - гідрофобний фрагмент метакрилової кислоти та вільна карбоксильна група тощо.

У таблиці 2 наведено значення товщин та індексів рефракції для прищеплених наночарів з вказаним ступенем модифікації поверхні. Еліпсометричні дослідження прищеплених наночарів показали, що товщина пероксидованого наночару становить близько 0,5 нм, а товщини наночарів полі(N-метакрилоїл амінокислот) відрізняються за своїми значеннями. Наприклад, при товщині наночару полі(N-метакрилоїл гліцину) у 30 нм, ступінь модифікації ним поверхні становить 75 %, у той же час при товщині наночару полі(N-метакрилоїл метіоніну) у 22 нм, ступінь модифікації ним поверхні становить близько 100 %. Ми пов'язуємо це з природою замісників у мономерів, їх об'ємними властивостями та здатністю до само впорядкування.

Таблиця 2

Значення товщин та індексів рефракції для прищеплених наночарів з вказаним ступенем модифікації поверхні

Природа наночару	Товщина, нм	Індекс рефракції	Ступінь модифікації, %
Пероксидована поверхня	0,5	1,49	100
Полі(N-метакрилоїл гліцин)	30	1,501	75
Полі(N-метакрилоїл пролін)	30	1,497	70
Полі(N-метакрилоїл метіонін)	22	1,49	100
Полі(N-метакрилоїл лейцином)	24	1,495	80
Полі(N-метакрилоїл фенілалаїнін)	23	1,5	100

На сьогоднішній день є стійка потреба у наноструктурах, що будуть контролювано взаємодіяти з живими об'єктами, перш за все з білками та клітинами. Нами на прикладі, прищепленого полімерного наночару полі(N-метакрилоїл-L-лейцину) було досліджено здатність полі(N-метакрилоїл-L-амінокислот) взаємодіяти з бичачим сироватковим альбуміном та клітинами лінії НЕК 293.

Адсорбція бичачого сироваткового альбуміну з прищепленою флуоресцентною міткою проводилась з розчинів альбуміну при різних рН (4, 6, 8), час адсорбції становив 5 хв. З рис. 2 видно, що у всіх досліджуваних випадках видно високі і

практично ідентичні значення флуоресцентної інтенсивності, що свідчить про високу адсорбційну активність цієї поверхні до бичачого сироваткового альбуміну. Важливим моментом є те, що незважаючи на різні рН розчинів альбуміну, що змінюють здатні змінювати конформацію білка, рівень адсорбованого альбуміну у всіх випадках практично однаковий.

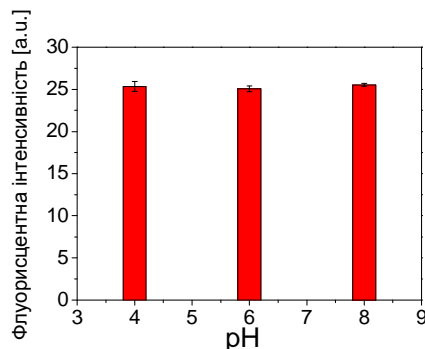


Рис. 2. Флуоресцентна інтенсивність бичачого сироваткового альбуміну адсорбованого на поверхні модифіковані наношаром полі(N-метакрилоїл-L-лейцину за дії різних рН.

У таблиці 3 наведено динаміку проліферації ембріональних клітин нирки лінії НЕК-293 при культивуванні на поверхнях не модифікованого скла та модифікованого прищепленим наношаром полі(N-метакрилоїл-L-лейцину).

Таблиця 3
Проліфераційний ріст клітин лінії НЕК 293 на модифікованій та контрольній поверхні після 24, 48 та 72 год культивування. Первинна густина клітин (800 000 клітин/мл)

Природа поверхні	Концентрація клітин млн/см ³ після культивування		
	24 год	48 год	72 год
Скло	1,01±0,04	1,69±0,1	2,82±0,02
Полі(N-метакрилоїл лейцин)	1,43±0,15	2,05±0,03	3,53±0,08

Аналіз даних показав, що при культивуванні клітин культури НЕК-293 спостерігається їх швидкий ріст з наступним формування моношару клітин. Клітини, культивовані на поверхнях модифікованих прищепленим наношаром полі(N-метакрилоїл-L-лейцину), проявляли значно вищу проліферативну активність та життєздатність, ніж на поверхні немодифікованого скла.

ВИСНОВКИ

1. У представленій роботі нами синтезовано мономери N-метакрилоїл метіоніну, N-метакрилоїл гліцину, N-метакрилоїл проліну, N-метакрилоїл лейцину та N-

метакрилоїл фенілаланіну з яких було сформовано на поверхні модифікованого скла, що містить центри радикальної полімеризації їх прищеплені наночастиці.

2. Було досліджено структуру та властивості прищеплених наночастиць амінокислотних похідних, наведено значення їх контактних кутів змочування та величин вільної поверхневої енергії.
3. Досліджено здатність наночастиць контролювано адсорбувати бичачий сироватковий альбумін та позитивно впливати на ріст клітин культури НЕК-293.

Список літератури

1. Motornov M. Stimuli-Responsive Nanoparticles, Nanogels and Capsules for Integrated Multifunctional Intelligent Systems. / M. Motornov, Y. Roiter, I. Tokarev [et al.] // Prog. Polym. Sci. – 2010. – Vol. 35,– P. 174–211.
2. Luzinov I. Responsive Brush Layers: from Tailored Gradients to Reversibly Assembled Nanoparticles / I. Luzinov, S. Minko, V. Tsukruk // Soft Matter – 2008. – Vol. 4,– P. 714–725.
3. Galaev I. ‘Smart’ Polymers and What They Could do in Biotechnology and Medicine. / I. Galaev, B. Mattiasson // Trends Biot. – 1999. – Vol. 17, – P. 335–340.
4. Mori H. Amino-Acid-Based Block Copolymers by RAFT Polymerization / H. Mori, T. Endo // Macromol. Rapid Commun. – 2012. – Vol. 33, – P. 1090–1107.
5. O’Reilly R. K Using controlled radical polymerization techniques for the synthesis of functional polymers containing amino acid moieties / R. K O’Reilly // Polym Int. – 2010. – Vol. 59,– P. 568–573.
6. Sanda F. Syntheses and functions of polymers based on amino acids / F. Sanda, T. Endo // Macromol. Chem. Phys. – 1999. –Vol. 200, – P. 2651–2661.

Огар М. Привитые нанослои поли(N-метакрилоил аминокислот) для контролируемой адсорбции белков и выращивание клеток / М. Огар, Ю. Стецишин, Н. Маринцова, О. Штапенко, С. Федорова, В. Новиков // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.315-322.

В представленной работе нами синтезировано N-метакрилоильные мономеры аминокислот и сформировано на поверхности модифицированного стекла содержащего центры радикальной полимеризации их привитые нанослои. Было исследовано свойства привитых нанослоев, в частности значение их свободной поверхностной энергии.

На примере, привитого полимерного нанослоя поли(N-метакрилоил лейцина) было исследовано способность поли(N-метакрилоил аминокислот) взаимодействовать с белками и клетками.

Ключевые слова: N-метакрилоил аминокислоты, нанослои, адсорбция белков.

GRAFTED NANOLAYERS OF POLY(METHACRYLOYL AMINO ACIDS) FOR CONTROLLED PROTEIN ADSORPTION AND CULTIVATION OF CELLS

Ohar M., Stetsyshyn Y., Polovkovich S., Zhurahivska L., Bolibruh L., Gubitska I.I., Marintsova N., Novikov V.

National University “Lviv Politechnic”, Lviv, Ukraine

E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

The surface modification of the materials for obtaining specific surface properties is an important trend of modern polymer chemistry. In the last years tendencies of the modification

of the surfaces by biomimetic polymers, which are biocompatible and sensitive, able to create self-assemble, highly ordered structures and biosensor systems has been developed.

Among diversities of the biosimilar polymers, synthetic amino-acid based polymers deserve special attention. They can be divided into two groups, depending on whether the amino acid residues are included in the main or side chain. In the synthetic polypeptides, belonging to the first group, the native amino-acid take part in creation of the peptide bonds. The polymers from the second group, having amino-acid residues in the side chain, are often synthesized by polymerization of vinyl monomers carrying amino acid residues in the side chain.

The incorporation of amino-acid residues, which are the constitutional components of proteins, into synthetic polymers draws growing attention, because such combination may lead to creation of new no-biological macromolecules with biomimetic properties.

In our work we propose a new approach to formation of biomimetic nanolayers. The surface of a glass plate was treated with (3-aminopropyl)triethoxysilane, as a result the primary aminogroups were immobilized on them. With participation of these aminogroups peroxidcontained pyromellitic acid chloride was covalently grafted to the surface of the modified glass. The polymer brushes of poly(N-methacryloyl amino acids) were grafted to the received peroxidcontained nanolayer by method of initiation "from a surface". We used as the biomimetic monomers N-methacryloyl methionine, N-methacryloyl proline, N-methacryloyl glycine, N-methacryloyl leucine and N-methacryloyl phenylalanine. The created films were investigated by the methods of measuring of contact angels of moistening and ellipsometry.

Main properties of the grafted nanolayers were studied. We demonstrated significant influence monomers nature onto surface modification process and structure of the grafted nanolayers. Thickness of the obtained nanolayers (10-30 nm) and volume fraction of polymers in grafted nanolayers were calculated using ellipsometry data. The Lifshitz-van der Waals and Acid-Base components and total surface energy of grafted nanolayers were calculated using the data of contact angles of moistening. Also we were determined protein adsorption and cells growth onto modified surfaces.

The surfaces, modified by grafted nanolayers of poly(N-methacryloyl amino acids), have perspectives for their use of them as biocompatible, sensitive and biosensory systems.

Keywords: N-methacryloyl amino acids, nanolayers, protein adsorption.

References

1. Motornov M., Roiter Y., Tokarev I. Stimuli-Responsive Nanoparticles, Nanogels and Capsules for Integrated Multifunctional Intelligent Systems, *Prog. Polym. Sci.*, **35**, 174 (2010)
2. Luzinov I., Minko S., Tsukruk V. Responsive Brush Layers: from Tailored Gradients to Reversibly Assembled Nanoparticles, *Soft Matter*, **4**, 714 (2008).
3. Galaev I., Mattiasson B. 'Smart' Polymers and What They Could do in Biotechnology and Medicine, *Trends Biot.*, **17**, 335 (1999).
4. Mori H., Endo T. Amino-Acid-Based Block Copolymers by RAFT Polymerization, *Macromol. Rapid Commun.*, **33**, 1090 (2012).
5. O'Reilly R. K Using controlled radical polymerization techniques for the synthesis of functional polymers containing amino acid moieties, *Polym Int.*, **59**, 568 (2010).
6. Sanda F., Endo T. Syntheses and functions of polymers based on amino acids, *Macromol. Chem. Phys.*, **200**, 2651 (1999).

Поступила в редакцію 25.11.2013 з.

УДК 541.138.3

ГИБРИДНЫЕ Pd-M (M= Ni, Co, Fe) КРЕМНЕЗЕМ-УГЛЕРОДНЫЕ ЭЛЕКТРОКАТАЛИЗАТОРЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

Пирский Ю.К., Огенко В.М., Шаранда Л.Ф., Крупенникова О.С., Волков С.В.

*Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины
E-mail: pirsky@ionc.kiev.ua*

С помощью золь-гель технологии и высокотемпературного синтеза получены гибридные Pd-M (M= Ni, Co, Fe) кремнезем-углеродные электрокатализаторы восстановления кислорода на основе многослойных, углеродных нанотрубок (УНТ) и алкоксисиланов. Установлено, что для всех металлов катализатора наблюдается увеличение электрокаталитической активности в 1M КОН системы палладий-металл-кремнезем-УНТ. Наиболее активные биметаллические гибридные катализаторы были получены при температуре 600°C в Ar. С помощью ИК спектроскопии показано, что при температуре 600°C в атмосфере аргона дополнительно кроме наночастиц металлов образуются соединения типа нестехиометрических шпинелей 3d металлов с инкорпорированным Pd на поверхности катализатора.

Ключевые слова: электровосстановление кислорода, электрокатализатор, углеродные нанотрубки, золь-гель технология, наноструктуры.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большинство разработок по получению электрокатализаторов для топливных элементов (ТЭ) связано с использованием платины [1, 2]. Такие катализаторы имеют достаточно стабильные и высокие электрокаталитические характеристики. Широкое применение электрокатализаторов для ТЭ и ХДС ограничивается их высокой стоимостью. Стоимость катализаторов на основе платины в настоящее время достаточно высока. К тому же, использование платины ограничено ее невысокими природными запасами. Снижение себестоимости таких электрокатализаторов заключается в уменьшении затрат благородных металлов за счет введения в состав катализаторов дешевых 3d-металлов, увеличении рабочей поверхности катализаторов и эффективном применении углеродных носителей с высокоразвитой поверхностью. Другой способ - создание гибридных композиционных функциональных материалов на основе многокомпонентных систем с углеродными нанотрубками (УНТ) [3, 4]. Применение УНТ обусловлено тем, что они обладают уникальными свойствами, такими как химическая стойкость, механическая стабильность, электрическая проводимость, оптическая прозрачность и высокая сорбционная способность. Сочетание физико-химических свойств углеродных нанотрубок со свойствами металлических наночастиц в одной структуре, позволяет создавать

эффективные, гибридные электрокатализаторы для водородно-кислородных топливных элементов (ТЭ).

При создании таких нанокпозиционных материалов возникает ряд проблем. Прежде всего, необходимо достичь высокой степени диспергирования УНТ в катализаторе, что является достаточно проблематичной задачей, поскольку углеродные нанотрубки подвержены агрегации. Кроме того известно, что в процессе работы катализатора размеры каталитических частиц меняются: происходит агломерация мелких частиц в более крупные на поверхности носителя, а из атомов катализатора образуются кластеры. Поэтому вопрос стабилизации каталитических частиц на поверхности носителя является крайне важным. На наш взгляд, применение темплатного золь-гель синтеза может позволить проводить контролируемый синтез гетерогенных катализаторов, обеспечить стабилизацию и уменьшить агрегацию углеродных нанотрубок в органо-неорганической матрице. Важно также, что золь-гель метод позволяет вводить каталитически активный компонент, как при проведении гидролиза компонентов, так и после создания упорядоченных наноструктур путем модифицирования их поверхности металлическими наночастицами или их оксидами. Синтезированные, таким способом, гибридные электрокатализаторы на основе многокомпонентных систем с УНТ представляют собой композиционные материалы и проявляют высокую активность в реакции электровосстановления O_2 . Функциональность компонентов таких нанокмозитов наблюдалась следующая: металлы, их ионы и оксиды отвечают за каталитическую активность, УНТ – за проводимость, кремнезем – за стабильность. Как было показано нами ранее [5, 6], пиролизом координационных соединений, распределенных на углеродной поверхности, можно получать катализаторы, содержащие активные центры в виде продуктов пиролиза неполного распада комплексов или оксидных соединений, активных в реакции восстановления кислорода. Исследования [7] показали, что в результате пиролиза в инертной атмосфере некоторые комплексы могут образовывать металлы на поверхности углеродного носителя без использования восстановителя, например водорода. Лиганды в комплексах, способствующие образованию наночастиц металлов могут быть следующие: этилендиаминтетраацетат, гексаметилендиаминтетраацетат, иминодиацетат, а также некоторые многоядерные комплексы и другие. Использование палладиевых комплексов независимо от лиганда способствует образованию металлов даже при низких температурах от 400 °С.

Целью данной работы было разработать методы синтеза наноразмерных гибридных гетерогенных катализаторов на основе углеродных нанотрубок путем инкорпорирования наночастиц Pd, Ni, Co, Fe или Pd-Ni, Pd-Co, Pd-Fe в кремнезем-углеродные структуры с использованием золь-гель технологии и исследовать их каталитическую активность в реакции электровосстановления кислорода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для приготовления электрокатализаторов восстановления кислорода предварительно синтезировали биметалл-содержащий кремнезем-углеродный золь. В качестве углеродного материала в композиции использовали очищенные и

окисленные многостенные углеродные нанотрубки. Углеродные нанотрубки добавляли в воду и, в присутствии цетилтриметиламмония бромида $C_{19}H_{42}BrN$ (СТАБ), обрабатывали ультразвуком при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли водные растворы солей палладия и соответствующего металла (M = Ni, Co, Fe) и еще обрабатывали в течение 1 часа. В качестве каталитически активного компонента использовали тетрахлооропаладоат калия, нитрат никеля, нитрат кобальта и оксалат железа. В отдельную емкость, при постоянном перемешивании, добавляли тетраэтоксисилан $Si(OC_2H_5)_4$ (ТЕОС); метилтриэтоксисилан $CH_3(OC_2H_5)_3$ (МТЕОС; 98%, Aldrich), воду, водный раствор щавелевой кислоты, этиловый спирт. Затем в полученную смесь {ТЕОС-МТЭС- $C_2H_5OH-H_2O-C_2H_4O_4$ } прибавляли {УНТ-СТАБ с растворами солей необходимых металлов} и перемешивали с помощью магнитной мешалки при комнатной температуре в течение 4 часов для завершения гидролиза.

Затем брали навеску геля Pd-Me/УНТ/ SiO_2 не более 100 мг и помещали в трубчатую кварцевую печь, через которую постоянно пропускали аргон, постепенно нагревая до требуемой температуры, выдерживали в течение одного часа, и после этого температуру снижали до комнатной. Образцы обрабатывали при 250, 350 и 600°C. Полученные электрокатализаторы восстановления кислорода исследовали, с помощью электрохимических измерений, на модельном “плавающем” газодиффузионном электроде [8] в электрохимической ячейке с разделенными катодным и анодным пространствами при температуре 20°C, на потенциостате ПИ-50-1.1 в 1М растворе КОН. Ток регистрировали милливольтмиллиамперметром М-2020. В качестве электрода сравнения служил Ag/AgCl электрод.

“Плавающий” газодиффузионный электрод имел форму таблетки диаметром около 10 мм, плотностью 0,95 г/см³ и толщиной 1 мм изготовленную из гидрофобизированной 30% политетрафторэтиленом сажи П-803 {П-803 + 30% ПТФЭ} весом 300 мг, спрессованную под давлением 25 кгс/см², в которую был впрессован никелевый проволочный токоотвод. На поверхность электрода наносили очень тонкий слой частиц диаметром 20 мкм мелкодисперсного исследуемого катализатора в количестве не более 1 мг/см², который подпрессовывали давлением 50 кгс/см². На электропроводной пористой основе катализатор держался за счет сил адгезии. Количество исследуемого каталитически активного материала определяли за счет увеличения веса до и после подпрессовки порошка.

Природу активных центров электрокатализаторов восстановления кислорода исследовали с помощью ИК - спектроскопии. Инфракрасные спектры кобальтсодержащих кремнезем-углеродных образцов получали в режиме отражения в интервале 400-4000 см⁻¹ с использованием ИК спектрофотометра с Фурье преобразованием Nexus Nikolet (Thermo Scientific), оснащенный приставкой отражения Smart Collector.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью разработанного нами метода синтеза наноразмерных гибридных гетерогенных катализаторов [9] на основе углеродных нанотрубок путем инкорпорации металлических Pd, Ni, Co, Fe или биметаллических Pd-Ni, Pd-Co, Pd-

Fe наночастиц в кремнезем-углеродную структуру, с использованием золь-гель технологии, были получены эффективные электрокатализаторы восстановления кислорода. Методом потенциостатических измерений была исследована их каталитическая активность. Данные о каталитической системе и расчетные кинетические параметры кремнезем-углеродных электрокатализаторов восстановления кислорода приведены в таблице 1.

Таблица 1
Кинетические параметры электрокаталитического восстановления кислорода на кремнезем-углеродных катализаторах в 1М КОН при 20°C.

№ п/п	Катализаторы	E_{st} , В	$dE/dlgj$, В		j_0 , А/г
			b_1	b_2	
1	{П-803 + 30% ПТФЭ}	-0,135	0,060	0,116	$1,00 \cdot 10^{-4}$
2	{Pd/SiO ₂ /BHT-250°C}	-0,130	0,053	0,120	$8,91 \cdot 10^{-4}$
3	{Co/SiO ₂ /BHT-250°C}	-0,126	0,054	0,120	$7,08 \cdot 10^{-4}$
4	{Ni/SiO ₂ /BHT-250°C}	-0,152	0,048	0,095	$2,14 \cdot 10^{-4}$
5	{Fe/SiO ₂ /BHT-250°C}	-0,156	0,048	0,099	$3,24 \cdot 10^{-4}$
6	{PdCo/SiO ₂ /BHT-250°C}	-0,111	0,062	0,119	$1,00 \cdot 10^{-3}$
7	{Pd-Ni/SiO ₂ /BHT-250°C}	-0,127	0,062	0,100	$3,98 \cdot 10^{-4}$
8	{Pd-Fe/SiO ₂ /BHT-250°C}	-0,138	0,051	0,100	$1,26 \cdot 10^{-4}$
9	{Pd/SiO ₂ /BHT-350°C}	-0,049	0,055	0,108	$1,26 \cdot 10^{-4}$
10	{Co/SiO ₂ /BHT-350°C}	-0,092	0,052	0,112	$1,99 \cdot 10^{-4}$
11	{Ni/SiO ₂ /BHT-350°C}	-0,148	0,061	0,119	$2,14 \cdot 10^{-4}$
12	{Fe/SiO ₂ /BHT-350°C}	-0,112	0,048	0,096	$2,37 \cdot 10^{-4}$
13	{PdCo/SiO ₂ /BHT-350°C}	-0,120	0,059	0,116	$2,20 \cdot 10^{-3}$
14	{PdNi/SiO ₂ /BHT-350°C}	-0,156	0,061	0,119	$1,38 \cdot 10^{-3}$
15	{Pd-Fe/SiO ₂ /BHT-350°C}	-0,135	0,047	0,099	$1,74 \cdot 10^{-4}$
16	{Pd/SiO ₂ /BHT-600°C}	-0,100	0,039	0,109	$3,98 \cdot 10^{-4}$
17	{Co/SiO ₂ /BHT-600°C}	-0,102	0,042	0,115	$5,00 \cdot 10^{-3}$
18	{Ni/SiO ₂ /BHT-600°C}	-0,121	0,044	0,103	$9,12 \cdot 10^{-4}$
19	{Fe/SiO ₂ /BHT-600°C}	-0,114	0,049	0,097	$9,12 \cdot 10^{-4}$
20	{PdCo/SiO ₂ /BHT-600°C}	-0,103	0,045	0,118	$1,00 \cdot 10^{-2}$
21	{PdNi/SiO ₂ /BHT-600°C}	-0,122	0,043	0,087	$1,15 \cdot 10^{-3}$
22	{Pd-Fe/SiO ₂ /BHT-600°C}	-0,089	0,046	0,119	$3,20 \cdot 10^{-4}$

Из таблицы видны некоторые каталитические зависимости. Анализ влияния Co в исследуемых образцах на активность палладиевых кремнезем-углеродных электрокатализаторов в реакции восстановления кислорода синтезированных при температуре 250 °C и 350 °C показывает, что для катализаторов с одним металлом Pd, Ni, Co или Fe кинетические углы наклонов стационарных поляризационных кривых восстановления O₂ для гибридных палладиевых электрокатализаторов лежат в пределах: $b_1 = 0,048-0,061$ В, $b_2 = 0,095-0,120$ В, а токи обмена j_0 имеют порядок 10^{-4}

А/г. Для биметаллических Pd-Ni, Pd-Co, Pd-Fe гибридных палладиевых электрокатализаторов при 250°C и 350°C кинетические углы наклонов лежат в пределах: $b_1 = 0,047-0,062$ В, $b_2 = 0,099-0,119$ В тока обмена j_0 в основном также имеют величину 10^{-4} А/г, только для катализаторов Pd-Co ток обмена увеличивается до порядка 10^{-3} А/г. С увеличением температуры получения до 600 °С для палладиевого катализатора с кобальтом ток обмена увеличивается до величины $j_0 = 1,0 \cdot 10^{-2}$ А/г, а тафелевские углы наклона уменьшаются и составляют $b_1 = 0,045$ В, $b_2 = 0,118$ В. В основном для биметаллических гибридных катализаторов наблюдается уменьшение b_1 , что связано изменением механизма электровосстановления кислорода. Вероятно, восстановление кислорода частично идет до воды. В отличие от известных катализаторов, например синтезированных на основе активированных углей СИТ-1 или АГ-3 - углы наклонов составляют $\sim 0,060$ В, $0,120$ В, а восстановление кислорода в них проходит через образование пероксида водорода, что характерно для углеродных материалов [10]. Гибридные палладиевые электрокатализаторы в среднем имеют меньшие углы наклона ($\sim 0,045$ В, $0,1$ В), а значит и более высокую скорость восстановления кислорода.

Практически для всех металлов наблюдалось увеличение электрохимической активности в системе металл-кремнезем-УНТ. Наиболее активные биметаллические гибридные катализаторы были получены при температуре 600 °С в Аг. На рис.1 показаны потенциостатические поляризационные зависимости гибридных палладиевых электрокатализаторов в реакции электровосстановления O_2 полученных при 600 °С в Аг.

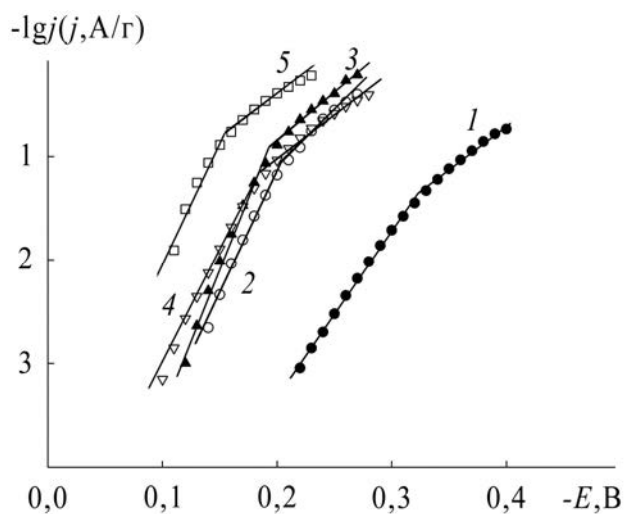


Рис.1. Потенциостатические поляризационные кривые восстановления O_2 на саже+30%ПТФЭ (1) и кремнезем-содержащих электрокатализаторах: PdNi/SiO₂/УНТ-600 °С (2), Pd/SiO₂/УНТ-600 °С (3), PdFe/SiO₂/УНТ-600 °С (4), PdCo/SiO₂/УНТ-600 °С (5).

Как видно из рисунка наиболее активными в реакции восстановления O_2 являются палладиевые электрокатализаторы с кобальтом по сравнению с никелем или железом. Стационарная поляризационная кривая для PdCo/SiO₂/УНТ-600 °С катализатора смещена в положительную сторону относительно углеродного электрода на 0,150 В. Плотность тока восстановления O_2 на таких катализаторах в 1 М КОН составила 900 мА/г при $E_r = 0,91$ В и 5000 мА/г при $E_r = 0,83$ В ($t = 25^\circ\text{C}$) относительно водородного электрода. Менее активными оказались электрокатализаторы с железом и никелем.

Изучение ИК-спектров для Pd-Co электрокатализаторов, полученных при 350 °С и 600 °С, показало возможную причину увеличения каталитической активности. ИК-спектр биметаллического PdCo/SiO₂/ВНТ-350°С катализатора прогретого при температуре 350 °С представлен на рис. 2. В спектре наблюдаются полосы поглощения при 1150 и 1065 см⁻¹, принадлежащих симметричным колебаниям Si-O-Si связей и свидетельствуют об образовании кремнеземной сетки [11]. В низкочастотной области наблюдается ряд полос поглощения в диапазоне 800–700 см⁻¹ и при 455 см⁻¹ относящиеся к колебаниям Si-O связи.

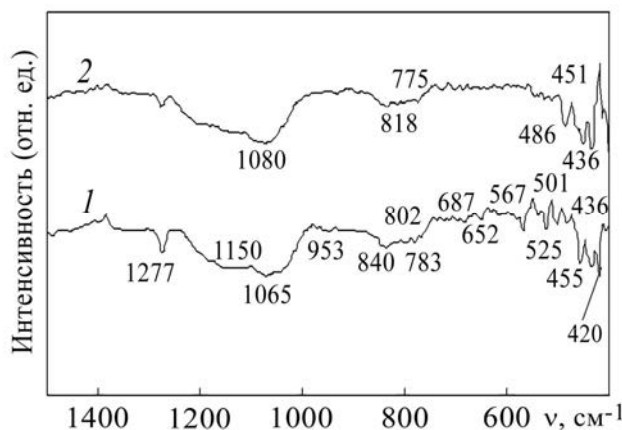


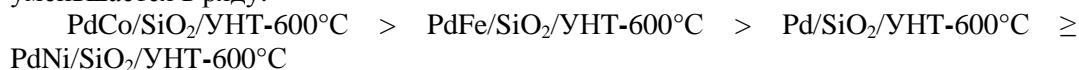
Рис. 2. Инфракрасные спектры PdCo/SiO₂ / УНТ образца прогретого в инертной атмосфере при 350°С - (1) и 600°С - (2).

В ИК спектре присутствуют полосы поглощения при 1277 и 783 см⁻¹, которые относятся к колебаниям Si-CH₃ групп [12]. В спектре PdCo/SiO₂/УНТ-350 °С образца также наблюдается полоса поглощения при 953 см⁻¹, которая связана с формированием Si-OH связей и указывает на наличие несконденсированных гидроксильных групп в сложившейся кремнеземной сетке или образования Si-O-Me связи [13]. Также в ИК спектре PdCo/SiO₂/УНТ-350°С катализатора наблюдаются полосы поглощения при 687 , 567 см⁻¹ и 501 см⁻¹, которые можно отнести к колебаниям Co-O связи оксидах кобальта Co₃O₄ [14] и CoO [15] соответственно. В ИК спектре PdCo/SiO₂/УНТ-350 °С катализатора наблюдается

полоса поглощения при 525 см^{-1} , которая очевидно принадлежит к колебаниям Pd–O связи в PdO₂ или PdO [16].

С повышением температуры прогрева PdCo/SiO₂/УНТ-600 °С образца (600 °С, в атмосфере аргона) наблюдается смещение полос поглощения в высокочастотную область 1065 см^{-1} , 1080 см^{-1} , 455 см^{-1} , 451 см^{-1} , что указывает на структурные изменения в кремнеземной сетке, которые связаны с процессами дальнейшей конденсации Si–ОН групп (рис.2 (2)). Кроме того, наблюдаемая полоса поглощения при 1277 см^{-1} относится к Si–CH₃ групп и указывает на высокую термическую стабильность привитых метильных групп. Можно увидеть, что инфракрасные спектры PdCo/SiO₂/УНТ образцов прогретых при 350 и 600 °С в области спектра $700\text{-}500 \text{ см}^{-1}$ значительно отличаются. Прежде всего, обращает на себя внимание, отсутствие полос поглощения, которые могут указывать на наличие оксидов кобальта Co₃O₄ или CoO. Это может означать, что при прогреве образца при 600 °С оксид кобальта разлагается до металлического состояния. Также наблюдается полоса поглощения при 525 см^{-1} , которая принадлежит к колебаниям Pd–O связи. Обращает на себя внимание также наличие новой довольно интенсивной полосы поглощения при 486 см^{-1} , которая может быть связана с инкорпорированием палладия в матрицу Co₃O₄ с образованием твердого раствора со структурой шпинели [Pd^{II}Co₂^{III}O₄]. О возможности такого преобразования показано в работе [17], которые синтезировали PdO–CeO катализатор окисления монооксида углерода и показали, что палладий встраивается в структуру оксида церия, в результате чего, происходит синергетический эффект.

Активность палладиевых электрокатализаторов имеет следующий вид и уменьшается в ряду:



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показано, что наибольшей активностью обладают гибридные электрокатализаторы восстановления кислорода, синтезированные с помощью золь-гель технологии на основе углеродных нанотрубок и последующей обработкой в атмосфере аргона при 600 °С. Активность палладиевых электрокатализаторов с кобальтом выше, чем с никелем или железом.
2. С помощью ИК спектроскопии показано, что при этой температуре в атмосфере аргона дополнительно образуются соединения типа нестехиометрических шпинелей 3d-металлов с инкорпорированным Pd на поверхности углеродного носителя, которые отвечают за электрокатализ в водородно-кислородном ТЭ.
3. Разработанные нами новые электрокатализаторы восстановления кислорода с помощью золь-гель технологии для топливных элементов могут создать условия для их широкого распространения, за счет замены платины и уменьшения себестоимости низкотемпературного топливного элемента

Список литературы

1. Yu X. Recent advances in activity and durability enhancement of Pt/C catalytic cathode in PEMFC Part I. Physico-chemical and electronic interaction between Pt and carbon support, and activity enhancement of Pt/C catalyst / X. Yu, S. Ye // *J. of Power Sources*, 2007. – Vol. 172, – P. 133–144.
2. Yu X. Recent advances in activity and durability enhancement of Pt/C catalytic cathode in PEMFC Part II: Degradation mechanism and durability enhancement of carbon supported platinum catalyst / X. Yu, S. Ye // *J. of Power Sources* 2007. – Vol. 172, – P. 145–154.
3. Xing Y. Synthesis and Electrochemical Characterization of Uniformly-Dispersed High Loading Pt Nanoparticles on Sonochemically-Treated Carbon Nanotubes / Y. Xing // *J. Phys. Chem. B* – 2004, – Vol. 108 – P. 19255-19259.
4. Wang X. Durability investigation of carbon nanotube as catalyst support for proton exchange membrane fuel cell / X.Wang, W. Li, Z. Chen, M.Waje [at all] // *J. Power Sources* – 2006, – Vol. 158 – P. 154–159.
5. Пирский Ю.К. Координационные соединения переходных 3d-металлов как прекурсоры для электрокатализаторов восстановления кислорода. / Ю.К. Пирский // *Вест. Харьков. ун-та.* – 2005. – № 648. – С. 55–58.
6. Пирский Ю.К. / Катализаторы электровосстановления молекулярного кислорода на основе гетеробиметаллических моноэтаноламиновых комплексов кобальта(III) и никеля(II) / Ю.К. Пирский, А.В. Березовская, Е.А. Шульженко, В.С. Кублановский // *Вопросы химии и химической технологии*, – 2007. – № 1. – с. 141 – 146.
7. Старикова Е.В. / Исследование образования наночастиц никеля и кобальта при термическом разложении ni, al- и со, al-слоистых двойных гидроксидов, содержащих комплексы [Ni(edta)]²⁻, и [Co(edta)]²⁻ / Е.В. Старикова, В.П. Исупов, К.А. Тарасов, Л.Э. Чупахина, М.М. Юлик // *Журн. структ. хим.* – 2004. – Т. 45. Приложение. – с. 116–121.
8. Штейнберг Г.В. Исследование кинетики восстановления кислорода на дисперсных углеродистых материалах / Г.В. Штейнберг, И.А. Кукушкина, В.С. Багоцкий, М.Р. Тарасевич // *Электрохимия.* – 1979. – Т. 15, № 4. – С. 527–532.
9. Пирский Ю.К. Синтез кобальтсодержащих композиционных электрокатализаторов восстановления кислорода на основе гибридных кремнезем-углеродных наноструктур / Ю.К. Пирский, В.М. Огенко, Л.Ф. Шаранда, А.В. Гайдин, С.В. Волков // *Наноструктурное материаловедение*, 2012, №2 -С. 47–57.
10. Тарасевич М.Р. Электрохимия углеродных материалов / М.Р. Тарасевич. –М.: Наука, 1984. -253 с.
11. Robert L. White and Aurobindo Nair, Diffuse Reflectance Infrared Spectroscopic Characterization of Silica Dehydroxylation / L. Robert // *Applied Spectroscopy* – 1990. – Vol. 44. – P. 69–75.
12. Sassi Z. Structural characterization of the organic/inorganic networks in the hybrid material (TMOS-TMSM-MMA) / Z. Sassi, J.C. Bureau, A. Bakkali. // *Vibration Spectroscop.* – 2002. – Vol. 28. – P. 251–262.
13. Zandi-zand R. Silica based organic-inrganic hybrid nanocomposite coating for corrosion protection / R. Zandi-zand, A. Ershad-langroudi and A. Rahimi // *Progress in Organic Coating* – 2005. – Vol. 53. – P. 286–291.
14. Ortega-Zarzova G. Cobalt oxide/silica xerogels powder: X-Ray diffraction, Infrared and Visible absorption studies / G. Ortega-Zarzova, C. Araujo-Andrade, M.E. Compean-Jasso and J.R. Martinez, F.Ruiz. // *J. Sol—Gel Sci. And Tech.* – 2002. – Vol. 24. – P. 23–29.
15. Tang Chin-Wei Characterization of cobalt oxides studed by FT-IR, Raman, TPR and TG-MS / Chin-Wei Tang, Tsann-Van Leu, Wen-Yueh Yu, Chen-Bin Wang, Shu-Hua Chien // *Thermochimica Acta*, – 2008– Vol. 473, 68–73.
16. Tura Josep M. XPS and IR (ATR) analysis of Pd oxide films obtained by electrochemical methods. / Josep M. Tura, Pere Regull, Luuis Victori. M. Dolors de Castellar. // *Surface and Interface Analysis* – 1988. – V. 11. – P. 447–449.
17. Meng Lian / Synergetic effects of PdO particles on CO oxidation over PdO-CeO₂ catalysts. / Lian Meng, Ai-Ping Jia, Ji-Qing Lu, Wei-Xin Huang, Meng Fei Luo // *The J. of Phys. Chem.* – 2011. – Vol. 115. – P. 19789–19796.

Пірський Ю.К. Гібридні Pd-M (M = Ni, Co, Fe) кремнезем-вуглецеві електрокаталізатори відновлення кисню / Ю.К. Пірський, В.М. Огенко, Л.Ф. Шаранда, О.С. Крупеннікова, С.В. Волков // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 323-333.

За допомогою золь-гель технології та високотемпературного синтезу отримані гібридні Pd-M (M = Ni, Co, Fe) кремнезем-вуглецеві електрокаталізатори відновлення кисню на основі багатошарових вуглецевих нанотрубок (ВНТ) і алкоксисиланів. Встановлено, що для всіх металів каталізатора спостерігається збільшення електрокаталітичної активності в 1М КОН системи паладій-метал-кремнезем-ВНТ. Найбільш активні біметалеві гібридні каталізатори були отримані при температурі 600 °С в Ar. За допомогою ІЧ спектроскопії показано, що при температурі 600 °С в атмосфері аргону додатково крім наночастинок металів утворюються сполуки типу нестехіометричних шпінелей 3d металів з інкорпорованим Pd на поверхні каталізатора.

Ключові слова: електровідновлення кисню, електрокаталізатор, вуглецеві нанотрубки, золь-гель технологія, наноструктури.

HYBRID Pd-M (M= Ni, Co, Fe) SILICA-CARBON OXYGEN REDUCTION ELECTROCATALYSTS

Pirskyy Yu.K., Ogenko V.M., Sharanda L.F., Krupennikova O.S., Volkov S.V.

V.I. Vernadskii Institute of General and Inorganic Chemistry, NAS of Ukraine

E-mail: pirsky@ionc.kiev.ua

The development of electrochemical power engineering generated considerable interest in the scientific world in the hybrid materials based on carbon nanotubes (CNTs) due to their unique properties such as chemical resistance, mechanical stability, electrical conductivity, optical transparency and high sorption capacity. The combination of physical and chemical properties of carbon nanotubes with the properties of metallic nanoparticles in a single structure allows one to create effective electrocatalysts for hydrogen-oxygen fuel cells.

We have developed methods for the synthesis of nanoscale hybrid heterogeneous catalysts by incorporating carbon nanotubes, metallic Pd, Ni, Co, Fe or bimetallic Pd-Ni, Pd-Co, Pd-Fe nanoparticles into silica-carbon structure using a sol-gel process and investigated their catalytic activity. The hybrid electrocatalysts, synthesized by such method, based on multicomponent systems with CNTs are composite materials and exhibit a high activity in the reaction of oxygen electroreduction. The following functionality of the components of such nanocomposites was observed: metals, oxides and their ions are responsible for the catalytic activity, CNTs for conductivity, silica for stability.

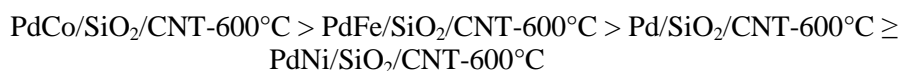
Electrocatalytic activity of these nanocomposites was studied on a "floating" gas diffusion electrode in the oxygen reduction reaction in an electrochemical cell with separate anode and cathode chambers at 20 °C on potentiostat PI-50.1.1 in 1M KOH solution. Current was registered with milliammeter M-2020. Reference electrode was silver-chloride electrode. The nature of the active sites of oxygen reduction electrocatalysts was studied by IR spectroscopy.

Almost all metals increase the electrochemical activity in the system metal-silica-CNT. The most active hybrid bimetallic catalysts were prepared at 600°C under argon. IR

spectroscopy showed that at this temperature under argon, non-stoichiometric-spinel-type compounds of 3d metals with incorporated palladium are formed on the surface of the carbon support. It appears that the incorporation of palladium into spinel structure creates conditions for energetically more favorable electroreduction of oxygen in the catalyst composite structure, which is responsible for electrocatalysis in hydrogen-oxygen fuel cell.

The most active in the reaction of oxygen reduction are palladium electrocatalysts with cobalt in comparison with those with nickel or iron. Stationary polarization curves for PdCo/SiO₂/CNT-600°C catalyst are shifted in the positive direction relative to the carbon electrode by 0,150 V. The oxygen reduction current density at such catalysts in 1M KOH was 900 mA/g with $E_r = 0.91$ V and 5000 mA/g at $E_r = 0.83$ V ($t = 25^\circ\text{C}$) relative to the reference hydrogen electrode. Less active electrocatalysts were iron and nickel.

Kinetic angles of slope of stationary polarization curves of oxygen reduction for hybrid palladium electrocatalysts are: $b_1 = 0,039 - 0,046$ V, $b_2 = 0,087 - 0,119$ V. In contrast to known catalysts, e.g. synthesized with SIT-1 and AG-3 or prepared on activated charcoal, slope angles are about 0.060 mV, 0.120 mV. Hybrid palladium electrocatalysts have smaller slope angles (~ 0.045 V, 0.1 V) and consequently a higher rate of oxygen reduction. Exchange current for PdCo/SiO₂/CNT-600°C electrocatalyst is the highest ($j_0 = 1,0 \cdot 10^{-2}$ A/g). The activity of palladium electrocatalysts decreases in the order:



Thus, we have developed new electrocatalysts for oxygen reduction by the sol-gel technology for fuel cells, which can create conditions for their wide use through the replacement of platinum and reduction of the cost of fuel cells.

References

1. Yu X. Ye S. Recent advances in activity and durability enhancement of Pt/C catalytic cathode in PEMFC Part I. Physico-chemical and electronic interaction between Pt and carbon support, and activity enhancement of Pt/C catalyst, *J. of Power Sources*, **172**, 133 (2007).
2. Yu X. Ye S. Recent advances in activity and durability enhancement of Pt/C catalytic cathode in PEMFC Part II: Degradation mechanism and durability enhancement of carbon supported platinum catalyst, *J. of Power Sources*, **172**, 145 (2007).
3. Xing Y. Synthesis and Electrochemical Characterization of Uniformly-Dispersed High Loading Pt Nanoparticles on Sonochemically-Treated Carbon Nanotubes, *J. Phys. Chem. B*, **108**, 19255 (2004).
4. Wang X., Li W., Chen Z., Waje M. [at all]. Durability investigation of carbon nanotube as catalyst support for proton exchange membrane fuel cell, *J. Power Sources*, **158**, 154 (2006).
5. Pirskey Yu.K. Coordination compounds of transition 3d-metal as precursors of electrocatalysts for oxygen reduction (in Russian), *Vestnik Kharkov. Univ.*, **648**, 55 (2005).
6. Pirskey Yu.K., Berezovska A.V., Shulzhenko Ye.A., Kublanovsky V.S. Catalysts of the molecular oxygen electroreduction based of heterobimetallic monoethanolamine cobalt (III) and nickel (II) complexes (in Russian), *Problems of Chem. and Chem. Engineering*, **1**, 141 (2007).
7. Starikova E.V., Isupov V.P., Tarasov K.A., Chupakhina L.E., Yulikov M.M./ Investigation of formation of nickel and cobalt nanoparticles upon thermal decomposition of Ni, Al- and Co, Al-layered double hydroxides pillared with complexes [Ni(edta)]²⁻ and [Co(edta)]²⁻ (in Russian), *Russ. J. of Struct. Chem.*, **45**. Attachment. 116 (2004).

8. Steinberg G.V. Kukushkina I.A., Bagotskii V.S., Tarasevich M.R. The study of the kinetics of oxygen reduction on disperse carbonaceous materials (in Russian), *Elektrokhimiya.*, **15**, 527 (1979).
9. Pirskey Yu.K., Ogenko V.M., Sharanda L.F., Gaidin A.V., Volkov S.V. Synthesis of cobalt-containing composite **oxygen reduction** electrocatalysts based on hybrid silica-carbon nanostructures, *Material science of nanostructures*, **2**, 47 (2012).
10. Tarasevich M.R. *Electrochemistry of Carbon Materials*, 253 p. (Nauka, Moscow, 1984).
11. Robert L. White and Aurobindo Nair, Diffuse Reflectance Infrared Spectroscopic Characterization of Silica Dehydroxylation, *Applied Spectroscopy*, **44**, 69 (1990).
12. Sassi Z. Bureau J.C., Bakkali. A. Structural characterization of the organic/inorganic networks in the hybrid material (TMOS-TMSM-MMA), *Vibration Spectroscop.*, **28**, 251 (2002).
13. Zandi-zand R., Ershad-langroudi A., Rahimi A. Silica based organic-inorganic hybrid nanocomposite coating for corrosion protection, *Progress in Organic Coating*, **53**, 286 (2005).
14. Ortega-Zarzova G., Araujo-Andrade C., Compean-Jasso M.E., Martinez J.R., Ruiz F. Cobalt oxide/silica xerogels powder: X-Ray diffraction, Infrared and Visible absorption studies, *J. Sol-Gel Sci. And Tech.*, **24**, 23 (2002).
15. Tang Chin-Wei, Leu Tsann-Van, Yu Wen-Yueh, Wang Chen-Bin, Chien Shu-Hua. Characterization of cobalt oxides studied by FT-IR, Raman, TPR and TG-MS, *Thermochimica Acta*, **473**, 68 (2008).
16. Josep M.T., Regull P., Victori L., Dolors de Castellar M. XPS and IR (ATR) analysis of Pd oxide films obtained by electrochemical methods, *Surface and Interface Analysis*, **11**, 447 (1988).
17. Meng Lian, Jia Ai-Ping, Lu Ji-Qing, Huang Wei-Xin, Luo Meng Fei. Synergetic effects of PdO particles on CO oxidation over PdO-CeO₂ catalysts, *The J. of Phys. Chem.*, **115**, 19789 (2011).

Поступила в редакцию 27.11.2013 г.

УДК 546.831.431+538.9+539.2

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТОПОХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА,
ЛИМИТИРУЕМОГО ВНУТРЕННЕЙ ДИФФУЗИЕЙ И ХИМИЧЕСКОЙ
РЕАКЦИЕЙ ПЕРВОГО ПОРЯДКА**

Погибко В.М.

*НТЦ «Реактивэлектрон» НАН Украиныг. Донецк, Украина
E-mail: V.Pogibko@nas.gov.ua*

Сложная иерархия фрактальной структуры гидроксидов металлов, в частности титана, открывает путь к топохимическому синтезу нанопорошков титанатов в широком диапазоне размеров частиц. Использование неионогенных ПАВ позволяет разрушить более высокие иерархические структуры и получить гидроксид с очень большой удельной поверхностью. В настоящей работе представлена математическая модель кинетики топохимического синтеза сложных оксидных соединений на примере титаната бария. Проведены экспериментальные исследования топохимического синтеза нанопорошков гидроксидного прекурсора BaTiO₃. Наноразмерный (18 нм) однофазный кубический BaTiO₃ получен из гидроксидного прекурсора при низких температурах (180 °С).

Ключевые слова: нанодисперсные частицы, топохимический синтез, сканирующая кондуктометрия, диффузия, обратная кинетическая задача.

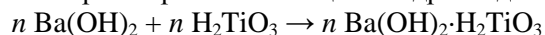
PACS: 81.07. ±b

ВВЕДЕНИЕ

В исследованиях последних лет показано, что уровень пьезосвойств наноструктурной керамики существенно выше, чем у образцов, полученным традиционным керамическим методом. Так наноструктурная керамика состава Pb(Zr_{0,52}Ti_{0,48})O₃ + 0,007 MnO₂ по пьезосвойствам превосходит известную «сегнетожесткую» промышленную керамику ЦТССт-3 значительно более сложного состава и может успешно ее заменить [1]. Поскольку наноструктурную керамику получают спеканием нанодисперсных порошков, то разработка методов синтеза последних является актуальной задачей.

Благодаря амфотерным свойствам гидроксидов *d*-элементов со степенью окисления III – V: Ti, Zr, V, Nb и др., они могут взаимодействовать с водными растворами щелочей. Особенностью подобного рода процессов является локализация реакционной зоны на активных участках поверхности раздела фаз исходного твердого реагента и твердого продукта реакции.

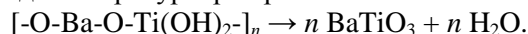
Предполагаемый механизм топохимического синтеза известного сегнетоэлектрика семейства перовскита – титаната бария BaTiO₃ заключается в хемосорбции гидроксида бария, из сильнощелочного раствора наночастицами гидроксида титана:



с последующей поликонденсацией и образованием кислородных, ольных и оксольных мостиков:



Целевой продукт – титанат бария получают термическим разложением полученного гидроксидного прекурсора при относительно низких температурах:



Обращает на себя внимание следующий факт – по данным патентов США и России, в результате топохимического синтеза образуется порошок титанат бария с разной удельной поверхностью и средними размерами частиц, например: $S_{y\partial} = 2,5 \text{ м}^2/\text{г}$, $d_{\text{ср}} = 400 \text{ нм}$ [2], $S_{y\partial} = 8,3 \text{ м}^2/\text{г}$, $d_{\text{ср}} = 120 \text{ нм}$ [3], $S_{y\partial} = 15,2 \text{ м}^2/\text{г}$, $d_{\text{ср}} = 52 \text{ нм}$ [4].

Показано [5], что при осаждении аммиаком 2М раствора четыреххлористого титана образуются частицы гидроксида титана с размером 3–10 нм и анатазоподобной структурой. Частицы в количестве $n = 10\text{--}30$ собраны в мицеллы. Мицеллы (длиной 45–90 и толщиной 20–40 нм), в свою очередь, объединяются в гранулы размером 0,2–0,4 мкм. Гранулы образуют агрегаты (1–10 мкм), которые собраны в агломераты размером от десятых долей до нескольких миллиметров. Фрактальный характер структуры гидроксидов d -элементов предопределяет многообразие конкретных механизмов синтеза приводящих к образованию частиц прекурсора с различными размерами.

Таким образом, топохимический синтез может протекать на структурах осадка гидроксида титана различного иерархического уровня.

Использование неионогенных низкомолекулярных ПАВ, при определенном гидродинамическом режиме, позволяет разрушить структуры более высокого иерархического уровня – агломераты, гранулы, мицеллы [6]. Из раствора хлорида титана нами получены осадки гидроксида титана с величиной $S_{y\partial} = 500 \text{ м}^2/\text{г}$ по БЭТ.

Целью данной работы является разработка математической модели топохимического синтеза гидроксидных прекурсоров сложных оксидных систем для функциональных материалов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перенос и распределение вещества внутри поглощающей сферической частицы с радиусом R для случая, когда процесс лимитируется как внутридиффузионным переносом, так и обратимой реакцией первого порядка показан на рис. 1.

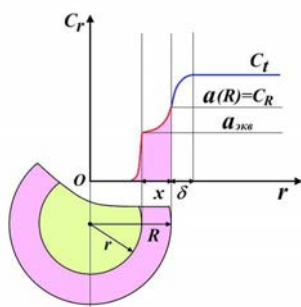


Рис. 1. Распределение концентрации поглощенного вещества в частице.

В сферической системе координат дифференциальное уравнение диффузии сопряженной с обратимой химической реакцией имеет вид [7]:

$$\frac{\partial c}{\partial \tau} + \frac{\partial c'}{\partial \tau} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial c}{\partial r} \right), \quad (1)$$

$$\frac{\partial c'}{\partial \tau} = k_1 c - k_2 c',$$

где c – концентрация вещества, свободно диффундирующего внутри зерна (подвижные молекулы, ионы), кг/кг раствора; $c' = a_{\text{св}}$ – концентрация связанного вещества в зерне (неподвижные молекулы, ионы), кг/кг раствора; k_1, k_2 – кажущиеся константы скорости прямой (абсорбции) и обратной (десорбции) реакции; D – коэффициент диффузии внутри зерна (в слое продукта топохимической реакции), м²/с.

Начальные условия:

$$\begin{aligned} c_\tau &= c_0 \text{ при } \tau = 0, r > R; \\ c'_\tau &= c_\tau = 0 \text{ при } \tau = 0, r \leq R \end{aligned} \quad (2)$$

Граничное условие: скорость заполнения веществом объема зерна равна скорости расходования вещества в растворе:

$$V \frac{\partial c}{\partial \tau} = 4\pi R^2 D \left(\frac{c}{R} + \frac{\partial c}{\partial r} \right), \text{ при } \tau > 0, r = R, \quad (3)$$

где V – объем раствора приходящийся на одно поглощающее зерно, м³.

$$V = \frac{4\pi R^3 V_p \rho_p}{3Q_\infty}, \quad (4)$$

где V_p – объем раствора; Q_∞ – количество вещества, поглощенное всеми зернами к моменту времени $\tau = \infty$, кг; ρ_{np}, ρ_p – плотность продуктов реакции и исходного раствора, кг/м³.

Общее решение данной задачи при помощи операторного метода Лапласа приведено в [7]. Для создания математической модели топохимического синтеза гидроксидных прекурсоров сложных оксидов и реализации процесса оптимизации условий синтеза необходимо разработать метод решения обратной кинетической задачи.

Для параметра изображения функции по Лапласу α , можно записать:

$$\begin{aligned} Q_\infty &= V_p \rho_p (c_0 - c_{\text{исб}}) = \frac{V_p \rho_p c_0}{\alpha - 1} \\ \alpha &= \frac{3V}{4\pi R^3 (\zeta + 1)} = \frac{\rho_{np}}{\rho_p (c_0 - c_{\text{исб}}) (\zeta + 1)} \end{aligned} \quad (5)$$

где $\zeta = k_1/k_2$ – константа равновесия. Откуда α равно:

$$\alpha = \frac{c_0}{c_0 - c_{\text{исб}}} + 1 \quad (6)$$

где $c_0 = c_{эке} + c_{изб}$, $c_{эке}$ – концентрация вещества в растворе необходимая для синтеза, стехиометрического прекурсора, например $Va[TiO(OH)_4]$ из $[Ti(OH)_4(H_2O)_2]$; $c_{изб}$ – сверхстехиометрическая концентрация $Va(OH)_2$. Если избыточна концентрация равна равновесной то приравняв (5) и (6), получим:

$$\zeta + 1 = \frac{\rho_{np}}{\alpha(c_0 - c_{изб})\rho_p} \quad (7)$$

Общим решением уравнения (1) при начальных (2) и граничных (3) условиях операторным методом Лапласа для нестационарного режима (конечный объем раствора) является выражение:

$$F_\tau = \frac{Q_\tau}{Q_\infty} = 1 - 6 \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\alpha(1+\alpha)}{9+9\alpha+\alpha^2\mu_n^2 R^2} \exp\left(-\frac{D\mu_n^2}{\zeta+1}\tau\right), \quad (8)$$

где F_τ – доля образовавшегося прекурсора в зерне или, что то же самое, полнота протекания топохимической реакции; μ_n – корни характеристического уравнения:

$$\frac{V}{4\pi R^2 D} p_n - 1 = R\mu_n \operatorname{ctg} R\mu_n, \quad (9)$$

p_n – параметр изображения функции по Лапласу. Если скорость топохимического синтеза (хемосорбции) значительно превышает скорость переноса вещества диффузией, то [7]:

$$p_n \approx \frac{D\mu_n^2}{\zeta+1} \quad (10)$$

Если в уравнение (8) $\mu R \ll 1$, то ряд под знаком суммирования быстро сходится и тогда достаточно найти первый ненулевой корень уравнения (9). Подставив выражение для $\zeta + 1$ из уравнения (7) в (10), а затем полученное выражение и уравнение (4) в (9), получим:

$$AR\mu - \frac{1}{R\mu} = \operatorname{ctg} R\mu, \quad A = \frac{\alpha}{3R} \quad (11)$$

Для упрощения решения обратной кинетической задачи и определения корней характеристического уравнения (11) разложим выражение $\operatorname{ctg} x = \operatorname{ctg} \mu_n R$ в ряд до первого члена:

$$\operatorname{ctg} x \approx \frac{1}{x}$$

Приведем уравнение (11) к виду:

$$AR\mu - \frac{1}{R\mu} = \frac{1}{R\mu}$$

Подставив в полученное уравнение выражение для A и преобразовав его относительно μ , получим:

$$\mu^2 = \frac{6}{\alpha R} \quad (12)$$

Окончательно уравнение (8) принимает вид:

$$F_{\tau} = 1 - \frac{6\alpha(1+\alpha)}{9+9\alpha+\alpha^2\mu^2R^2} \exp\left(-\frac{D\mu^2}{(\zeta+1)\tau}\right) \quad (13)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование кинетики топохимического синтеза гидроксидного прекурсора ВаTiO₃ проводили на автоматизированной установке сканирующей кондуктометрии, которая позволяет измерять проводимость растворов в диапазоне частот от 20 Гц до 200 кГц [8]. Текущую концентрацию измеряли на частоте 100 кГц, при которой исключены искажения показаний электропроводности за счет вклада релаксационных процессов, рис. 2. Константа кондуктометрической ячейки $\Theta = 0,0338 \text{ см}^{-1}$.

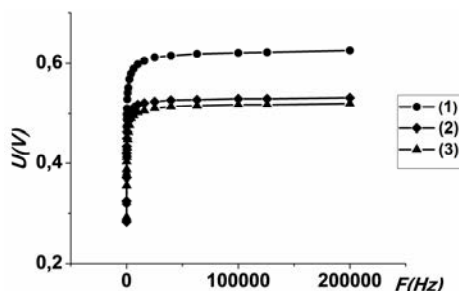


Рис. 2. Зависимость проводимости растворов от частоты: 1 – 0,1 М раствор КСl 100 мл; 2 – 0,1 М раствор КСl 100 мл + 24 мл H₂O; 3 – 0,1 М раствор КСl 100 мл + 24 мл H₂O + 28 г метатитановой кислоты.

В нагретую до 95 °С воду добавили 30,5 г H₂TiO₃, перемешивали в течении 15 мин, а затем засыпали расчетное количество Ва(ОН)₂·8H₂O (15,5 г). Использование кристаллического гидроксида, а не его раствора, преследовало две цели: предотвращение карбонизации за счет поглощения углекислоты из воздуха и повышение концентрации Ва(ОН)₂ в растворе.

Из экспериментальных данных (рис. 3) рассчитали степень превращения [Ti(ОН)₄(H₂O)₂] в гидроксидный прекурсор Ва[TiO(ОН)₄] табл. 1.

Концентрация Ва(ОН)₂ достигает максимума и, далее, начинает падать, что обусловлено конкуренцией двух процессов: растворения кристаллов гидроксида бария и протекания топохимического синтеза. После 115с происходит только синтез гидроксидного прекурсора [9].

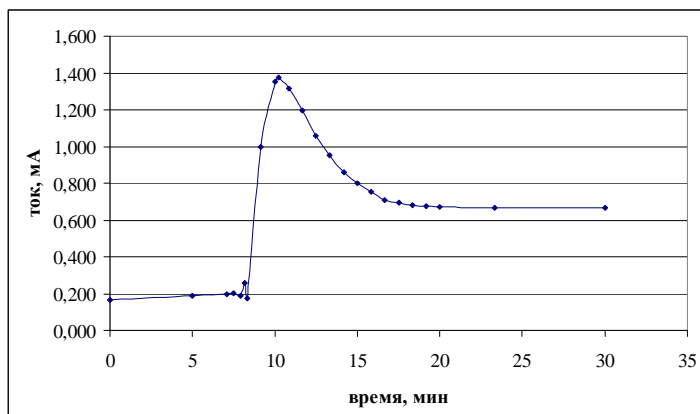


Рис. 3. Кривая изменения электропроводности в процессе топохимического синтеза титаната бария.

Таблица 1

Экспериментальные данные кинетики топохимической реакции.
 Время $\tau = 0$ соответствует 480с с момента загрузки $\text{Ba}(\text{OH})_2$

Время, τ , с	Концентрация $\text{Ba}(\text{OH})_2$ в растворе, моль	Концентрация $\text{Ba}(\text{OH})_2$, C_τ , кг/кг	Расход $\text{Ba}(\text{OH})_2$ на синтез прекурсора, моль	Доля образовавшегося прекурсора – F_τ
0	0	0		
50	0,138	0,02365		
100	0,1982	0,03396		
115	0,2021	0,03463	0,02343	0,6059
200	0,1714	0,02937	0,02735	0,7073
350	0,1150	0,01971	0,03454	0,8932
450	0,0973	0,01667	0,03679	0,9514
550	0,0870	0,01491	0,03811	0,9855
700	0,0831	0,01424	0,03861	0,9984
900	0,0826	0,01415	0,03867	1,0000

Синтезированный прекурсор нагревали в сушильном шкафу до температуры 180 °С и выдержали в течение часа. Полученный в результате термического разложения продукт был исследован методом РФА и ТЭМ (рис. 4).

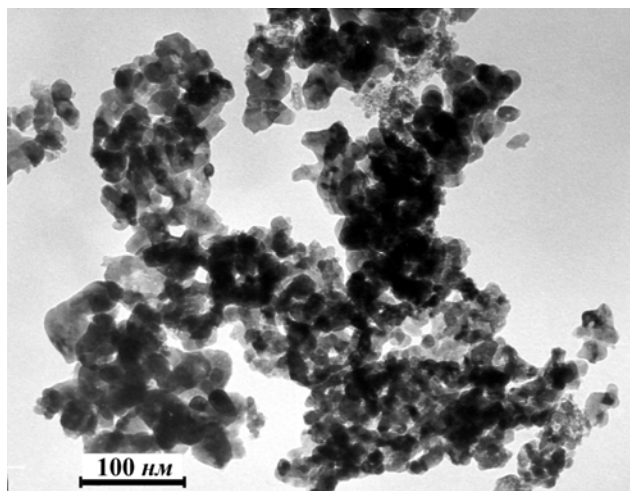


Рис. 4. Электронная микрофотография нанокристаллического BaTiO₃.

По данным РФА продукт представляет собой однофазный BaTiO₃ с кубической кристаллической решеткой. Оценка ОКР по Речингеру по рефлексам {100} и {111} показала, что размер частиц титаната бария находится на уровне 20 нм. По данным ТЕМ средний размер частиц равен 18 нм.

Традиционный керамический синтез BaTiO₃ из диоксида титана, оксида или карбоната бария протекает при температуре 1300–1350 °С, а размеры частиц составляют порядка микрона. Как было показано в наших предыдущих исследованиях [10] для синтеза нанодисперсного BaTiO₃ из оксалатного прекурсора при оптимальной скорости нагрева необходима температура $T = 740$ °С, при этом средний размер наночастиц находится в интервале 40–60 нм.

Решение обратной кинетической задачи. Для определения кажущегося времени синтеза $\tau^* = \tau + \tau_0$ экспериментальные данные для интервала 115 – 550 с аппроксимировали уравнением вида:

$$F_{\tau} = 1 - \exp[C(\tau + \tau_0)^m]$$

Рассчитанные значения параметров уравнения: $C = -1,2627 \cdot 10^{-3}$, $m = 1,2792$, $\tau_0 = 44,6$ с.

Таблица 2

Расчетные данные кинетики топохимической реакции

№	τ^* , с	F_{τ}
1	244,6	0,7073
2	394,6	0,8932
3	494,6	0,9514

Плотность раствора Ba(OH)₂ для концентрации $c_0 = 0,06613$ кг/кг и температуре $t = 95$ °С можно рассчитать по уравнению Эзрохи [11]:

$$\lg \rho_p = \lg \rho_e + \sum_{i=1}^n A_i c_i,$$

$$\rho_e = 1000 - 0,062t - 0,00355t^2, \quad A_i = a_{0i} + a_{1i}t + a_{2i}t^2,$$

где ρ_e – плотность воды при данной температуре, кг/м³; n – количество компонентов раствора; a_{ji} – корреляционные коэффициенты и c_i – концентрации компонентов раствора, кг/кг. Для Ва(ОН)₂ $a_0 = 5006,71 \cdot 10^{-4}$, $a_1 = 63,68 \cdot 10^{-6}$, $a_2 = -310,9 \cdot 10^{-8}$. Расчетное значение $\rho_p = 1035$ кг/м³.

Точное значение параметра в $\zeta + 1$ уравнении (7) может быть найдено из равновесной растворимости гидроксидного прекурсора Ва[TiO(ОН)₄] в воде – c^* :

$$\zeta + 1 = \frac{\rho_{np}}{\alpha c^* \rho_p}$$

По данным пламенной фотометрии $c^* = 2,2 \cdot 10^{-6}$ кг/кг, тогда $\zeta + 1 = 8,546 \cdot 10^5$.

Исходные данные: $R = 1,038 \cdot 10^{-8}$ м, $c_{изб} = 0,01415$ кг/кг, $V_p = 2,34 \cdot 10^{-4}$ м³, $\rho_{np} = 4425$ кг/м³, $\alpha = 2,2722$, $\mu^2 = 2,544 \cdot 10^8$.

Поскольку $\mu R = 1,6556 \cdot 10^{-4} \ll 1$, допущения принятые при выводе уравнения (12) представляются вполне корректными. В уравнении (13) одно неизвестное – D . Его значение можно найти численным методом исходя из равенства:

$$\Delta F_{2-1} = \left(\frac{6\alpha(1+\alpha)}{9+9\alpha} \right) \exp\left(- \frac{D\mu^2}{(\zeta+1)} \tau^* \right)_{1-2} \quad (14)$$

Расчетное значение коэффициента внутренней диффузии Ва(ОН)₂ в Ва[TiO(ОН)₄] равно: $D = 2,258 \cdot 10^{-5}$ м²/с ± 2%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана математическая модель топохимического синтеза гидроксидных прекурсоров сложных оксидов в водных растворах и решена обратная кинетическая задача, что позволяет осуществить процедуру оптимизации технологических параметров синтеза. На примере синтеза титаната бария показана адекватность представленной математической модели.
2. Полученные экспериментальные данные позволяют считать, что дальнейшее исследование кинетики синтеза титанатов, цирконатов, ванадитов, ниобатов и пр. щелочных и щелочноземельных элементов топохимическим методом, при контроле процесса методом кондуктометрии является эффективным и актуальным.

Список литературы

1. Приседский В.В. Свойства пьезокерамики цирконата-титаната свинца, консолидированной из нанопорошка / В.В. Приседский, В.М. Погибко // Наноструктуры в конденсированных средах. НАН Беларуси. Институт тепло- и массообмена им. А.В. Лыкова. 2013, – Минск: – 2013. С. 203–208.
2. Патент RU 2039024 С1 С04В35/46, С01G23/00 (Россия), 1995. Способ получения титаната бария.// Л.А. Голубко и др. – Опубл. в Б.И. – 09.07.1995.

3. Патент US 7,431,911 B2 (США), 2008. Barium titanate and production and process thereof. // Shirakawa et al. – Date of Patent: Oct. 7. 2008.
4. Патент US 6,129,903A (США), 2000. Hydrothermal process for making barium titanate powders. // J.Kerchner . – Date of Patent: Oct. 10. 2000.
5. Беленький Е.Ф. Химия и технология пигментов. / Е.Ф. Беленький, И.В. Рискин. – Л.: ГосНТИздат Химическая литература, 1960. – 168 с.
6. Погибко В.М.. Влияние хемосорбции ПАВ на механизм кристаллохимических реакций в системе $TiO_2 \cdot nH_2O - TiO_2$. / В.М. Погибко, Л.Г. Гусакова, Н.А. Спиридонов [и др.] // Наукові праці Донецького національного технічного університету. Серія: Хімія і хімічні технології. Донецьк: ДонНТУ, – 2008 – Вип. 134, № 10 – С. 92–96.
7. Протождьяконов И.О. Гидродинамика и массообмен в дисперсных системах жидкость - твердое. / И.О. Протождьяконов, И.Е. Люблинская, А.Е. Рыжков. – Л.: Химия, 1987. – 334 с.
8. Погибко В.М. Автоматизированная система исследований химико-технологических процессов. / В.М. Погибко, В.Ф. Раков, И.А. Удодов. // СППР. Система підтримки прийняття рішень. Теорія і практика. – Київ: – 2013. – С. 81–84.
9. Погибко В.М. Получение нанопорошков титаната бария методом топочимического синтеза из раствора. / В.М. Погибко, В.В. Приседский, И.Л.Сидак, В.Н. Спиридонов. // Наноструктуры в конденсированных средах. НАН Беларуси. Институт тепло- и массообмена им. А.В. Лыкова. – Минск: – 2013. – С. 244–249.
10. Погибко В.М. Исследование механизмов термического распада оксалатного прекурсора титаната бария / В.М. Погибко, В.В. Приседский, И.Л.Сидак // Вопросы химии и химической технологии. – 2010, №1, – С. 110–115.
11. Зайцев И.Д. Справочник. Физико-химические свойства бинарных и многокомпонентных растворов неорганических веществ. / И.Д. Зайцев, Г.Г. Асеев – М.: Химия, 1988. – 416 с.

Погибко В.М. Математична модель топохімічного синтезу, який лімітовано внутрішньою дифузією та хімічною реакцією першого порядку / В.М. Погибко // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 334-344.

Складна ієрархія фрактальної структури гідроксидів металів, зокрема титану, відкриває шлях до топохімічного синтезу нанопорошків титанатів у широкому діапазоні розмірів частинок. Використання неіоногенних ПАВ дозволяє руйнувати більш високі ієрархічні структури та отримувати гідроксиди з дуже великою питомою поверхнею. В роботі представлена математична модель кінетики топохімічного синтезу складних оксидних сполук на прикладі титанату барію. Проведені експериментальні дослідження топохімічного синтезу нанопорошків гідроксидного прекурсору $BaTiO_3$. Нанорозмірний порошок $BaTiO_3$ отримано з гідроксидного прекурсору при низьких температурах (180 °C).

Ключові слова: нанодисперсні частинки, топохімічний синтез, скануюча кондуктометрія, дифузія, обернена кінетична задача.

MATHEMATICAL MODEL OF THE TOPOCHEMICAL SYNTHESIS LIMITED BY THE INTERNAL DIFFUSION AND A FIRST-ORDER CHEMICAL REACTION

Pogibko V.M.

*NTC “Reaktivelektron” Public Institution of the NAS of Ukraine, Donetsk, Ukraine
E-mail: V.Pogibko@nas.gov.ua*

It was shown in recent investigations that the level of piezoelectric properties of nanostructured ceramics is significantly higher than that of the samples obtained by the conventional ceramic method. Since nanostructured ceramics was obtained by the nanopowder sintering, the development of methods for their synthesis is a topical task

The complex hierarchy of the fractal structure of hydroxides, titanium hydroxide specifically, clears the way to the topochemical synthesis of titanium nanopowders with a wide range of particles sizes. The use of non-ionic surfactants makes it possible to destroy higher hierarchic structures and to obtain hydroxides with a very large specific surface.

A mathematical model of the topochemical synthesis kinetics of complex oxide compounds was presented in this paper by way of barium titanate example. A problem of the mathematical modeling of topochemical reaction diffusion-absorptive mechanism consisted in resolution of equations of the unsteady-state diffusion into a grain with the spherical symmetry. The inverse problem of kinetics was solved and a value of the barium hydroxide diffusion coefficient in a synthesis product layer (hydroxide precursor of barium titanate) was calculated.

Investigations of the kinetics of a BaTiO₃ hydroxide precursor topochemical synthesis were performed by the conductometry method. It was shown that solution conductivity measurements should be carried out at a frequency of at least 60 kHz to eliminate an influence on the conductivity of relaxation processes in aqueous solutions.

Experimental investigations of the topochemical synthesis of BaTiO₃ hydroxide precursor nanopowders were carried out. Based on experimental data a diffusion coefficient value was calculated. It was $2.258 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2/\text{s} \pm 2\%$.

A BaTiO₃ nanosized powder was obtained from a hydroxide precursor under low temperatures (180 °C). According to XPhA data the product is a single-phase BaTiO₃ with the cubic crystal lattice. Coherent-scattering region estimation by the Rachinger method for reflexes {100} and {111} showed that the barium titanate particle size is at 20 nm. According to TEM data the particle medium size is 18 nm.

The obtainable results make it possible to consider that subsequent investigations of the synthesis kinetics of titanates, zirconates, vanadites, niobites and others with alkaline and alkaline-earth elements by the topochemical method with the process monitoring by the conductometry method are effective and topical.

Keywords: nanodispersed particles, topochemical synthesis, scanning conductometry, diffusion, inverse problem of kinetics.

Reference

1. Prisedsky V.V., Pogibko V.M. *Properties of PZT piezoceramics consolidated from nanopowder*. (Nanostructures in condensed environments. NAS of Belarus. Institute of heat and mass exchange named after A.V. Lykov, Minsk, 2013), p. 203.
2. Patent RU 2039024 C1 C04B35/46, C01G23/00 (Russia), 1995. Method of the barium titanate fabrication. L.A. Golubko et al. Date of Patent: July 09, 1995.
3. Patent US 7,431,911 B2 (USA), 2008. Barium titanate and production and process thereof. Shirakawa et al. Date of Patent: Oct. 7, 2008.
4. Patent US 6,129,903A (USA), 2000. Hydrothermal process for making barium titanate powders. J.Kerchner. Date of Patent: Oct. 10. 2000.
5. Belenkiy E.F. Riskin I.V. *Khimiia i tekhnologiia pigmentov*. (GosNTIzdat Khimicheskaiia literatura, 1960).
6. Pogibko V.M., Gusacova L.G., Spiridonov N.A. et al.. Influence of SAS chemisorption on the mechanism of crystal-chemical reactions in the TiO₂-nH₂O – TiO₂ system. *Transactions papers of the Donetsk National University*. **134**, 92, 2008.

7. Protodyakonov I.O., Lublinskaya I.E., Ryzhkov A.E. *Gidrodinamika i massobmen v dispersnykh sistemakh zhidkost-tverdoe*. 334 p. (Khimiia, 1987).
8. Pogibko V.M., Rakov V.F., Udodov I.A. Automated system of chemical-engineering process researches. *SSTD. DSS*. 81, 2013.
9. Pogibko V.M., Prisedsky V.V., Sidak I.L., Spiridonov V.N. *Fabrication of barium titanate nanopowders by the topochemical synthesis from solution*. (Nanostructures in condensed environments. NAS of Belarus. Institute of heat and mass exchange named after A.V. Lykov, Minsk, 2013), p. 244.
10. Pogibko V.M., Prisedsky V.V., Sidak I.L. Study of the mechanism of thermal decomposition of barium titanate oxalate precursor. *Questions of chemistry and chemical technology*. **1**, 110, 2010.
11. Zaytsev I.D., Aseev G.G. *Spravochnik. Fiziko-Khimicheskikh svoistv binarnykh i mnogokomponentnykh rastvorov neorganicheskikh veshchestv*. 416 p. (Khimiia, 1988).

Поступила в редакцию 18.11.2013 г.

УДК 546.224-31:549.67:544.723

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ИОНАМИ МЕДИ(II) ПРИРОДНЫЙ КЛИНОПТИЛОЛИТ В РЕАКЦИИ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО ОКИСЛЕНИЯ ДИОКСИДА СЕРЫ

Ракитская Т.Л., Киосе Т.А., Каменева Е.В., Ярыч А.В., Волкова В.Я.

*Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, Одесса, Украина.
E-mail: TLR@onu.edu.ua*

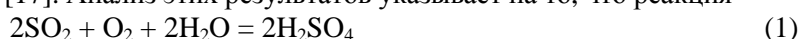
Установлены закономерности низкотемпературного окисления диоксида серы кислородом в присутствии CuX_2 ($X = \text{Cl}^-, \text{NO}_3^-$), закреплённого на природном и предварительно активированном клиноптилолите. Показано, что образцы проявляют разное время защитного действия от SO_2 , продолжительность которого зависит от способа активирования клиноптилолита и содержания CuX_2 . Каталитическое окисление SO_2 кислородом с установлением постоянной концентрации диоксида серы на выходе из реактора осуществляется в присутствии CuCl_2 -KCl/П-Кл композиции, включающей дополнительно сокатализатор йодид-ион.

Ключевые слова: диоксид серы, окисление, клиноптилолит, активирование.

ВВЕДЕНИЕ

Природные сорбенты, главным образом, клиноптилолит и морденит, признаны эффективными при очистке отходящих газов от диоксида серы [1–4]. Однако вопрос применения цеолитов и других сорбентов для очистки воздуха от SO_2 остается актуальным и в настоящее время, о чем свидетельствуют обзорные публикации [5–7], а также поиск новых перспективных природных сорбентов диоксида серы [8–10]. Область применения сорбентов для удаления диоксида серы не ограничивается очисткой дымовых газов и других организованных выбросов. На предприятиях различных отраслей промышленности происходит загрязнение воздуха рабочей зоны неорганизованными выбросами, содержащими SO_2 в концентрациях в 10–15 раз выше ПДК (10 мг/м^3), не только в аварийных ситуациях, но и в штатной обстановке, что требует применения рабочими средств индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД). Количественной характеристикой защитных свойств сорбентов от SO_2 является показатель $\tau_{\text{ПДК}}$ – время, в течение которого обеспечивается очистка воздуха от SO_2 до ПДК. Кроме клиноптилолита и морденита, нами изучены защитные свойства других природных сорбентов, а именно, базальтового туфа, трепела, бентонита, добытых из разных месторождений Украины. В зависимости от природы, высоты слоя и массы сорбента, а также концентрации SO_2 и влажности газовой смеси, время защитного действия варьируется от 0 до 200 мин [10]. Защитные свойства клиноптилолита и трепела заметно повышаются при

модифицировании их гидроксидом натрия, гексаметилентетрамином, а также смесью этих реагентов [11]. Поглощение диоксида серы такими композициями осуществляется за счёт химического взаимодействия с образованием соответствующих сульфит-бисульфитных форм, которые в воздушной среде очень медленно окисляются в сульфатные соединения. В зависимости от условий и других участников реакции, диоксид серы проявляет свойства и окислителя, и восстановителя. В кислой среде для пары $\text{SO}_2/\text{SO}_4^{2-}$ редокс-потенциал составляет +0,179 В, а в щелочной, для пары $\text{SO}_3^{2-}/\text{SO}_4^{2-}$ $\varphi = -0,93$ В [12], то есть диоксид серы и сульфит-ионы – достаточно эффективные восстановители и в водных растворах окисляются до серной кислоты кислородосодержащими соединениями Se(IV), Cr(IV), Br(V), $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ [13–16], галогенидными комплексами меди(II) [16,17] и кислородом в присутствии меди(II) [17]. Анализ этих результатов указывает на то, что реакция



в присутствии галогенидных комплексов меди(II) осуществляется при повышенной температуре (50 °С) и $C_{\text{HCl}} > 4,0$ моль/л и применить жидкофазовый катализатор в СИЗОД невозможно. Для разрешения данной проблемы обычно осуществляют закрепление металлокомплексных соединений или сложных каталитических систем на носителях различного происхождения [18, 19].

Цель настоящей работы – установить закономерности окисления диоксида серы кислородом в присутствии меди(II), закреплённой на природном и предварительно активированном клиноптилолите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве природного сорбента в работе использовали клиноптилолит (П-Кл) (Сокирницкое месторождение, Закарпатская обл., ТУ У 14.5-00292540.001-2001; химический состав в расчёте на оксиды, в масс. %: SiO_2 – 71,5; Al_2O_3 – 13,1; Fe_2O_3 – 0,9; TiO_2 – 0,5; CaO – 3,44; MgO – 0,68; $\text{K}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{O}$ – 3,03).

Предварительно активированные образцы клиноптилолита получали следующим образом.

1. Н₂О-Кл – 10 г сорбента кипятили в 100 мл дистиллированной воды в течение одного часа, отделяли и сушили при 110 °С до постоянной массы.
2. Н-Кл-1 – 10 г сорбента кипятили в 100 мл 1М HNO_3 в течение одного часа; твёрдый остаток отмывали дистиллированной водой до отрицательной реакции на нитрат-ионы и рН = 5; сушили при 110 °С до постоянной массы.
3. Кл-300 – 10 г сорбента сушили при 300 °С в муфельной печи в течение одного часа в воздушной среде.

Каталитические композиции получали методом импрегнирования носителя по влагоемкости. 10 г высушенного при 110 °С природного или предварительно активированного клиноптилолита (носителя) со средним размером зёрен $\bar{d}_3 = 0,75$ мм пропитывали 4 мл водного раствора соли CuX_2 ($X = \text{Cl}^-, \text{NO}_3^-$) или $\text{CuCl}_2 + \text{KCl}$, или

$\text{CuCl}_2 + \text{KCl} + \text{KI}$ при заданных концентрациях компонентов. Полученные влажные и рыхлые образцы сушили в воздушной среде при 110°C в течение 2-2,5 часов до постоянной массы. Содержание компонентов рассчитывали на массу образца.

Рентгенофазовый анализ образцов выполнен на порошковом дифрактометре Siemens D500 в медном излучении ($\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$)), с графитовым монохроматором на вторичном пучке. Образцы после растирания в ступке помещали в стеклянную кювету с рабочим объемом $2 \times 1 \times 0,1 \text{ см}^3$ для регистрации дифрактограмм. Дифрактограммы измерены в интервале углов $3^\circ < 2\theta < 70^\circ$ с шагом $0,03^\circ$ и временем накопления 60 секунд в каждой точке.

Газовоздушную смесь (ГВС) с концентрацией SO_2 , равной 150 мг/м^3 , получали путем смешения потоков очищенного воздуха и SO_2 в смесителе. Начальную ($C_{\text{SO}_2}^{\text{H}}$) и конечную ($C_{\text{SO}_2}^{\text{K}}$) концентрации SO_2 определяли с помощью газоанализатора «667ЭХ08» («Аналитприбор», Украина), чувствительность – 2 мг/м^3 . Кинетику окисления диоксида серы кислородом в присутствии каталитических композиций изучали в проточной по газу термостатированной при 293 K установке, в реакторе с неподвижным слоем образца массой 10 г . Объемный расход ГВС (1 л/мин), дисперсность образцов ($\bar{d}_3 = 0,75 \text{ мм}$), линейная скорость ГВС ($U = 4,2 \text{ см/с}$) соответствуют режиму идеального вытеснения и протеканию изучаемой реакции в кинетической области [10]. Относительная влажность ГВС ($\phi_{\text{ГВС}}$) составляла 76% .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Судя по представленной дифрактограмме (Рис. 1), природный клиноптилолит является кристаллическим минералом.

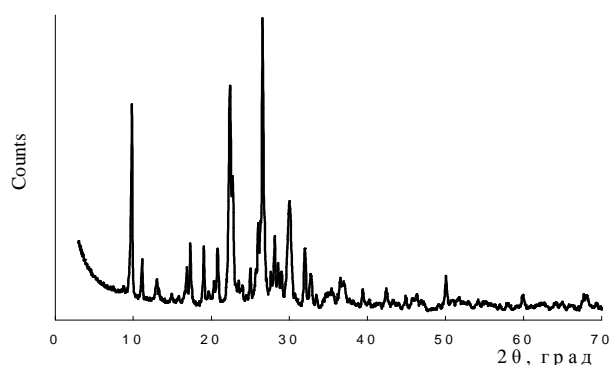


Рис. 1. Дифрактограмма образца природного клиноптилолита

В табл. 1 обобщены рентгеноспектральные характеристики (угол отражения $2\theta,^\circ$; межплоскостное расстояние $d, \text{ \AA}$; нормированная относительная интенсивность, I_{N} ; ширина дифракционного отражения на половине высоты пика, B) базовых отражений клиноптилолита, а также результаты идентификации

фаз в соответствии с данными [20,21]. Содержание (в %) отдельных фаз (табл. 1) рассчитывали с учетом интегральной интенсивности.

Используемый в работе клиноптилолит не является истинным минералом и наряду с основной фазой (72,5%) в нём обнаруживается α -кварц (α -SiO₂), содержание которого, без учёта других незначительных примесей в виде гематита, монтмориллонита и морденита, может достигать 27,5%. После предварительного активирования клиноптилолита и модифицирования солями меди(II) параметры кристаллической структуры цеолитового каркаса не изменяются (положение базовых линий Кл и α -SiO₂ на дифрактограммах остается прежним).

Таблица 1
Рентгеноспектральные характеристики и фазовый состав клиноптилолита

Фаза	$2\theta, ^\circ$	$d, \text{Å}$	I_N	В	Содержание основных фаз, %	
					Кл	α -SiO ₂
Кл	9,865	8,959	622	0,3000	72,5	27,5
Кл	22,416	3,963	705	0,3600		
Кл	22,715	3,912	398	0,2100		
α -SiO ₂	20,848	4,257	160	0,3300		
α -SiO ₂	26,613	3,347	999	0,3300		

Кроме того, при нанесении каталитических композиций не обнаружено образования новых фаз. Однако для образцов H₂O-Кл и Н-Кл-1 первая базовая линия ($2\theta = 9,865^\circ$, $d = 8,959 \text{ Å}$) становится самой интенсивной, что указывает на удаление из образцов примесей и концентрирование основной фазы.

Влияние предварительного активирования клиноптилолита и модифицирования образцов хлоридом меди(II) на кинетику взаимодействия с диоксидом серы демонстрируют рис. 2. и 3.

$C_{SO_2}^k, \text{ мг/м}^3$

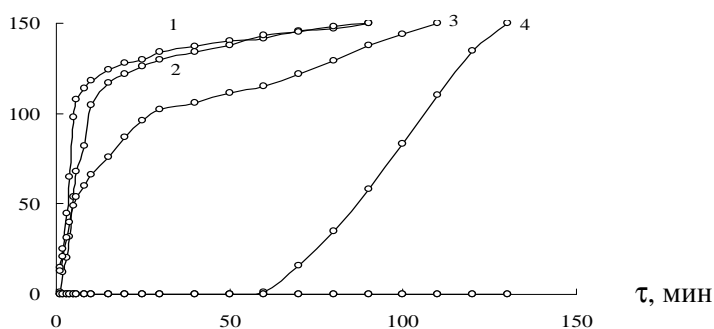


Рис. 2. Изменение $C_{SO_2}^k$ во времени при взаимодействии диоксида серы с образцами природного (1) и активированного (2,3,4) клиноптилолита: 1 – П-Кл; 2 – H₂O-Кл; 3 – Н-Кл-1; 4 – 300-Кл.

Видно (Рис. 2), что только для термически активированного образца клиноптилолита динамическая кривая (4) имеет характерный вид: на выходе из реактора в течение некоторого времени SO_2 не обнаруживается, а потом конечная концентрация диоксида серы постепенно увеличивается и достигает исходной. Отрезок времени (τ_0), на протяжении которого на динамической кривой поглощения $C_{SO_2}^k = 0$, характеризует защитные свойства сорбентов. В случае используемых сорбентов, как правило, после проскока очень быстро достигается предельно допустимая концентрация диоксида серы, поэтому $\tau_0 \approx \tau_{ПДК}$. Свойства природного и активированного клиноптилолита резко меняются при нанесении хлорида меди(II) ($C_{CuCl_2} = 2,9 \cdot 10^{-4}$ моль/г).

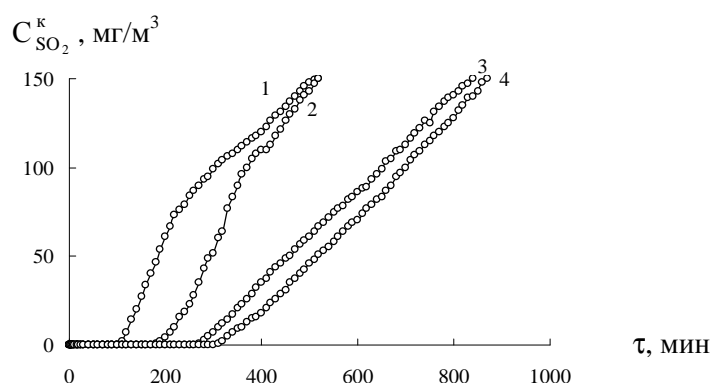


Рис. 3. Изменение $C_{SO_2}^k$ во времени при окислении диоксида серы кислородом в присутствии модифицированного хлоридом меди(II) природного (1) и активированного (2, 3, 4) клиноптилолита: 1 – П-Кл; 2 – 300-Кл; 3 – Н-Кл-1; 4 – H_2O -Кл. ($C_{CuCl_2} = 2,9 \cdot 10^{-4}$ моль/г)

Все образцы проявляют защитные свойства (рис. 3) и наибольшие значения τ_0 и $\tau_{ПДК}$ обнаруживает композиция $CuCl_2/H_2O$ -Кл. Следует обратить внимание на то, что и в случае модифицированных образцов $C_{SO_2}^k$ нарастает и достигает исходной, однако $\tau_{ПДК} \gg \tau_0$. Последнее свидетельствует о протекании в присутствии меди(II) процесса, отличного от адсорбции диоксида серы. Можно полагать, что, как и в растворе [17], нанесенный на клиноптилолит хлорид меди(II) окисляет диоксид серы по реакции



Стехиометрический параметр реакции (2) находили как отношение: $n = Q_{\text{эксп}}/Q_{\text{теор}}$, где $Q_{\text{эксп}}$ – опытное количество прореагировавшего диоксида серы; $Q_{\text{теор}}$ – теоретическое количество SO_2 , рассчитанное с учетом содержания меди(II) в образцах и стехиометрии реакции (2). Из данных табл. 2 следует, что только в двух случаях (образцы на основе H_2O -Кл и Н-Кл-1) параметр n близок к единице. Для двух других композиций $n \approx 0,5$. Последнее свидетельствует о том, что не вся медь(II) принимает участие в реакции. Одна из причин обусловлена тем, что в

случае образцов П-Кл и 300-Кл медь(II) может локализоваться в каналах, мало- или недоступных для SO₂.

Таблица 2

Время защитного действия (τ_0 , $\tau_{ПДК}$) и стехиометрические параметры реакции диоксида серы с природным, активированными и модифицированными хлоридом меди(II) образцами клиноптилолита

$$C_{SO_2}^H = 150 \text{ мг/м}^3; C_{CuCl_2} = 2,9 \cdot 10^{-4} \text{ моль/г}; m_k = 10 \text{ г}; U = 4,2 \text{ см/с}; T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$$

Образец	τ_0 , мин	$\tau_{ПДК}$, мин	$Q_{\text{эксп}} \cdot 10^4$, моль SO ₂	$Q_{\text{теор}} \cdot 10^4$, моль SO ₂	n
П-Кл	-	-	0,09	-	-
H ₂ O-Кл	-	3	2,41	-	-
H-Кл-1	-	2	0,56	-	-
300-Кл	50	70	1,99	-	-
CuCl ₂ /П-Кл	70	160	7,05	14,50	0,49
CuCl ₂ /300-Кл	160	300	7,51	14,50	0,52
CuCl ₂ /H-Кл-1	260	350	12,70	14,50	0,88
CuCl ₂ /H ₂ O-Кл	300	410	13,90	14,50	0,96

Существенное влияние на скорость редокс-реакций с участием металлокомплексных соединений оказывает природа лиганда. На рис. 4 представлены кинетические кривые, в координатах $C_{SO_2}^k - \tau$, полученные при взаимодействии диоксида серы с композицией CuX₂/П-Кл с разным содержанием в ней нитрата (кривая 2) и хлорида (кривые 3-5) меди(II). В полном объеме результаты этой серии опытов представлены в табл. 3.

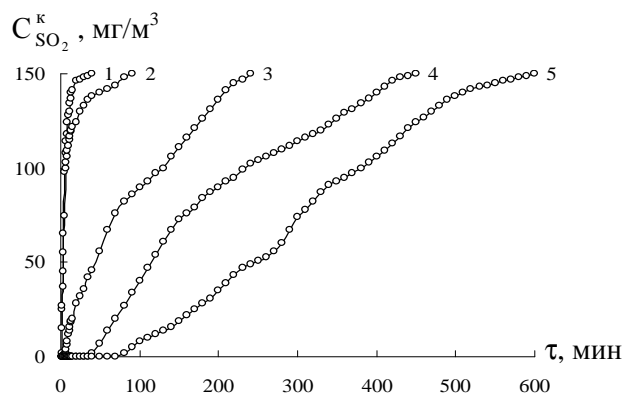


Рис. 4. Изменение $C_{SO_2}^k$ во времени при окислении диоксида серы кислородом в присутствии CuX₂/П-Кл ($X = NO_3^-, Cl^-$) при разном содержании меди(II): 1 – П-Кл; 2 – Cu(NO₃)₂/П-Кл ($C_{Cu(II)} = 2,9 \cdot 10^{-5}$ моль/г). CuCl₂/П-Кл; $C_{Cu(II)} \cdot 10^5$, моль/г: 3 – 1,5; 4 – 5,9; 5 – 29.

Таблица 3

Влияние C_{CuX_2} ($X = NO_3^-, Cl$) на время защитного действия ($\tau_0, \tau_{ПДК}$) каталитической композиции $CuX_2/П-Кл$ и стехиометрические параметры реакции окисления диоксида серы

$$C_{SO_2}^H = 150 \text{ мг/м}^3; U = 4,2 \text{ см/с}; m_k = 10 \text{ г}; T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$$

$C_{CuX_2} \cdot 10^5$, МОЛЬ/Г	τ_0 , МИН	$\tau_{ПДК}$, МИН	$Q_{\text{эксп}} \cdot 10^4$, МОЛЬ SO_2	$Q_{\text{теор}} \cdot 10^4$, МОЛЬ SO_2	n
Композиция $Cu(NO_3)_2/П-Кл$					
0	0	0	0,09	-	-
2,9	0	0	0,17	1,45	0,120
5,9	0	0	0,09	2,95	0,030
29	0	0	0,04	14,50	0,002
Композиция $CuCl_2/П-Кл$					
0	0	0	0,09	-	-
1,5	4	15	1,95	0,75	2,60
2,9	15	40	3,12	1,45	2,15
4,0	15	50	3,52	2,00	1,76
5,9	35	70	4,29	2,95	1,45
29	70	160	7,05	14,50	0,49

При варьировании в составе композиции $Cu(NO_3)_2/П-Кл$ содержания нитрата меди(II) от $2,9 \cdot 10^{-5}$ до $29 \cdot 10^{-5}$ моль/г защитные свойства композиций не обнаруживаются. Более того, при $C_{Cu(NO_3)_2} > 2,9 \cdot 10^{-5}$ моль/г количество поглощенного SO_2 уменьшается по сравнению с П-Кл (кривая 1), а стехиометрический параметр $n \ll 1$. Полученные данные свидетельствуют о том, что нитрат меди(II) не взаимодействует с диоксидом серы, более того, блокируя активные центры поверхности клиноптилолита, снижает адсорбцию SO_2 . Иная картина наблюдается в случае $CuCl_2/П-Кл$: с увеличением содержания $CuCl_2$ в составе композиции от $1,5 \cdot 10^{-5}$ до $29 \cdot 10^{-5}$ моль/г возрастают параметры $\tau_0, \tau_{ПДК}$ и $Q_{\text{эксп}}$ (табл. 3). Кроме $C_{CuCl_2} = 29 \cdot 10^{-5}$ моль/г, стехиометрический параметр $n > 1$, что свидетельствует о многократном участии хлорида меди(II) в реакции с диоксидом серы, то есть, обнаруживается каталитический эффект. Однако при изученных концентрациях $CuCl_2$ стационарное окисление диоксида серы не наблюдается и в конце опыта $C_{SO_2}^K = C_{SO_2}^H$.

В составе композиции $CuCl_2-KCl/П-Кл$ при $C_{CuCl_2} = 1,5 \cdot 10^{-5}$ и $5,9 \cdot 10^{-5}$ моль/г (рис. 5, табл. 4) варьировали содержание хлорида калия от 0 до $25 \cdot 10^{-5}$ моль/г (суммарную концентрацию хлорид-ионов рассчитывали с учётом $CuCl_2$). Из данных рис. 5 следует, что с увеличением суммарной концентрации хлорид-ионов сохраняется характерный вид кинетических кривых, однако, параметры $\tau_0, \tau_{ПДК}$ и n (табл. 4)

достигают максимальных значений при суммарной концентрации хлорид-ионов равной $4,5 \cdot 10^{-5}$ и $13,3 \cdot 10^{-5}$ моль/г, соответственно.

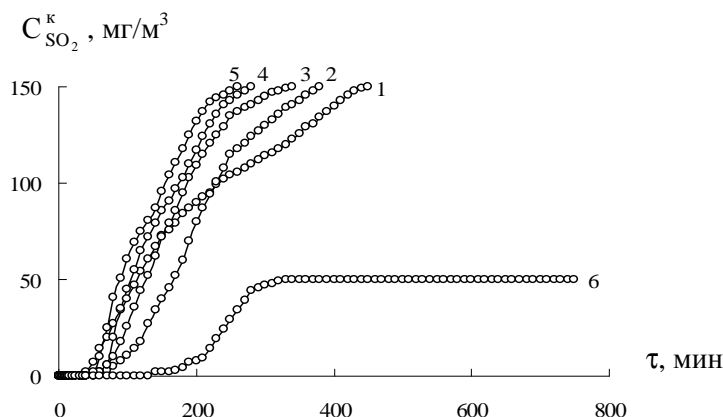


Рис. 5. Изменение $C_{SO_2}^k$ во времени при окислении диоксида серы кислородом в присутствии $CuCl_2$ -KCl/П-Кл при разном суммарном содержании хлорид-ионов: $C_{Cl^-} \cdot 10^5$, моль/г: 1 – 11,8; 2 – 13,3; 3 – 14,1; 4 – 20,6; 5 – 23,5. Кривая 6. Композиция $CuCl_2$ -KCl-KI/П-Кл. $C_{Cl^-} = 14,1 \cdot 10^{-5}$; $C_{I^-} = 5,0 \cdot 10^{-5}$, моль/г. $C_{CuCl_2} = 5,9 \cdot 10^{-5}$ моль/г; $C_{SO_2}^H = 150$ мг/м³; $U = 4,2$ см/с; $T = 20$ °С.

Полученные зависимости свидетельствуют о сложных процессах, протекающих на поверхности носителя. Наряду с формированием на поверхности клиноптилолита хлоридных комплексов меди(II), состав которых определяет их активность в реакции с SO_2 , хлорид-ионы конкурируют с медью(II) за активные центры поверхности, подавляя при этом адсорбцию меди(II) [22,23]. На основании кинетических исследований можно сделать вывод, что реакция (1) в присутствии меди(II), закрепленной на клиноптилолите, осуществляется в результате протекания двух процессов: восстановления $Cu(II)$ до $Cu(I)$ диоксидом серы (2) и окисления меди(I) кислородом:



При условии, когда скорости реакций (2) и (3) становятся одинаковыми реакция (1) протекает в стационарном режиме, который характеризуется постоянством концентрации SO_2 на выходе из реактора. Несмотря на то, что во многих случаях стехиометрический параметр превышал единицу, стационарный режим не достигался. Как видно из данных рис. 5 (кривая 6), окисление диоксида серы кислородом в стационарном режиме осуществляется в присутствии каталитической композиции, $CuCl_2$ -KCl-KI/П-Кл, в которой йодид-ион выполняет роль сокатализатора.

Аналогичное влияние йодид-иона обнаружено при жидкофазном окислении SO_2 кислородом в присутствии хлорида меди(II) [24] и оксидом азота(II) с участием комплексного иона $[Co(NH_3)_6]^{2+}$ [25].

Таблица 4.

Влияние C_{KCl} на время защитного действия (τ_0 , $\tau_{ПДК}$) каталитической композиции $CuCl_2$ - KCl /П-Кл и стехиометрические параметры реакции окисления диоксида серы

$$C_{SO_2}^H = 150 \text{ мг/м}^3; U = 4,2 \text{ см/с}; m_k = 10 \text{ г}; T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$$

$C \cdot 10^5$, моль/г		τ_0 , мин	$\tau_{ПДК}$, мин	$Q_{эксп} \cdot 10^4$, моль SO_2	$Q_{теор} \cdot 10^4$, моль SO_2	n
C_{KCl}	ΣC_{Cl-}					
Композиция $CuCl_2$ - KCl /П-Кл; $C_{CuCl_2} = 1,5 \cdot 10^{-5}$ моль/г						
0	3,0	4	15	1,95	0,75	2,60
1,5	4,5	25	60	3,52	0,75	4,69
2,3	5,3	25	50	2,17	0,75	2,89
8,8	11,8	20	45	1,84	0,75	2,45
11,7	14,7	9	40	1,71	0,75	2,28
25,0	28,0	4	35	1,60	0,75	2,13
Композиция $CuCl_2$ - KCl /П-Кл; $C_{CuCl_2} = 5,9 \cdot 10^{-5}$ моль/г						
0	11,8	35	70	4,29	2,95	1,45
1,5	13,3	50	120	4,50	2,95	1,53
2,3	14,1	50	90	3,57	2,95	1,21
8,8	20,6	50	80	3,14	2,95	1,06
11,7	23,5	40	68	2,74	2,95	0,93
Композиция $CuCl_2$ - KCl - KI /П-Кл; $C_{CuCl_2} = 5,9 \cdot 10^{-5}$; $C_{KI} = 5 \cdot 10^{-5}$ моль/г;						
2,3	14,1	130	215	12,60	2,95	4,27

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По данным РФА содержание цеолитной фазы в природном клиноптилолите составляет 72,5%. После активирования природного клиноптилолита в течение одного часа гидротермальным (Н₂О-Кл), кислотнo-термальным (Н-Кл-1) и термическим (300-Кл) способами, а также после модифицирования образцов ионами меди(II) рентгеноспектральные параметры и фазовый состав клиноптилолита остаются неизменными.
2. Установлено, что образцы природного и активированного клиноптилолита адсорбируют разное количество SO_2 и только термически активированный клиноптилолит (300-Кл) обнаруживает защитные свойства ($\tau_0 = 50$ мин, $\tau_{ПДК} = 70$ мин) при начальной концентрации диоксида серы 150 мг/м^3 . При модифицировании указанных носителей хлоридом меди(II) ($C_{CuCl_2} = 2,9 \cdot 10^{-4}$ моль/г) параметры τ_0 и $\tau_{ПДК}$ (мин) существенно возрастают и изменяются в такой последовательности носителей H_2O -Кл (300; 410) > Н-Кл-1 (260; 350) > 300-Кл (160; 300) > П-Кл (70; 160).

3. Каталитическая активность образцов CuX_2 ($\text{X} = \text{NO}_3^-, \text{Cl}^-$) в реакции с SO_2 определяется природой соли и содержанием меди(II). Нитрат меди(II) не обнаруживает каталитических свойств и с увеличением его содержания в образцах уменьшается количество адсорбированного SO_2 , что обусловлено блокированием поверхности клиноптилолита. С увеличением в образцах содержания хлорида меди(II) от $1,5 \cdot 10^{-5}$ до $5,9 \cdot 10^{-5}$ моль/г $Q_{\text{эксп}}$ возрастает в 50 раз по сравнению с исходным П-Кл. Хотя стехиометрический коэффициент $n > 1$, стационарный режим окисления SO_2 кислородом не устанавливается и через некоторое время $C_{\text{SO}_2}^{\text{к}} = C_{\text{SO}_2}^{\text{н}}$. Кинетика реакции резко меняется при введении в состав композиции $\text{CuCl}_2\text{-KCl/П-Кл}$ йодид-иона: после достижения ПДК ($\tau_{\text{ПДК}} = 310$ мин) концентрация SO_2 медленно нарастает и устанавливается стационарный режим, в котором $C_{\text{SO}_2}^{\text{к}} = \text{const}$. При этом на момент прекращения опыта (через 750 мин) стехиометрический коэффициент $n > 4$, что указывает на протекание истинно каталитического процесса окисления диоксида серы кислородом.

Список литературы

1. Ануров С.А. О взаимосвязи кинетики и динамики адсорбция в процессах поглощения двуокиси серы природными цеолитами / С.А. Ануров, А.В. Кельцев, В.И. Смола, [и др.] // Журн. физ. химии. – 1975. – Т. 49, вып. 10. – С. 2680–2681.
2. Ануров С.А. Изотермы адсорбции сернистого ангидрида на природном цеолите / С.А. Ануров, А.В. Кельцев, Н.С. Торочешников // Тр. МХТИ им. Д.И. Менделеева. – 1974. – Вып. 79. – С. 3–4.
3. Tsibranska I. Experimental verification of the model of adsorption in biporous particles / I. Tsibranska, A. Assenov // Chem. Eng. Process. – 2000. – Vol. 39, No 2. – P. 149–159.
4. Ануров С.А. Адсорбция двуокиси серы природными цеолитами / С.А. Ануров, А.В. Кельцев, В.И.Смола [и др.] // Журн. физ. химии. – 1977. – Т. 51, вып. 6. – С. 1521–1522.
5. Ануров С.А. Физико-химические аспекты адсорбции диоксида серы углеродными адсорбентами / С.А. Ануров // Успехи химии. – 1996. – Т. 65, вып. 8. – С. 718–732.
6. Allen S.J. Adsorption of sulfur dioxide on chemically modified natural clinoptilolite. Acid modification / S.J. Allen, E. Ivanova, B. Koumanova // Chemical Engineering Journal. – 2009. – Vol. 152, No 2–3. – P. 389–395.
7. Liu Ya. Recent developments in novel sorbets for flue gas clean up / Ya. Liu, T.M. Bisson, H. Yang, [et al.] // Fuel Process. Techn. – 2010. – Vol. 91, No 10. – P. 1175–1197.
8. Ракитська Т.Л. Динаміка сорбції діоксиду сірки базальтовим туфом / Т.Л. Ракитська, Т.О. Кюсе, М.І. Гавриленко [та інш.] // Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Хімія. – 2006. – Т. 11, вип. 4. – С. 5–12.
9. Ozturk B. Investigation of sorption capacity of pumice for SO_2 capture / B. Ozturk, Yi. Yildirim // Process Safety Eenviron. Protect. – 2008. – Vol. 86, No 2. – P. 31–36.
10. Ракитська Т.Л. Адсорбційні властивості природних сорбентів відносно діоксиду сірки / Т.Л. Ракитська, Т.О. Кюсе, О.В. Каменева [та інш.] // Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Хімія. – 2011. – Т. 16, вип. 13. – С. 24–33.
11. Ракитська Т.Л. Нові хемосорбенти для уловлювання діоксиду сірки / Т.Л. Ракитська, Т.О. Кюсе, О.В. Каменева [та інш.] // Львівські хімічні читання: XIV наук. конф., 26–29 трав. 2013 р.: зб. наук. праць. – Львів, 2013. – С. У 51.
12. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии / Ю.Ю. Лурье. – М.: Химия, 1971. – 144 с.
13. Дорфман Я.А. Катализ окислительно-восстановительных реакций соединений элементов VI-VIII периодической системы / Я.А. Дорфман, Т.Л. Ракитская, Т.В. Петрова [и др.] // Гомогенное окисление: Тр. ИОКЭ АН КазССР. – Алма-Ата: Наука КазССР. – 1978. – Т. 14. – С. 34–89.

14. Дорфман Я.А. Восстановление селенистой кислоты фосфином / Я.А. Дорфман, Т.Л. Ракитская, А.С. Аманжолова // Журн. прикл. химии. – 1979. – Т. 52, вып. 10. – С. 2385.
15. Дорфман Я.А. Раствор для очистки газов от двуокиси серы / Я.А. Дорфман, Т.Л. Ракитская, Р.К. Кайдарова. А.с. 627844 СССР. – 1978.
16. Дорфман Я.А. Окисление перекисными соединениями / Я.А. Дорфман, Т.В. Петрова, Л.В. Тюленева, [и др.] // Комплексные соединения в катализе. Тр ИОКЭ АН КазССР. – Алма-Ата: Наука КазССР, 1978. – Т. 22. – С. 3–63.
17. Голодов В.А. Реакции двуокиси серы с комплексами металлов ІВ и VIII группы периодической системы / В.А. Голодов, Ю.И. Панов, Л.В. Кашникова // Комплексные соединения в катализе: Тр. ИОКЭ АН КазССР. – Алма-Ата: Наука КазССР, 1980. – Т. 22. – С. 130–141.
18. Ракитская Т.Л. Низкотемпературная каталитическая очистка воздуха от монооксида углерода / Т.Л. Ракитская, А.А. Эннан, В.Я. Волкова – Одесса: Экология, 2005. – 191 с.
19. Ракитская Т.Л. Фосфин. Физико-химические свойства и практические аспекты улавливания / Т.Л. Ракитская, А.А. Эннан. – Одесса: Астропринт, 2012. – 208 с.
20. Treacy M.N.J. Collection of simulated XRD powder patterns for zeolites / M.N.J. Treacy, J.B. Higgins. – Amsterdam: Elsevier, 2001. – 586 p.
21. Миркин Л.И. Справочник по рентгеноструктурному анализу поликристаллов / Миркин Л.И. – М.: Физматгиз, 1961. – 863 с.
22. Doula M. K. The effect of electrolyte anion on Cu adsorption-desorption by clinoptilolite / M. K. Doula, A. Ioannou // Micropor. Mesopor. Mater. – 2003. – Vol. 58, Iss. 2. – P. 115–130.
23. Ракитская Т.Л. Адсорбция ионов 3d-металлов природным и кислотно-модифицированным клиноптилолитом / Т.Л. Ракитская, Л.А. Раскола, Т.А. Киосе, [и др.] // Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Хімія. – 2010. – Т. 15, вып. 3. С. 85–91.
24. Дорфман Я.А. Жидкофазный катализ / Я.А. Дорфман. – Алма-Ата: Наука КазССР, 1981. – 364 с.
25. Xiang-li L. Simultaneous absorption of NO and SO₂ into hexamminecobalt(II) iodide solution / L. Xiang-li, X. Wen-De, Y. Wei-kang // Chemosphere. – 2005. – Vol. 59. – P. 811–817.

Ракитська Т.Л. Модифікований іонами купруму(II) природний клиноптилоліт у реакції низькотемпературного окиснення діоксиду сірки (Т.Л. Ракитська, Т.О. Киосе, О.В. Каменева, А.В. Ярч, В.Я. Волкова // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 345-357.

Встановлені закономірності низькотемпературного окиснення діоксиду сірки киснем у присутності CuX₂ (X =Cl⁻, NO₃⁻), закріпленого на природному і попередньо активованому клиноптилоліті.

Показано, що зразки демонструють різний час захисної дії від SO₂, тривалість якого залежить від способу активування клиноптилоліту і вмісту CuX₂. Каталітичне окиснення SO₂ киснем з встановленням постійної концентрації діоксиду сірки на виході з реактора здійснюється в присутності композиції CuCl₂-KCl-KI/II-Кл, що вміщує співкаталізатор йодид-іон.

Ключові слова: діоксид сірки, окиснення, клиноптилоліт, активування.

NATURAL CLINOPTILOLITE MODIFIED WITH COPPER(II) IONS IN THE REACTION OF LOW-TEMPERATURE SULFUR DIOXIDE OXIDATION

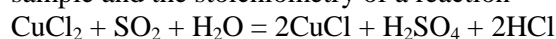
Rakitskaya T.L., Kiose T.A., Kameneva E.V., Yarych A.V., Volkova V.Ya.

*Odessa I.I. Mechnikov National University, Odessa, Ukraine,
E-mail TLR@onu.edu.ua*

Samples of natural (N-CLI) and preliminary activated clinoptilolite were used in the work. The activation was carried out for 1 h by a hydrothermal (H₂O-CLI) or an acid-thermal (H-CLI-1) or a thermal (300-CLI) method. Catalytic compositions were obtained by

impregnation of the supports with solutions of CuX_2 ($\text{X} = \text{NO}_3^-, \text{Cl}^-$) or $\text{CuCl}_2\text{-KCl}$ or $\text{CuCl}_2\text{-KCl-KI}$ with following drying of the impregnated samples at 100 °C till constant weight. The initial and modified samples were both characterized by their X-ray phase analysis and tested in the reaction of low-temperature oxidation of sulfur dioxide with air oxygen.

Criteria of the activity both the sorbents and the catalyst based on them were such parameters: τ_0 – the period of time when there was no SO_2 at the reactor outlet. τ_{MPC} – the period of time required for achievement of the maximum permissible concentration ($\text{MPC}_{\text{SO}_2} = 10 \text{ mg/m}^3$) at the reactor outlet, $n = Q_{\text{exp}}/Q_{\text{th}}$ – a stoichiometric parameter of the reaction, Q_{exp} – the experimental amount of SO_2 entered into the reaction, moles of SO_2 , Q_{th} – the theoretical amount of SO_2 calculated subject to both a copper(II) content in a sample and the stoichiometry of a reaction



It has been found that the samples of natural and activated clinoptilolite adsorb different amounts of SO_2 and only thermally activated clinoptilolite (300-CLI) has protective properties ($\tau_0 = 50 \text{ min}$ and $\tau_{\text{MPC}} = 70 \text{ min}$) at initial SO_2 concentration of 150 mg/m^3 . After modification of the supports with copper(II) chloride ($C_{\text{CuCl}_2} = 2.9 \cdot 10^{-4} \text{ mole/g}$) τ_0 and τ_{MPC} considerably increase and the modified supports can be placed in the following sequence: $\text{H}_2\text{O-CLI}$ (300 and 410) > H-CLI-1 (260 and 350) > 300-CLI (160 and 300) > N-CLI (70 and 160).

The catalytic activity of the CuX_2 -modified samples ($\text{X} = \text{NO}_3^-, \text{Cl}^-$) in the reaction with SO_2 depends on both a nature of the copper(II) salt and a copper(II) content. Cu(II) nitrate does not show catalytic properties and the amount of SO_2 adsorbed decreases with the increase of $\text{Cu(NO}_3)_2$ content in the samples. It is caused by a blockage of a clinoptilolite surface. The increase of copper(II) chloride amount in the samples from $1.5 \cdot 10^{-5}$ to $5.9 \cdot 10^{-5} \text{ mole/g}$ results in fiftyfold multiplication of Q_{exp} as compared with initial N-CLI . In spite of stoichiometric coefficient, n , is more than 1, the steady-state regime of SO_2 oxidation with air oxygen does not set in and, after some period of time $C_{\text{SO}_2}^f$ becomes equal to $C_{\text{SO}_2}^{\text{in}}$. The reaction kinetics changes sharply when iodide ions are inserted in $\text{CuCl}_2\text{-KCl/N-CLI}$ composition: SO_2 concentration at the reactor outlet slowly increases after MPC attainment ($\tau_{\text{MPC}} = 300 \text{ min}$) and the steady-state regime ($C_{\text{SO}_2}^f = \text{const}$) sets in. The stoichiometric coefficient, n , is more than 5 when the experiment is stopped in 750 min. It indicates that the process of sulfur dioxide oxidation is really catalytic.

Thus, the conditions for really catalytic sulfur dioxide oxidation with air oxygen in the presence of clinoptilolite modified with copper(II) ions and halogenide ions (Cl^-, I^-) have been found.

Keywords: sulfur dioxide, oxidation, clinoptilolite, activation.

Reference

1. Anurov S.A., Keltsev A.V., Smola V.I., O vzaimosvyazi kinetiki i dinamiki adsorbtsii v processakh pogloshchenia dnuokisi sery prirodnyimi tseolitami, *Zhurn. fiz. khimii*, **49**, 2680 (1975) (in Russian).
2. Anurov S.A., Keltsev A.V. and Torocheshnikov N.S., Izoterny adsorbtsii sernistogo angidrida na prirodnom tseolite. *Tr. MKhTI im. D.I. Mendeleeva*, **79**, 3 (1974) (in Russian).
3. Tsibranska I. and Assenov A., Experimental verification of the model of adsorption in biporous particles, *Chem. Eng. Process.*, **39**, 149 (2000).
4. Anurov S.A., Keltsev A.V., Smola V.I., Adsorbtsiya dnuokisi sery prirodnyimi tseolitami, *Zhurn. fiz. khimii*, **51**, 1521 (1977) (in Russian).
5. Anurov S.A., Fiziko-khimicheskie aspekty adsorbtsii dioksida sery uglerodnymi adsorbentami, *Uspekhi khimii*, **65**, 718 (1996) (in Russian).
6. Allen S.J., Ivanova E. and Koumanova B., Adsorption of sulfur dioxide on chemically modified natural clinoptilolite. Acid modification, *Chem. Eng. J.*, **152**, 389 (2009).
7. Liu Y. Bisson T.M., Yang H., Recent developments in novel sorbets for flue gas clean up, *Fuel Process. Techn.*, **91**, 1175 (2010).
8. Rakytska T.L., Kiose T.O., Gavrylenko M.I., Dynamika sorbcii dioksydu sirky bazaltovym tufom, *Visn. Odesk. nats. un-tu. Khimiya*, **11**, 5 (2006) (in Ukrainian).
9. Ozturk B. and Yildirim Yi., Investigation of sorption capacity of pumice for SO₂ capture, *Process Safety Environ. Protect.*, **86**, 31 (2008).
10. Rakytska T.L., Kiose T.O., Kameneva O.V., Adsorbtsiyni vlastyvoli pryrodnykh sorbentiv vidnosno dioksydu sirky, *Visn. Odesk. nats. un-tu. Khimiya*, **16**, 24 (2011) (in Ukrainian).
11. Rakytska T.L., Kiose T.O., Kameneva O.V., Novi khemosorbenty dlya ulovlyuvannya dioksydu sirky, *Lvivski khimichni chytannya: XIV nauk. konf.*, (Lviv, 2013), s. U51 (in Ukrainian).
12. Lur'e Yu.Yu., *Spravochnik po analiticheskoy khimii*, 144 s. (Moskva, Khimiya, 1971) (in Russian).
13. Dorfman Ya.A., Rakitskaya T.L., Petrova T.V., Kataliz okislitelno-vosstanovitelnykh reaktsiy soedineniy elementov VI-VIII grupp periodicheskoy sistemy, *Gomogennoe okislenie: Tr. IOKE AN KazSSR*, **14**, 34 (1978) (in Russian).
14. Dorfman Ya.A., Rakitskaya T.L. and Amanzholova A.S., Vosstanovlenie selenistoy kisloty fosfinom, *Zhurn. priklad. khimii*, **52**, 2385 (1979) (in Russian).
15. Dorfman Ya.A., Rakitskaya T.L. and Kaydarova R.K., Rastvor dlya ochistki gazov ot dnuokisi sery, A.s. 627844 SSSR, 1978 (in Russian).
16. Dorfman Ya.A., Petrova T.V., Tyuleneva L.V., Okislenie perekisnymi soedineniyami, *Kompleksnye soedineniya v katalize: Tr. IOKE AN KazSSR*, **22**, 3 (1978) (in Russian).
17. Golodov V.A., Panov Yu.I. and Kashnikova L.V., Reaktsii dnuokisi sery s kompleksami metallov IB i VIII grupy periodicheskoy sistemy, *Kompleksnye soedineniya v katalize: Tr. IOKE AN KazSSR*, **22**, 130 (1980) (in Russian).
18. Rakitskaya T.L., Ennan A.A. and Volkova V.Ya., *Nizkotemperaturnaya kataliticheskaya ochistka vozdukha ot monooksida ugleroda*, 191 p. (Odessa, Ekologiya, 2012) (in Russian).
19. Rakitskaya T.L. and Ennan A.A., *Fosfin. Fiziko-khimicheskie svoystva i prakticheskie aspekty ulavlivaniya*, 208 s. (Odessa, Astroprint, 2012) (in Russian).
20. Treacy M.N.J. and Higgins J.B., *Collection of simulated XRD powder patterns for zeolites*, 586 p. (Amsterdam, Elsevier, 2001).
21. Mirkin L.I., *Spravochnik po rentgenostrukturnomu analizu polikristallov*, 863 s. (Moskva, Fizmatizdat, 1961) (in Russian).
22. Doula M. K. and Ioannou A., The effect of electrolyte anion on Cu adsorption-desorption by clinoptilolite, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **58**, 115 (2003).
23. Rakitskaya T.L., Raskola L.A., Kiose T.A., Adsorbtsiya ionov 3d-metallov prirodnyim i kislotno-modifitsirovannym klinoptilolitom, *Visn. Odesk. nats. un-tu. Khimiya*, **15**, 85 (2010) (in Russian).
24. Dorfman Ya.A., *Zhidkofaznyy kataliz*, 364 s. (Alma-Ata, Nauka KazSSR, 1981) (in Russian).
25. Xiang-li L., Wen-De X. and Wei-kang Y., Simultaneous absorption of NO and SO₂ into hexamminecobalt(II)/iodide solution, *Chemosphere*, **59**, 811 (2005).

Поступила в редакцию 23.11.2013 г.

УДК 542.924:544.47:546.712

КАТАЛИЗАТОРЫ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО РАЗЛОЖЕНИЯ ОЗОНА НА ОСНОВЕ ХЛОРИДОВ 3d-МЕТАЛЛОВ И ПРИРОДНЫХ СОРБЕНТОВ

Ракитская Т.Л., Труба А.С., Раскола Л.А.

*Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, Одесса, Украина
E-mail: truba@onu.edu.ua*

Получены катализаторы состава MCl_2/\bar{S} ($M = Cu, Co, Mn$; \bar{S} – трепел, базальтовый туф, клиноптилолит), которые охарактеризованы методом РФА и тестированы в реакции низкотемпературного разложения озона при его содержании в воздухе 100 и 1 мг/м³. Для двух концентраций озона установлена одинаковая закономерность влияния природы носителя на активность катализаторов MCl_2/\bar{S} ($C_{MCl_2} = (1,2-2,4) \cdot 10^{-4}$ моль/г): П-Тр(К) > П-БТ(1)* > П-Кл.

Ключевые слова: природные носители, фазовый состав, низкотемпературное разложение озона, кинетика.

ВВЕДЕНИЕ

Применение озона в ряде технологических процессов (обработка питьевой и сточных вод, очистка воздуха от летучих органических соединений, стерилизация и консервирование продуктов) обуславливает проблему так называемого остаточного озона, содержание которого в отходящих газах может быть значительно. Кроме того, известны технологические процессы, например в сварочном производстве, в ходе которых под действием УФ-излучения озон выделяется в атмосферу [1]. Озон относится к веществам первого класса опасности и является чрезвычайно токсичным – предельно допустимая концентрация для рабочей зоны составляет 0,1 мг/м³, а среднесуточная для населенных пунктов – 0,03 мг/м³ [2]. В этой связи актуальным является вопрос разработки эффективных и доступных по цене катализаторов, разлагающих озон при температуре окружающей среды, а также пригодных для снаряжения индивидуальных и коллективных средств защиты органов дыхания.

Низкотемпературные катализаторы разложения озона в своем составе содержат d-металлы в виде катионов, металлокомплексов, оксидных и восстановленных форм, а также носители (SiO_2 , Al_2O_3 , АУ, УВМ – углеродные волокнистые материалы), природа которых оказывает существенное влияние на активность катализатора [3]. Как правило, указанные носители получают по сложной технологии, поэтому они являются дорогостоящими и мало доступными. В настоящее время усилия разработчиков катализаторов разложения озона направлены на поиск дешевых отечественных природных материалов, среди

которых клиноптилолит занимает ведущее место [4–11]. В цитируемых работах, кроме наших, нет данных о кинетике разложения озона, кинетических и стехиометрических параметрах реакции, которые существенно зависят от соотношения концентраций озона и активной формы катализатора. Так модифицированный ионами Cu(II), Mn(II) и Zn(II) клиноптилолит (Болгария) тестирован в реакции разложения озона при $C_{O_3}^H = 23000$ ppm (49286 мг/м³); наиболее активным был катализатор, содержащий Mn(II), однако в течение 20 мин степень разложения озона снизилась с 30 до 18% [11]. Катализатор Ag/Кл [10] при $C_{O_3}^H = 4390$ ppm (9407 мг/м³) в течение 120 час. стабильно обеспечивал очистку воздуха от озона до 85%, при этом остаточное содержание озона – высокое. Следует отметить, что авторы [10, 11] не использовали истинно природный клиноптилолит, а получали его лабораторным способом из бентонита.

Кроме газофазных реакций разложения озона сообщается о применении природного брусита (94,7% Mg(OH)₂) в реакции каталитического озонирования фенола в воде [12].

Таким образом, можно заключить, что данные о применении природных материалов в разработке катализаторов разложения озона очень ограничены. Более того, нами показано [13], что выбор природных материалов в качестве носителей металлокомплексных катализаторов является довольно сложной задачей, так как они характеризуются переменным химическим и фазовым составом а, следовательно, изменяющимися физико-химическими свойствами.

Цель настоящей работы – сопоставить каталитическую активность природных материалов, модифицированных хлоридами Cu(II), Mn(II) и Co(II), в реакции разложения озона при его концентрации в газовой смеси 100 и 1 мг/м³.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве природных носителей использовали клиноптилолит, базальтовый туф и трепел соответствующих месторождений Украины. Носители отличаются химическим и минералогическим составом, протолитическими свойствами поверхностных центров (pH_s), а также удельной поверхностью, определенной по тепловой десорбции аргона (табл. 1).

Носитель фракционного состава 0,5-1,0 мм ($d_3 = 0,75$ мм) предварительно промывали дистиллированной водой для удаления пыли, сушили при температуре 110 °С до постоянной массы. Образцы MCl_2/\bar{S} (M = Cu, Co, Mn; \bar{S} – носители П-Кл, П-БТ(1)*, П-Тр(К)) получали методом импрегнирования по влагоемкости с последующими стадиями «созревания» в течение 20 часов в закрытых чашках Петри и сушки до постоянной массы в воздушной среде при 110 °С.

Рентгенофазовый анализ образцов выполнен на порошковом дифрактометре Siemens D500 в медном излучении (CuK_α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$)), с графитовым монохроматором на вторичном пучке. Образцы после растирания в ступке помещали в стеклянную кювету с рабочим объемом $2 \times 1 \times 0,1 \text{ см}^3$ для регистрации

дифрактограмм. Дифрактограммы измерены в интервале углов $3^\circ < 2\theta < 70^\circ$ с шагом $0,03^\circ$ и временем накопления 60 секунд в каждой точке.

Таблица 1

Характеристика природных сорбентов

Образец	Месторождение	Химический состав, мас. %			pH _s [14]	S _{уд} , М ² /Г [13]
		SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃		
Клиноптило лит П-Кл	Сокирницкое (Закарпатская обл.) ТУ У 14.5-00292540.001-2001	71,5	13,1	0,9	6,45	14
Базальтовый туф П-БТ(1)*	Полицкое (Ровенская обл.) Н* = 20-30 м	63,6	19,6	10,5	7,65	18
Трепел П-Тр(К)	Коноплянское (Кировоградская обл.) ТУ У 14.2-00374485-004:2005	82,1	6,8	4,5	9,80	36

Н* - глубина залегания.

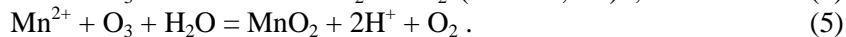
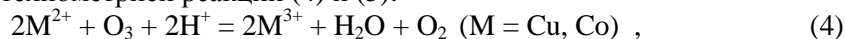
Кинетику разложения озона образцами MCl_2/\bar{S} изучали в проточной по газу термостатированной (20 °С) установке при условиях (размеры реактора, линейная скорость озono-воздушной смеси (ОВС) $u = 3,2$ см/с, фракционный состав образцов), когда влиянием макрокинетических факторов на скорость реакции можно пренебречь. ОВС с заданной концентрацией озона получали в озонаторе ИГ-1Ш действием тихого электрического разряда на кислород воздуха. Начальную ($C_{O_3}^H$) и конечную ($C_{O_3}^K$) концентрации озона в диапазоне от 1 до 1000 мг/м³ анализировали с помощью оптического газоанализатора (модель «Циклон-Реверс») с пределом обнаружения 1 мг/м³. Измерение концентрации озона в области от 0,05 до 1 мг/м³ осуществляли с помощью прибора «652 ЭХ04» с пределом обнаружения 0,025 мг/м³.

Скорость реакции (W), константу скорости первого порядка по озону на начальном этапе (k_1) и константу скорости первого порядка ($k_{1/2}$) на время полупревращения озона ($\tau_{1/2}$) рассчитывали по формулам (1)-(3):

$$W = \frac{\omega(C_{O_3}^H - C_{O_3}^K)}{m}, \text{ моль/(г·с)} \quad (1); \quad k_1 = \frac{1}{\tau} \ln \frac{C_{O_3}^H}{C_{O_3}^K}, \text{ с}^{-1} \quad (2); \quad k_{1/2} = \frac{0,69}{\tau_{1/2}}, \text{ с}^{-1} \quad (3)$$

где $\omega = 1,66 \cdot 10^{-2}$ – объемный расход ОВС, л/с; $C_{O_3}^H$, $C_{O_3}^K$ – начальная и конечная концентрации озона моль/л; m – масса образца, г. В том случае, когда на начальном этапе реакции $C_{O_3}^K = 0$, константу скорости k_1 рассчитать невозможно.

Опытное количество озона, вступившего в реакцию ($Q_{\text{оп}}$, моль O_3), находили по площади соответствующих озонограмм, построенных в координатах ($C_{O_3}^H - C_{O_3}^K$) – τ . Теоретическое количество озона (Q_T), вступившего в реакцию, рассчитывали в соответствии со стехиометрией реакций (4) и (5):



Число каталитических циклов разложения озона определяли из отношения

$$n = Q_{\text{оп}}/Q_T. \quad (6)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены дифрактограммы порошковых образцов П-Кл (а), П-БТ(1)* (б) и П-Тр(К) (в), из которых следует, что все образцы являются кристаллическими. Клиноптилолит идентифицирован по следующим наиболее интенсивным линиям $2\theta = 9,84^\circ, 22,46^\circ, 22,80^\circ, \text{ and } 30,07^\circ$ [15]. Кроме того, в образце обнаруживается фаза α -кварца, соответствующая интенсивным пикам при $2\theta = 20,85^\circ, 26,61^\circ$. В качестве примеси присутствует морденит: слабые линии при $2\theta = 9,74^\circ, 22,28^\circ, 25,65^\circ$ и $27,66^\circ$. Базальтовый туф является полифазовым минералом [16], в котором идентифицированы фазы клиноптилолита $2\theta = 9,91^\circ, 22,50^\circ, 29,79^\circ$ и $35,64^\circ$, морденита $2\theta = 23,62^\circ, 27,81^\circ$ и монтмориллонита $2\theta = 20,78^\circ$; кроме того присутствуют фазы α -кварца $2\theta = 20,82^\circ, 26,79^\circ$ и $\alpha\text{-Fe}_2O_3$ ($2\theta = 24,27^\circ, 33,30^\circ, 35,76^\circ$). Трепел в своем составе содержит различные модификации оксида кремния: α -кварц ($2\theta = 20,81^\circ, 26,61^\circ$); α -тридимит ($2\theta = 20,44^\circ, 22,34^\circ$), β -кристаболит ($2\theta = 21,32^\circ$) [17].

Тестирование образцов MCl_2/\bar{S} ($M = Cu, Co, Mn$) при $C_{O_3}^H = 100 \text{ мг/м}^3$

Для проведения сравнительного анализа активности катализаторов на основе хлорокомплексов $Cu(II)$, $Co(II)$ и $Mn(II)$, нанесенных на природные носители, необходимо было установить активность носителей по отношению к озону. Из рис. 2 видно, что для клиноптилолита и трепела концентрация озона на выходе из реактора быстро нарастает и через 15–20 мин. $C_{O_3}^K = C_{O_3}^H$. Базальтовый туф более активен в реакции разложения озона и только через 120 мин $C_{O_3}^K = C_{O_3}^H$. Такое отличие реакционной способности природных носителей может быть связано с их физико-химическими свойствами и в первую очередь с химическим составом. Базальтовый туф, по сравнению с другими материалами, содержит больше Al_2O_3 (19,6%) и Fe_2O_3 (10,5%), проявляющих активность в реакции разложения озона. Полученные результаты находятся в согласии с данными авторов [18], установивших, что при $C_{O_3}^H = 4\text{--}40 \text{ ppb } ((8\text{--}80) \cdot 10^{-3} \text{ мг/м}^3)$ коэффициент разложения озона минеральными аэрозолями на начальном этапе реакции (γ_{O_3}) уменьшается примерно на порядок в ряду $\alpha\text{-Fe}_2O_3 > \alpha\text{-Al}_2O_3 > SiO_2 > \text{каолин}$.

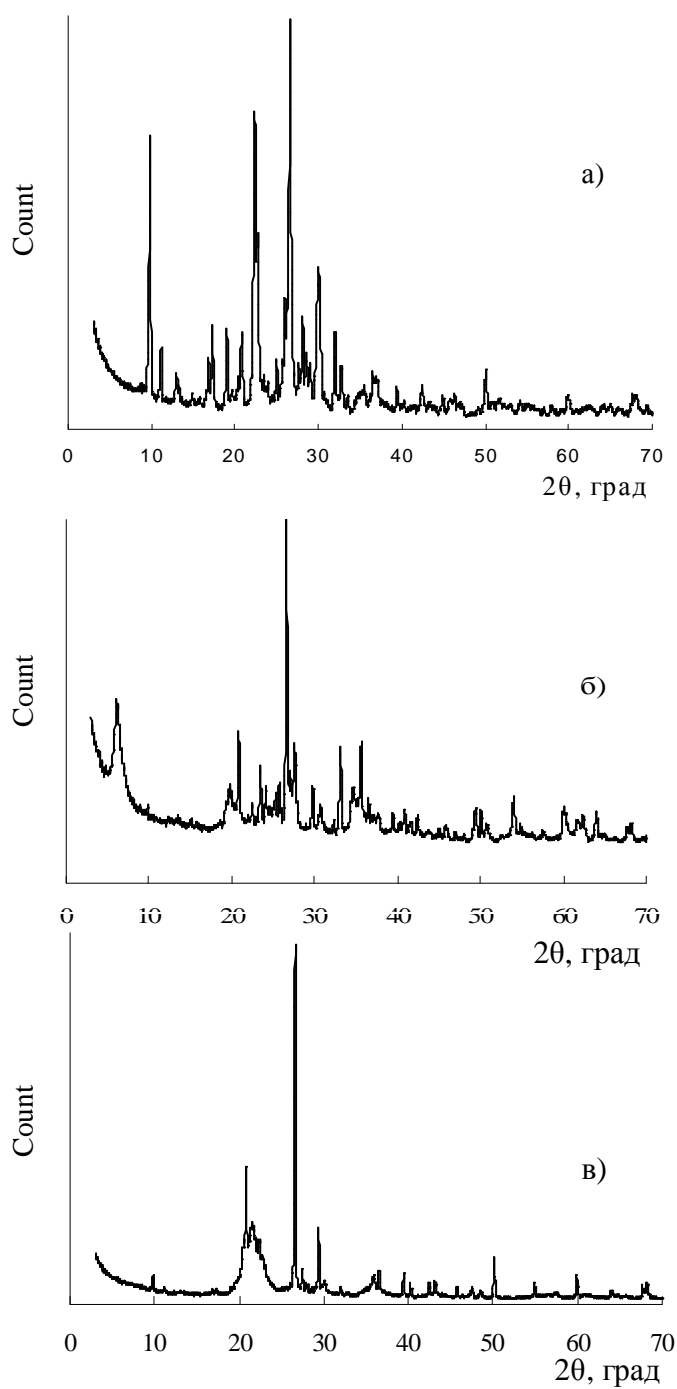


Рис. 1. Дифрактограммы образцов природных сорбентов: а – П-Кл; б – П-БТ(1)*; в – П-Тр(К).

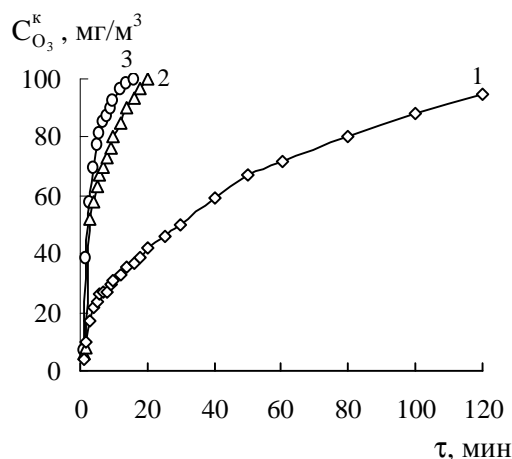


Рис. 2. Кинетика разложения озона природными сорбентами: 1 – П-БТ(1)*; 2 – П-Кл; 3 – П-Тр(К).

Рассмотрим влияние природы носителя на активность хлорокомплексов Cu(II) (рис. 3 а,б), Co(II) (рис. 3 в,г) и Mn(II) (рис. 3 д,е) при низком ($1,2 \cdot 10^{-6}$ моль/г) и высоком ($1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г) содержании металла. Из данных рис. 3 видно, что характер кинетических кривых $C_{\text{O}_3}^k - \tau$ зависит от содержания MCl_2 ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Co}, \text{Mn}$) и природы носителя. Поскольку хлориды меди(II) малоактивны в реакции разложения озона [7], то только в случае П-Тр(К) при $C_{\text{CuCl}_2} = 1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г (рис. 3 б) наблюдается режим, близкий к стационарному, в котором степень разложения озона порядка 20%. В случае П-Кл и П-БТ(1)* хлорид Cu(II) блокирует поверхность носителей и наблюдается даже понижение активности относительно исходных носителей.

Кинетика реакции резко меняется в случае образцов $\text{CoCl}_2/\bar{\text{S}}$ (рис. 3 в, г) и $\text{MnCl}_2/\bar{\text{S}}$ (рис. 3 д, е). При $C_{\text{Co(II)}} = 1,2 \cdot 10^{-6}$ моль/г для образцов, закрепленных на природном клиноптилолите, конечная концентрация озона на выходе резко нарастает на протяжении 100 мин., тогда как на П-БТ(1)* и П-Тр(К) продолжительность опыта увеличивается и появляются стационарные участки. При увеличении концентрации кобальта(II) ($C_{\text{Co(II)}} = 1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г) (рис. 3 г) для образца $\text{CoCl}_2/\text{П-Кл}$ в начале реакции концентрация озона на выходе из реактора стремительно нарастает, после чего устанавливается четко выраженный стационарный режим при $C_{\text{O}_3}^k = 21 \text{ мг/м}^3$. Для образцов катализатора с применением П-Тр(К) и П-БТ(1)* конечная концентрация озона плавно нарастает на протяжении 600 мин. Необходимо обратить внимание на то, что через 10 час. пропускания ОВС степень превращения озона составляет 88% (П-Тр(К)), 78% (П-БТ(1)* и 68% (П-Кл). Хлорид марганца(II), как и хлорид кобальта(II), проявляет достаточно высокую активность на всех носителях (рис. 3 д, е).

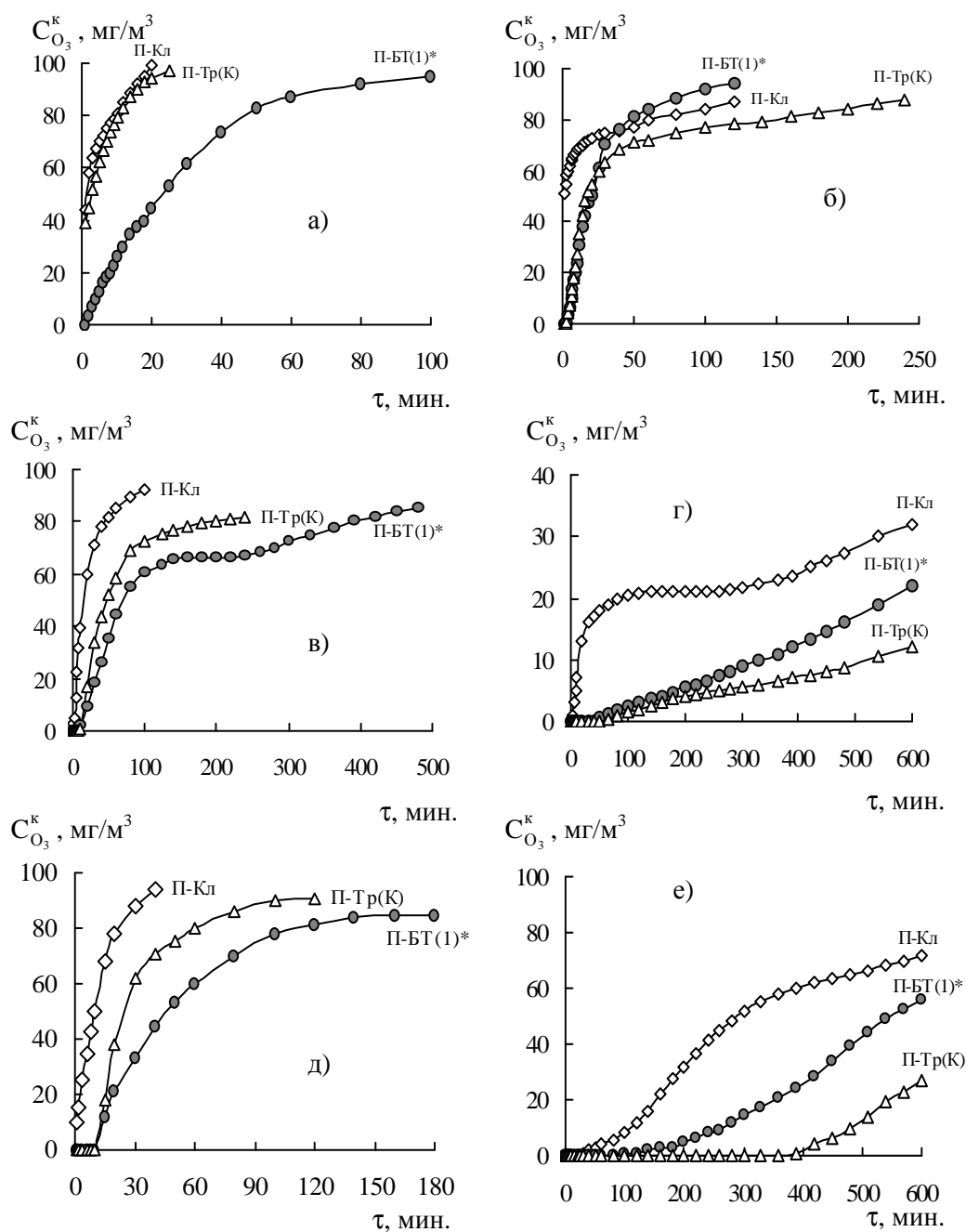


Рис. 3. Изменение конечной концентрации озона во времени при разложении его катализаторами $CuCl_2/\bar{S}$ (а, б); $CoCl_2/\bar{S}$ (в, г); $MnCl_2/\bar{S}$ (д, е) при $C_{MCl_2} = 1,2 \cdot 10^{-6}$ моль/г (а, в, д) и $C_{MCl_2} = 1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г (б, г, е) ($C_{O_3}^H = 100$ mg/m^3).

При низком содержании хлорида марганца ($C_{Mn(II)} = 1,2 \cdot 10^{-6}$ моль/г) в катализаторах с применением П-Тр(К) и П-БТ(1)* на кинетической кривой появляется участок продолжительностью ~ 15 мин., на котором $C_{O_3}^k = 0$. Далее наблюдается плавное нарастание концентрации озона с выходом на режим, близкий к стационарному. Для образца на основе П-Кл наблюдается резкое нарастание $C_{O_3}^k$. При $C_{Mn(II)} = 1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г для всех носителей на кинетической кривой существенно увеличивается протяженность участка, на котором $C_{O_3}^k = 0$. Далее происходит более резкое, чем в случае образцов $CoCl_2/\bar{S}$ (рис. 3 в, г), нарастание конечной концентрации озона и через 10 часов (на момент окончания эксперимента) степень превращения озона составляет 63% (П-Тр(К)), 44 % (П-БТ(1)*) и 28% (П-Кл).

В табл. 2 обобщены кинетические (W , k_1 , $k_{1/2}$, $\tau_{1/2}$) и стехиометрические ($Q_{оп}$, n) параметры реакции, а также представлены данные о степени превращения озона на момент окончания опыта (η , %). Обращает внимание тот факт, что значения констант k_1 и $k_{1/2}$, где возможно их определить, не совпадают, что свидетельствует о радикально-цепном механизме разложения озона. Во многих случаях не только нельзя сопоставить эти две константы скорости, но и определить $k_{1/2}$, так как на момент прекращения опыта (через 600 мин), не было достигнуто 50% разложения озона. Таким образом, чем активнее катализатор, тем больше время достижения полупревращения озона.

Из представленных данных (рис. 3 и табл. 2) следует, что в зависимости от природы носителя ряды активности катализаторов MCl_2/\bar{S} определяются содержанием в них MCl_2 . Так при $C_{MCl_2} = 1,2 \cdot 10^{-6}$ моль/г ($M = Cu, Co, Mn$) активность катализаторов убывает ряду носителей П-БТ(1)* > П-Тр(К) > П-Кл, а при $C_{MCl_2} = 1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г ряд активности выглядит так П-Тр(К) > П-БТ(1)* > П-Кл. Изменение местоположения базальтового туфа в рядах активности объясняется тем, что носитель П-БТ(1)* непосредственно вносит существенный вклад в реакцию разложения озона (рис. 2) и поэтому при $C_{MCl_2} = 1,2 \cdot 10^{-6}$ моль/г его вклад является ощутимым. При высоком содержании MCl_2 определяющим является вклад в реакцию иона металла.

Таблица 2
Влияние природы носителя на кинетические и стехиометрические параметры
реакции разложения озона образцами MCl_2/\bar{S}
($M = Cu, Co, Mn; \bar{S} - П-Кл, П-БТ(1)*, П-Тр(К)$) ($C_{O_3}^H = 100 \text{ мг/м}^3$)

Носитель	$W_n \cdot 10^{10}$, моль/г·с	$k_1 \cdot 10^3$, с ⁻¹	$\tau_{1/2}$, с	$k_{1/2} \cdot 10^3$, с ⁻¹	$*Q_{оп} \cdot 10^5$, моль O_3	*n	η , %
$C_{(Cu(II))} = 1,2 \cdot 10^{-6}$ моль/г							
П-Кл	19,6	1,4	90	7,7	0,61	1,0	1
П-Тр(К)	21,4	1,7	150	4,6	0,80	1,0	3
П-БТ(1)*	33,9	4,2	1260	0,5	4,69	8,0	5
$C_{(Cu(II))} = 1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г							
П-Кл	32,9	2,4	480	1,4	3,58	0,1	13
П-Тр(К)	35,0	6,9	1020	0,7	11,7	0,2	16
П-БТ(1)*	35,0	3,3	1680	0,4	5,48	0,1	12
$C_{(Co(II))} = 1,2 \cdot 10^{-6}$ моль/г							
П-Кл	33,9	4,7	900	0,8	4,16	7,0	8
П-Тр(К)	35,0	-	1680	0,4	14,0	23,0	16
П-БТ(1)*	35,0	-	4800	0,1	30,6	51,0	15
$C_{(Co(II))} = 1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г							
П-Кл	35,0	6,0	--	--	91,2	1,5	68
П-БТ(1)*	35,0	-	--	--	109,0	2,0	78
П-Тр(К)	35,0	-	--	--	116,0	2,0	88
$C_{(Mn(II))} = 1,2 \cdot 10^{-6}$ моль/г							
П-Кл	31,9	2,8	600	1,2	1,82	1,5	6
П-Тр(К)	35,0	-	630	1,1	2,18	2,0	9
П-БТ(1)*	34,7	-	1920	0,4	8,03	7,0	15
$C_{(Mn(II))} = 1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г							
П-Кл	35,0	-	17400	0,04	68,5	0,6	28
П-БТ(1)*	35,0	-	33300	0,02	96,3	1,0	44
П-Тр(К)	35,0	-	--	--	115,0	1,0	63

Примечание. - На начальном этапе реакции $C_{O_3}^k = 0$.

-- Полупревращение озона не достигнуто.

* $Q_{оп}$ и n рассчитывали на момент прекращения опыта при разной степени превращения озона.

Тестирование образцов $MnCl_2/\bar{S}$ ($M = Co, Mn$) при $C_{O_3}^H = 1 \text{ мг/м}^3$

Для оценки перспектив использования катализаторов на основе природных сорбентов для очистки воздуха от микроконцентраций озона в средствах защиты окружающей и внутренней среды человека необходимо исследовать защитные свойства природных сорбентов и катализаторов на их основе.

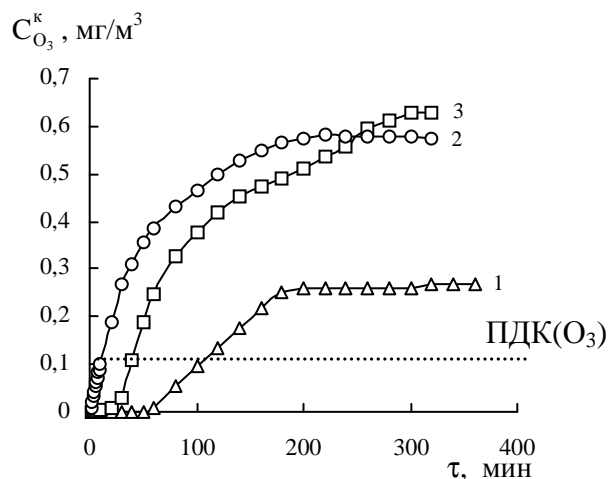


Рис. 4. Изменение конечной концентрации озона $C_{O_3}^k$ во времени при разложении озона природными сорбентами: 1 – П-БТ(1)*; 2 – П-Тр(К); 3 – П-Кл ($C_{O_3}^H = 1 \text{ мг/м}^3$; $m_k=10 \text{ г}$).

Из данных рис. 4 следует, что кинетика разложения озона существенно зависит от природы сорбента и через некоторое время реакция осуществляется в режиме близком к стационарному, когда $C_{O_3}^k$ не изменяется. При этом наибольшая степень превращения озона (77%, $C_{O_3}^k = 0,23 \text{ мг/м}^3$) достигается в присутствии базальтового туфа. Результаты, полученные при разложении озона природными минералами при $C_{O_3}^H = 100 \text{ мг/м}^3$ (рис. 2) и 1 мг/м^3 (рис. 4) согласуются между собой.

Защитные свойства сорбентов существенно улучшаются (увеличивается $\tau_{\text{ПДК}}$) при модифицировании их хлоридами $Co(II)$ и $Mn(II)$ [19]. В качестве примера на рис. 5 показаны кинетические кривые в координатах $C_{O_3}^k - \tau$ разложения озона катализаторами $MnCl_2/\bar{S}$ ($\bar{S} = \text{П-Тр(К), П-БТ(1)*, П-Кл}$). Влияние природы носителя на время защитного действия ($\tau_{\text{ПДК}}$) катализаторов изучено при их массе 2,5 г. Видно, что наибольшее время защитного действия проявил катализатор на основе П-Тр(К) (даже через 30 час ПДК по озону не достигнуто). Для катализаторов $MnCl_2/\bar{S}$ ($C_{Mn(II)} = 2,4 \cdot 10^{-4} \text{ моль/г}$) в реакции разложения микроконцентраций озона

влияние носителя на активность катализатора аналогично, установленному при $C_{O_3}^H = 100 \text{ мг/м}^3$: П-Тр(К) > П-БТ(1)* > П-Кл.

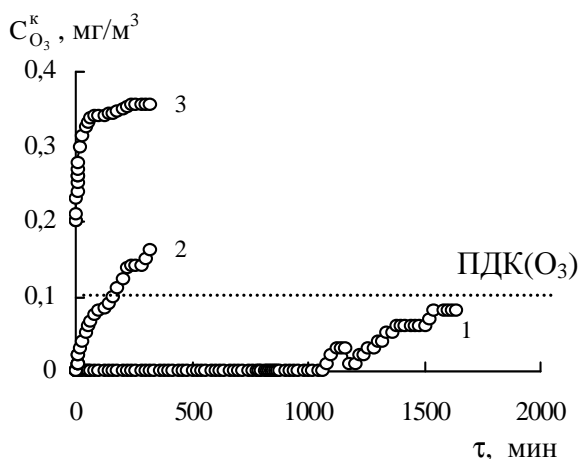


Рис. 5. Кинетика разложения озона образцами $MnCl_2/\bar{S}$: 1 – П-Тр(К); 2 – П-БТ(1)*; 3 – П-Кл ($C_{MnCl_2} = 2,4 \cdot 10^{-4}$; моль/г; $C_{O_3}^H = 1 \text{ мг/м}^3$, $m_k = 2,5 \text{ г}$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Природные сорбенты разного минералогического и химического состава (трепел, базальтовый туф и клиноптилолит) можно использовать для получения нанесенных катализаторов для разложения озона как при высоком (100 мг/м^3) так и низком (1 мг/м^3) его содержании в воздухе.
2. Для двух концентраций озона установлена общая закономерность влияния природы носителя на активность катализаторов $MnCl_2/\bar{S}$ ($C_{MnCl_2} = (1,2-2,4) \cdot 10^{-4}$ моль/г): П-Тр(К) > П-БТ(1)* > П-Кл. Полученная закономерность определяется минералогическим составом и физико-химическими свойствами носителей. Трепел, в отличие от П-БТ(1)* и П-Кл, состоит в основном из различных модификаций кремнезема (α -кварц, α -тридимит и β -кристоболит), имеет большую удельную поверхность ($36 \text{ м}^2/\text{г}$), которая характеризуется основными свойствами ($pH_s = 9,8$).
3. Катализатор $MnCl_2/\text{П-Тр(К)}$ при концентрации озона $1,0 \text{ мг/м}^3$ обеспечивает очистку воздуха ниже ПДК ($0,1 \text{ мг/м}^3$) в течение более 30 часов, что достаточно для рекомендации применения катализатора в средствах защиты органов дыхания работающего персонала.

Список литературы

1. Rakitskaya T.L. Low-temperature catalytic decomposition of ozone microconcentrations by carbon fibrous materials / T.L. Rakitskaya, A.Yu. Bandurko, A.A. Ennan [et al.] // Advances Environ. Research. – 2000. – Vol. 3, No 4. – P.472–487.

2. Контроль химических и биологических параметров окружающей среды / [Под ред. Исаева Л.К.] – СПб.: Кримас, 1998. – 896 с.
3. Ракитская Т.Л. Катализаторы низкотемпературного разложения озона: состояние и перспективы разработки / Т.Л. Ракитская, А.Ю. Бандурко, Л.А. Раскола // Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Хімія. – 2002. – Т. 6, вип. 7–8. – С. 13–22.
4. Chao C.Y.H. Potential use of a combined ozone and zeolite system for gaseous toluene elimination / C.Y.H. Chao, C.W. Kwong, K.S. Hui // *J. Hazardous Materials*. – 2007. – Vol. 143, No 1–2. – P. 118–127.
5. Kwong C.W. Catalytic ozonation of toluene using zeolite and MCM-41 materials / C.W. Kwong, C.Y.H. Chao, K.S. Hui [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2008. – Vol. 42. – P. 8504–8509.
6. Wan M. P. Catalytic Combustion of Methane with Ozone Using Pd-Exchanged Zeolite X: Experimental Investigation and Kinetics Model / M. P. Wan, K. S Hui, C. Y. H.Chao [et al.] // *Combust. Sci. Tech.* – 2010. – Vol. 182, No 10. – P. 1429–1445.
7. Ракитська Т. Низькотемпературний розклад озону закріпленими на кліноптилоліті ацидокомплексами Cu(II) / Т. Ракитська, А. Еннан, Л. Раскола [та інш.] // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2010. – Вип. 51. – С.135–140.
8. Ракитская Т.Л. Каталитическое разложение озона закрепленными на природном клиноптилолите ацидокомплексами кобальта(II) / Т.Л. Ракитская, Л.А. Раскола, А.С. Труба [и др.] // Вопросы химии и химической технологии. – 2011. – № 2. – С. 118–123.
9. Ракитская Т.Л. Модифицированный хлоридом марганца(II) природный клиноптилолит в реакции разложения озона / Т.Л. Ракитская, А.С. Труба, Л.А. Раскола [и др.] // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2013. – Т. 4, № 3. – С. 297–304.
10. Nikolov P. Ozone decomposition on Ag/SiO₂ and Ag/clinoptilolite catalysts at ambient temperature / P. Nikolov, K. Genov, P. Konova [et al.] // *J. Hazardous Materials*. – 2010. – Vol. 184, No 1-3. – P. 16–19.
11. Boevski I. Low temperature ozone decomposition on Cu²⁺, Zn²⁺ and Mn²⁺ exchanged clinoptilolite / I. Boevski, K. Genov, N. Boevska [et al.] // *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.* – 2011. – Vol. 64, No 1. – P. 33–38.
12. He K. Catalytic ozonation of phenol in water with natural brucite and magnesite / K. He, Y.M. Dong, Z. Li [et al.] // *J. Hazardous Materials*. – 2008. – Vol. 159, No 2–3. – P. 587–592.
13. Перспективи використання природних алюмосилікатів України для розробки нових металлокомплексних катализаторів очистки воздуха от газообразных токсичных веществ / Т.Л. Ракитская, Т.А. Киосе, В.Я. Волкова, А.А. Эннан // Тез. I-а Міжн. наук.-практ. конф. „Современные энерго- и ресурсосберегающие технологии. Проблемы и перспективы”. – Одесса, 2009. – С. 190–191.
14. Ракитська Т. Л. Протолітичні властивості природних та модифікованих сорбентів / Т. Л. Ракитська, А.С. Труба, Т.О. Киосе [та ін.] // Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Хімія. – 2012. – Т. 17, вип. 2(42). – С. 12–17.
15. Treacy M.N.J. Collection of simulated XRD powder patterns for zeolites / M.N.J. Treacy, J.V. Higgins. – Amsterdam: Elsevier, 2001. – 586 с.
16. Ракитская Т.Л. Природные и химически-модифицированные базальтовые туфы. Фазовый состав и каталитическая активность поверхностных Cu(II)-Pd(II)-комплексов в реакции окисления монооксида углерода кислородом / Т.Л. Ракитская, Т.А. Киосе, Л.И. Резник // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 215–222.
17. Миркин Л.И. Справочник по рентгеноструктурному анализу поликристаллов / Л.И. Миркин. – М.: Физматгиздат, 1960. – 348 с.
18. Michel A.E., Usher C.R., Grassian V.H. Reactive uptake of ozone on mineral oxides and mineral dusts // *Atmospheric Environ.* – 2003. – Vol. 37, N 23. – P. 3201–3211.
19. Ракитская Т.Л. Разложение микроконцентраций озона природными и модифицированными ионами 3d-металлов сорбентами / Т.Л. Ракитская, Л.А. Раскола, А.С. Труба [и др.] // Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Хімія. – 2012. – Т. 17, вип. 3 (43). – С. 23–28.

Ракитська Т.Л. Каталізатори низькотемпературного розкладу озону на основі хлоридів 3d-металів і природних сорбентів / Т.Л. Ракитська, А.С. Труба, Л.А. Раскола // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 358-371.

Отримані каталізатори складу MCl_2/\bar{S} ($M = Cu, Co, Mn$; \bar{S} – трепел, базальтовий туф, клиноптилоліт), які охарактеризовані методом РФА та тестовані в реакції низькотемпературного розкладу озону при його вмісті у повітрі 100 і 1 мг/м³. Для цих двох концентрацій озону встановлена однакова закономірність впливу природи носія на активність каталізаторов MCl_2/\bar{S} ($C_{MCl_2} = (1,2-2,4) \cdot 10^{-4}$ моль/г): П-Тр(К) > П-БТ(1)* > П-Кл.

Ключові слова: природні носії, фазовий склад, низькотемпературний розклад озону, кінетика.

CATALYSTS BASED ON CHLORIDES OF 3D METALS AND NATURAL SORBENTS FOR LOW-TEMPERATURE OZONE OXIDATION

Rakitskaya T.L., Truba A.S., Raskola L.A.

Odessa I.I. Mechnikov National University, Odessa, Ukraine

E-mail: truba@onu.edu.ua

MCl_2/\bar{S} catalysts ($M = Cu, Co, \text{ and } Mn$; \bar{S} – tripoli, basalt tuff, and clinoptilolite) obtained by incipient wetness impregnation have been characterized by X-ray phase analysis and testified in the reaction of low-temperature ozone decomposition at the ozone content in air equal to 100 and 1 mg/m³. As is shown by X-ray phase analysis, the natural samples from Ukrainian deposits are crystalline and do not change their X-ray spectral characteristics after their modification with chlorides of Cu(II), Co(II), and Mn(II). These natural sorbents are polyphase minerals. Clinoptililite, in addition to its main component, contains also α -SiO₂ and impurities of α -Fe₂O₃ and mordenite; basalt tuff (N-BT(1)^{*}) consists of clinoptililite, mordenite, montmorillonite, and α -Fe₂O₃; tripoli (N-Tr(K)) contains different modifications of silicon dioxide – α -quartz, α -tridymite, and β -cristobalite. These natural materials directly decompose ozone at its above two concentrations in ozone-air mixture. Their activity in the reaction of ozone decomposition decreases in such a sequence: N-BT(1)^{*} > N-CLI \approx N-Tr(K). This fact is explained by a decrease in Al₂O₃ and Fe₂O₃ contents in these materials.

The natural sorbents, namely, tripoli, basalt tuff, and clinoptilolite, in spite of their different mineralogical and chemical compositions, can be used for obtaining supported catalysts for ozone decomposition at both a high (100 mg/m³) and a low (1 mg/m³) ozone content in air. The following general sequence N-Tr(K) > N-BT(1)^{*} > N-CLI has been found for the influence of a support nature on the activity of MCl_2/\bar{S} catalysts ($C_{MCl_2} = (1.2-2.4) \cdot 10^{-4}$ mole/g). The regularity obtained is determined by mineralogical composition and physicochemical properties of the supports. Tripoli, as opposed to N-BT(1)^{*} and N-CLI, has not only a different from them composition, but also the large (36 m/g²) specific surface and basic properties (pH, 9.8) of its surface.

MnCl₂/N-Tr(K) catalyst asserts the air purification below maximum permissible concentration (MPC_{O₃} = 0.1 mg/m³) for more than 30 h at the initial ozone concentration

of 1.0 g/m³. Thus, such a behavior is sufficient to recommend this catalyst for its application in a respiratory protection equipment meant for the personnel in a hazardous environment.

Keywords: natural supports, phase composition, low-temperature ozone decomposition, kinetics.

References

1. Rakitskaya T.L., Bandurko A.Yu., Ennan A.A., Low-temperature catalytic decomposition of ozone microconcentrations by carbon fibrous materials. *Advances Environ. Research*, **3**, 472 (2000).
2. *Kontrol khimicheskikh i biologicheskikh parametrov okruzhayushey sredy*, 896 s. (Krismas, 1998) (in Russian).
3. Rakitskaya T.L., Bandurko A.Yu., Raskola L.A., Katalizatory nizkotemperaturnogo razlozheniya ozona: sostoyanie i perspektivy razrabotki, *Visn. Odesk. nats. un-tu. Khimiya*, **6**, 13 (2002) (in Russian).
4. Chao C.Y.H., Kwong C.W., Hui K.S., Potential use of a combined ozone and zeolite system for gaseous toluene elimination. *J. Hazard. Mater.*, **143**, 118 (2007).
5. Kwong C.W., Chao C.Y.H., Hui K.S., Catalytic ozonation of toluene using zeolite and MCM-41 materials. *Environ. Sci. Technol.*, **42**, 8504 (2008).
6. Wan M.P., Hui K.S., Chao C.Y.H., Catalytic combustion of methane with ozone using Pd-exchanged zeolite X: Experimental investigation and kinetics model *Combust. Sci. Tech.*, **182**, 1429 (2010).
7. Rakytska T., Ennan A.A., Raskola L.A., Nyzkotemperaturnyy rozklad ozonu zakripleny na klynoptiloliti atsydokompleksamy Cu(II), *Visn. Lviv. un-tu. Ser. khim.*, **51**, 135 (2010) (in Ukrainian)
8. Rakitskaya T.L., Raskola L.A., Truba A.S., Kataliticheskoe razlozhenie ozona zakreplennymi na prirodnom klinoptilolite atsidokompleksami kobalta(II), *Voprosy khimii i khim. tekhnologii*, **2**, 118 (2011) (in Russian).
9. Rakitskaya T.L., Truba A.S., Raskola L.A. et al. Modifitsirovanny khloridom margantsa(II) prirodny klinoptilolit v reaktzii razlozheniya ozona. *Khimiya.fizyka ta tekhnologiya poverkhni*, **4**, 297 (2013) (in Russian).
10. Nikolov P., Genov K., Konova P., Ozone decomposition on Ag/SiO₂ and Ag/clinoptilolite catalysts at ambient temperature, *J. Hazard. Mater.*, **184**, 16 (2010).
11. Boevski I., Genov K., Boevska N., Low temperature ozone decomposition on Cu²⁺, Zn²⁺ and Mn²⁺ exchanged clinoptilolite, *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.*, **64**, 33 (2011).
12. He K., Y.M., Li Z., Catalytic ozonation of phenol in water with natural brucite and magnesite, *J. Hazard. Mater.*, **159**, 587 (2008).
13. Rakitskaya T.L., Kiose T.A., Volkova V.Ya., Ennan A.A., Perspektivy ispolzovaniya prirodnykh alyumosilikatov Ukrainy dlya razrabotki novykh metallokompleksnykh katalizatorov ochistki vozdukhа ot gazoobraznykh toksichnykh veshchestv, *Sovremennye energo- i resursoberegayushchie tekhnologii. Problemy i perspektivy: I Mezhdunar. nauchn.-prakt. konf.* (Odessa, 2009). s. 190 (in Russian).
14. Rakytska T.L., Truba A.S., Kiose T.O., Protolitychni vlastyvoli pryrodnykh ta modyfikovanykh sorbentiv, *Visn. Odesk. nats. un-tu. Khimiya*, **17**, 12 (2012) (in Ukrainian).
15. Treacy M.N.J., Higgins J.B., *Collection of simulated XRD powder patterns for zeolites*, 586 p. (Elsevier, 2001).
16. Rakitskaya T.L., Kiose T.A., Reznik L.I., Prirodnye i khimicheski modifitsirovanye bazaltovye tufy. Fazovyy sostav i kataliticheskaya aktivnost poverkhnostnykh Cu(II)-Pd(II)-kompleksov v reaktzii okisleniya monooksida ugleroda kislородom. *Khimiya. fizyka ta tekhnologiya poverkhni*, **3**, 215 (2012) (in Russian).
17. Mirkin L.I., *Spravochnik po rentgenostruktturnomu analizu polikristallov*, 348 s. (Fizmatizdat, 1960) (in Russian).
18. Michel A.E., Usher C.R., Grassian V.H., Reactive uptake of ozone on mineral oxides and mineral dusts, *Atmospheric Environ.*, **37**, 3201 (2003).
19. Rakitskaya T.L., Raskola L.A., Truba A.S., Razlozhenie mikrokontsentetsiy ozona prirodnyimi i modifitsirovannymi ionami 3d-metallov sorbentami, *Visn. Odesk. nats. un-tu. Khimiya*, **17**, 23 (2012) (in Russian).

Поступила в редакцию 28.11.2013 г.

УДК 544.726.3 + 546.34 + 546.824-31 + 546.714-31

ИЗВЛЕЧЕНИЕ ЛИТИЯ ИЗ ЖИДКИХ СРЕД КОМПОЗИЦИОННЫМИ МАТЕРИАЛАМИ НА ОСНОВЕ ДИОКСИДОВ ТИТАНА И МАРГАНЦА

Рождественская Л.Н., Третьяк М.А., Пальчик А.В., Беляков В.Н.

*Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, Киев, Украина
E-mail: rozhdestvenskaya@ionc.kiev.ua*

Исследованы свойства композиционных материалов на основании диоксидов титана и марганца. Изучена зависимость между условиями синтеза, в частности, концентрации раствора насыщения, и сорбционными свойствами полученных ионитов. Описано влияние температуры синтеза на кинетические параметры материалов.

Ключевые слова: диоксид марганца, диоксид титана, литий, ионный обмен.

ВВЕДЕНИЕ

Востребованность литийсодержащих соединений ставит перед исследователями задачи поиска новых источников литиевого сырья. В качестве таковых можно рассматривать выделение этого ценного компонента из природных растворов различной минерализации, в том числе из океанских вод, а также переработку существующих отходов электродных материалов литиевых батарей. Наиболее эффективными с этой точки зрения могут быть ионообменные технологии, основанные на использовании селективных неорганических ионообменников. Однако, известные высокоселективные ионообменные материалы на основе оксидов марганца(III, IV) характеризуются низкими технологическими свойствам и неустойчивостью в процессах циклирования [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Схема окислительно-восстановительного золь-гель синтеза композитного титан-марганцевого ионообменного материала включает введение диоксида марганца на стадии синтеза в гель диоксида титана (также проявляющего поглощательную способность к ионам лития). Избирательность к ионам лития достигается применением направленного термического синтеза, в ходе которого синтезированные гели диоксидов насыщались раствором гидроокиси лития и подвергались прокаливанию при различных температурных режимах. Селективность таких материалов определяется наличием кристаллической литийсодержащей фазы, внутрь которой могут проникать только ионы лития и протоны, а другие катионы могут обмениваться лишь на поверхности и в дефектных участках структуры. Полученные композитные иониты TiO_2-MnO_2 , в отличие от синтезированных твердофазным спеканием литий-марганцевых шпинелей [2],

представляют собой гранулы размером 0,2–0,5 мм с выраженным металлическим блеском.

Исследована зависимость поглотительной способности от количества введенного иона-аплициента и литийсодержащей фазы. Для этого перед температурной обработкой (500 °С) образцов исходного материала TiO₂–MnO₂ проведено насыщение их ионами лития из растворов гидроокиси лития различной концентрации. Сорбционная емкость полученных материалов была исследована в статических условиях из раствора, содержащего 0,02 М LiCl и 0,5 М NaCl, а также из раствора указанных солей с аммиачным буфером для поддержания стабильного рН.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования поглотительной способности образцов представлены в таблице:

Таблица

Зависимость сорбционной емкости материалов (А) и коэффициентов селективности (Ks Li/Na) от концентрации раствора насыщения LiOH (С (LiOH))

Содержание лития		0,02 М LiCl + 0,5 М NaCl,			0,02 М LiCl + 0,5 М NaCl, + (NH ₄ OH – NH ₄ Cl)		
С (LiOH), моль/л	Содержание в конечном материале Li, %	A _{Li} , ммоль/г	A _{Na} , ммоль/г	Ks Li/Na	A _{Li} , ммоль/г	A _{Na} , ммоль/г	Ks Li/Na
0	0	0,19	1,62	4,9	0,1	1,19	2,4
0,1	2,04	0,82	0,54	81,8	0,73	0,32	76,0
0,4	2,131	1	0,55	109,7	0,95	0,27	127,0
1,6	2,527	0,97	0,57	97,6	0,92	0,28	117,3

Как видно, повышение концентрации раствора для насыщения свыше 0,5–1,0 моль/л незначительно влияет на поглотительную способность полученных материалов по ионам лития, вероятно, вследствие структурных ограничений в образующейся кристаллической решетке.

Состав и структура полученных материалов были исследованы методами рентгенофазового и дифференциально-термического анализа. Согласно полученным данным, образцы, прошедшие обработку при 400–500 °С являются аморфными с зачатками кристаллической структуры. При 600–700 °С происходит формирование кристаллической структуры с образованием смешанных титанатов и манганатов лития. Одновременно с этим термическая модификация при 500–600 °С приводит к росту ионообменной способности (Рис. 1).

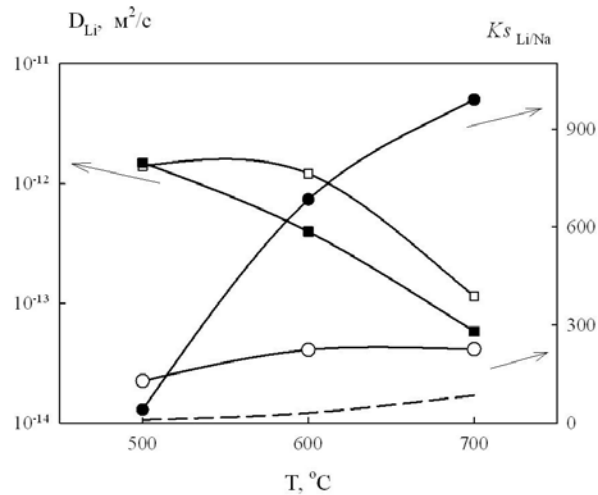


Рис. 1. Зависимость селективных свойств титан-марганцевых ионообменных материалов ($K_{s_{Li/Na}}$) и коэффициентов диффузии ионов лития (D_{Li}) от условий их получения: температуры прокаливания. (●, ■ – при поглощении из растворов с рН=8, ○, □ – при поглощении из растворов с рН=12). Пунктиром обозначены значения коэффициентов селективности для диоксида титана.

Дальнейшее повышение температуры прокаливания на стадии синтеза титан-марганцевых ионитов способствует увеличению содержания литийсодержащей фазы, а значит общему содержанию ионов лития. Однако, согласно полученным данным по сорбционной емкости и кинетики поглощения ионов лития, такой литий является недоступным для ионного обмена даже после отмывки от апплицирующего иона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наиболее оптимальными условиями получения ионообменных материалов на основе TiO_2-MnO_2 , при которых сочетаются селективность и скорость поглощения ионов, является термическое модифицирование литий-замещенных образцов при 500–600 °С.
2. В предложенных условиях синтеза центры селективной сорбции предположительно формируются в основном в поверхностном слое сферических гранул сорбентов.

Список литературы

1. Shi X. Synthesis and properties of $Li_{1.6}Mn_{1.6}O_4$ and its adsorption application // Hydrometallurgy – 2011. – Vol. 110. – P. 99–106.
2. Huang H. Electrochemical characterization of commercial lithium manganese oxide powders / H. Huang, C.H. Chen, R.C. Perego, E.M. Keldera, L. Chen, J. Schoonman, W.J. Weydanz, D.W. Nielsenc // Solid State Ionics. – 2000. – Vol. 127 (1–2). – P. 31–42.

Рожественська Л.М. Видалення літію з рідких середовищ композиційними матеріалами на основі діоксидів титану та мангану / Л.М. Рожественська, М.О. Третяк, О.В. Пальчик, В.М. Беляков // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 372-376.

Досліджено властивості композиційних матеріалів на основі діоксидів титану та мангану. Вивчена залежність між умовами синтезу, зокрема концентрацією розчину насичення, та сорбційними властивостями отриманих йонітів. Описано вплив температури синтезу на кінетичні параметри матеріалів.

Ключові слова: діоксид мангану, діоксид титану, літій, йонний обмін.

LITHIUM ION RECOVERY FROM AQUEOUS MEDIUM BY COMPOSITE MATERIALS BASED ON TITANIUM AND MANGANESE DIOXIDES

Rozhdestvenska L.N, Tretyak M.A, Palchik A.V., Belyakov V.N.

*V.I. Vernadskii Institute of General and Inorganic chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
E-mail: rozhdestvenskaya@ionc.kiev.ua*

The demand for lithium-containing compounds makes researchers look for the new sources of lithium raw materials. Natural solutions of varying salinity, ocean water and electrode materials waste can be considered to be such sources. In this view ion exchange technology based on the use of selective inorganic ion exchangers is the most effective way for lithium recovery. However, well-known selective ion-exchange materials based on manganese(III, IV) oxides are characterized by low technological efficiency and instability during sorption-desorption cycles.

In this work the research in composite titanium-manganese ion-exchange material developing was conducted. The material was obtained by introducing manganese dioxide into titanium dioxide gel, which also shows absorbency for lithium ions. Formation of selectivity to lithium ions was achieved by direct thermal synthesis – the materials saturated with lithium ions were calcined at different temperatures. It was shown that selectivity of such materials depends on lithium containing crystalline phase which allows only lithium ions and protons inclusion, other cations can exchange on surface and structural defects only. On the contrary to lithium-manganese spinels, granules in obtained TiO_2-MnO_2 are 0,2–0,5 mm in diameter with noticeable metallic luster. It was shown that the concentration of saturation solution (LiOH) has negligible influence on the final sorption and selectivity properties of the materials. According to X-ray analysis and differential-thermal analysis the samples obtained in the temperature range 400–500 °C are amorphous with crystal grains and can be identified as mixed lithium manganates and titanates. At 600–700 °C spinel type crystal structure is formed. Rise of heat treatment temperature to 500–600 °C during synthesis leads to increasing of ion exchange capacity and selectivity to the lithium ions.

Although the expansion of crystalline phase fraction leads to lithium ions selectivity improving, the rise of calcination temperature of 100 °C during synthesis leads to a 10 times decrease of lithium ions diffusion coefficient. Therefore, optimum condition for obtaining ion exchange materials based on TiO_2-MnO_2 , with combining of high selectivity and high rate of absorption of ions, is thermal modification of lithium-

substituted samples at 500–600 °C. It can be assumed that under these conditions the selective adsorption centers are formed mainly in the surface layer of sorbent spherical granules.

References

1. Shi X. Synthesis and properties of $\text{Li}_{1.6}\text{Mn}_{1.6}\text{O}_4$ and its adsorption application, *Hydrometallurgy*, **110**, 99 (2011).
2. Huang H., Chen C.H., Perego R.C., Keldera E.M., Chen L., Schoonman J., Weydanz W.J., Niens D.W., Electrochemical characterization of commercial lithium manganese oxide powders, *Solid State Ionics*, **127**, 31 (2000).

Поступила в редакцию 28.11.2013 г.

УДК 544.52+541.138+621.352

**ФОТОЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
ВОДОРОДА НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ТИПА $A^{IV}B^{VI}$ И
ВОССТАНОВЛЕННОГО ОКСИДА ГРАФЕНА**

Слободянюк И.А., Русецкий И.А., Данилов М.О., Колбасов Г.Я.

*Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, Киев, Украина
E-mail: rusetskii@ionc.kiev.ua*

На Ti-подложке получены полупроводниковые пленки CdSe методом контактного обмена и пленки $CdSe_{0.65}Te_{0.35}$ – методом распыления. Проанализированы причины увеличения эффективности фотопреобразования после модифицирования поверхности фотоэлектродов наночастицами Pt и Zn. Показано, что наноструктурирование электродов приводит к увеличению их fotocувствительности, что связано с уменьшением скорости поверхностной рекомбинации. Показано, что базовыми материалами катода могут быть наноккомпозиты на основе восстановленного оксида графена, характеристики которых в реакции выделения водорода близки к значениям на платиновых металлах.
Ключевые слова: фотоэлектрохимическая система, CdSe, $CdSe_{0.65}Te_{0.35}$, восстановленный оксид графена, водород.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка эффективных систем для производства, накопление и использования водорода, как наиболее экологически чистого топлива, является одной из актуальных задач современной энергетики [1–3]. Для производства и накопления водорода могут быть использованы фотоэлектрохимические системы с fotocувствительными полупроводниковыми электродами.

Для использования в качестве электродов электрохимических преобразователей солнечной энергии перспективными являются полупроводниковые материалы, имеющие высокое значение коэффициента поглощения света в видимой области спектра, в частности CdSe и $CdSe_xTe_{1-x}$. Кроме того, эти электроды стабильные в сульфидном растворе [4,5].

Для повышения эффективности фотопреобразования могут быть использованы различные методы модифицирования их поверхности, например, осаждение наночастиц металлов и проводящих полимеров (квантовых точек), создание на их основе полупроводниковых наногетероструктур и других наноструктурных систем.

Нами изучены фотоэлектрохимические свойства пленок CdSe и $CdSe_xTe_{1-x}$, модифицированных Pt и Zn, а также электрохимические свойства катодных материалов на основе углеродных нанотрубок и восстановленного оксида графена с модифицированной Pt поверхностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Восстановленный оксид графена (ВОГ) получали окислительной деструкцией многостенных углеродных нанотрубок модифицированным методом Хаммера с последующим восстановлением, описанным в работе [6]. Структурные особенности графенового листа приводят к появлению уникальных электрофизических характеристик и других необычных его свойств. На Рис. 1 представлены микрофотографии полученных пленок.

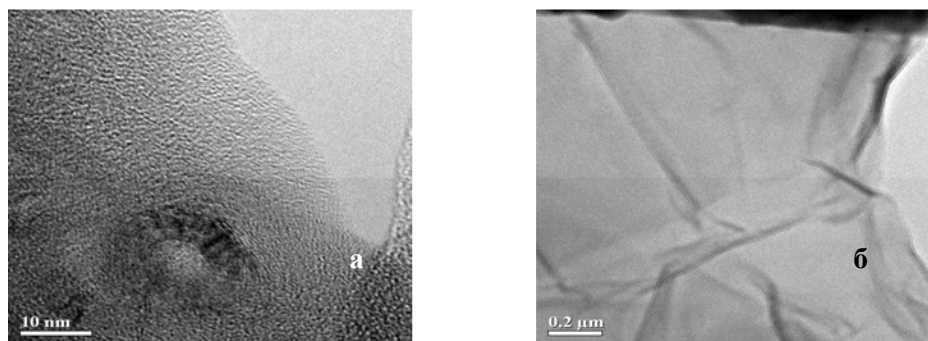


Рис. 1. Микрофотография образцов восстановленного оксида графена, полученных при использовании сульфита натрия (а) и гипофосфита натрия (б) в качестве восстановителя.

Полупроводниковые пленки CdSe формировали методом контактного обмена из сернокислого электролита: $2\text{M H}_2\text{SO}_4 + 0,1\text{M CdSO}_4 + 0,03\text{M H}_2\text{SeO}_3$ с Cd противэлектродом на Ti-фольге. Известно, что во избежание значительного изменения поверхности CdSe фотоэлектрода вследствие её окисления температура отжига не должна превышать $500\text{--}550\text{ }^\circ\text{C}$. После промывки в дистиллированной воде электроды высушивали и отжигали при $500\text{ }^\circ\text{C}$ на протяжении 30 мин. На Рис. 2 представлена микрофотография пленки CdSe.

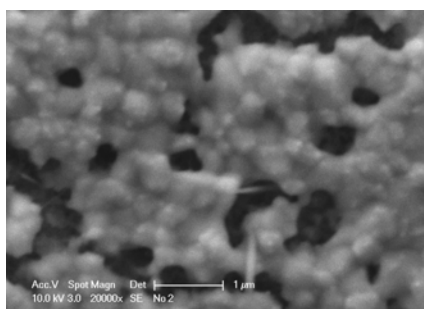


Рис. 2. Электронная микрофотография CdSe электрода, сформированного контактным обменом, после отжига.

Энергодисперсионный анализ полученных образцов показал, что на поверхности подложки формируется практически стехиометрический по составу CdSe.

Электроды на основе твердого раствора $CdSe_xTe_{1-x}$ получали путем распыления спиртовой суспензии измельченных порошков CdSe, CdTe, $CdCl_2$ на специально подготовленную Ti-подложку с последующим отжигом в воздушной атмосфере при 600 °С в течении 10 мин.

Активирование анодов проводилось в водном растворе: HCl – 180 г/л, HNO_3 – 17 г/л. Для повышения эффективности фотопреобразования поверхность полупроводниковых электродов подвергалась ионной обработке в растворе 0,5 M $ZnCl_2$ и нанесению Pt фотоэлектрохимическим методом.

Спектральные зависимости фотоэлектрохимического тока измеряли на установке, в состав которой входил монохроматор МДР-2, ксеноновая лампа ДКСШ-500 со стабилизированным током разряда. Для изучения кинетики релаксации фотопотенциала использовался импульсный азотный лазер ЛГИ-21 ($\lambda=0,337$ мкм, $P_{и}=1300$ Вт/см², $\tau_{и}=15$ нс). Временное разрешение измерительной установки составляло 50 нс. Для измерения вольт-амперных характеристик использовался потенциостат-гальваностат Р-8S (Elins, Россия). Фоточувствительность электродов определялась в полисульфидном растворе (1M Na_2S + 1M NaOH + 1M S). Поверхность фотоэлектродов исследовалась на электронном микроскопе JSM 6700F. Электронные микрофотографии ВОГ получены с помощью электронного микроскопа JEM-100 СХП.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получено, что модифицирование поверхности CdSe Pt (Рис. 3) приводит к увеличению фототока электрода в точке максимальной отдачи мощности и фактора заполнения вольтамперной характеристики (ff) электрода с 0.3 до 0.35.

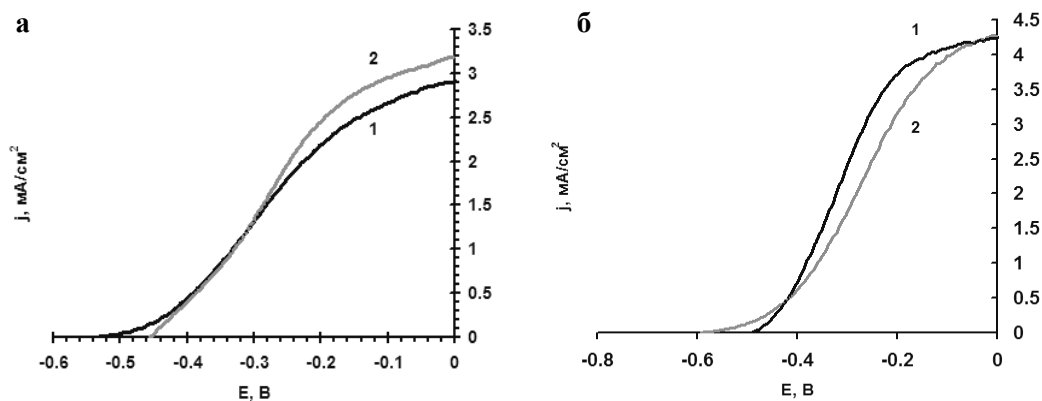


Рис. 3. Зависимость плотности фототока j от потенциала E для исходного CdSe-электрода (а(1),б(1)) и модифицированного Pt (а(2)), Zn (б(2)) в растворе 1M Na_2S + 1M NaOH. Мощность освещения 16 мВт/см².

Средний диаметр осажденных частиц Pt составлял ~ 10 нм [7]. Модифицирование поверхности CdSe электродов Zn (Рис. 3) также приводило к улучшению фотоэлектрохимических характеристик фотоанодов в сульфидном растворе. Это может быть связано с тем, что Zn на поверхности электрода, после осаждения, находится в зарядовом состоянии 0 и +2 и при контакте с полисульфидным раствором, используемом в фотоэлектрохимических системах, на поверхности образуется слой (либо частицы) ZnS [8], который изменяет ее свойства.

Важным фактором, который влияет на фоточувствительность, является интенсивность процессов рекомбинации носителей заряда на поверхности полупроводника. Для изучения рекомбинационных процессов исследовалась кинетика релаксации фотопотенциала E_{ϕ} после освещения полупроводников импульсным азотным лазером (Рис. 4). Найдено, что кинетика спада фотопотенциала $E_{\phi}(t)$ зависела от состояния поверхности CdSe_{0.65}Te_{0.35}. Модифицирование поверхности полупроводника приводило к уменьшению рекомбинационных потерь фотогенерированных носителей заряда, которое проявлялось в увеличении характеристического времени релаксации и росте амплитуды фотопотенциала (Рис. 4), т. е. повышении фоточувствительности электрода.

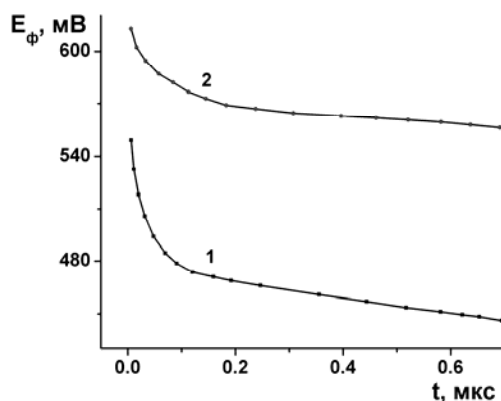


Рис. 4. Релаксация фотопотенциала CdSe_{0.65}Te_{0.35} электрода в растворе 1н. NaOH (1) и после модифицирования цинком (2) при импульсном фотовозбуждении.

Модифицирование электродов Zn и Pt приводило также к увеличению квантового выхода фотоэлектрохимического тока η_i в широкой спектральной области (Рис. 5).

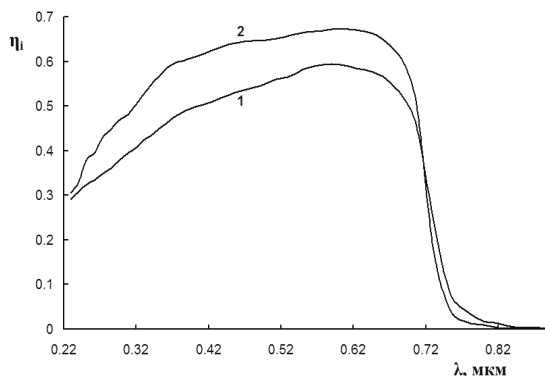


Рис. 5. Спектральная зависимость квантового выхода фототока η_i в растворе 1н. NaOH для исходного CdSe - электрода (1) и для модифицированного Zn (2) при потенциале 0,4 В.

Анализ полученных результатов, согласно теории переноса фотогенерированных носителей заряда через границу раздела полупроводник-электролит [4], показал, что увеличение η_i в видимой области спектра после модифицирования поверхности можно объяснить увеличением фотокаталитической активности поверхности (ростом скорости анодной реакции), а также уменьшением скорости поверхностной рекомбинации дырок и, как следствие, увеличением дырочного фототока.

Исследуемые фотоаноды были испытаны в разработанной нами фотоэлектрохимической ячейке для накопления водорода [8]. Как видно из Рис. 6 полученные фотоаноды обеспечивают выделение водорода на платине.

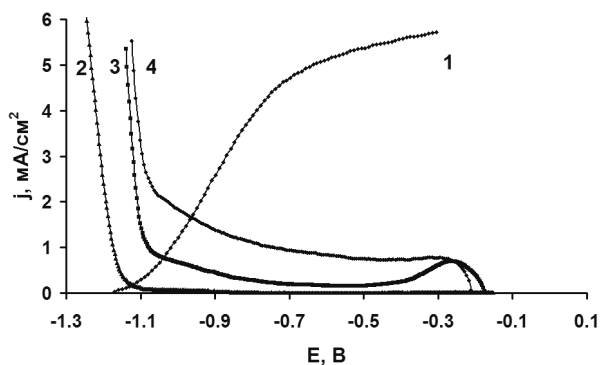


Рис. 6. Сравнительные сведённые вольт-амперные характеристики различных электродов. 1– CdSe фотоанод – 1М KOH + 1М Na_2S ; 2 – Pt; 3 – многослойные углеродные нанотрубки + Pt; 4 – восстановленный оксид графена + Pt – 30% KOH (отн. Ag/AgCl).

В качестве материалов катода были использованы наноконпозиты на основе углеродных нанотрубок и ВОГ с каталитически модифицированной поверхностью. Электроды готовили прессованием на Ni сетку 0,07 г/см² ацетиленовой сажи с 25% содержанием политетрафторэтилена и 0,02 г/см² ВОГ с 5% содержанием политетрафторэтилена. Частицы Pt на поверхность электродов наносили из раствора платинохлористоводородной кислоты. Установлено, что характеристики этих материалов в реакции выделения водорода (Рис. б) превышают значения на гладкой платине и близки к платиновой черни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что увеличение эффективности фотопреобразования после наноструктурирования поверхности электродов на основе халькогенидов кадмия связано с возрастанием отрицательного поверхностного заряда, снижением поверхностной рекомбинации и увеличением фотокаталитической активности поверхности.
2. Показано, что базовыми материалами катода в фотоэлектрохимической ячейке для получения водорода могут быть как известные материалы с низким перенапряжением выделения водорода, так и наноконпозиты на основе углеродных нанотрубок и восстановленного оксида графена, характеристики которых в реакции выделения водорода близки к значениям на платиновых металлах.

Список литературы

1. Козин Л.Ф. Современная энергетика и экология: проблемы и перспективы / Л.Ф. Козин, С.В. Волков – Киев: Наукова Думка, 2006. – 776 с.
2. Колбасов Г.Я., Щербакoва Л.Г. Фундаментальні проблеми водневої енергетики / Ред. Походенко В.Д., Скороход В.В., Солонін Ю.М. – Київ: КИМ, 2010. – 495 с.
3. Плесков Ю.В. Фотоэлектрохимическое преобразование солнечной энергии / Ю.В. Плесков. – М.: Химия, 1990. – 176 с.
4. Колбасов Г.Я. Процессы фотостимулированного переноса заряда в системе полупроводник – электролит / Г.Я. Колбасов, А.В. Городьский. – К.: Наук. думка, 1993. – 192 с.
5. Гуревич Ю.Я. Фотоэлектрохимия полупроводников / Ю.Я. Гуревич, Ю.В. Плесков. – М.: Наука, 1983. – 312 с.
6. Danilov M.O. Electrocatatytic properties of reduced grapheme oxide in oxygen electrode / M.O. Danilov, G.Ya. Kolbasov, I.A. Rusetskii, I.A.Slobodyanyuk // Advanced Batteries, Accumulators and Fuel Cells. ABAF – 13. International Conference. Chez Republic Brno, August 26–30 2012. Book of Proceedings. p. 17–22.
7. Shcherbakova L.G. Metal hydride use for solar energy accumulation / L.G. Shcherbakova, D.B. Dan`ko, V.B. Muratov, I.A. Kossko, Yu.M. Solonin, G.Ya. Kolbasov, I.A. Rusetskii // NATO Security through Science Series – A: Chemistry and Biology. Hydrogen Materials Science and Chemistry of Carbon Nanomaterials : [Ed. by T.N. Veziroglu, S.Yu. Zaginaichenko, D.V. Schur, B. Baranowski, A.V. Shpak, V.V. Skorokhod, A. Kale. 2007 Springer. – P. 699–706.
8. Русецкий И.А. Фотоэлектрохимическая система для получения и аккумуляирования водорода под действием солнечного света / И.А. Русецкий, И.А. Слободянюк, Г.Я. Колбасов, Л.Г. Щербакoва, Ю. М. Солонин // Вопросы химии и химической технологии. – 2011. – №4(2). – С. 155–157.

Слободянюк І.О. Фотоелектрохімічна система для отримання водню на основі сполук типу $A^{II}B^{VI}$ та відновленого оксиду графена / І.О. Слободянюк, І.А. Русецький, М.О. Данилов, Г.Я. Колбасов // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 377-384.

На Тi-підкладці отримані напівпровідникові плівки CdSe методом контактного обміну й $CdSe_{0.65}Te_{0.35}$ – методом розпилення. Проаналізовані причини збільшення ефективності фотоперетворення після модифікування поверхні фотоелектродів наночастинками Pt і Zn. Показано, що наноструктурування електродів приводить до збільшення їхньої фоточутливості, що пов'язано зі зменшенням швидкості поверхневої рекомбінації. Показано, що базовими матеріалами катода можуть бути наноккомпозити на основі відновленого оксиду графена, характеристики яких у реакції виділення водню близькі до значень на платинових металах.

Ключові слова: фотоелектрохімічна система, CdSe, $CdSe_{0.65}Te_{0.35}$, відновлений оксид графена, водень.

PHOTOELECTROCHEMICAL SYSTEM BASED ON $A^{II}B^{VI}$ COMPOUNDS AND REDUCED GRAPHENE OXIDE FOR HYDROGEN PRODUCTION

Slobodyanyuk I.A., Rusetskii I.A., Danilov M.O., Kolbasov G.Ya.

*V.I. Vernadskii Institute of General and Inorganic Chemistry of the Ukrainian NAS, Kyiv, Ukraine
E-mail: rusetskii@ionc.kiev.ua*

At the present time, photoelectrochemical solar energy converters with hydrogen production are being developed, the successful use of which depends on the technology for the manufacture of cheap and efficient electrode materials [1–3]. An important problem of such systems is increasing the photo- and electrocatalytic activity of electrodes to achieve high photoconversion efficiency. One of the ways of its solution can be nanostructural surface modification. Promising semiconductor materials for photoelectrochemical solar energy converters are $A^{II}B^{VI}$ compounds (CdSe and $CdSe_xTe_{1-x}$), which have a high light absorption coefficient in the visible region [4, 5].

The photoelectrochemical properties of CdSe and $CdSe_xTe_{1-x}$ films modified with Pt and Zn and the electrochemical properties of cathodic materials based on carbon nanotubes and reduced graphene oxide with catalytically modified surface are investigated. Reduced graphene oxide was prepared by the oxidative destruction of multiwalled carbon nanotubes by a modified Hummers method followed by reduction [6].

The CdSe and $CdSe_xTe_{1-x}$ films have been obtained by spraying an acetone or aqueous suspension of fine CdSe, $ZnCl_2$, CdTe and $CdCl_2$ powders onto a conducting Ti substrate. Electrodes were annealed in an air atmosphere at 500–600 ° C. The thickness of the film was relevant ~ 2-3 microns. The semiconductor compounds obtained are stable in the redox system S^{2-}/S_2^{2-} , which is used as photoanode working electrolyte [5]. To enhance the photoconversion efficiency of the electrodes the semiconductor surface were exposed by ion treatment in 0.5 M $ZnCl_2$ and deposition Pt by photoelectrochemical method [7,8].

It has been found that the modification of semiconductor electrodes improves the load characteristics of photoelectrochemical cell [8], as a result of which the electrode photopotential at the point of maximum power output increases. An important factor that affects the photosensitivity is the intensity of the charge carriers recombination at the semiconductor surface. It has been found that this treatment of photoelectrodes leads to a decrease in the density of recombination centers formed by surface defects, which are in

the three-phase contact zone, to an increase in the relaxation time of photopotential and to an increase in its amplitude, i.e. increase in electrode photosensitivity [4].

The surface modification electrodes by Pt and Zn also contributes to increasing the photoelectrochemical current quantum yield η_i in a wide spectral region as a result of the reduction of the recombination processes [4, 5].

Current-potential curves for cathodic materials and photoanodes under the action of solar radiation have been measured. It has been shown that the characteristics of cathodic materials in the hydrogen evolution reaction exceed the values on smooth platinum and are close to the values on platinum black.

Keywords: photoelectrochemical system, CdSe, CdSe_{0.65}Te_{0.35}, reduced graphene oxide, hydrogen.

References

1. Kozin L.F., Volkov S.V., Modern energy and the ecology: problems and prospects, 776 p. (Naukova Dumka, Kyiv, 2006).
2. Kolbasov G.Ya., Shcherbakova L.G., The fundamental problem of hydrogen energy, [Ed. by Pochodenko V.D., Skorochood V.V., Solonin Yu.M.] 495 p. (KIM, Kyiv, 2010).
3. Pleskov Yu.V., Photoelectrochemical solar energy conversion, 176 p. (Himiya, Moscow 1990) (in Russian).
4. Kolbasov G.Ya., Gorodyskii A.V., Photoinduced charge transfer processes in the semiconductor – electrolyte, 192 p. (Naukova Dumka, Kiev, 1993).
5. Pleskov Yu.V., Gurevich Yu.Ya., Semiconductor Photoelectrochemistry, 297 p. (Plenum Press, New York, 1986).
6. Danilov M.O., Kolbasov G.Ya., Rusetskii I.A., Slobodyanyuk I.A., Electrocatatytic properties of reduced grapheme oxide in oxygen electrode, [proceeding] ABAF 13, p. 17–22 (2012).
7. Shcherbakova L.G., Dan`ko D.B., Muratov V.B., Kossko I.A., Solonin Yu.M., Kolbasov G.Ya., Rusetskii I.A., Metal hydride use for solar energy accumulation, NATO Security through Science Series – A: Chemistry and Biology. Hydrogen Materials Science and Chemistry of Carbon Nanomaterials, p. 699–706. (Springer, 2007).
8. Rusetskii I.A., Slobodyanyuk I.A., Kolbasov G.Ya., Shcherbakova L.G., Solonin Yu.M., Photoelectrochemical system for hydrogen obtained and storage under the influence of sunlight, Voprosy himii i himicheskoy tehnologii. **4(2)**, 155 (2011).

Поступила в редакцию 18.11.2013 г.

УДК 615.451.1

СКОРЗОНЕРА ПУРПУРОВА - ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЦИНІ

Стадницька Н.Є.¹, Павлюк І.В.¹, Думич І.І.¹, Оверко Н.Г.², Лисак О.В.³,
Корсак І.І.³, Новіков В.П.¹

¹Національний університет „Львівська політехніка”, кафедра технологій біологічно активних сполук, фармації та біотехнологій м. Львів, Україна

²Корпорація «Артеріум», АТ «Галичфарм» м. Львів, Україна

³ТЗОВ ТЕХАРМ м. Львів, Україна

E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

З метою вивчення спектру фармакологічної дії *Scorzonera purpurea* було проведено аналіз даних літературних джерел, визначено компонентний складу методом ВЕРХ, досліджено чутливість мікроорганізмів до дії водно-спиртової настоянки *S.purpurea* та проведено комп'ютерний скринінг біологічної активності діючих речовин за програмою PASS. В досліджуваному екстракті ідентифіковано хлорогенову, кофеїнову, ферулову, розмаринову кислоти, лютеолін, кверцетин, апігенін, апігенін-7-глікозид, рутин. Виявлено антимікробну активність досліджуваної настоянки до різних штамів *Staphylococcus aureus*. Одержані результати свідчать про доцільність подальшого дослідження скорзонери пурпурової як сировини для одержання фітопрепаратів з антиоксидантною та антимікробною дією.

Ключові слова: настоянка скорзонери пурпурової, метод ВЕРХ, антибактеріальна активність, комп'ютерний скринінг.

ВСТУП

Сучасний фармацевтичний ринок пропонує великий асортимент синтетичних лікарських засобів, але їх використання в багатьох випадках призводить до розвитку резистентності мікроорганізмів до них, а також часто супроводжується побічною дією на організм людини, зокрема, появою алергічних реакцій. Цих негативних моментів можна уникнути, використовуючи рослинні препарати. Підвищений попит на лікарські засоби природного походження призводить до пошуку нових рослин із певним спектром фармакологічної дії. Малодослідженою у фармакологічному та фармакогностичному плані є представник родини складноцвітих скорзонера пурпурова (*Scorzonera purpurea* L.). Рослини цієї родини є джерелами різних флавоноїдів, які, в свою чергу, виявляють антиоксидантні та антимікробні властивості. Відомо, що антиоксиданти відіграють важливу роль в процесі вільно-радикальних перетворень в організмі, тому дослідження та пошук джерел їх одержання є актуальним. Найбільш перспективними джерелами антиоксидантів вважаються рослинні об'єкти, які одночасно містять біологічно активні речовини (БАР) із широким спектром протимікробної дії.

Грунтовний огляд літературних джерел, щодо хімічного складу та застосування надземної та підземної частин рослин представників роду *Scorzonera*, показав, що

інформація стосовно *Scorzonera purpurea* обмежується даними про застосування її надземної частини в народній медицині, як ранозагоюючого засобу. Є дані про високу антимікробну активність до мультирезистентних штамів мікроорганізмів та хімічного складу етанольного екстракту з надземної частини *Scorzonera sandrasica* [1]. Зустрічається інформація щодо проведених досліджень компонентного складу метанол-водного екстракту надземної частини *Scorzonera cinerea*, *Scorzonera incisa*, *Scorzonera latifolia*, *Scorzonera mollis* ssp. *szowitsii*, *Scorzonera parviflora*, and *Scorzonera tomentosa*, де методом ВЕРХ з використанням таких стандартних зразків: хлорогенова кислота, кавова кислота, ферулова кислота, кумарова кислота, рутин, гіперозид, лютеолін-7-глюкозид, гесперидин, розмаринова кислота, кверцетин, лютеолін, апігенін, виявлено хлорогенову кислоту, гіперозид та лютеолін-7-глюкозид. Також представлено результати щодо високої протизапальної та ранозагоюючої активності *Scorzonera latifolia* та *Scorzonera mollis* sp. *szowitsii* порівняно з екстрактами інших представників цього класу [2].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Вихідною сировиною для досліджень нами була використана висушена при нормальних умовах (в темному місці, температурі 20–25°C, відносній волозі 30–60%) трава скорзонери пурпурової зібрана в період цвітіння в місяці липні в Карпатському регіоні: Львівській області селі Славську. Досліджувану сировину використовували для одержання спиртово-водного витягу методом мацерації.

Склад одержаної настоянки ідентифікували методом високоефективної рідинної хроматографії на приладі Agilent 1200 з діодно-матричним детектором. Хроматографування проводилось на колонці, заповненій октадецилсилільним сорбентом C₁₈ з розміром частинок 5 мкм [3]. Рухома фаза: ацетонітрил–буфер фосфатнокислий рН 2,8 із градієнтом ацетонітрилу від 10% до 50% об. Для їх ідентифікації використовували розчини стандартних зразків (рис. 1).

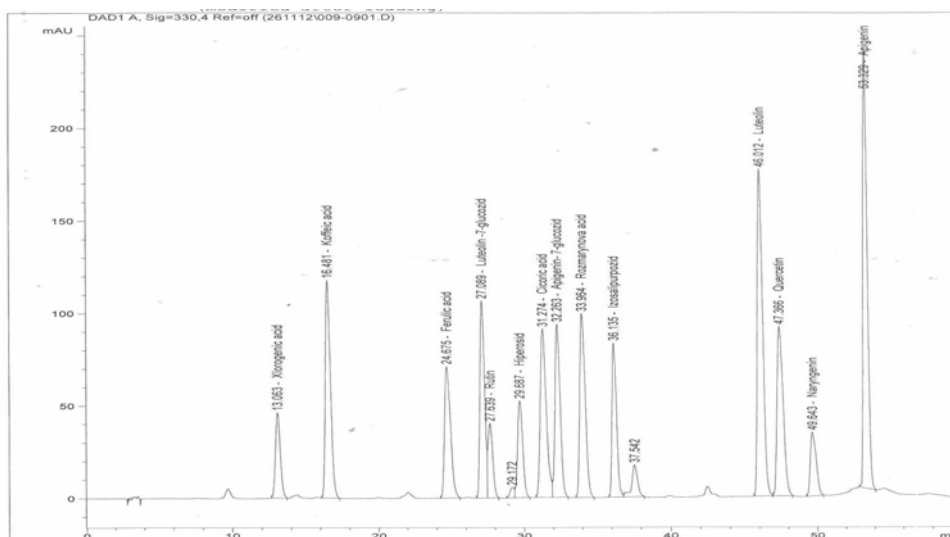


Рис 1. Хроматограма розчинів стандартних зразків.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У витягу виявлено велику кількість БАР, серед яких ідентифіковано хлорогенову, кофеїнову, ферулову, розмаринову кислоти, лютеолін, кверцетин, апігенін, апігенін-7-глікозид, рутин (рис. 2). Найбільшу кількість у настоянці складають хлорогенова кислота, лютеолін і апігенін. Хлорогенова кислота є важливою біологічно активною речовиною з антимікробною, протівірусною дією та високою антиоксидантною активністю. Кверцетин, лютеолін, апігенін – це флавоноїди, які володіють високим антиоксидантним потенціалом.

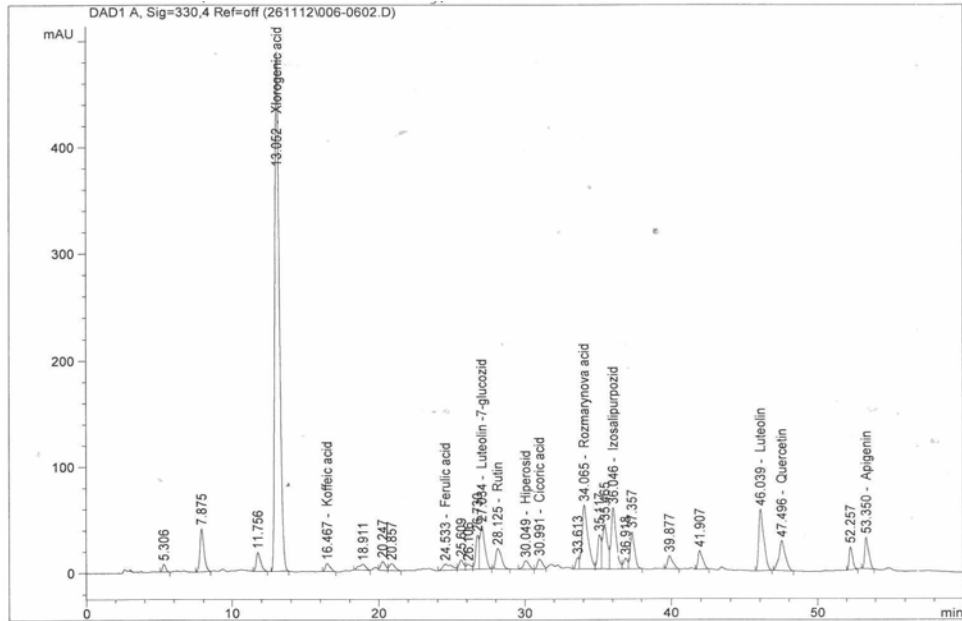


Рис 2. Хроматограма досліджуваного розчину.

Для дослідження антимікробної активності настоянки використовували тест культури таких мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231. Дослідження проводили методом дифузії в агар відповідно до вимог ДФУ 1.4 пункт 2.7. [3]. В лунку вносили 0,09 мл зразка, інкубували протягом 24 годин при 35°C для бактерій та протягом 48 годин при 25°C. Найбільш чутливими стосовно досліджуваної настоянки виявилися штами *S. aureus* (діаметри зон затримки росту – 17–18 мм), та *B. subtilis* (діаметр зони затримки росту – 16 мм). Також чутливою виявилась культура *P. aeruginosa* (діаметр зони затримки росту – 11 мм). Для штаму *C. Albicans* зона затримки росту була незначною.

Для точнішого визначення характеру дії настоянки використовували метод серійних розведень в соєво-казеїновому бульйоні, мікробіологічне навантаження становило 5000 клітин тест-мікроорганізму на 1 мл. Інкубували протягом 24 годин

при 35°C для бактерій та протягом 48 годин при 25°C. З'ясувалося, що досліджувана настоянка виявляє антибактеріальну дію, а саме бактерицидну щодо грам-позитивних та до грам-негативних бактерій, а також до грибів роду *Candida*. [3].

Для встановлення повного спектру біологічної активності використано комп'ютерний скринінг біологічної активності виділених речовин за програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [4,5]. Проведено скринінг 8 сполук, виявлених в настоянці, а саме лютеоліну, хлорогенової, розмаринової, елагової, ферулової кислот, апігеніну, кверцетину, рутину. Для оцінки відібрано активності актуальні при зовнішньому застосуванні з показником P_a більше 0,3 – це антисептична, протизапальна, анестезуюча, антипротозойна, антибактеріальна, протигрибкова, противірусна (герпес), противірусна (грип), противірусна (Риновірус), протитуберкульозна, протиалергічна, імуностимулююча, протипухлинна (рак язика).

З одержаних даних прогнозу PASS можна зробити висновок, що настоянка на практиці, може виявляти необхідні властивості для створення засобу догляду за ротовою порожниною, а саме: протизапальні, знеболювальні, протипухлинні (рак дрібних клітин язика), антисептичні, антибактеріальні, що доцільно перевірити експериментально.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз даних літературних джерел, визначено компонентний складу методом ВЕРХ, досліджено чутливість мікроорганізмів до дії водно-спиртової настоянки *S.purpurea* та проведено комп'ютерний скринінг біологічної активності діючих речовин за програмою PASS.
2. В досліджуваному екстракті ідентифіковано хлорогенову, кофеїнову, ферулову, розмаринову кислоти, лютеолін, кверцетин, апігенін, апігенін-7-глікозид, рутин.
3. Виявлено антимікробну активність досліджуваної настоянки до різних штамів *Staphylococcus aureus*.
4. Одержані результати свідчать про доцільність подальшого дослідження скорзонери пурпурової як сировини для одержання фітопрепаратів з антиоксидантною та антимікробною дією.

Список літератури

1. Ugur A. Chemical composition of endemic *Scorzonera sandrasica* and studies on the antimicrobial activity against multiresistant bacteria. / A. Ugur // Mugla University, Mugla, Turkey J Med Food. – 2006. – Vol. 13, – P. 9–15.
2. Zidorn C. Tyrolobibenzyls E and F from *Scorzonera humilis* and distribution of caffeic acid derivatives, lignans and tyrolobibenzyls in European taxa of the subtribe Scorzonerinae / C. Zidorn, E.P. Ellmerer // Phytochemistry, Elsevier Science. – 2003. – Vol. 63, № 1. – P. 61–67.
3. Державна фармакопея України 1-е видання доповнення 4. // Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» на підставі Європейської фармакопеї, 2011. – 538 с.
4. Goel R.K. PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products / R.K. Goel, D. Singh, A. Lagunin, V. Poroikov // Springer Science+Business Media, LLC. – 2010. – P. 47–55.
5. Rollinger J.M. Virtual screening for the discovery of bioactive natural products / J.M. Rollinger, H. Stuppner, T. Langer // Prog Drug Res. – 2008. – Vol. 65. – P. 211–249.

6. Вишневська М.С., Прогноз спектра біологічної активності сполук як основа для пошуку нових ліків./ М.С. Вишневська, Н.М. Косяченко, Л.І. Вишневська // Запорозький медичинський журнал.- 2011. – Т. 13, № 2. – С. 53–57.

Стадницькая Н.Е. Скорзонера пурпурная – перспективы использования в медицине / Н.Е. Стадницькая, И.В. Павлюк, И.И. Думич, Н.Г. Оверко, О.В. Лисак, И.И. Корсак, В.П. Новиков // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.385-390.

С целью изучения спектра фармакологического действия *S.purpurea* был проведен анализ данных литературных источников, определено компонентный состав методом ВЭЖХ, исследовано чувствительность микроорганизмов к действию водно-спиртовой настойки *S.purpurea* и проведен компьютерный скрининг биологически активных действующих веществ с использованием программы PASS. В исследованном экстракте идентифицировано хлорогеновую, кофейную, феруловую, розмариновую кислоты, лютеолин, кверцетин, апигенин, апигенин-7-гликозид, рутин. Обнаружено антимикробную активность исследуемой настойки к *Staphylococcus aureus*. Полученные результаты свидетельствуют про целесообразность дальнейших исследований скорзонеры пурпурной как сырья для получения фитопрепаратов с антиоксидантным и антимикробным действием.

Ключевые слова: настойка скорзонеры пурпурной, метод ВЭЖХ, антибактериальная активность, компьютерный скрининг.

SKORZONERA PURPUREA – FUTURE USE IN MEDICINE

Stadnitska N.Y., Pavluk I.V., Dumich I.I., Overko N.G., Lisak O.V., Korsak I.I., Novikov V.P.

¹*National university Lviv Polytechnica», Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology Lviv, Ukraine*

²*Corporation «Arterium», «Halychpharm» Lviv, Ukraine*

³*PE «TECHARM» Lviv, Ukraine*

E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

High demand for drugs of natural origin leads to the search for new plant -specific spectrum of pharmacological action. Unexplored in terms of pharmacological is *Skorzonera purple* (*Scorzonera purpurea* L.). Plants of this family are sources of various flavonoids, which have antioxidant and antimicrobial properties. *Skorzonera purpurea* herb collected during the flowering period in in the Carpathian region. Investigated raw material used to produce ethanol-water extraction by maceration. In the extract revealed a large number of biologically active substances, including chlorogenic , caffeine , ferulic , rosemary acid, luteolin , quercetin, apigenin , apigenin -7 -glucoside , rutin. The largest number in tincture form chlorogenic acid, luteolin and apigenin . Chlorogenic acid is an important biologically active substance with antimicrobial , antiviral effect and high antioxidant activity. Quercetin , luteolin , apigenin - are flavonoids, which have high antioxidant potential. To investigate the antimicrobial activity of tincture. The most sensitive to the study infusion were such bacterius as *S. aureus* ATCC 6538, and *B. subtilis* ATCC 6633. There appeared to be a sensitive culture of *P. aeruginosa* ATCC 9027 For strain of yeasts *C. albicans* ATCC 10231 effect was not observed. A screening of eight compounds found in tincture , namely luteolin, chlorogenic, rosemary, ellagic, ferulic acid, apigenin, quercetin, rutin. From the data obtained prediction PASS can be

concluded that the tincture in practice can identify the necessary properties to create a photo of oral care products , namely, anti-inflammatory, analgesic , anti-cancer (small cell carcinoma of the tongue), antiseptic , antibacterial , which should be verified experimentally. So, with the aim of studying the spectrum of pharmacological action *S.purpurea* have analyzed the data of the literature , determined by HPLC component part, investigated the sensitivity of microorganisms to the action of water-alcohol tincture *S.purpurea* and held computerized screening of biological activity of active substances for the PASS program .There were identified chlorogenic, caffeine, ferulaic, rosemary acids, luteolin, quercetin, apigenin, apigenin-7-glucoside, rutin. There was identified other activity against different isolates *Staphylococcus aureus*. The results confirm the feasibility of further research skorzonery purple as raw material for herbal remedies with antioxidant and antimicrobial properties.

Keywords: tincture of *Scorzonera purpurea*, HPLS method, antibacterial activities, computer screening.

References

1. Ugur A., Chemical composition of endemic *Scorzonera sandrasica* and studies on the antimicrobial activity against multiresistant bacteria, Mugla University, Mugla, Turkey J. Med. Food, **13**, 9 (2010).
2. Zidorn C., Ellmerer E.P., Tyrolbibenzyls E and F from *Scorzonera humilis* and distribution of caffeic acid derivatives, lignans and tyrolbibenzyls in European taxa of the subtribe Scorzonerinae, Phytochemistry, Elsevier Science **63**, **1**, 61 (2003).
3. State Pharmacopoeia of Ukraine 1.4., 538 p. (Ukrainian Scientific Centre Pharmacopoeial quality of drugs, Charkiv 2011).
4. Goel R.K., Singh D., Lagunin A., Poroikov V., PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products, Springer Scienc+Business Media, LLC, **17**, **2**, 47 (2010).
5. Rollinger J.M., Stuppner H., Langer T, Virtual screening for the discovery of bioactive natural products., Prog. Drug. Res. **65**, 211 (2008).
6. Vyshnevskya M.S., Kosyachenko N.M., Vyshnevskya L.I., Weather spectrum of biological activity of the compounds as a basis for finding new medicines, Zaporozhye Med. J., **13**, **7**, 53 (2011)

Поступила в редакцію 16.11.2013 з.

УДК 547.655.6+547.673.5

ПОШУК НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК З ПРАКТИЧНО КОРИСНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ СЕРЕД S,N,O-ВМІСНИХ ХІНОЇДНИХ ПОХІДНИХ

Стасевич М.В., Зварич В.І., Лень Ю.Т., Мусянович Р.Я., Новіков В.П.

*Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Україна
E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua*

Приведені узагальнення досліджень з синтезу нових S-, N-, O-вмісних похідних 1,4-нафтохінону - сульфенілхлоридів, тіолів, сульфенамідів, сульфідів, сульфохлоридів, сульфонамідів, 2,6-N-заміщених-1,4-нафтохінонів, а також гетероциклічних систем на основі сульфенілхлоридів 1,4-нафтохінону, 2-аміно-3-карбетоксінафто[2,3-b]тіофен-4,9-діона, похідних 2,3,6,7-заміщеного 1,4-нафтохінону та 1-нітро-2-ацилізотіоціанат-9,10-антрахінону. Представлені кореляційні ряди «структура-антимікробна дія» для ряду тіолів, сульфенамідів, сульфідів, 2,3,6,7-заміщених-1,4-нафтохінонів та їх гетероциклів. Показано напрямки експериментальних досліджень синтезованих сполук з метою пошуку серед них речовин з практично корисними властивостями. Виявлено сполуки з антибактеріальною, протигрибковою та рістрегулюючою активністю, досліджено пероральну токсичність та ембріотоксичність на *Misgurnus fossilis L.*

Ключові слова: 1,4-нафтохінони, 9,10-антрахінони, гетероциклізація, біологічний скринінг.

ВСТУП

На сьогодні одними із найважливіших питань органічної хімії є синтез нових біологічно активних сполук і вивчення взаємозв'язку їх будови, реакційної здатності та біологічних властивостей. Це викликано необхідністю створення ефективних лікарських субстанцій, зокрема, серцево-судинних, протипухлинних, антивірусних та інших. Найбільшу увагу, звісно, приділяють дослідженню вище згаданих питань на прикладах таких класів сполук, які досі не достатньо вивчені або є перспективними в плані практичного застосування.

Пошук нових біологічно активних речовин в ряду похідних 1,4-нафтохінону та 9,10-антрахінону ведеться протягом багатьох років, як за кордоном, так і в Україні. За цей час було виявлено значну кількість похідних 1,4-нафтохінону, які проявляють бактерицидну [1–3], фунгіцидну [4, 5] дію, можуть використовуватися як засоби захисту рослин [6, 7]. Були відзначені похідні 1,4-нафтохінону з протівірусною [8], протитуберкульозною [9], антибіотичною [10], антималярійною [11], протипухлинної [12–16] активністю, а також вони можуть застосовуватися як фармакологічні препарати для лікування респіраторних захворювань [17]. Препарати на основі похідних 1,4-нафтохінону ефективно застосовуються при лікуванні розладів функцій головного мозку (церебрального інфаркту, крововиливу головного мозку, атеросклерозу) і мають високу антиоксидантну [18], цитолітичну і цитостатичну активність [19].

Интерес до 9,10-антрахінону і його похідних обумовлений широкими можливостями отримання на їх основі речовин, необхідних сучасній техніці та медицині. Найбільшою мірою похідні антрахінону використовуються як барвники, а з розвитком нових галузей науки і техніки вони знайшли своє застосування в кольоровій фотографії та електрофотографії, лазерній техніці, рідкокристалічних і фотохромних матеріалах [20]. Серед ряду антрахінонів виявлені і біологічно активні сполуки. Досить велике число сполук антрахінонового ряду міститься в рослинах, мікроорганізмах [21], серед них - природні антибіотики антрацикліни [22] і кідаміцини [23]. Останнім часом похідні антрахінону активно почали завойовувати нові галузі застосування, зокрема як біологічно активні препарати, аналітичні реагенти [24–26], люмінофори [27], компоненти рідкокристалічних композицій, фотоматеріали, хімічні добавки до полімерних матеріалів і т. д [20].

Протягом багатьох десятиліть на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» успішно розвивається хімія хіноїдних сполук [28–36], у тому числі хімія гетероциклічних сполук на основі нафто- та антрахіноїдних похідних з метою пошуку серед ряду одержаних сполук речовин з практично цінними властивостями; встановлення залежності «структура-дія» на основі даних біологічного скринінгу; визначення перспективних сполук «сполук-лідерів» в ряду синтезованих хіноїдних похідних. В даній роботі представлені результати останніх років з синтезу та дослідження S,N,O-вмісних похідних заміщеного 1,4-нафтохінону та 9,10-антрахінону.

1. СУЛЬФЕНІЛЬНІ, СУЛЬФОНІЛЬНІ ТА 2,6-N-ПОХІДНІ 1,4-НАФТОХІНОНУ

Було розроблено препаративні методи синтезу нових похідних 1,4-нафтохінону – сульфенілхлоридів **2** [37], тіолів **1** [38, 39], сульфенамідів **4** [37], сульфідів **3** [40], сульфохлоридів **5** [41], сульфонамідів **6** [42] (схема 1, 2).

Синтез 2-заміщених-3-меркапто-1,4-нафтохінонів **1** (схема 1) був проведений взаємодією 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів [38, 39] з: сульфідом натрію у воді з наступним підкисленням реакційної суміші; тиосечовиною з подальшим лужним гідролізом ізотіуронової солі і підкисленням реакційної маси; з тритіокарбонатом натрію з наступним підкисленням реакційної суміші; тиосульфатом натрію з наступним підкисленням реакційної суміші.

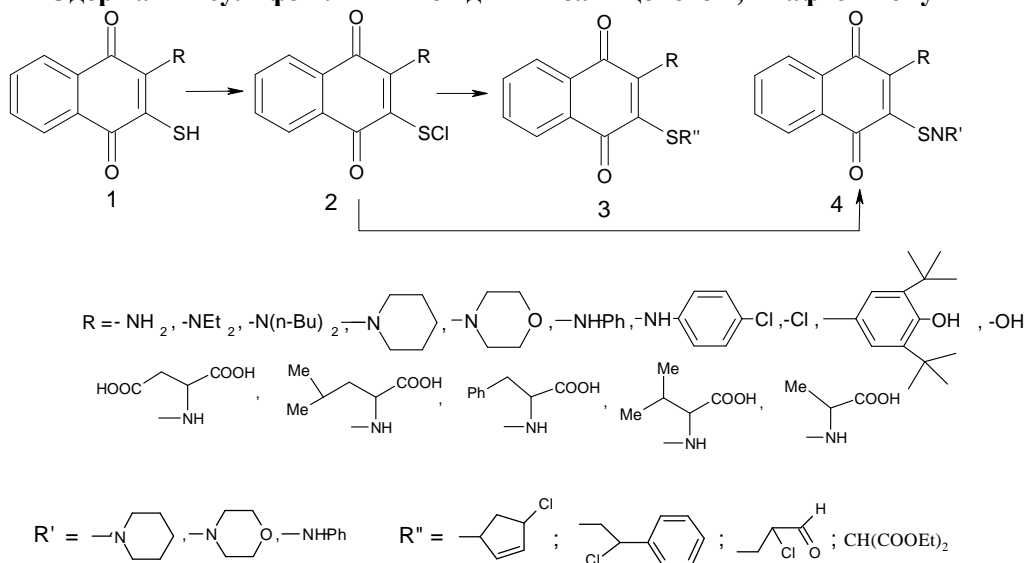
Синтез сульфенілхлоридів 1,4-нафтохінону **2** (схема 1) [37]. Досліджено хлороліз тіолів 1,4-нафтохінону **1** під дією трьох хлоруючих агентів - хлору, сульфурил хлориду і N-хлорсукцинімиду в присутності каталізаторів і без них. Встановлено, що високі виходи сульфенхлоридів спостерігаються при взаємодії тіолів з N-хлорсукцинімідом або хлором в інертних розчинниках при кімнатній температурі.

Стирол та акролеїновий альдегід приєднувалися до сульфенілхлоридів заміщеного 1,4-нафтохінону за правилом Марковнікова з утворенням сульфідів **3**, а приєднання циклопентадієну відбувалося у положення 1 та 4 циклопентадієнового фрагменту [40].

Сульфенаміди 1,4-нафтохінону **4** (схема 1) [42]. Синтез сульфенамідів здійснювався взаємодією сульфенхлоридів **2** з піперидином, морфоліном та аніліном. Така реакція відбувалася швидко з високими виходами та в м'яких умовах.

Схема 1

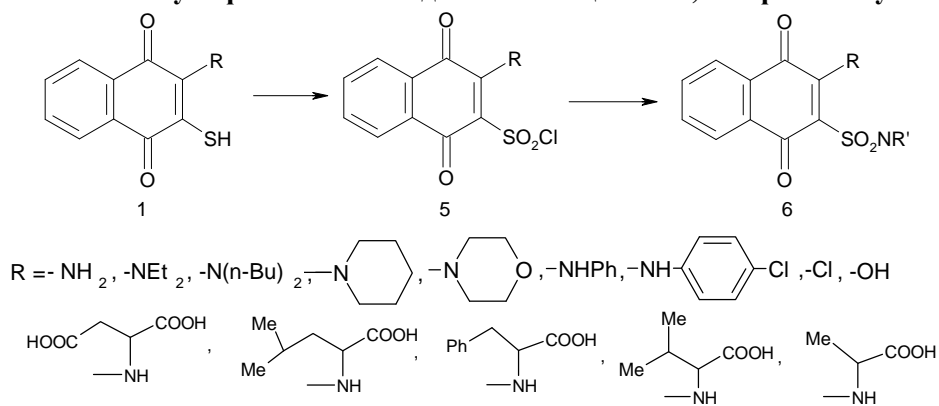
Одержання сульфенільних похідних 2-заміщеного 1,4-нафтохінону



Синтез сульфоніламідів **6** (схема 2) був проведений в толуені при нагріванні у присутності основи взаємодією сульфохлоридів **5**, одержаних з тіолів заміщеного 1,4-нафтохінону, з N-нуклеофілами з одержанням ряду нових сполук [42].

Схема 2

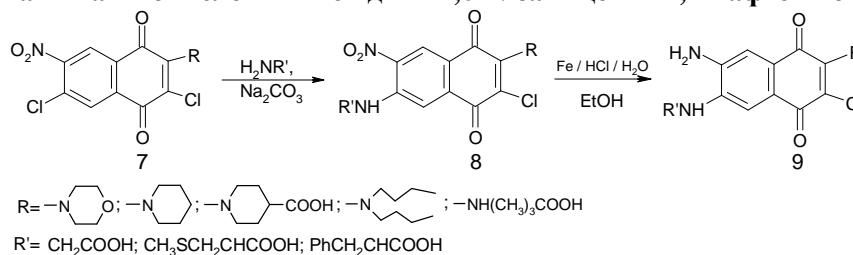
Синтез сульфенільних похідних 2-заміщеного 1,4-нафтохінону



Одержання 2,6-N-заміщених 1,4-нафтохінонів **2** було проведено взаємодією сполук **7** [43] з відповідними амінокислотами [44] (схема 3).

Схема 3

Одержання амінокислотних похідних 2,6-N-заміщених 1,4-нафтохінінів



Реакцію проводили методом трансфазного каталізу в присутності краун-етеру для іонів Na^+ у середовищі абсолютного етанолу в присутності Na_2CO_3 . Отримані сполуки **8** відновлювали залізом у присутності HCl в етиловому спирті (схема 3), в результаті чого утворювалися сполуки типу **9**.

2. ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ 1,4-НАФТОХІНОНУ ТА 9,10-АНТРАХІНОНУ

Синтез нових S,N,O-вмісних гетероциклічних хіноїдних похідних проводиться в наступних напрямках:

- гетероцикли на основі сульфенілхлоридів 1,4-нафтохінону (схема 4) [45].

Синтез біциклотіагептенових **12**, тіопіранових **13** і тіазинових **14** похідних 1,4-нафтохінону був проведений реакцією відповідних сульфенілхлоридів заміщеного 1,4-нафтохінону в присутності еквімолярних кількостей триетиламіну з циклопентадієном, диметилбутадієном і стиолом в хлороформі при температурі $-5 \div -10$ °C протягом 5 ч. У процесі реакції утворювалися проміжні нестійкі тіокетони **10** або імінітіокетони **11**, які *in situ* при взаємодії з циклопентадієном, диметилбутадієном і стиолом утворюють аддукти **12-14**. Регіоізомерні тіазіни **14** були розділені методом колонкової хроматографії (елюент - C_6H_6 : $\text{MeCOOEt} = 3 : 1$).

- похідні 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діона.

Взаємодією 2-аміно-4,9-діоксо-4,9-дигідронафто[2,3-b]тіофен-3-етилкарбоксилату **15**, одержаного в роботі [46], з дихлоротрифенілфосфораном були синтезовані 2-ариламіно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діони **16** [47], на основі яких був отриманий ряд нових гетероциклічних сполук – піримідинтетраон **17**, піримідинтриони **18, 20** та оксазинтриони **19** (схема 5) [48].

- амінотіазольні похідні 6,7-заміщеного 1,4-нафтохінону [48].

При взаємодії роданіду калію з 2-заміщеними-3,6-дихлоро-7-ациламіно-1,4-нафтохінонами **21** в ацетоні при $30-40$ °C утворюються SCN-похідні **22** (схема 6), які при дії 20% розчину NaOH та нагріванні впродовж 3 год. утворюють 2-аміно-7-хлоро-6-R-4-іл-нафто[2,3-d][1,3]-тіазол-5,8-діони **23**.

Схема 4
Синтез гетероциклів на основі сульфенілхлоридів 2-заміщеного-1,4-нафтохінону

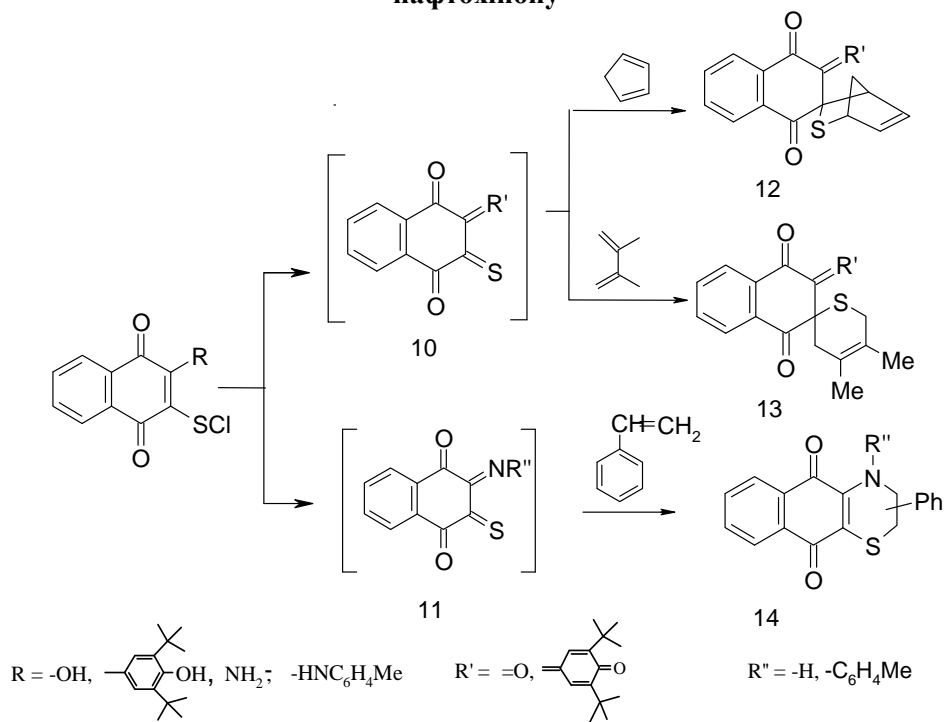


Схема 5
Синтез гетероциклів 2-ариламіно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону

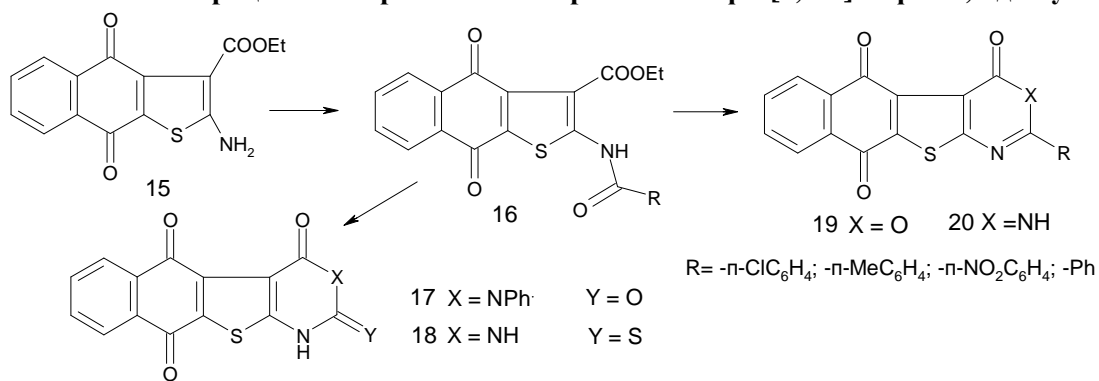
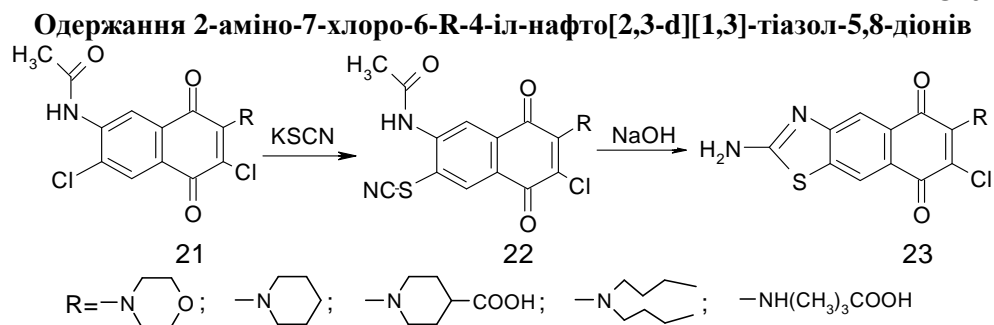


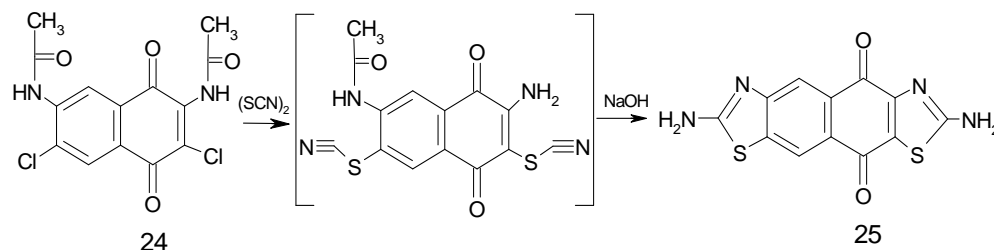
Схема 6



Для синтезу амінотіазолу **25** як родануючий агент використовували диродан. У цьому випадку заміщення відбувалося за двома атомами хлору в молекулі 2,7-диациламіно-3,6-дихлоро-1,4-нафтохінону **24**, в результаті чого утворювався 2,7-діаміно-1,8-дитіо-3,6-діазадициклопентанафтален-4,10-діон **25** (схема 7).

Схема 7

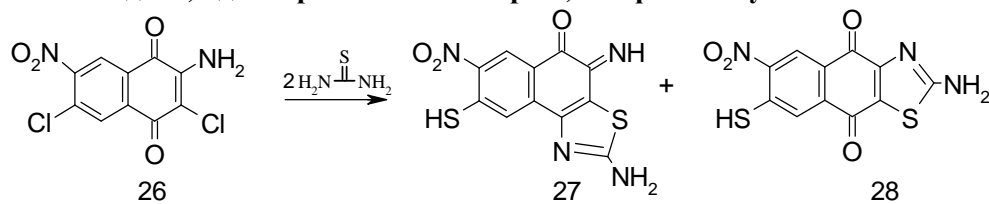
Синтез 2,7-діаміно-1,8-дитіо-3,6-діаза-дициклопентанафтален-4,10-діону



Синтез амінотіазольних похідних **27** та **28** зі сторони хіноїдного фрагменту був проведений взаємодією 2,6-дихлоро-3-аміно-7-нітро-1,4-нафтохінону **26** з тіосечовиною (схема 8).

Схема 8

Взаємодія 2,6-дихлоро-3-аміно-7-нітро-1,4-нафтохінону **20 з тіосечовиною**



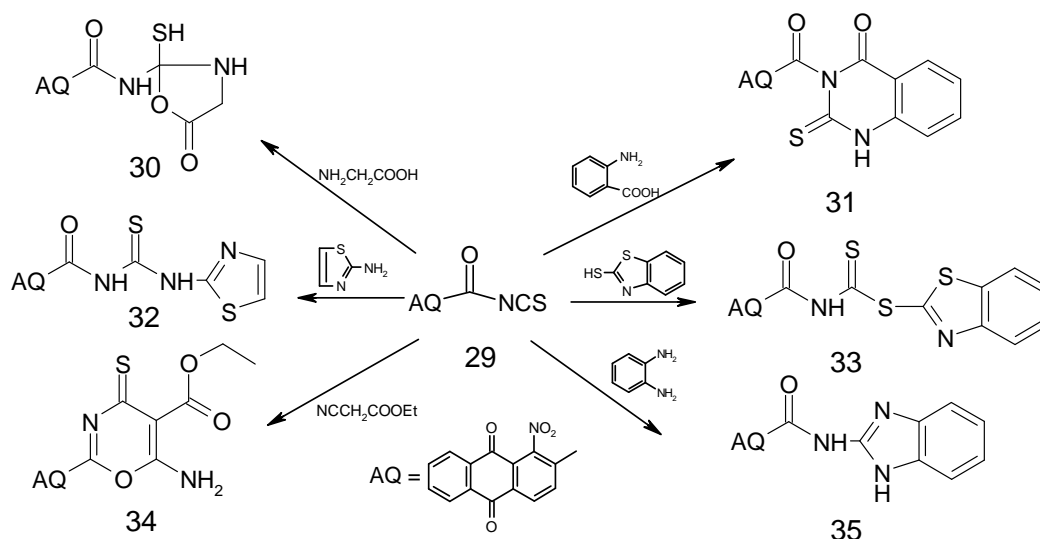
- гетероцикли на основі 1-нітро-2-ацилізотіоціанат-9,10-антрахінону (схема 9) [49].

Нові ацильні похідні антрахінону з гетероциклічним фрагментом були одержані взаємодією 1-нітро-2-ацилізотіоціанат-антрахінону-9,10 **29** з гліцином, 2-

амінобензойною кислотою, амінотіазолом, 2-меркаптобензтіазолом, *o*-фенілендіаміном та етиловим естером ціаноцтової кислоти.

Схема 9

Одержання гетероциклічних похідних 1-нітро-2-ацилізотіоціанат-антрахінону-9,10



Було встановлено, що при взаємодії 1-нітро-9,10-антрахінон-2-карбонілізотіоціанату з: гліцином утворюється тіосечовинне похідне, яке циклізується в ацилоксалідонове похідне 9,10-антрахінону **30**; з *o*-фенілендіаміном - відбувається елімінація сірководню з утворенням ациламінобензімідазолу **35**; а одержання 6-аміно-2-(1-нітро-9,10-антрахінон-2-іл)-4-тіоксо-4Н-1,3-оксазин-5-карбосилату **34** проходить за рахунок внутрішньо-молекулярної циклізації.

3. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ ТА 9,10-АНТРАХІНОНУ

Перспективним напрямком для реалізації запланованого синтезу нових сполук є використання комп'ютерного прогнозування біологічної активності сполук за допомогою програми *PASS Inet* [50]. Проведений комп'ютерний прогноз спектру біологічної активності синтезованих похідних заміщеного 1,4-нафтохінону показав перспективні напрямки досліджень ($P_a > 0,5$) синтезованих сполук, зокрема на антибактеріальну, фунгіцидну, токсичну, протипухлинну, кардіоваскулярну, протизапальну, протимікробну, акарицидну дію тощо, що стало основою для синтезу нових сполук в ряду хіноїдних похідних та пошуку серед них ефективних, насамперед протимікробних речовин.

Вивчення антимікробної активності синтезованих похідних 1,4-нафтохінону [38, 51, 52] та 9,10-антрахінону було проведено на штамах тест-культур: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium*

luteum, *Aspergillus niger*, *Candida tenuis* та *Candida albicans*. Експериментальний біологічний скринінг показав, що частина сполук виявила помірно виражену антимікробну активність, проте були відзначені речовини з яскраво вираженою антибактеріальною дією стосовно грампозитивних та грамнегативних бактерій та фунгіцидною активністю стосовно штамів грибів *A. niger* та *C. tenuis*, для яких були визначені ефективні концентрації. Одержані дані антимікробної активності досліджених сполук дозволили вивести кореляцію «структура – антимікробна активність» в рядах тіолів, сульфідів, сульфенамідів та 6,7-заміщених 1,4-нафтохінонів [38, 51, 52] (Рис.1):

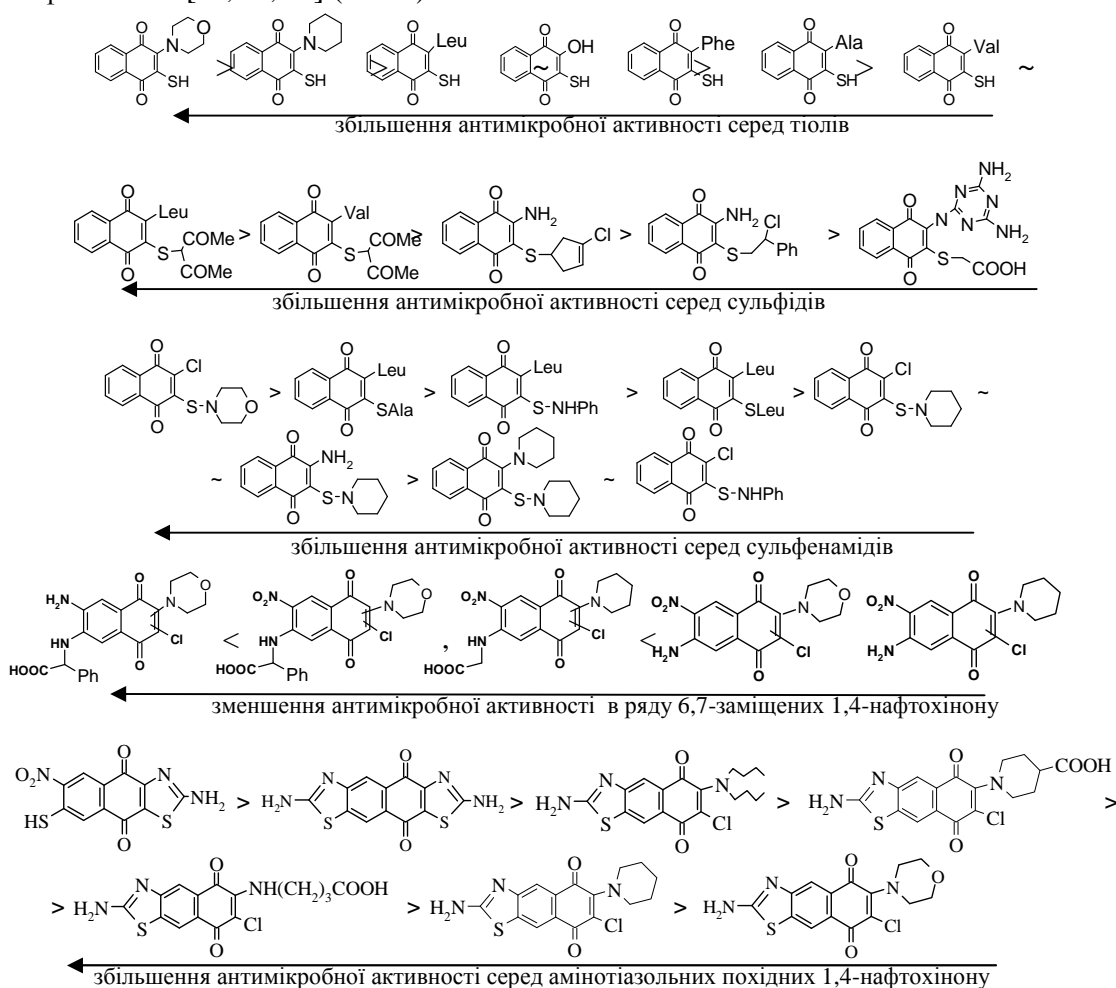


Рис.1. Кореляція «структура–антимікробна активність» в рядах тіолів, сульфідів, сульфенамідів та 6,7-заміщених 1,4-нафтохінонів

Експериментальний скринінг ацильних похідних 9,10-антрахінону з гетероциклічними фрагментами на антимікробну активність виявив сполуки з

антибактеріальною дією стосовно *Staphylococcus aureus* та протигрибковою стосовно *Candida tenuis* [49].

Дослідження по визначенню рiстрегулюючої дiї показали, що досліджені похідні 1,4-нафтохінону є рiстрегуляторами і при дiї на насіння сiльськогосподарських культур таких як овес, крес-салат та *Allium cepa*, сприяють підвищенню їх схожості, збільшенню розміру проростків та біомаси, а також можуть бути запропоновані для створення засобів, які б одночасно могли запобігати грибовим і бактеріальним захворюванням рослин. Одержані дані досліджень синтезованих сульфідів та сульфенамідів 1,4-нафтохінону дозволили виділити перспективні «сполуки-лідери», для яких було проведено визначення гострої пероральної токсичності, які показали що серед досліджених речовин є мало- та середньотоксичні [51].

Для синтезованих амінокислотних та гетероциклічних похідних 6,7-N-заміщеного 1,4-нафтохінону були проведені дослідження ембріотоксичності та серед них виявлені сполуки типу **9**, зокрема 2-морфоліно-3-хлоро-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону та 2-піперідино-3-хлоро-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону, які в концентрації $1 \cdot 10^{-3}$ мкг/мл приводили до зупинки розвитку та подальшої загибелі зародків *Misqurnus fossilis* L. [44] В концентраціях $1 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-7}$ та $1 \cdot 10^{-9}$ мкг/мл у незначній кількості зародків (менше 5%) спостерігалось нормальне формування зародкових клітин - закладання ЦНС, завершувався процес обростання жовтка бластодермою, рівномірне утворення бластомерів, зародки були витягнуті у довжину у 25% – спостерігався аномальний розвиток, для решти – спостерігалася загибель впродовж доби на певних етапах розвитку ембріонів. Зародки, які пройшли ці етапи розвитку були виявлені за умов впливу досліджуваних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, причому вплив піперідинового циклу викликав більшу ембріонотоксичність, ніж морфоліновий. Дослідження імідазольних циклів [44] з морфоліновим, дитретбутильним, аланіновим, метіоніновим та гліциновим фрагментами в концентраціях $1 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-7}$ та $1 \cdot 10^{-9}$ мкг/мл показали, що дитретбутильний замісник викликає загибель ембріонів *Misqurnus fossilis* L. в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ мкг/мл, в той час, як морфоліновий фрагмент при наявності гліцинового замісника в імідазольному циклі в усіх досліджуваних концентраціях сприяє розвитку ембріонів, не викликаючи жодних морфологічних змін та у концентраціях $1 \cdot 10^{-7}$ та $1 \cdot 10^{-9}$ мкг/мл і підвищує здатність до виживання у порівнянні з контрольним дослідом, що пояснюється антимікробною дією одержаних сполук.

Аналіз теоретично (за програмою *PASS C&T*) та експериментально одержаних даних антибактеріальної, фунгіцидної активності та ембріонотоксичності синтезованих сполук показує, що комп'ютерний скринінг для багатьох сполук підтверджується результатами експериментальних біологічних та фізіологічних досліджень [52].

ВИСНОВКИ

1. Розглянуті шляхи одержання нових сульфуровмісних похідних 2-заміщеного 1,4-нафтохінону (тіолів, сульфенілхлоридів, сульфідів, сульфенамідів,

сульфохлоридів, сульфаніламідів), нітрогеновмісних похідних 2,3,6,7-заміщеного 1,4-нафтохінону, а також S-,N-,O-вмісних гетероциклічних систем з 1,4-нафто- та 9,10-антрахіноїдним фрагментом.

2. Дані проведених експериментальних досліджень в ряду S-, N-, O-вмісних 1,4-нафтохінонів дозволили вивести кореляцію в ряду «структура – дія» та виділити перспективні «сполуки-лідери» серед синтезованих сполук.
3. Результати проведеної роботи свідчать як про наукову новизну, так і про практичну цінність отриманих результатів, що служить платформою для подальших досліджень за перспективними напрямками, зокрема на антимікробну та протипухлинну дію, передбачених комп'ютерним скринінгом, а також для розробки та створення нових безпечних субстанцій на їх основі.

Список літератури

1. Miyaki K. Antibacterial properties of 2-and 2, 3-disubstituted 1, 4-naphthoquinones / K. Miyaki , N. Ikeda, D. Mizuno // J. Pharm. Soc. Japan. – 1953. – Vol.73. – P. 961-969.
2. Studies on the antibacterial and antifungal properties of 1, 4-naphthoquinones / V. Ambrogi, D. Artini, I. de Carneri [et al.] // Brit. J. Pharmacol. – 1970. – Vol. 40. – P. 871-878.
3. Экспериментальное исследование антимикробных и противоопухолевых свойств соединений различных классов / Д.Г. Затула, И.Ф. Владимирцев, В.И. Черкасов, И.М. Редько, С.Р. Резник // Физиол. актив. вещества. – 1974. – Т.6. – С. 30–32.
4. Литвиненко С.Н. Защита нефтепродуктов от действия микроорганизмов / Литвиненко С.Н. - М.: Химия, 1977. – 142 с.
5. Ryu C.K. The synthesis of 6-(N-Arylamino)-7-chloro-5,8-quinolinedione derivatives for evaluation of antifungal activities / Chung-Kyu Ryu and Hee-Jeong Kim // Arch. Pharm. Res. – 1994. – Vol. 17. – P. 139-145.
6. Synthesis and antifungal activity of 6,7-bis-[S-(aryl)thio]-5,8-quinolinediones / C.K. Ryu, Y.J. Sun, J.Y. Shim, H.J. You, K.U. Choi, H. Lee // Arch. Pharm. Res. – 2002. - Vol. 25. – P.784-791.
7. Справочник по пестицидам / [Н.Н. Мельников, К.В. Новожилов, С.Р. Велан, Т.Н. Пылова]. - М. : Химия, 1985. – 255 с.
8. Fesen M. R. Inhibitors of human immunodeficiency virus integrase / M. R. Fesen, K. W. Kohn, F. Leteurte // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – Vol. 90. – P. 2399-2406.
9. Оэриу И. Отношение между строением и антитуберкулезным действием некоторых производных α -нафтохинона. VI. α -Нафтохинон-имины / Иреа Оэриу и Мирей Креча // Журн. общ. химии. – 1963. – Т. 33. – № 4–6. – С. 1127–1130.
10. Kowalik R. The antibiotic activity of 2- substituted 1,4-naphthoquinones on a few fungi; the fungicidal effects of several dithiocarbamates / R. Kowalik // Prace Glown. Inst. Chem. Przemysl. – 1951. – Vol. 2. – P.51-57.
11. Fieser L.F. Naphthoquinone Antimalarials. I. General Survey / Fieser L.F., Berliner E., Bondhus F. J. [and coll.] // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70. – P. 3151-3162.
12. Эмануэль Н. Н. Пути синтеза и изысканий противоопухолевых препаратов / Эмануэль Н. Н. - М. : Медгиз, 1962. – 233 с.
13. Takano K. Anti-cancer effects of naphthoquinone derivatives tested by a screening with ehrlich ascites cells in mice / K. Takano, M. Yamada, Y. Hirokawa // Japan. J. Med. Sci. E. Biol. - 1959. – Vol. 12. – P. 473-478.
14. Sakai S. Experimental Production of Labial and Lingual Carcinoma by Local Application of 4-Nitroquinoline N-Oxide / S. Sakai, K. Minoda, G. Saito, F. Fukuoka // Gann. – 1955. – Vol. 46. – P. 59-68.
15. Webb J.S. The Structures of Mitomycins A, B and C and Porfiromycin - Part I / J. S. Webb, D. B. Cosulich, J. H. Mowat [and coll.] // J. Am. Chem. Soc. – 1962. – Vol. 84. – P. 3185-3191.
16. Sygyrch J. The molecular structure of naphthyridinomycin- a broad spectrum antibiotic / J. Sygyrch, F. Brisse, S. Hanessian // Tetrahedron Lett. – 1974. – Vol. 25. – P. 4021-4027.
17. Hoeksema H. Kalafungin II. Chemical transformations and the absolute configuration / Harrison Hoeksema and Weyl Cally Krueger // J. Antibiot. – 1976. - Vol. 29. – P.704-709.

18. Hyun-Jung L. Synthesis and cytotoxicity evaluation of 2-amino- and 2-hydroxy-3-ethoxycarbonyl-N-substituted-benzo[f]indole-4,9-dione derivatives / L. Hyun-Jung, S. Myung-Eun, L. Chong-Ock // Bioorg.Med. Chem. – 2003. – Vol. 11. – P. 1511-1517.
19. Antioxidant properties, autooxidation, and mutagenic activity of echinochrome a compared with its etherified derivative / A.V. Lebedev, E.L. Levitskaya, E.V. Tikhonova, M.V. Ivanova // Biochemistry. – 2001. – Vol. 8. – P. 885-893.
20. Файн В. Я. 9,10 - Антрахиноны и их применение / Файн В. Я. - М.: Центр фотохимии РАН, 1999. – 92 с.
21. Музыкакина Р.А. Природные антрахиноны. Биологические свойства и физико-химические характеристики / Музыкакина Р.А. - М.: Фазис, 1998. – 864 с.
22. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity / Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. // Pharmacol. Rev. – 2004. – Vol. 56(2). – P. 185-229.
23. Kanda N. A new antitumor antibiotic, kidamycin I. Isolation, purification and properties of kidamycin / N. Kanda // J. Antibiotics. – 1971. - Vol. 24. – P.599-606.
24. Дегтев М.И. Комплексообразование и закономерности распределения комплексов церия (III) и циркония (IV) с производными оксиантрахинона / Михаил Дегтев и Николай Дудукалов // Фундаментальные исследования. – 2012. – №3. – С. 167-172.
25. Сендел Е. Калориметрические методы определения следов металлов / Сендел Е. - М.: Мир, 1964. - 902 с.
26. Иоу Д. Г. Фотометрический химический анализ. Калориметры / Иоу Д. Г. - М. : Мир, 1935, 996 с.
27. Денисов В.Я. Синтез люминофоров на основе 1-аминоатрахинона / Владимир Денисов и Семен Попов // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – №4. – С. 138-145.
28. А.с. СССР 1774617. Производные 3-хлор-1,4-нафтохинона, обладающие бактерицидными и фунгицидными свойствами / А.П. Картофлицкая, В.Т. Колесников, В.Н. Солонин, Л.А. Кучеренко, А.А. Гузова, В.Т.Шелевий, М.К. Хмелюк, В.Л. Веляев; заявл. 27.12.1989, опубл. 20.09.1999; Бюл. № 41.
29. А. с. СССР 1363745. 2,3-Дигидро-2,3-ди-бromo-4-(дифенилметил)-2-хлоро-1(4Н)-нафталинон(цис-форма), обладающий фунгицидной активностью / Колесников В.Т., Парфенова Т.М., Дячина Ж.С., Емлина А.Г., Романенко Е.А., Новиков В.П., Пироженко В.В.; заявл. 17.12.1983, опубл. 11.08.1986; Бюл. № 27.
30. А.с. СССР 1690339. N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил-2)-2-D,L-аспарагиновая кислота, проявляющая кардиостимулирующие свойства / А.П. Картофлицкая, В.Т. Колесников, В.С. Зыбин, Н.М. Митрохин, Ю.В. Буров, Н.С. Диогенова, А.А. Гузова; заявл. 30.03.1990, опубл. 20.09.1999; Бюл. № 42.
31. Пат. 2032661 Российская Федерация. Дикалевая соль N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил)-2-глутаминовой кислоты, проявляющая антигипоксическую редуктазную, антиангинальную и противоишемическую активность / А.П. Картофлицкая, В.Т. Гузова, Ю.В. Розанова, Л.Н. Марковский; заявитель и патентообладатель Национ. ун-т «Львовская политехника», заявл. 12.09.1980, опубл. 13.07.1995; Бюл. № 14.
32. Пат. СССР 1822555. Дикалиевая соль N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил)-2-глутаминовой кислоты, проявляющая антигипоксическую, редуктазную, антиангинальную и противоишемическую активность / В.Т Колесников, Н.М. Митрохин, Л.Н Сернов, Н.С Диогенова Н.С., А.А. Гузова, Д.А Шелевий Д.А.; заявл. 19.06.1992, опубл. 10.04.1993, Бюл. № 20.
33. Пат. 4924 України № 20040503933. Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл)аланіну, що проявляє протигіпоксичну, протиішемічну активність та стимулюючу дію на кровопостачання головного мозку / Л.Р. Журахівська, Є. І. Абдерахім, О.З. Комаровська-Порохнявець, Н.Г. Марінцова, В.І. Лубенець, Г.І. Степанюк, О.І. Тендита, Д.Ю. Макончук, В.М. Листун, В.П. Новіков; заявл. 25.05.2004; опубл. 15.02.2005, Бюл. № 2.
34. Пат. 37545 А України. Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-метил-1,4-дигідронафт-2-іл) гліцину, що проявляє антигіпоксичну та протиішемічну дію / А.П. Картофлицька, С.Е. Костюкова, Г.І. Степанюк, В.П. Новіков, В.В. Юшкова; заявл. 27.09.1999; опубл. 15.05.2001; Бюл. № 4.
35. Пат. України №. 23440. Метилловий ефір 2-лейцино-3-хлор-1,4-нафтохінону, який має властивості фунгіцида, бактерицида та регулятора росту рослин / Н.Г. Марінцова, А.П. Картофлицька, О.Г. Мусич, Ю.П. Дяк, В.П. Новіков, Ю.В. Карабанов; заявл. 14.05.1995; опубл. 21.05.1998; Бюл. № 7.

36. Пат. 19337 України. № у 200606268. Застосування калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл)аланіну як сполуки, що проявляє протисудомну дію / О.Б. Миколай, Л.Р. Журахівська, О.З. Комаровська–Порохнявець, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков, Г.І. Степанюк, Р.О. Шеремета, О.С. Пашинська, Н.Г. Степанюк; Заяв. 05.06.2006, Опубл. 15.12.2006; Бюл. № 2.
37. Sulfur-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone, part 2: Sulfenyl derivative synthesis / M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, M.Yu. Plotnikov [et al.] // *Het. Chem.* – 2005. – Vol. 16. – P. 587-593.
38. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 2-substituted-3-mercapto-1,4-naphthoquinones / M. V. Stasevych, V. G. Chervetsova, M. Yu. Plotnikov [et al.] // *Ukrainika Biorganica Acta.* – 2006. – Vol. 4(2). – P. 33-39.
39. Синтез нових тіозаміщених 1,4-нафтохінонів / Плотніков М.Ю., Платонов М.О., Канюка Ю.В. [та ін.] // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* - 2007. - № 590. – С. 99-105.
40. Musyanovych R. Reactions of sulfenyl chlorides of substituted 1,4-naphthoquinone / R. Musyanovych // *Chemistry and Chemical Technology.* – 2011. – Vol. 5(4). – P. 367-371.
41. Платонов М.О. Синтез 2-ОН(СІ)-3-сульфокислот-1,4-нафтохінону та їх солей / М.О. Платонов, М.Ю. Плотніков, М.В. Стасевич [та ін.] // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* - 2007. - № 590. – С. 114-117.
42. Платонов М.О. Синтез та дослідження нових сульфокислотних похідних нафтохінону : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. техн. наук : спец. 02.00.03 “Органічна хімія” / М.О. Платонов. - Львів, 2009. – 20 с.
43. Синтез нових азотовмісних похідних 2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону / Бучкевич І.Р., Платонов М.О., Стасевич М.В. [та ін.] // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2009. - №644. - с 111-114.
44. Амінокислотні похідні 6,7-N-заміщеного 1,4-нафтохінону і дослідження їхнього впливу на морфологію зародків в’юна впродовж ембріогенезу / И. Бучкевич, О. Яремкевич, О. Фигурка [та ін.] // *Ukrainika Bioorganica Acta.* – 2010. – Т. 1. – С. 34-43.
45. S- and N,S-containing heterocycles on the basis of substituted 1,4-naphthoquinone sulfenylchlorides / I. R. Buchkevych, M. V. Stasevych, R. Ya. Musyanovych [et al.] // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2010. – Vol. 4. – С. 632-634.
46. 2-Aryl-4H-naphtho[2',3':4,5]thieno[2,3-d][1,3]oxazine-4,5,10-triones / M.V. Stasevych, S.I.Sabat, M.I. Semenyuk, R.Ya.Musyanovych [et al.] // *Chem. Heterocycl. Comp.* - 2008. - Vol. 44, № 7. - P.897-898.
47. Stasevych M. Synthesis of condensed S-, N-containing heterocyclic systems on the base of 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-b]thiophene-3-ethylcarboxilate / M. Stasevych, S. Sabat, R. Musyanovych, V. Novikov // *Chemistry and Chemical Technology.* – 2008. – Vol. 2, №3. – P. 157-162.
48. Synthesis, computational and antimicrobial studies of new 1,4-naphthoquinone aminothiazole derivatives / I. Buchkevych, M. Stasevych, V. Chervetsova [et al.] // *Chemine Technologija.* - 2012. - Vol. 61. – P. 62-69
49. Синтез нових похідних 2-ацилізотіоціанатів 1-нітро-9,10-антрахінону з антимікробною дією / В.І. Зварич, Р.Я. Мусянович, В.Г. Червецова [та ін.] // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – № 761 - 2013 – С.120-127.
50. PASS *online* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/passonline>.
51. Стасевич М.В. Біологічні дослідження нових сульфенільних похідних 1,4-нафтохінону / Стасевич М.В., Червецова В.Г., Мусянович Р.Я., Новіков В.П. // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2005. - № 536. - С. 97-108.
52. Мусянович Р.Я. Комп’ютерний і експериментальний біологічний скринінг у встановленні зв’язку «структура – біологічна активність» сульфуропохідних 1,4-нафтохінону / Мусянович Р.Я. // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2010. – № 667. – С. 135-142.

Стасевич М.В. Поиск новых биологически активных веществ с практически полезными свойствами среди S,N,O-содержащих хиноидных производных / М.В. Стасевич, В.І. Зварич, Ю.Т. Лень, Р.Я. Мусянович, В.П. Новиков // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.391-406.

Приведены обобщения по исследованию синтеза новых S-, N-, O-содержащих производных 1,4-нафтохинона – сульфенилхлоридов, тиолов, сульфенамидов, сульфидов, сульфохлоридов, сульфаниламидов, 2,6-N-замещенных-1,4-нафтохинонов, а также гетероциклических систем на основе сульфенилхлоридов 1,4-нафтохинона, 2-амино-3-карбетоксиафто[2,3-b]тиофен-4,9-диона, производных 2,3,6,7-замещенного 1,4-нафтохинона и 1-нитро-2-ацилизотиоцианат-9,10-антрахинона. Представлены корреляционные ряды «структура–антимикробное действие» для тиолов, сульфенамидов, сульфидов, 2,3,6,7-замещенных-1,4-нафтохинонов и их гетероциклов. Показано направления экспериментальных исследований синтезированных соединений с целью поиска среди них веществ с практически полезными свойствами. Выявлено соединения с антибактериальной, противогрибковой и рострегулирующей активностью, исследована пероральная токсичность и эмбриотоксичность на *Misgurnus fossilis* L.

Ключевые слова: 1,4-нафтохиноны, 9,10-антрахиноны, гетероциклизация, биологический скрининг.

THE SEARCH FOR NEW BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS WITH PRACTICALLY USEFUL PROPERTIES AMONG S,N,O-CONTAINING QUINONIC DERIVATIVES

Stasevych M.V., Zvarych V.I., Len Yu.T., Musyanovych R.Ya., Novikov V.P.

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

Preparative methods of obtaining of new sulfurcontaining derivatives of 2-substituted 1,4-naphthoquinone (sulfenylchlorides, thiols, sulfenamides, sulfides, sulfochlorides, sulfonamides), nitrogen-containing 2,3,6,7-substituted derivatives of 1,4-naphthoquinone, and heterocyclic systems based on sulfenylchlorides of 1,4-naphthoquinone, 2-amino-3-carbetoxynaphtho[2,3-b]thiophene-4,9-dione, 2,3,6,7-substituted derivatives of 1,4-naphthoquinone and 1-nitro-2-acylisothiocyanate-9,10-anthraquinone is presented.

It was shown that sulfenylchlorides are better synthesized by the interaction of thiols with N-chlorosuccinimide or chlorine in inert solvents at room temperature. It was determined that the addition reactions of sulfenyl chlorides to styrene, acrolein aldehyde, cyclopentadiene and dimethylbutadiene pass to form the corresponding substituted sulfides. New thiopyrane and thioheptene derivatives of 1,4-naphthoquinone were synthesized by interaction of sulfenyl chlorides in the presence of triethylamine with dimethylbutadiene or cyclopentadiene.

New heterocyclic compounds were synthesized on the basis of 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-b]thiophene-3-ethylcarboxilate – 2-aryl-4H-naphtho[2',3',4,5]thieno[2,3-d][1,3]oxazine-4,5,10-triones, 2-arylnaphtho[2',3',4,5]-thieno[2,3-d][1,3]pyrimidine-4,5,10(3H)-triones, 3-phenylnaphtho-[2',3',4,5]thieno[2,3-d][1,3]pyrimidine-2,4,5,10(1H, 3H)-tetraone and 2-thioxo-2,3-dihydro-naphth[2',3',4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4,5,10(1H)-trione.

New derivatives of 1-nitro-9,10-anthraquinone with oxalidone, aminobenzimidazole, oxazine, quinasoline, benzothiazole, thiazole and dithiocarbamine acid fragment were obtained for the first time. It was investigated that the interaction between glycine and

acylthiocyanate in the presence of triethylamine formed thiourea derivative that followed by a cyclization with obtaining of acyloxalidone derivatives of 9,10-antraquinone. It was found that the interaction of acylisothiocyanate with *o*-phenylenediamine, in the presence of base, passes with elimination of hydrogen sulfide to form acylaminobenzimidazole. Formation of oxazine derivative occurs due to intramolecular cyclization.

Compounds with antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, antifungal activity against fungi strains *Aspergillus niger*, *Candida tenuis* та *Candida albicans* were identified. It was determined that the studied derivatives of 1,4-naphthoquinone is growth regulators and have action on the seed of agricultural crops such as oats, watercress and *Allium cepa*, enhance their similarities, increase the size of seedlings and biomass. Embriotoxicity activity of amino acids and heterocyclic derivatives of 6,7-N-substituted 1,4-naphthoquinone on *Misgurnus fossilis L.* were investigated. Low and medium toxic naphthoquinonic substances were established among studied compounds. Correlation orders "structure–antimicrobial action" for thiols, sulfenamides, sulfides, 2,3,6,7-substituted-1,4-naphthoquinones and their heterocycles are presented. Directions of experimental studies of the synthesized compounds to search among these substances practically useful properties are shown.

Keywords: 1,4-naphthoquinone, 9,10-antraquinones, heterocyclization, biological screening.

References

1. Miyaki K., Ikeda N. Antibacterial properties of 2-and 2,3-disubstituted 1,4-naphthoquinones, *J. Pharm. Soc. Japan.*, **73**, 961 (1953).
2. Ambrogi V., Artini D., de Carneri I., Castellino S., Dradi E., Logemann W., Meinardi G., Di Somma M., Tosolini G., Vecchi E. Studies on the antibacterial and antifungal properties of 1, 4-naphthoquinones, *Brit. J. Pharmacol.*, **40**, 871 (1970).
3. Zatulа D.H., Vladymyrtsev Y.F., Cherkasov V.Y., Redko Y.M., Rezyuk S.R. Ёкспериментальное исследование антимикробных и противоопухольных свойств соединены различных классов, *Fyzyol. aktiv. veshchestva. Resp. mezhved. Sb.*, **6**, 30 (1974).
4. Lytvynenko L.N. *Zashchita nefteproduktov ot deystviya mikroorganizmov*, 142 p. (Khymyya, Moskva, 1977).
5. Ryu C.K., Kim H. The synthesis of 6-(N-Arylamino)-7-chloro-5,8-quinolinedione derivatives for evaluation of antifungal activities, *J. Arch. Pharm. Res.*, **17**, 139 (1994).
6. Ryu C.K., Sun Y.J., Shim J.Y., You H.J., Choi K.U., Lee H. Synthesis and antifungal activity of 6,7-bis-[S-(aryl)thio]-5,8-quinolinediones, *Arch. Pharm. Res.*, **25**, 784 (2002).
7. Melnykov H.H., Novozhylov K.B., Velan SR., Pylova T.N., *Spravochnyk po pestytsydam*, 255 p. (Khymyya, Moskva, 1985).
8. Fesen M. R., Kohn K. W., Leteurte F. Inhibitors of human immunodeficiency virus integrase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **90**, 2399 (1993).
9. Oéryu Y., Krécha M. Otnoshenye mezhdru stroenyem y antytuberkuleznym deystviem nekotorykh proizvodnykh α -naftokhynona. VI. α -Naftokhynon-ymyny, *Zhurn. obshch. khymyy.*, **33**, 1127 (1963).
10. Kowalik R. The antibiotic activity of 2- substituted 1,4-naphthoquinones on a few fungi; the fungicidal effects of several dithiocarbamates, *Prace Glown. Inst. Chem. Przemysl.*, **2**, 51 (1951).
11. Fieser L. F., Berliner E., Bondhus F. J., Chang F. C., Dauben W. G., Ettliger M. G., Fawaz G., Fields M., Fieser M., Heidelberger C., Heymann H., Seligman A. M., Vaughan W. R., Wilson A. G., Wilson E., Wu M., Leffler M. T., Hamlin K. E., Hathaway R. J., Matson E. J., Moore E.E., Moore M. B., Rapala R. T., Zaugg H. E. Naphthoquinone Antimalarials. I. General Survey, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3151 (1948).
12. Émanuél N. N. *Puty synteza y yzyskanyy protivoopukholevykh preparatov*, 233 p. (Medhyz, Moskva, 1962).
13. Takano K., Yamada M., Hirokawa Y. Japan. Anti-cancer effects of naphthoquinone derivatives tested by a screening with ehrlich ascites cells in mice, *J. Med. Sci. E. Biol.*, **12**, 473 (1959)

14. Sakai S., Minoda K., Saito G., Fukuoka F. Experimental Production of Labial and Lingual Carcinoma by Local Application of 4-Nitroquinoline N-Oxide, *Gann.*, **46**, 59 (1955).
15. Webb J.S., Cusulich D.B. The Structures of Mitomycins A, B and C and Porfiromycin - Part I, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3185 (1962).
16. Sygyrch J., Brisse F., Hanessian S. The molecular structure of naphthyridinomycin- a broad spectrum antibiotic, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4021 (1974).
17. Hoeksema H., Krueger W.C., Kalafungin I.I. II. Chemical transformations and the absolute configuration, *J. Antibiot.*, **29**, 704 (1976).
18. Hyun-Jung L., Myung-Eun S., Chong-Ock L. Synthesis and cytotoxicity evaluation of 2-amino- and 2-hydroxy-3-ethoxycarbonyl-N-substituted-benzo[f]indole-4,9-dione derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 1511 (2003).
19. Lebedev A.V., Levitskaya E.L., Tikhonova E.V., Ivanova M.V. Antioxidant properties, autooxidation, and mutagenic activity of echinochrome a compared with its etherified derivative, *Biochemistry*, **8**, 885 (2001).
20. Fayn V. Ya. 9,10-Antrakhynony y ykh pryomenenye, 92 p. (Tsentr fotokhymyy RAN, Moskva, 1999).
21. Muzychyna P.A. Pryrodnye antrakhynony. Byolohycheskye svoystva y fyzyko-khymycheskye kharakterystyky, 864 p. (Fazys, Moskva, 1998).
22. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity, *Pharmacol. Rev.*, **56**, 2, 185 (2004).
23. Kanda N. A new antitumor antibiotic, kidamycin I. Isolation, purification and properties of kidamycin, *J. Antibiotic*, **24**, 599 (1971).
24. Dehtev M.Y., Dudukalov N.V. Kompleksoobrazovaniye i zakonomernosti raspredeleniya kompleksov tseriya (III) i tsirkoniya (IV) s proizvodnymi oksiantrakhinona, *Fundamentalnye yssledovaniya*, **3**, 167 (2012).
25. Sendel E. Kalorymetrycheskye metody opredeleniya sledov metallov, 902 p. (Myr, Moskva, 1964).
26. You Dék. H. Fotometrycheskyy khymycheskyy analiz. Kalorymetry, 996 p. (Myr, Moskva, 1935).
27. Denysov V. Ya., Popov S. Yu. Sintez lyuminoforov na osnove 1-aminoatrakhinona, *Sovremennyye naukoemkyye tekhnolohyy*, **4**, 138 (2008).
28. Kartoflytskaya A.P., V.T. Kolesnykov V.T., V.N. Solonyn V.N., L.A. Kucherenko L.A., A.A. Huzova A.A., Shelevyy V.T., Khmelyuk M.K., Velyaev V.L. A.s. SSSR 1774617, 1999.
29. Kolesnykov V.T., Parfenova T.M., Dyachyna ZH.S., Emlyna A.H., Romanenko E.A., Novykov V.P., Pyrozhenko V.V. A.s. SSSR 1363745, 1986.
30. Kartoflytskaya A.P., Kolesnykov V.T., Zybyn V.S., Mytrokhyn N.M., Burov Yu.V., Dyohenova N.S., Huzova A.A. A.s. SSSR 1690339, 1999.
31. Kartoflytskaya A.P., Huzova V.T., Rozanova Yu.V., Markovskyy L.N. Pat. 2032661 Russia, 1995.
32. Kolesnykov V.T., Mytrokhyn N.M., Sernov L.N., Dyohenova N.S., Huzova A.A., Shelevyy D.A. Pat. SSSR 1822555, 1993.
33. Zhurakhivska L.R., Abderakhim Ye. I., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Marintsova N.H., Lubenets V.I., Stepanyuk H.I., Tendyta O.I., Makonchuk D.Yu., Lystun V.M., Novikov V.P. Pat. Ukraine 20040503933, 2005.
34. Kartoflytska A.P., Kostyukova S.E., Stepanyuk H.Y., Novikov V.P., Yushkova V.V. Pat. Ukraine 37545, 2001.
35. Marintsova N.H., Kartoflytska A.P., Musych O.H., Dyak Yu.P., Novikov V.P., Karabanov Yu.V. Pat. Ukraine 23440, 1998.
36. Mykoliv O.B., Zhurakhivska L.R., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Marintsova N.H., Novikov V.P., Stepanyuk H.I., Sheremeta R.O., Pashynska O.S., Stepanyuk N.H. Pat. Ukraine 19337, 2006.
37. Stasevych. M.V., Musyanovych R.Ya., Plotnikov M.Yu., Platonov M.O., Sabat S.I., Novikov V.P. Sulfur-containing derivatives of 1,4-naphthoquinone, part 2: Sulfenyl derivative synthesis, *Het. Chem.*, **16**, 587 (2005).
38. Stasevych M. V., Chervetsova V. G., Plotnikov M. Yu., Platonov M. O., Sabat S. I., Musyanovych R. Ya., Novikov V. P. Syntesis and antimicrobial evaluation of novel 2-substituted-3-mercapto-1,4-naphthoquinones, *Ukrainika Biorganica Acta*, **4**, 33 (2006).
39. Plotnikov M.Yu., Platonov M.O., Kanyuka Yu.V., Kolida S.S., Stasevych M.V., Musyanovych R.Ya. Sintez novykh tiozamidshchenykh 1,4-naftokhinoniv, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rechovyn ta ikh zastosuvannya.*, **590**, 99 (2007).
40. Musyanovych R. Reactions of sulfenyl chlorides of substituted 1,4-naphthoquinone, *Chemistry and Chemical Technology*, **5**, 367 (2011).

41. Platonov M.O., Plotnikov M.Yu., Stasevych M.V., Monka N.Ya., Kolida S.S., Musyanovych R.Ya., Novikov V.P. Syntez 2-OH(Cl)-3-sulfokyslot-1,4-naftokhinonu ta ikh soley, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rehovyn ta ikh zastosuvannya.*, **590**, 114 (2007).
42. Platonov M.O. Avtoref. dys. na zdobuttya nauk. stupenya kand. tekhn. nauk : spets. 02.00.03 “Orhanichna khimiya”, Lviv, 2009.
43. Buchkevych I.R., Platonov M.O., Stasevych M.V., Lubenets V.I., Musyanovych R.Ya. Syntez novykh azotovmisnykh pokhidnykh 2,3,6-trykhlor-1,4-naftokhinonu, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rehovyn ta ikh zastosuvannya.*, **644**, 111 (2009).
44. Buchkevych Y., Yaremkevych O., Fyurka O., Stanko O., Stasevych M., Musyanovych R., Novikov V. Aminokyslotni pokhidni 6,7-N-zamishchenoho 1,4-naftokhinonu i doslidzhennya ikhnoho vplyvu na morfolohiyu zarodkiv v'yuna vprodovzh embriohenezu, *Ukrainica Bioorganica Acta.*, **1**, 34 (2010).
45. Buchkevych I. R., Stasevych M. V., Musyanovych R. Ya., Lubenets V. I., Novikov V. P. S- and N,S-containing heterocycles on the basis of substituted 1,4-naphthoquinone sulfenylchlorides, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **514**, 632 (2010).
46. Stasevych M.V., Sabat S.I., Semenyuk M.I., Musyanovych R.Ya., Novikov V.P. 2-Aryl-4H-naphtho[2',3':4,5]thieno[2,3-d][1,3]oxazine-4,5,10-triones, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 897 (2008).
47. Stasevych M., Sabat S., Musyanovych R., Novikov V. Synthesis of condensed S-, N-containing heterocyclic systems on the base of 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-b]thiophene-3-ethylcarboxilate, *Chemistry and Chemical Technology*, **2**, 157 (2008).
48. Buchkevych I., Stasevych M., Chervetsova V., Musyanovych R., Poroikov V., Glorizova T., Filimonov D., Zagoriy G., Ponomarenko M., Novikov V. Synthesis of condensed S-, N-containing heterocyclic systems on the base of 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-b]thiophene-3-ethylcarboxilate, *Chemine Technologija*, **61**, 62 (2012).
49. Zvorych V.I., Musyanovych R.Ya., Chervetsova V.H., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Stasevych M.V., Novikov V.P. Syntez novykh pokhidnykh 2-atsylizotiotsianativ 1-nitro-9,10-antrakhinonu z antimikrobnyu diyeyu, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rehovyn ta ikh zastosuvannya.*, **761**, 120 (2013).
50. PASS online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/passonline>.
51. Stasevych M.V., Chervetsova V.H., Musyanovych R.YA., Novikov V.P. Biolohichni doslidzhennya novykh sulfenilnykh pokhidnykh 1,4-naftokhinonu, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rehovyn ta ikh zastosuvannya.*, 536, 97 (2005).
52. Musyanovych R.Ya. Kompyuternyy i eksperymentalnyy biolohichnyy skryninh u vstanovlenni zv'yazku «struktura– biolohichna aktyvnist» sulfuropokhidnykh 1,4-naftokhinonu, *Visnyk Natsionalnoho universytetu „Lvivska politekhnika”*. *Khimiya, tekhnolohiya rehovyn ta ikh zastosuvannya.*, **667**, 135 (2010).

Поступила в редакцію 26.11.2013 г.

УДК 544.42+544.36-143:543.554

ОСОБЕННОСТИ КАРБОГАЛОГЕНИРОВАНИЯ РАСПЛАВА KBr-NaBr

Чергинец В.Л.¹, Реброва Т.П.¹, Науменко В.А.¹, Пономаренко Т.В.¹, Долженко Ю.И.²

¹Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины, Харьков, Украина

²Национальный технический университет Украины «Харьковский политехнический институт», Харьков, Украина

E-mail: v_cherginets@ukr.net

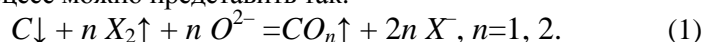
В интервале температур 943–1023 К изучен процесс очистки расплава эквимольной смеси KBr–NaBr от кислородсодержащих примесей (O^{2-}) методом карбогалогенирования. Скорость процесса определяли потенциометрическим методом с использованием кислородного электрода $Pt(O_2)ZrO_2(Y_2O_3)$. Реакция характеризуется II порядком по отношению к оксид-ионам. Температурная зависимость константы скорости реакции описывается уравнением: $\ln k = 22,06 (\pm 1,5) - 4880 (\pm 1400) \cdot T^{-1}$. Значение энергии активации равно 42 ± 12 кДж·моль⁻¹. Предел очистки расплава KBr–NaBr при различных температурах составляет $(1 \div 2) \cdot 10^{-9}$ моль·кг⁻¹ в расчете на O^{2-} .

Ключевые слова. расплавы, бромиды, константа скорости, энергия активации.

ВВЕДЕНИЕ

Бромидные расплавы находят практическое применение, прежде всего, как среды для выращивания монокристаллов, используемых в качестве окон для ИК-оптики (KBr, CsBr) и сцинтилляторов ($LaBr_3:Ce^{3+}$) [1, 2]. К оптическим монокристаллам предъявляются жесткие требования по содержанию кислородсодержащих примесей, поскольку они обуславливают появление полос поглощения в ИК-области. Наличие этих примесей приводит к снижению функциональных параметров сцинтилляторов. Перспективы совершенствования галогенидных материалов связываются с их дополнительной очисткой непосредственно перед выращиванием монокристаллов.

Одним из наиболее известных способов очистки галогенидных расплавов является карбогалогенирование, или обработка расплавов смесью «C+X₂» (X – галоген) [3]. Схематически этот процесс можно представить так:



Обработку хлоридных расплавов обычно осуществляют пропусканием паров тетрахлорметана. Очистка бромидов и йодидов таким способом проблематична, так как SBr_4 и SI_4 являются мало летучими. Для бромидных расплавов очистку можно проводить путем пропускания паров брома через расплав, содержащий взвесь углерода (сажа или графит). Карбогалогенирование иодидных расплавов представляет собой крайне сложную задачу.

Несмотря на то, что метод карбогалогенирования был предложен довольно давно, исследований, посвященных кинетическим аспектам этого процесса в литературе нет. Недавно нами начаты подобные исследования для расплавов на

основе хлоридов щелочных металлов [4]. Целью настоящей работы является потенциометрическое исследование процесса карбогалогенирования расплава эквимольной смеси $KBr-NaBr$ в интервале температур 943–1023 К. Контроль протекания процесса проводили на основании измерения концентрации оксид-ионов в расплаве.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили потенциометрическим методом при температурах 943, 973, 1000, и 1023 К в электрохимической ячейке (Рис. 1).

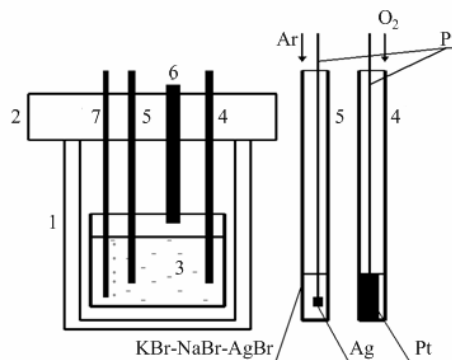


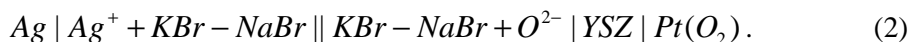
Рис. 1. Ячейка для потенциометрических измерений в расплаве $KBr-NaBr$: 1 – стакан, 2 – крышка, 3 – стакан-контейнер, 4 – кислородный электрод, 5 – электрод сравнения, 6 – трубка для ввода добавок (алунд), 7 – трубка для подачи инертного газа или смеси для карбогалогенирования (алунд).

Она представляет собой стакан из алунда (1), плотно закрытый сверху крышкой из шамота, проклеенного суспензией MgO в жидком стекле (2). Внутри ячейки помещен стакан из алунда меньшего диаметра объемом 150–200 мл (3), который служит контейнером для исследуемого расплава. В крышке (2) проделаны отверстия для контрольной термопары, вставленной в чехол из алунда, индикаторного кислородного электрода (4), электрода сравнения (5), трубки для ввода добавок (6) и трубки для подачи в ячейку газов (аргона и смеси «аргон + бром») (7).

Индикаторный кислородный электрод (4) представляет собой пробирку ($\varnothing=8$, толщиной 0,5 мм и высотой 160 мм) из керамики $0,9ZrO_2+0,1 Y_2O_3$ (YSZ), в которую помещена платиновая фольга с платиновым токоотводом, плотно прилегающая к пробирке изнутри. Парциальное давление кислорода 0,21 атм. создавалось за счет естественной конвекции воздуха внутри пробирки YSZ.

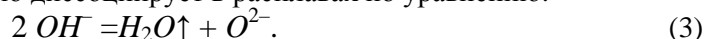
При измерении ЭДС в качестве электрода сравнения использовался серебряный электрод, представляющий собой серебряную проволоку с платиновым токоотводом, погруженную в расплав $KBr-NaBr$, содержащий $0,1 \text{ моль}\cdot\text{кг}^{-1} AgBr$. Этот расплав помещали в чехол из алунда, пористые стенки которого, пропитываемые расплавом в ходе исследования, служили солевым мостом.

Схема электрохимической ячейки может быть представлена следующим образом:



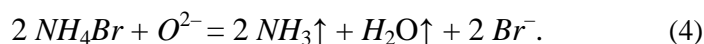
Расплав KBr-NaBr готовили смешиванием 23 г NaBr и 27 г KBr (оба реактива «хч») в контейнере, после чего ячейку нагревали до температуры эксперимента.

Затем производили градуировку электрохимической цепи (2) добавками KOH, который количественно диссоциирует в расплавах по уравнению:



После каждой добавки измеряли равновесное значение ЭДС (E). Измерения проводили методом Поггендорфа с использованием потенциометра Р-309. Значение ЭДС считали равновесным, если его колебания в течение 10 мин не превышали 0,001 В и при этом направленное смещение ЭДС (дрейф) отсутствовало.

Для получения зависимости ЭДС цепи (2) от молярности оксид-ионов, $m_{O^{2-}}$, обычно было достаточно 3-4 добавок донора оксид-ионов, что позволяло получить градуировку в интервале $m_{O^{2-}} = 5 \cdot 10^{-4} \div 3 \cdot 10^{-3}$ моль·кг⁻¹. По окончании градуировки $m_{O^{2-}}$ снижали до $\approx 10^{-3}$ моль·кг⁻¹ добавлением бромида аммония:



Для исследования кинетики процесса очистки в расплав, содержащий взвесь графита «осч.», подавали аргон, насыщенный парами брома при 273 К, скорость пропускания газовой смеси составляла 150 мл·мин⁻¹. Измерения ЭДС в течение первых 5 минут проводили сначала через каждые 15 с, а затем с интервалом 30 с, 1, 2 и 5 мин. Измерения заканчивали после выхода ЭДС на плато.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Зависимость ЭДС (E) от pO ($pO \equiv -\lg m_{O^{2-}}$) при 973 К приведена на рис. 2. Все они состоят из двух участков с угловыми коэффициентами, близкими к 1,15 RT/F (1) и 2,3 RT/F (2). Аналогичный вид имеют зависимости, полученные при других температурах. Такие значения согласуются с ранее полученными данными для электрода Pt(O₂)|YSZ [5]. Полученные зависимости были использованы для расчета молярности оксид-ионов в процессе карбогалогенирования расплава KBr-NaBr.

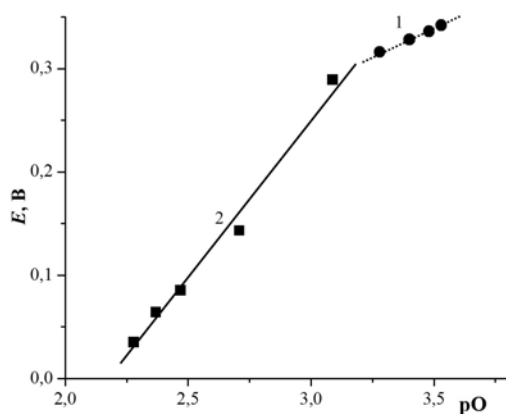


Рис. 2. Зависимость ЭДС (E) цепи (2) от pO в расплаве эквимольной смеси $KBr-NaBr$ при 973 К.

Зависимости pO от времени (t) при проведении карбобромирования расплава $KBr-NaBr$ при различных температурах приведены на рис. 3.

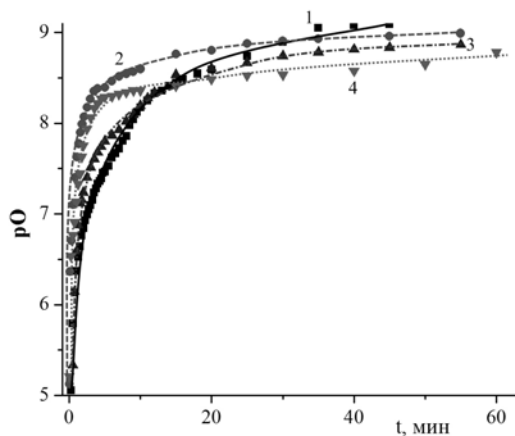


Рис. 3. Зависимости pO от времени при карбобромировании расплава эквимольной смеси $KBr-NaBr$ при температурах 943 (1), 973 (2), 1000 (3) и 1023 К (4).

На них наблюдается начальный участок с резким повышением pO . С течением времени скорость очистки расплава замедляется, и приблизительно после 20-минутной обработки все зависимости выходят на плато. Это связано с тем, что скорости процессов карбобромирования и загрязнения бромидного расплава примесями из газовой среды (примесь кислорода в аргоне) и конструкционных материалов ячейки сравниваются. Предел очистки расплава эквимольной смеси $KBr-NaBr$ смесью $C+Br_2$ составляет $(1\div 2)\cdot 10^{-9}$ моль·кг⁻¹ в расчете на O^{2-} .

Для обработки полученных кинетических кривых использовали интегральный метод, заключающийся в построении графических зависимостей $\ln m_{O_2} = f(t)$ и $1/m_{O_2} = f(t)$, где t – время. Линейность первой зависимости указывает на I порядок реакции, если же линейна вторая, то это говорит о II порядке реакции. В обоих случаях абсолютные значения соответствующих угловых коэффициентов представляют собой значения констант скорости реакций.

Зависимости $\ln m_{O_2} = f(t)$ антибатны соответствующим зависимостям, приведенным на рис. 3, поскольку $pO = -0,4343 \cdot \ln m_{O_2}$. Их начальные участки (до 3 мин) соответствуют периоду протекания процесса, когда лимитирующей стадией является насыщение расплава бромом, подобное наблюдается и в хлоридном расплаве [4]. Нелинейность зависимостей (до области плато) указывает на то, что процесс карбобромирования не может быть описан уравнением I порядка.

Зависимости $1/m_{O_2} = f(t)$ для всех температур приведены на Рис. 4.

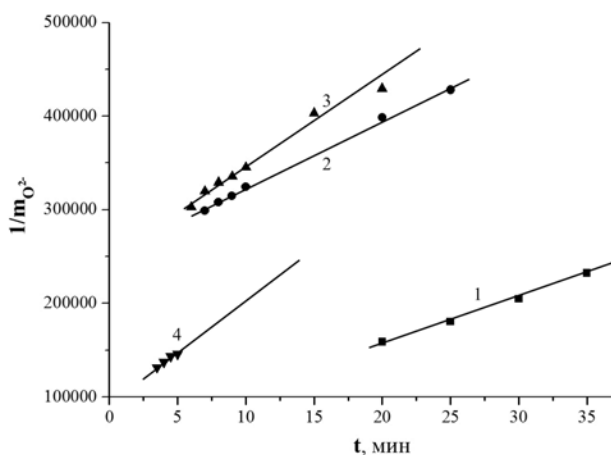


Рис. 4. Зависимости $1/m_{O_2}$ от времени при очистке расплава KBr-NaBr смесью $C+Br_2$ при температурах 943 (1), 973 (2), 1000 (3) и 1023 К (4).

Все они линейны, при этом наблюдается монотонное увеличение их угловых коэффициентов с возрастанием температуры. Обработкой этих зависимостей были получены следующие значения констант скорости процесса карбобромирования k ($\text{кг} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$): $(2,20 \pm 0,2) \cdot 10^7$ при 943 К, $(2,44 \pm 0,3) \cdot 10^7$ при 973 К, $(2,86 \pm 0,4) \cdot 10^7$ при 1000 К и $(3,32 \pm 1) \cdot 10^3$ при 1023 К. В исследованном интервале температур скорость процесса увеличивается в 1,5 раза, в то время, как при карбохлорировании расплава KCl-NaCl при повышении температуры от 943 до 1023 К скорость возрастает почти на порядок [4]. Это говорит о том, что исследуемый в данной работе процесс характеризуется значительно меньшей энергией активации.

Зависимость $\ln k$ от обратной температуры выражается уравнением:

$$\ln k = 22,06 (\pm 1,5) - 4880 (\pm 1400) \cdot T^{-1}, \quad (5)$$

что дает возможность оценить значение энергии активации процесса карбобромирования как 41 ± 12 кДж·моль⁻¹. Аналогичное значение для процесса карбохлорирования расплава KCl-NaCl равно 233 ± 33 кДж·моль⁻¹ [4].

Столь существенное различие может быть объяснено разными энергиями разрыва связей в молекулах, используемых для галогенирования расплавов. Так энергия разрыва связи Br-Br равна 199 кДж·моль⁻¹ [6], в то время, как для разрыва связи C-Cl в тетрахлоформе требуется около 300 кДж·моль⁻¹ [7]. Можно сделать вывод, что именно различная прочность связи галогенов в галогенирующем агенте и определяет различные значения энергий активации обоих процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведено политермическое исследование процесса карбогалогенирования расплава эквимолярной смеси KBr-NaBr. Порядок реакции, определенный интегральным графическим методом, равен двум. Остаточная концентрация оксид-ионов после очистки составляет $(1 \div 2) \cdot 10^{-9}$ моль·кг⁻¹ для различных температур.
2. На основании температурной зависимости константы скорости определена энергия активации реакции: 41 ± 12 кДж·моль⁻¹.

Список литературы

1. <http://www.crystran.co.uk/optical-materials/caesium-bromide-csbr>.
2. Van Loef E. V. D. Scintillation properties of LaBr₃:Ce³⁺ crystals: fast, efficient and high-energy-resolution scintillators / E. V. D. van Loef, P. Dorenbos, C. W. E. van Eijk [et al.] // Nucl. Instr. Meth. A. – 2002 – Vol. 486, No 2. – P. 254–258.
3. Pastor R. C. Solid solutions of metal halides under a reactive atmosphere / R. C. Pastor, A. C. Pastor // Mat. Res. Bull. – 1976. – Vol. 11, No 10. – P. 1043–1050.
4. Чергинец В.Л. Политермическое исследование процесса очистки расплава KCl-NaCl от кислородсодержащих примесей методом карбохлорирования / В.Л. Чергинец, В.А. Науменко, Т.В. Пономаренко [и др.] // Вопросы химии и хим.технологии. – 2012. – № 5. – С. 154–157.
5. Cherginets V. L. Oxide ion electrodes and oxide ion donors in molten salts. A consideration of potentiometric studies / V. L. Cherginets // Electrochim. Acta. – 1997. – Vol. 42, No 10. – P. 1507–1514.
6. Химическая энциклопедия: в 5 т. Т.1.: А–Дарзана / Редкол. Кнунянц И. Л. и др. – М. : Советская энциклопедия. – 1988. – С. 671.
7. Краткий справочник физико-химических величин / [под ред. А. А. Равделя и А. М. Пономаревой]. – Л. : Химия, 1983. – 232 с.

Чергинец В.Л. Особливості карбогалогенування розплаву KBr-NaBr / В.Л. Чергинец, Т.П. Реброва, В.О. Науменко, Т.В. Пономаренко // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 407-413.

Процес очищення розплаву еквімолярної суміші KBr-NaBr від оксигенвмісних домішок (O²⁻) методом карбогалогенування вивчений в інтервалі температур 943-1023 К. Швидкість процесу визначали потенціометричним методом з застосуванням оксигенового електроду Pt(O₂)ZrO₂(Y₂O₃). Реакція характеризується II порядком по відношенню до оксид-іонів. Температурна залежність константи швидкості реакції описується рівнянням: $\ln k = 22,06 (\pm 1,5) - 4880 (\pm 1400) \cdot T^{-1}$. Значення енергії активації

дорівнює 42 ± 12 кДж·моль⁻¹. Нижня межа очистки розплаву KBr-NaBr при різних температурах знаходиться в межах $(1 \div 2) \cdot 10^{-5}$ моль·кг⁻¹ у розрахунку на O²⁻.

Ключові слова. розплави, броміди, константа швидкості, енергія активації

FEATURES OF CARBOHALOGENATION OF KBr-NaBr MELT

Cherginets V.L., Rebrova T.P., Naumenko V.A., Ponomarenko T.V.

*Institute for Scintillation Materials of National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine
e-mail: v_cherginets@ukr.net*

The process of KBr–NaBr melt purification from oxygen-containing admixtures by action of C+Br₂ pair (carbohalogenation) was studied by a potentiometric method. Gas oxygen electrode Pt(O₂)ZrO₂(Y₂O₃) was used to detect concentration of O²⁻. Bubbling bromine vapour through the melt containing carbon suspension causes considerable decrease of oxide ion concentration and during 30 min it approaches minimal values corresponding to $(1 \div 2) \cdot 10^{-9}$ mol·kg⁻¹ of O²⁻ dependently on the temperature.

The kinetic order of the reaction in relation to O²⁻ was determined by the graphical method to be 2. The increase of the melt temperature results in increase of the rate constant k (kg·mol⁻¹·min⁻¹): $(2.20 \pm 0.2) \cdot 10^7$ at 943 K, $(2.44 \pm 0.15) \cdot 10^7$ at 973 K, $(2.86 \pm 0.4) \cdot 10^7$ at 1000 K and $(3.32 \pm 1) \cdot 10^7$ at 1023 K.

The obtained values allowed to construct plot of $\ln k$ vs. inverse temperature. It was described by the following equation: $\ln k = 22,06 (\pm 1,5) - 4880 (\pm 1400) \cdot T^{-1}$. The slope of this plot permits to estimate the activation energy of the carbohalogenation process as 42 ± 12 kJ·mol⁻¹.

Keywords: melts, bromides, rate constant, activation energy.

References

1. <http://www.crystran.co.uk/optical-materials/caesium-bromide-csbr>.
2. Van Loef E. V. D., Dorenbos P., Van Eijk C.W.E., Kramer K.W., Gudel H. U. Scintillation properties of LaBr₃:Ce³⁺ crystals: fast, efficient and high-energy-resolution scintillators, *Nucl. Instr. Meth. A.*, **486**, 254 (2002).
3. Pastor R. C., Pastor A.C. Solid solutions of metal halides under a reactive atmosphere, *Mat. Res. Bull.*, **11**, 1043 (1976).
4. Cherginets V.L., Naumenko V.A., Ponomarenko T.V., Rebrova T.P. Polythermal investigation of purification process of KCl-NaCl melt from oxygen-containing admixtures by carbohalogenation method, *Probl. Chem. Chem. Technol.*, **5**, 154 (2012).
5. Cherginets V.L. Oxide ion electrodes and oxide ion donors in molten salts. A consideration of potentiometric studies, *Electrochim. Acta*, **42**, 1507 (1997).
6. *Chemical Encyclopedia*: in 5 Volumes, V.1, 671 p. (Moscow: Sovietskaya Encyklopedia, 1988).
7. *Short Handbook on physicochemical magnitudes*, Ed. A.A. Ravdel, A.M. Ponomaryova, 232 p. (Leningrad: Khimiya, 1983).

Поступила в редакцію 22.11.2013 з.

УДК 547-304.9-32-304.2

СИНТЕЗ НОВИХ ПОЛІГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-ХІНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИРАКОВИХ ПРЕПАРАТІВ

**Шах Ю.І., Кудрінецька А.В., Думанська Ю.А., Литвин Б.Я., Ковальчук О.І.,
Болібрux X.Б., Кархут А.І., Конечна Р.Т., Половкович С.В., Новіков В.П.**

*Національний університет „Львівська політехніка”, Львів, Україна
E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua*

Синтезовано нові конденсовані та анельовані гетероциклічні похідні 1,4-хінонів. Проведено реакції циклоконденсації з отриманням полігетероциклічних структур похідних 1,4-хінонів. Модифіковано реакціями циклізації та нулеофільного заміщення похідні 1,4-хінонів. Встановлено *in silico* можливість прояву біологічної активності синтезованими сполуками.

Ключові слова: 1,4-хінони, гетеродієни, N,S-бінуклеофіли, біологічна активність.

ВСТУП

Високий рівень онкозахворювань серед людей (в Україні за офіційними даними 960 тис. людей на обліку, з них 5,5 тис. діти) зумовив пошук та створення нових препаратів, що володіють антинеопластичною активністю. Серед вже відомих протиракових лікарських засобів присутні сполуки, які є похідними хінонів. Це мітоксантрон, доксорубіцин, ехіноміцин, антрацикліни. Їхній механізм дії полягає в інтеркаляції ДНК. Тому проведення досліджень спрямованих на вдосконалення, модернізацію та синтез нових сполук похідних хінонів є актуальним завданням.

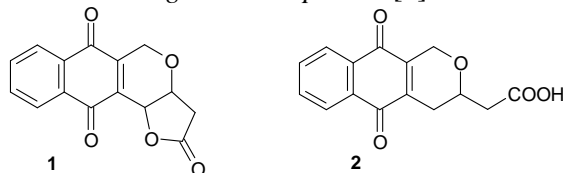
Гетероцикли складають найбільшу групу органічних сполук, і стають все більш важливими у всіх аспектах чистої і прикладної хімії. Гетероцикли важливі не тільки тому, що є достатньо поширені, а насамперед тому, що мають надзвичайно вагоме хімічне, біологічне і технічне значення.

Більшість гетероциклічних сполук синтезуються шляхом реакцій циклоконденсації, циклоприєднання. Реакція Дільса-Альдера є однією з реакцій, що дозволяє отримати необхідні сполуки гетероциклічної будови. Реакція Дільса-Альдера на сучасному етапі є однією з найбільш використовуваних в методології тонкого органічного синтезу. За допомогою даної реакції багатьом вченим вдалося розширити бібліотеку гетероциклічних сполук і зробити значний вклад у розвиток практичної та теоретичної органічної хімії, що в свою чергу дало можливість зрозуміти механізм циклоприєднання.

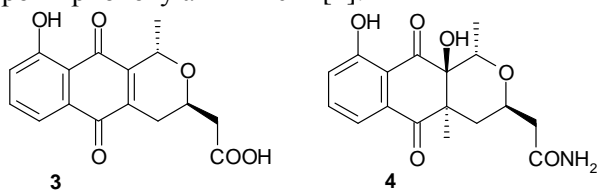
Наукові статті, численні монографії і огляди охоплюють область застосування гетероциклічних похідних 1,4-хінонів в фотохімії, що може пояснити важливі процеси, які відбуваються як в організмі людини, так і в навколишньому середовищі і мають фотохімічну природу [1].

Ряд хіноїдних сполук природного походження з системою гетероциклічних кілець був виділений з мікроорганізмів, грибів, вищих рослин і тварин. Широкий спектр біологічної активності, що проявляють дані сполуки, змушує розробляти нові методи синтезу вищевказаних систем. Це значний клас сполук діючих як потужні антибіотики, протипухлинні, протигрибкові та протимікробні засоби.

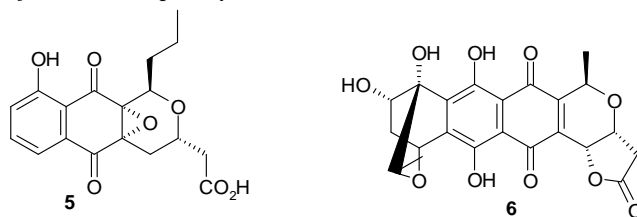
Сполуки системи нафтохінон-піран (**1,2**) були виділені з рослини *Eleuteria bulbosa* і коренів рослини *Ventilago medaraspata* [2].



Серед гетероциклічних похідних юглону були виділені сполуки (**3,4**) з бактерій *Streptomyces rosa* var. *notoensis*. Обидві сполуки проявили протимікробну, протипухлинну і протигрибкову активність [2].



Інші гетероциклічні похідні 5-гідрокси-1,4-нафтохінону з властивостями антибіотиків, а саме френоцилін (**5**) та гранатіцин (**6**) були виділені з культур *Streptomyces roseofulvus* і *Streptomyces oliavaceus* відповідно [2].



Вищеописані природні гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону, 5-гідрокси-1,4-нафтохінону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону належать до біоредуктивних алкілюючих агентів. Відомо, що сполуки такої форми алкілюють ДНК та РНК, або інші біомолекули. В результаті цього вони стають потенційно активними для гальмування поділу клітин злоякісних пухлин, що робить актуальним, змушує вивчати та шукати методи синтезу нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону, юглону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Спектри ^1H ЯМР записані на спектрометрі "Varian VXR" (300 MHz), (хімічні зсуви ^1H виражені в δ -шкалі відносно внутрішнього стандарту-тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим вінесенням).

Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках „Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”. При визначенні температури топлення сполук поправка на виступаючий стовпчик ртуті не проводилася. Розчинники сушили та очищали методами наведеними у літературі.

1,4,4a,9a-тетрагідро-1,4-епоксиантрацен-9,10-діон (8a)

До 0,7 г (0,0044 моль) нафтохінону-1,4 (**8**) у 10 мл ацетатної кислоти додавали 0,3 г (0,0044 моль) фурану (**a**) та кілька кристалів гідрохінону. Реакційну масу кип'ятили зі зворотнім холодильником 1 годину, одержаний осад фільтрували, перекристалізовували з гептану. Одержали 0,68 г (68%) жовто-коричневого осаду.

Вихід 68%, т.п.=132⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 7,78 (m, 2H); 7,74 (m, 2H); 6,41 (s, 2H); 5,30 (s, 2H); 3,79 (s, 2H). Обчислено (C₁₄H₁₀O₃), %: C=74.33, H=4.46, O=21.22. Знайдено, %: C=74.43, H=4.34.

10-метил-1,4,4a,8a-тетрагідро-1,4-(епімінометано)нафтален-5,8,9-тріон (7b)

Вихід 63%, т.п.=141⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 6,71 (m, 2H); 6,62 (d, 1H); 6,50 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 3,62 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,99 (m, 1H). Обчислено (C₁₂H₁₁NO₃), %: C=66.35, H=5.10, N=6.45, O=22.10. Знайдено, %: C=66.42, H=5.06, N=6.35.

9-феніл-3,4a,8a,9-тетрагідро-2H-тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,8-тріон

(**7c**). Вихід 68%, т.п.=223⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 7,26 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,45 (s, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,59 (m, 1H). Обчислено (C₁₆H₁₁NO₃S₂), %: C=58.34, H=3.37, N=4.25, O=14.57, S=19.47. Знайдено, %: C=58.37, H=3.39, N=4.35, S=19.42.

9-(4-метоксифеніл)-3,4a,8a,9-тетрагідро-2H-тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-

2,5,8-тріон (7d). Вихід 63%, т.п.=219⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,78 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,68 (s, 1H); 3,57 (m, 1H). Обчислено (C₁₇H₁₃NO₄S₂), %: C=56.81, H=3.65, N=3.90, O=17.81, S=17.84. Знайдено, %: C=56.71, H=3.63, N=3.89, S=17.74.

9-(3,4-диметоксифеніл)-3,4a,8a,9-тетрагідро-2H-тіохромено[2,3-d][1,3]

тіазол-2,5,8-тріон (7e). Вихід 61%, т.п.=230⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 6,92 (m, 1H); 6,76 (d, 2H); 6,65 (m, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,70 (d, 6H); 3,54 (m, 1H). Обчислено (C₁₈H₁₅NO₅S₂), %: C=55.51, H=3.88, N=3.60, O=20.54, S=16.47. Знайдено, %: C=55.54, H=3.78, N=3.59, O=20.52, S=16.42.

9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-3,4a,8a,9-тетрагідро-2H-тетрагідро[2,3-d][1,3]

тіазол-2,5,8-тріон (7f). Вихід 64%, т.п.=217⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,91 (m, 1H); 6,78 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,84 (m, 2H); 3,57 (m, 1H); 1,40 (t, 3H). Обчислено (C₁₈H₁₅NO₅S₂), %: C=55.51, H=3.88, N=3.60, O=20.54, S=16.47. Знайдено, %: C=55.45, H=3.85, N=3.56, S=16.46.

9-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (**7g**). Вихід 63%, т.п.=210⁰С. ¹Н NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 6,91 (m, 1H); 6,78 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,38 (s, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 1,38 (s, 18H). Обчислено (C₂₄H₂₇NO₄S₂), %: C=62.99, H=5.95, N=3.06, O=13.99, S=14.01. Знайдено, %: C=63.02, H=5.93, N=3.01, S=13.99.

9-[4-(диметиламіно)феніл]-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (**7h**). Вихід 67%, т.п.=208-210⁰С. ¹Н NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,74 (m, 1H); 6,41 (m, 2H); 4,31 (d, 2H); 3,57 (m, 1H); 2,81 (s, 6H). Обчислено (C₁₈H₁₆N₂O₃S₂), %: C=58.04, H=4.33, N=7.52, O=12.89, S=17.22. Знайдено, %: C=58.07, H=4.32, N=7.79, S=17.20.

9-(4-флуорофеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (**7i**). Вихід 65%, т.п.=219-220⁰С. ¹Н NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,10 (m, 2H); 7,01 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,58 (m, 1H). Обчислено (C₁₆H₁₀FNO₃S₂), %: C=55.32, H=2.90, F=5.47, N=4.03, O=13.82, S=18.46. Знайдено, %: C=55.35, H=2.89, F=5.46, N=4.01, S=18.44.

9-(4-хлорофеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (**7j**). Вихід 62%, т.п.=215⁰С. ¹Н NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,29 (m, 2H); 6,99 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,61 (m, 1H). Обчислено (C₁₆H₁₀ClNO₃S₂), %: C=54.32, H=2.90, Cl=6.47, N=4.03, O=13.82, S=18.46. Знайдено, %: C=54.35, H=2.89, Cl=6.46, N=4.01, S=18.44.

9-(4-бромфеніл)-3,4а,8а,9-тетрагідро-2Н-тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,8-тріон (**7k**). Вихід 61%, т.п.=212-214⁰С. ¹Н NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 10,87 (s, 1H); 7,47 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 6,91 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 4,49 (s, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,61 (m, 1H). Обчислено (C₁₆H₁₀BrNO₃S₂), %: C=57.32, H=2.90, Br=6.47, N=4.03, S=18.46. Знайдено, %: C=57.35, H=2.89, Br=6.46, N=4.01, S=18.44.

Загальний метод синтезу 2-хлоро-3-[[3-(2-гетерил)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]аміно]арилене-1,4-діонів **23-30**

Шлях а. До 0.59 г (0.0026 моль) 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **17** в 10 мл толуолу було додано 0.51 г (0.0026 моль) **21** в присутності триетиламіну. Реакційну масу нагрівали і витримували при 80 °С протягом 4 годин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ аналізу). Осад відфільтровували і перекристалізували.

2-хлоро-3-[[3-(2-метилфуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл]аміно]-нафталене-1,4-діон (**23**). Вихід 71%, т.п.=173⁰С. IR (KBr), cm⁻¹: 3200, 3100 (NH), 1720, 1680 (C=O), 1450 (C=S), 720 (C-Cl). ¹Н NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 9,76 (s, 1H, NH); 8,43 (s, 1H, NH); 8,14 (d, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 8,11 (d, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,96 (t, J=7,85; 7,22; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,83 (t, J=7,85; 7,22; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,70 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 6,78 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 2,32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₁ClN₄O₃S), %: C=52.79, H=2.87, Cl=9.17, N=14.48, S=8.29. Знайдено, %: C=51.95, H=3.71, Cl=8.94, N=14.71, S=9.02.

Загальний метод синтезу 2-[[4-аміно-5-(2-гетерил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл]сульфаніл]-3-хлороарилена-1,4-діонів **31-38**

Шлях *b*. До 0.59 г (0.0026 моль) **17** в 10 мл етанолу додавали 0.51 г (0.0026 моль) **22** і каталітичну кількість карбонату натрію. Реакційну масу нагрівали і витримували при температурі 40 ° С протягом 2 годин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ аналізу). Осад відфільтровували і перекристалізували.

2-[[4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл]сульфаніл]-3-хлоронафтален-1,4-діон (**31**). Вихід 66%, т.п.=172⁰С. IR (KBr), см⁻¹: 3550 (NH₂), 1730, 1690 (C=O), 710 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,24 (d, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 8,13 (d, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,89 (t, J=7,85; 7,22; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,83 (t, J=7,85; 7,22; 1,45 Hz, 1H, CH-arom.); 7,50 (s, J=2,14 Hz, 1H, CH); 7,17 (s, J=2,14 Hz, 1H, CH); 6,24 (s, 1H, NH₂); 2,34 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₁ClN₄O₃S), %: C=52.79, H=2.87, Cl=9.17, N=14.48, O=12.41, S=8.29. Знайдено, %: C=52.23, H=2.76, Cl=9.06, N=14.45, S=8.24.

Загальний метод синтезу сполук **47-70**

До 0,88 г (0.0023 моль) **23** в 10 мл диметилсульфоксиду додавали 0,24 г карбонату натрію, реакційну масу перемішували, після чого додавали 0,18 мл хлорангідриду акрилової кислоти. Реакційну суміш витримували при перемішуванні протягом 4 годин при температурі 10-20⁰С. Осад відфільтровували і перекристалізували.

S-{4-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-іл)аміно]-3-(2-метилфуран-3-іл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-тріазол-5-іл}-проп-2-енетіонат (**47**). Вихід 71%, т.п.=181⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,53 (s, 2H, 2NH); 8,01 (dd, 1H, CH); 7,89 (dd, 1H, CH); 7,71 (t, 1H, CH); 7,61 (t, 1H, CH); 7,61 (s, 1H, CH); 7,13 (d, 1H, CH); 6,99 (d, 1H, CH); 6,51 (dd, 1H, CH); 6,39 (dd, 1H, CH₂); 5,95 (dd, 1H, CH₂); 2,26 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₂₀H₁₅ClN₄O₄S), %: C=54.24, H=3.41, Cl=8.01, N=12.65, S=7.24. Знайдено, %: C=52.70, H=2.61, Cl=7.82, N=11.70, S=6.13

Загальний метод синтезу сполук **71-94**

До 0,88 г (0.0023 моль) **31** в 10 мл тетрагідрофурану додавали 0,21 г (0.0023 моль) хлорангідриду акрилової кислоти **39** і 0,35 мл триетиламіну. Реакційну масу витримували при температурі 30-40⁰С і перемішували протягом 2 годин. Осад відфільтровували і перекристалізували.

N-{3-[(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-іл)сульфаніл]-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл}проп-2-енамід (**71**). Вихід 69%, т.п.=180⁰С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,43 (s, 1H, NH); 8,13 (m, 1H, CH); 8,01 (m, 1H, CH); 7,75 (m, 2H, 2CH); 7,20 (d, 1H, CH); 7,07 (d, 1H, CH); 6,62 (dd, 1H, CH); 6,40 (dd, 1H, CH); 6,34 (dd, 1H, CH); 2,58 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₂₀H₁₃ClN₄O₄S), %: C=54.49, H=2.97, Cl=8.04, N=12.71, S=7.27. Знайдено, %: C=53.97, H=3.49, Cl=7.70, N=13.05, S=7.71

Загальні методи синтезу 3-(2-гетерил)-1,12а-дигідро-5Н-арил[2,3-*e*][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діонів **39-46, 95-104**

Шлях с. До 1.1 г (0.00285 моль) **23** в 10 мл етанолу додавали 0.3 г (0.00283 моль) карбонату натрію. Реакційну масу нагрівали і витримували при температурі 60-80 ° С протягом 6 годин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ). Осад відфільтровували і перекристалізували.

Шлях е. До 1.1 г (0.00285 моль) **31** в 10 мл толуолу додавали 0.28 г (0.00277 моль) триетиламіну. Реакційну масу нагрівали і витримували при температурі 60-70 ° С протягом 4 годин (реакцію контролювали за допомогою аналізу ТШХ). Осад відфільтровували і перекристалізували.

3-(2-метилфуран-3-іл)-1,12а-дигідро-5Н-нафто[2,3-*e*][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон **39**. Вихід 67%, т.п.=162⁰С. IR (KBr), см⁻¹: 3210 (NH), 1710, 1690 (C=O). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 8,33 (s, 1H, NH); 7,97 (m, 1H, CH-arom.); 7,90 (m, 1H, CH-arom.); 7,84 (s, 1H, CH); 7,83 (s, 1H, 1NH); 7,79 (m, 2H, 2CH-arom.); 7,22 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 7,13 (d, J=2,45 Hz, 1H, CH); 2,28 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₂N₄O₃S), %: C=57.95, H=3.43, N=15.90, S=9.10. Знайдено, %: C=57.25, H=3.13, N=15.22, S=9.50.

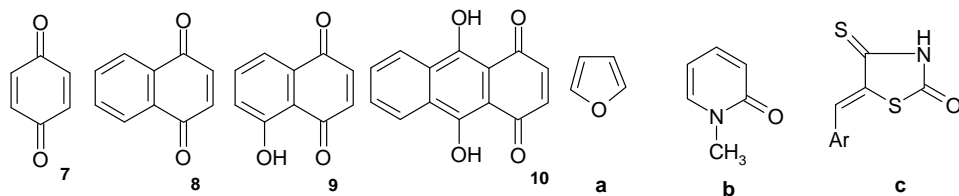
Загальний метод синтезу 6-хлоро-10-(2-гетерил)-5Н-арил[1,2-*e*][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-5-онів **105-112**

Шлях d. До 1.05 г (0.00272 моль) **31** в 10 мл толуолу додавали 0.32 г (0.00269 моль) тіоніл хлориду. Реакційну масу нагрівали і витримували при температурі 70-80 ° С протягом 4 годин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ). Осад відфільтровували і перекристалізували.

6-хлоро-10-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[1,2-*e*][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-5-он **105**. Вихід 68%, т.п.=187⁰С. IR (KBr), см⁻¹: 1690 (C=O), 1668 (C=N-), 720 (C-Cl). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ, ppm: 8,01 (d, J=8,00 Hz, 1H, CH-arom.); 8,25 (d, J=7,65 Hz, 1H, CH); 7,90 (t, J=7,65, 1,02 Hz, 1H, CH-arom.); 7,64 (m, 1H, CH-arom.); 7,63 (m, 1H, CH); 7,22 (d, J=2,14 Hz, 1H, CH); 2,41 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₉N₄O₂S), %: C=55.36, H=2.46, Cl=9.61, N=15.19, S=8.69. Знайдено, %: C=55.25, H=2.13, Cl=9.22, N=14.22, S=8.50.

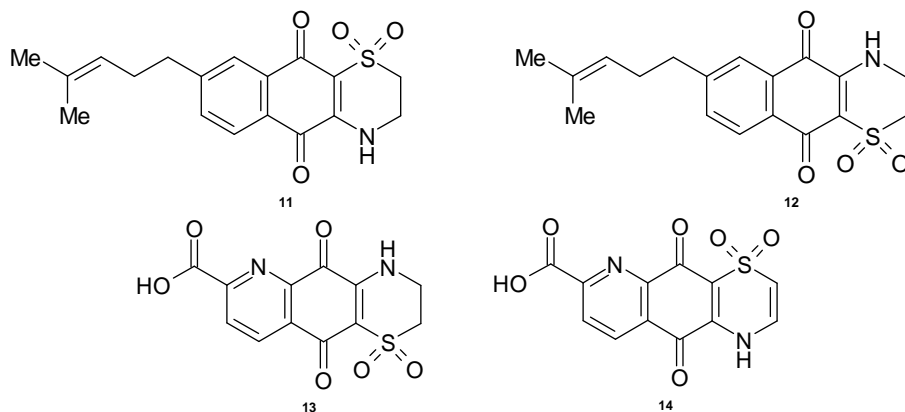
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Провівши аналіз літературних джерел стосовно хімії хіноїдних сполук нами було розроблено методику синтезу нових гетероциклічних ансамблів на основі 1,4-хіноїдних систем та синтезовано нові гетероциклічні похідні на основі ряду дієнофілів (1,4-бензохінону (**7**), 1,4-нафтохінону (**8**), 5-гідрокси-1,4-нафтохінону (**9**) та 9,10-дигідрокси-1,4-антрцендіону (**10**)) з дієнами (фураном (**a**), метилоксипіридином (**b**) та арілметиліден-тіоксо-тіазолідонами (**c**)).



Наступною складовою роботи нами було глибоко досліджено S,N-вмісні гетероциклічні похідні 1,4-хінонів. Проявлена біологічна активність гетероциклічних молекул з атомами сірки та азоту в кільці, зазначена в статтях [3-8], викликає інтерес до спрямованого синтезу таких молекул. Протягом останніх 15-ти років в численних статтях повідомляється про синтез гетероциклічних сполук за участю S,N-бінуклеофілів.

Морські безхребетні виявилися багатим джерелом біологічно активних гетероциклічних природних сполук з хіноїдним і хромоновим фрагментами. У 2003 році були виділені з морської асцидії *Aplidium conicum* конікахінони А і В (**11, 12**) та асцидіатіазони А і В (**13, 14**) [9].

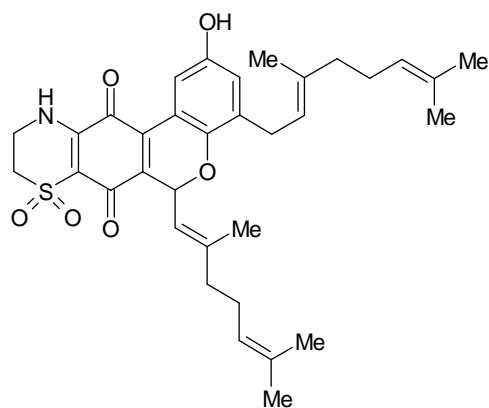


Вказані вище похідні нафтохінону, які існують у вигляді регіоізомерів з тіазиним кільцем, показали помірну цитотоксичність.

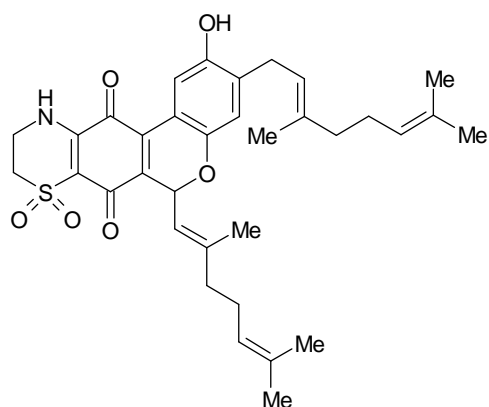
Ще однією категорією перспективних похідних нафтохінону є тіапідіахінони. Тіапідіахінони А і В (**15,16**) були виділені з середземноморської асцидії *Aplidium conicum*.

Обидві сполуки показали хорошу цитотоксичну дію проти лейкемії, що можна порівняти на рівні з доксорубіцином. Така протипухлинна дія пояснюється хінон функціональністю, так як хінони проходять окисно-відновні процеси через утворення гідрохінону, що відтворює неактивні форми кисню як супероксид [9].

Такі сполуки ще не синтезовані, що створює можливість до пошуку методів їх одержання [9].

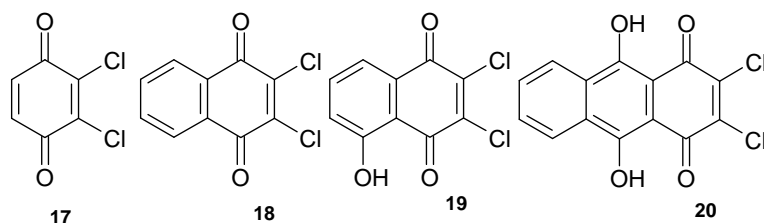


15



16

У нашій роботі розглянуто синтез ряду нових конденсованих гетероциклічних похідних сполук 1,4-бензохінону, 1,4-нафтохінону, 5-гідрокси-1,4-нафтохінону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону. Реалізацію даного підходу вдалось здійснити шляхом взаємодії 2,3-дихлоро-1,4-бензохінону (**17**), 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (**18**), 2,3-дихлоро-5-гідрокси-1,4-нафтохінону (**19**) та 2,3-дихлоро-9,10-дигідроксиантра-1,4-діону (**20**) з відповідними S,N-бінуклеофілами (**21,22**).

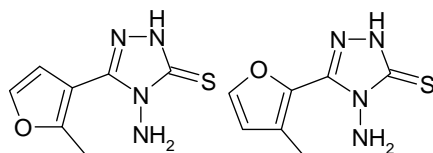


17

18

19

20



21

22

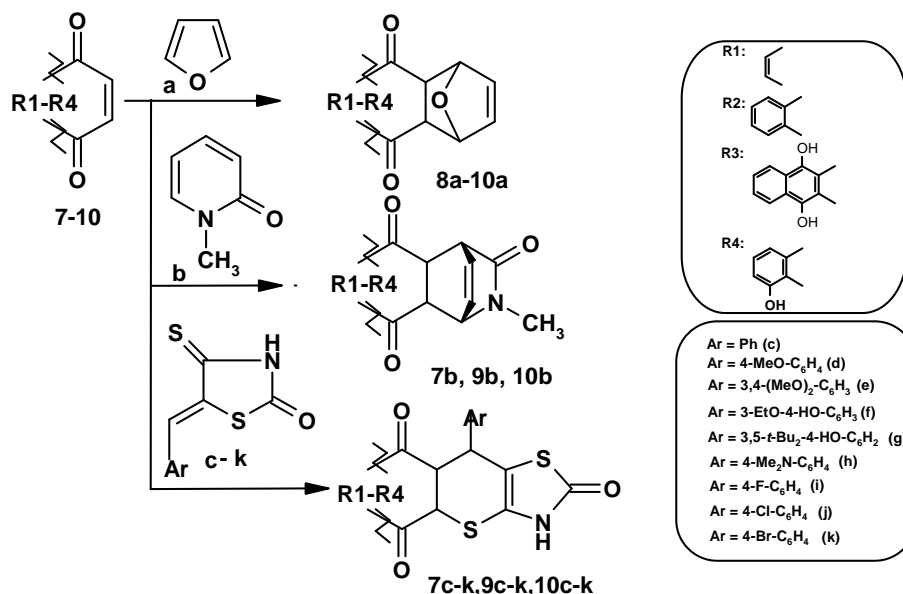
Провівши аналіз літературних джерел стосовно хімії хіноїдних сполук було розроблено методику синтезу нових гетероциклічних ансамблів на основі 1,4-хіноїдних систем, як синтетичних аналогів природних біологічно активних сполук.

Реакцію Дільса-Альдера дієнофілів **7-10** та гетеродієнів **a-k** проводили у середовищі ацетатної кислоти при 115-118 °С. Продукти перекристалізували з гептану. Було зауважено, що взаємодія бензохінону **7** з фураном **a** проходила з утворенням суміші продуктів (аналіз ТШХ), які не розділялися.

Гетероциклічні системи на основі 1,4-нафтохінону **8** з 5-арилметиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами та 1-метил-2-піридоном були синтезовані раніше та показали

високі результати протипухлинної активності [10]. На основі вищенаведеного нами запропоновано використання в якості дієнофілів 1,4-бензохінон, 5-гідрокси-1,4-нафтохінон та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діон. Дані хімічні перетворення наведені на схемі 1.

Схема 1

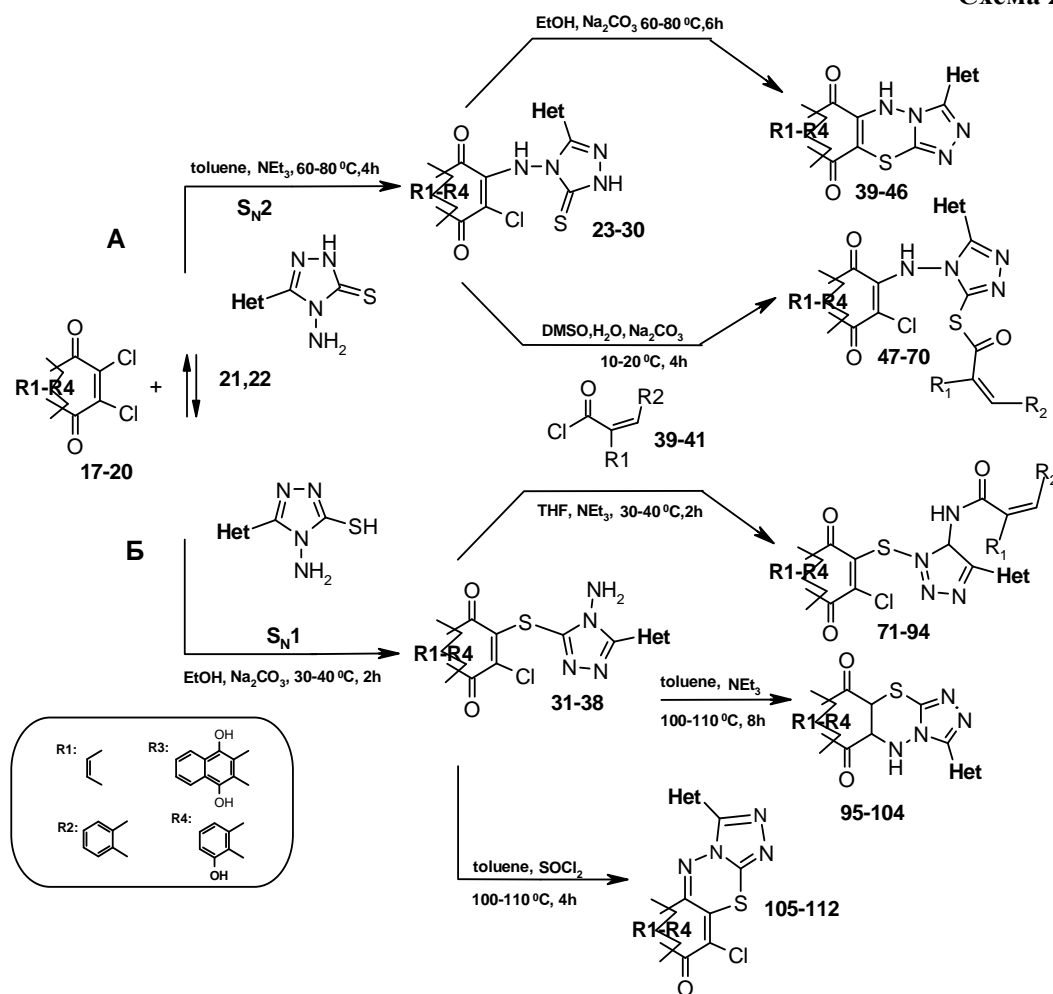


Завдяки амбідентним властивостям обраних бінуклеофілів нам вдалося підбираючи умови реакції одержати, як продукти N-нуклеофільного заміщення **23-30** так, відповідно, S-заміщенні атома хлору **31-38** з подальшою їх циклізацією до відповідних поліциклічних конденсованих гетероциклічних похідних 1,4-бензохінону, 1,4-нафтохінону, 5-гідрокси-1,4-нафтохінону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону **39-46, 95-112**, що відображено на нижче наведеній схемі 2.

Завдяки своїм структурним особливостям та наявності активних реакційних центрів отримані раніше сполуки **23-30, 31-38** можуть бути модифіковані по декількох напрямках з метою підвищення їх біологічної активності. Основними шляхами подальших перетворень отриманих хімічних структур є введення алкільних, ацильних, арильних замісників у гетероциклічний фрагмент молекули (нуклеофільний центр), а також шляхом дії ряду нуклеофільних реагентів на атом вуглецю у положенні C³ 1,4-бензохінону, 1,4-нафтохінону, 5-гідрокси-1,4-нафтохінону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону - введенням алкільних, арильних та глікозидних фрагментів.

На наведеній нижче схемі 2 проілюстровано один із варіантів перетворення структур **23-30, 31-38** введенням у молекулу залишків акрилових кислот по S,N-нуклеофільним центрам з утворенням сполук **47-70, 71-94**.

Схема 2



Нами було *in silico* спрогнозовано можливість прояву біологічної активності синтезованих сполук і на основі результатів молекулярного докінгу вибрано сполуки-хіти, які є цікавими для подальшого вивчення. Нижче наведена візуалізація результатів молекулярного докінгу, де зображена сполука-хіт зв'язується з фрагментом ДНК та в порівнянні зі стандартним лігандом.

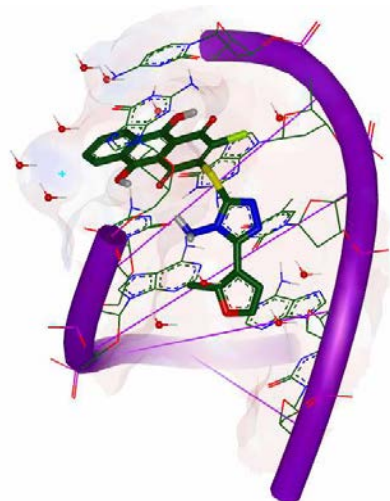


Рис. 1. Сполука-хіт у області зв'язування фрагмента ДНК.

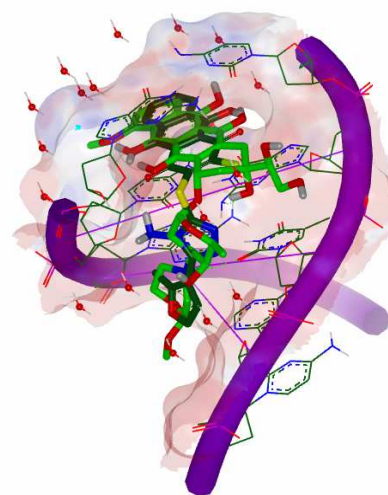


Рис.2. Сполука-хіт у області зв'язування фрагмента ДНК, накладання зі стандартним лігандом.

ВИСНОВКИ

1. Наведений у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу гетероциклічних похідних 1,4-хінонів. Розроблено зручні і прості препаративні методики одержання гетероциклічних похідних 1,4-хінонів з різними біологічно активними фрагментами, що дає можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних сполук.
2. Розроблено методику синтезу гетероциклічних похідних на основі 1,4-хіноїдних сполук реакцією Дільса-Альдера з рядом гетеродієнів. Синтезовано гетероциклічні системи на основі 1,4-бензохінону, юглону та 9,10-дигідроксиантра-1,4-діону з фураном, 1-метил-2-піридоном та 5-арилметиліден-4-тіоксо-2-тіазолідоном та їх відповідних 2,3-дихлоропохідних з обраними S,N-бінуклеофілами.
3. Віртуальним *in silico* скринінгом виявлено низку перспективних з точки зору практичного застосування нових біологічно активних сполук, що можуть проявляти протираккову активність.

Список літератури

1. Lin K.S. Synthesis and β -amyloid binding properties of rhenium 2-phenylbenzothiazoles / K.S. Lin, M.L. Debnath, C.A. Mathis, W. Klunk // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters – 2009. - Vol. 19. - P. 2258–2262.
2. Serdons K. ^{11}C -labelled PIB analogues as potential tracer agents for *in vivo* imaging of amyloid β in Alzheimer's disease / K. Serdons, T. Verduyck, D. Vanderghinste, P. Borghgraef, J. Cleynhens, F. VanLeuven, H. Kung, G. Bormans, A. Verbruggen // Eur. J. Med. Chem. – 2009. - Vol. 44. - P. 1415–1426.

3. Turan-Zitouni G. Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity / G. Turan-Zitouni, S. Demirayak, A. Özdemir, Z.A. Kaplancikli, M.T. Yildiz // Eur. J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 39. – P. 267–272.
4. Huang S.T. Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles / S.T. Huang, I.J. Hsei, C. Chen // Bioorg. Med. Chem. – 2006. - Vol. 14. – P. 6106–6119.
5. Lion C.J. Antitumour properties of fluorinated benzothiazole-substituted hydroxycyclohexa-2,5-dienones ('quinols') / C.J. Lion, C.S. Matthews, G.Wells, T.D. Bradshaw, M.F.G. Stevens, A.D. Westwell // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. - Vol. 16. - P. 5005–5008.
6. Siddiqui N. Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide derivatives-hydrophobic domain / N. Siddiqui, S.N. Pandeya, S.A. Khau, J. Stables, A. Rana, M. Alam, Md. F. Arshad, M.A. Bhat // Bioorg. Med. Chem. – 2007. - Vol. 17. – P. 255–259.
7. Russo F. Synthesis of new thienopyrimidobenzothiazoles and thienopyrimido- benzoxazoles with analgesic and anti-inflammatory properties / F. Russo, G. Romeo, N.A. Santagati, A. Caruso, V. Cutuli, D. Amore // Eur. J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 29. – P. 569–578.
8. Russo F. Synthesis and evaluation of the antibacterial activity of benzothiazole derivatives of 1,3,4-thiadiazole and imidazo/2,1-b/1,3,4- thiadiazole / F. Russo, M. Santagati // Farmaco Ed. Sci. – 1976. – Vol. 31. – P. 41–48.
9. Musser J.H. Synthesis of 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4- oxadiazol-5-yl) benzo heterocycles. A novel series of orally active antiallergic agents / J.H. Musser, R.E. Brown, B. Love, K. Baily, H. Jones, R. Kahen, F. Haung, A. Khandwala, M. Leibowitz // J. Med. Chem. – 1984. – Vol. 27. – P. 121–125.
10. Atamanyuk D. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-based compounds containing norbornane moiety / D. Atamanyuk, B. Zimenkovsky, R. Lesyk // Journal of Sulfur Chemistry – 2008. - Vol. 29. - P. 151–162.

Шах Ю.И. Синтез новых полигетероциклических производных 1,4-хинонов как потенциальных противораковых препаратов / Ю.И. Шах, А.В. Кудриницкая, Ю.А. Думанская, Б.Я. Литвин, А.И. Ковальчук, Х.Б. Болибрух, А.И. Кархут, Р.Т. Конечная, С.В. Половкович, В.П. Новиков // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С.414-427.

Синтезированы новые конденсированные и анелированные гетероциклические производные 1,4-хинонов. Проведены реакции циклоконденсации с получением полигетероциклических структур производных 1,4-хинонов. Модифицировано реакциями циклизации и нулеофильного замещения производные 1,4-хинонов. Установлено *in silico* возможность проявления биологической активности синтезированными соединениями.

Ключевые слова: 1,4-хиноны, гетеродиены, N, S-бинуклеофилы, биологическая активность.

SYNTHESIS OF NEW POLYHETEROCYCLIC 1,4-QUINONE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTI-CANCER DRUGS

Shakh Yu.I., Kudrinetska A.V., Dumanska Yu.A., Lytvyn B.Y., Kovalchuk O.I., Bolibruch K.B., Karkhut A.I., Konechna R.T., Polovkovich S.V., Novikov V.P.

*National University «Lviv Polytechnic», Lviv, Ukraine
E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua*

New condensed and annelated heterocyclic derivatives of 1,4-quinones were synthesized. Cyclocondensation reactions with obtaining polyheterocyclic structures of 1,4-quinone derivatives were carried out. Method of synthesis of heterocyclic derivatives based on 1,4-quinoid compounds using Diels-Alder reaction with a number of heterodienes was

elaborated. Heterocyclic systems based on 1,4-benzoquinone, 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone and 9,10-dihydroxyantra-1,4-dione with furan, 1-methyl-2-pyridone and 5-arylmethyliden-4-thioxo-2-thiazolidones were synthesized. Derivatives of 1,4-quinones were modified by reactions of cyclization and nucleophilic substitution. The conditions of nucleophilic substitution in the reactions of 2,3-dichlorosubstituted-1,4-quinones with ambident nucleophiles were established. N- and S-substituted derivatives of annelated compounds of 1,4-quinones were obtained. Cyclization reactions of N,S-substituted products with the formation of compounds containing thiadiazine ring were carried out. By interaction of annelated derivatives of 1,4-quinones with chloranhydrides of α , β -unsaturated acids, a number of reactive dienophiles was obtained. Due to the structural features and the presence of active reaction centers of obtained compounds ways of the modification them in several directions to improve the biological activity were established. The main ways for further transformations of obtained chemical structures is the introduction of alkyl, acyl, aryl substituents in the heterocyclic fragment of the molecule (nucleophilic center), and also by a number of nucleophilic reagents on the carbon atom at position C³ of 1,4-benzoquinone, 1,4-naphthoquinone, 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone and 9,10-dihydroxyantra-1,4-dione - by the introduction of alkyl, aryl and glycoside fragments. As biotargets for implementation receptor-directed molecular docking crystallographic model of DNA fragment was chosen. Opportunity of displaying biological activity of the synthesized compounds *in silico* was established. Given in the work experimental material is new in the synthesis of heterocyclic derivatives of 1,4-quinones. A convenient and simple method of obtaining preparative heterocyclic derivatives of 1,4-quinones with various biologically active fragments, which makes it possible to carry out purposeful design of new biologically active compounds was established. A number of promising from the point of view of practical application new biologically active compounds, that may exhibit anticancer activity, was revealed by experimental biological screening [1-10].

Keywords: 1,4-quinones, cyclocondensation, nucleophilic substitution, polyheterocycles, heterodienes, N,S-binucleophiles, biological activity.

References

1. Lin K.S., Debnath M.L., Mathis C.A., Klunk W. Synthesis and β -amyloid binding properties of rhenium 2-phenylbenzothiazoles, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 2258 (2009).
2. Serdons K., Verduyck T., Vanderghinste D., Borghraef P., Cleynhens J., VanLeuven F., Kung H., Bormans G., Verbruggen A. ¹¹C-labelled PIB analogues as potential tracer agents for in vivo imaging of amyloid β in Alzheimer's disease, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1415 (2009).
3. Turan-Zitouni G., Demirayak S., Özdemir A., Kaplancikli Z.A., Yildiz M.T. Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity, *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 267 (2003).
4. Huang S.T., Hsei I.J., Chen C. Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 6106 (2006).
5. Lion C.J., Matthews C.S., Wells G., Bradshaw T.D., Stevens M.F.G., Westwell A.D. Antitumour properties of fluorinated benzothiazole-substituted hydroxycyclohexa-2,5-dienones ('quinols'), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 5005 (2006).
6. Siddiqui N., Pandeya S.N., Khau S.A., Stables J., Rana A., Alam M., Arshad Md. F., Bhat M.A. Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide derivatives-hydrophobic domain, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 255 (2007).

7. Russo F., Romeo G., Santagati N.A., Caruso A., Cutuli V., Amore D. Synthesis of new thienopyrimidobenzothiazoles and thienopyrimido- benzoxazoles with analgesic and anti-inflammatory properties, Eur. J. Med.Chem., **29**, 569 (1994).
8. Russo F., Santagati M. Synthesis and evaluation of the antibacterial activity of benzothiazole derivatives of 1,3,4-thiadiazole and imidazo/2,1-b/1,3,4-thiadiazole, Farmaco Ed. Sci., **31**, 41 (1976).
9. Musser J.H., Brown R.E., Love B., Baily K., Jones H., Kahen R., Haung F., Khandwala A., Leibowitz M. Synthesis of 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4- oxadiazol-5-yl) benzo heterocycles. A novel series of orally active antiallergic agents, J. Med. Chem., **27**, 121 (1984).
10. Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-based compounds containing norbornane moiety, Journal of Sulfur Chemistry, **29**, 151 (2008).

Поступила в редакцію 19.11.2013 з.

УДК 547.918:547.551:543.42

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ СОЛОДКИ И ПЛЮЩА С БРОМГЕКСИНО

Яковичин Л.А.¹, Гришковец В.И.², Корж Е.Н.¹, Клименко А.В.¹, Дегтяр А.Д.¹

¹Севастопольский национальный технический университет, Севастополь, Украина

²Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Впервые методом спектрофотометрии исследовано комплексообразование моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама), α -хедерина (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозида хедерагенина) и хедерасапонина С (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозидом хедерагенина) с бромгексином в водных растворах при pH 7,2. Показано, что α -хедерин, хедерасапонин С и глицирам образуют с бромгексином комплексы состава 1:1. Определены константы устойчивости комплексов. Рассчитаны свободные энергии Гиббса процессов комплексообразования.

Ключевые слова. тритерпеновые гликозиды, глицирризиновая кислота, глицирам, α -хедерин, хедерасапонин С, бромгексин, молекулярный комплекс, спектрофотометрия, константа устойчивости.

ВВЕДЕНИЕ

Бромгексин (бисольвон, флегамин, *N*-(2-амино-3,5-дибромбензил)-*N*-метилциклогексиламина гидрохлорид, BG, рис. 1) широко применяют как муколитическое и отхаркивающее средство для лечения острых и хронических бронхитов и пневмоний, при туберкулезе легких и бронхиальной астме. GC способствует выработке эндогенного сурфактанта, улучшает реологию мокроты и уменьшает ее вязкость [1]. Активным метаболитом BG является амброксол (лазолван), который также используется в качестве отхаркивающего средства [1, 2]. Обычно BG хорошо переносится, однако он может вызвать аллергию и диспепсию. BG мало растворим в воде и этаноле [1].

Клатрирование лекарственных веществ циклодекстринами или растительными тритерпеновыми гликозидами является перспективным методом снижения их побочных эффектов и повышения растворимости [3–6]. Получены комплексы BG с β -циклодекстрином [7] и его метилированным производным [8], имеющие состав 1:1. При этом было показано, что растворимость BG повышается в присутствии циклодекстринов.

В качестве комплексообразователей предложены глицирризиновая кислота (3-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозид глицирретиневой кислоты), являющаяся преобладающим тритерпеновым гликозидом корней солодки *Glycyrrhiza glabra* L., и ее моноаммонийная соль (глицирам, GC, рис. 1) [4–6]. Глицирризиновая кислота и GC обладают солюбилизующими свойствами для ряда лекарственных веществ [9, 10]. Кроме того, корень солодки издавна

применяют как отхаркивающее средство [1, 9, 11], а GC также обладает отхаркивающим действием [1].

Получены молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов плющей α -хедерина (3-O- α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-O- α -L-арабинопиранозида хедерагенина, гликозид **1**, рис. 1) и хедерасопонина C (3-O- α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-O- α -L-арабинопиранозил-28-O- α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-O- β -D-глюкопиранозида хедерагенина, гликозид **2**, рис. 1) с фармаконами различной природы [12]. Гликозиды **1** и **2** входят в состав препаратов на основе листьев плюща обыкновенного *Hedera helix* L., используемых для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания, сопровождающихся кашлем [9].

Комплексообразование ВГ с тритерпеновыми гликозидами в водных растворах ранее не рассматривалось. В настоящей статье приведены результаты спектрофотометрического исследования молекулярных комплексов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали образец GC фирмы Calbiochem (США). Тритерпеновые гликозиды **1** и **2** выделяли из листьев плющей крымского *Hedera taurica* Cart. и канарского *Hedera canariensis* Willd. (Araliaceae Juss.). Методики выделения и установления строения приведены в работах [13, 14].

УФ-спектры получены при температуре 19 °С на спектрофотометре Unico UV-Vis 4802 (США) в кварцевых кюветах ($l=1$ см). Для составления изомолярных серий использовали 10^{-4} М водные растворы ВГ, GC и гликозидов **1** и **2** (рН 7,2, фосфатный буфер $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$). Полученные смеси выдерживали при температуре 19 °С в течение 40 мин при постоянном перемешивании.

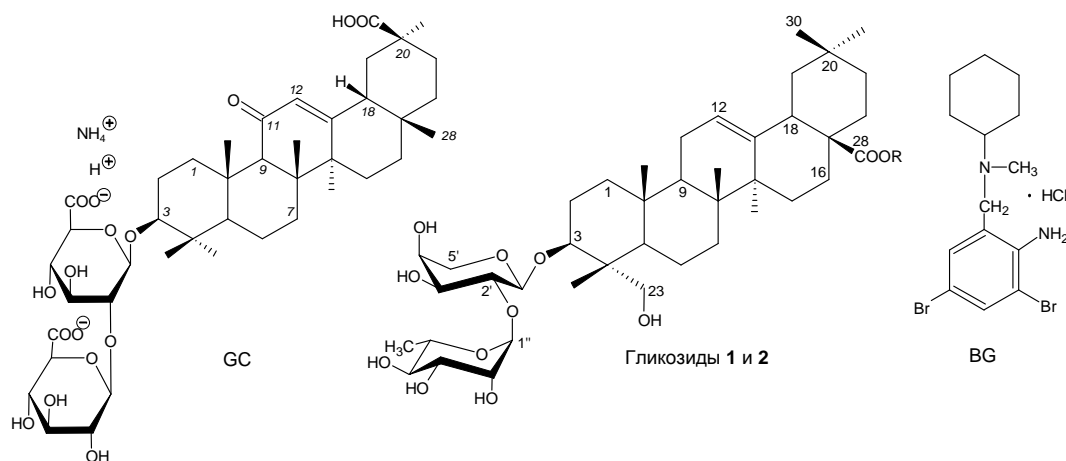


Рис. 1. Бромгексин (ВГ), моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам, GC) и гликозиды α -хедерин (**1**; R=H) и хедерасопонин C (**2**; R= $\leftarrow\beta\text{Glc}_p$ - $(6\leftarrow 1)\text{-}\beta\text{Glc}_p$ - $(4\leftarrow 1)\text{-}\alpha\text{Rha}_p$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав комплексов ВГ с тритерпеновыми гликозидами определен методом изомолярных серий (методом Остромысленского–Жоба) [15]. Изомолярные кривые, полученные для смесей ВГ с гликозидами **1** и **2**, приведены на Рис. 2 и 3. Для компонентов получены молярные соотношения $\approx 1,0$, которые указывают на состав комплексов, равный 1:1.

Аналогичным образом установлен состав комплекса ВГ с ГС (рис. 4). Для него также получено молярное соотношение $\approx 1,0$, что отвечает составу комплекса 1:1. Комплексы аналогичного состава были получены ранее для глицирризиновой кислоты с некоторыми биологически активными веществами [5, 6].

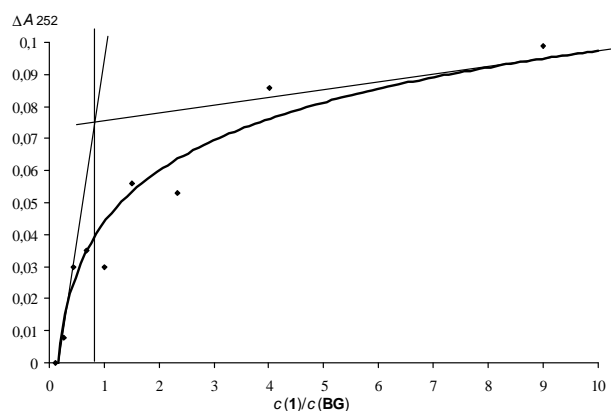


Рис. 2. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda=252$ нм ($c(BG)=10^{-4}$ М, $c(1)=10^{-4}$ М, pH 7,2).

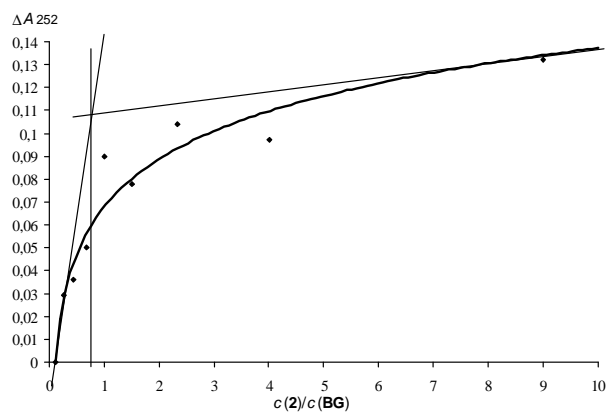
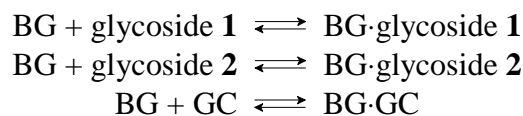


Рис. 3. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda=252$ нм ($c(BG)=10^{-4}$ М, $c(2)=10^{-4}$ М, pH 7,2).

В растворах устанавливаются равновесия между BG и гликозидами следующего вида:



$$K_{\text{BG-1}} = \frac{[\text{BG} \cdot \text{glycoside 1}]}{[\text{BG}][\text{glycoside 1}]}; K_{\text{BG-2}} = \frac{[\text{BG} \cdot \text{glycoside 2}]}{[\text{BG}][\text{glycoside 2}]}; K_{\text{BG-GC}} = \frac{[\text{BG} \cdot \text{GC}]}{[\text{BG}][\text{GC}]}, \quad (1)$$

где $K_{\text{BG-1}}$, $K_{\text{BG-2}}$ и $K_{\text{BG-GC}}$ – константы равновесия, являющиеся константами устойчивости соответствующих комплексов.

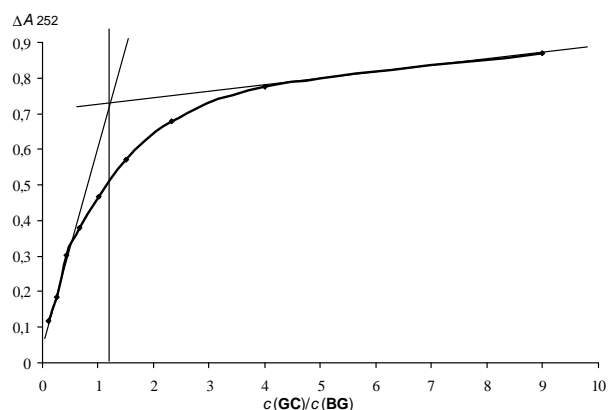


Рис. 4. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda=252$ нм ($c(\text{BG})=10^{-4}$ М, $c(\text{GC})=10^{-4}$ М, pH 7,2).

На основе изомолярных кривых по формуле 2 рассчитали константы устойчивости комплексов K по методу [16], применимому для комплексов состава 1:1 (табл. 1).

$$K = \frac{1-\alpha}{\alpha^2 c}, \quad (2)$$

где c – концентрация вещества, М, а α – степень диссоциации комплекса, которую находили по формуле 3.

$$\alpha = \frac{\Delta A_0 - \Delta A_1}{\Delta A_0}, \quad (3)$$

где ΔA_0 – изменение оптической плотности, соответствующее комплексу при полном отсутствии диссоциации, а ΔA_1 – изменение оптической плотности, соответствующее значению на фактической кривой.

Свободная энергия Гиббса ΔG для процессов комплексообразования определена по формуле 4. Результаты расчетов K и ΔG приведены в табл. 1.

$$\Delta G = -2,3RT \lg K . \quad (4)$$

Комплекс ВГ–ГС является наиболее устойчивым, т.к. $K_{\text{ВГ}\cdot\mathbf{1}} < K_{\text{ВГ}\cdot\mathbf{2}} < K_{\text{ВГ}\cdot\text{ГС}}$ (табл. 1). У ранее полученных комплексов лекарственных веществ состава 1:1, включающих ГС и гликозиды **1** и **2**, K были равны 10^4 – 10^5 M^{-1} [17, 18].

Межмолекулярное взаимодействие гликозидов с ВГ может происходить за счет ОН-групп моносахаридных остатков. Соединения ВГ и ГС являются солями, и поэтому при комплексообразовании они могут участвовать в ионных взаимодействиях. Кроме того, возможны гидрофобные взаимодействия неполярной агликонной части гликозидов с бензольным и циклогексановым кольцами ВГ.

Таблица 1
Термодинамические параметры комплексообразования ВГ с ГС и гликозидами 1 и 2 в водных растворах при 19 °С (рН 7,2)

Комплекс	K, M^{-1}	$\Delta G, \text{Дж/моль}$
ВГ· 1	$2,00 \cdot 10^4$	$-2,89 \cdot 10^3$
ВГ· 2	$2,55 \cdot 10^4$	$-2,96 \cdot 10^3$
ВГ·ГС	$7,78 \cdot 10^4$	$-2,73 \cdot 10^4$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Получены новые комплексы тритерпеновых гликозидов плюща и солодки с ВГ в водных растворах. Комплексообразование исследовано спектрофотометрически.
2. Методом изомольных серий установлено, что супрамолекулярные комплексы ВГ с ГС и гликозидами плюща **1** и **2** имеют состав 1:1.
3. Рассчитаны K комплексов гликозидов с ВГ. Показано, что $K_{\text{ВГ}\cdot\mathbf{1}} < K_{\text{ВГ}\cdot\mathbf{2}} < K_{\text{ВГ}\cdot\text{ГС}}$. Для процессов комплексообразования найдены ΔG .

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – [13-е изд.]. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. 1. – 560 с.
2. Симонова О.И. Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (лазолвана®): от чего зависит эффективность препарата? / О.И. Симонова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 128–133.
3. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review / R. Challa, A. Ahuja, J. Ali, R.K. Khar // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. E329–E357.
4. Толстикова Т.Г. На пути к низкодозным лекарствам / Т.Г. Толстикова, А.Г. Толстиков, Г.А. Толстиков // Вестник РАН. – 2007. – Т. 77, № 10. – С. 867–874.
5. Tolstikova T.G. The complexes of drugs with carbohydrate-containing plant metabolites as pharmacologically promising agents / T.G. Tolstikova, M.V. Khvostov, A.O. Bryzgalov // Mini Rev. Med. Chem. – 2009. – Vol. 9, № 11. – P. 1317–1328.
6. Polyakov N.E. Glycyrrhizic acid as a novel drug delivery vector: synergy of drug transport and efficacy / N.E. Polyakov, T.V. Leshina // Open Conf. Proc. J. – 2011. – Vol. 2. – P. 64–72.

7. Ammar H.O. Improvement of some pharmaceutical properties of drugs by cyclodextrin complexation. 3. Bromhexine hydrochloride / H.O. Ammar, S.A. El-Nahhas // Pharmazie. – 1995. – Vol. 50, № 6. – P. 408–410.
8. Enhanced bromhexine hydrochloride solubility and dissolution by inclusion complexation with methylated β -cyclodextrin / N. Kaewnopparat, T. Chuchom, A. Sunthornpit [et al.] // Isan J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 5, № 2. – P. 114–122.
9. Hostettmann K. Saponins / K. Hostettmann, A. Marston. – Cambridge: Cambridge University Press, 1995. – 548 p.
10. Solubilizing properties of glycyrrhizin and its derivatives solubilization of saikosaponin-a, the saponin of bupleuri radix / Y. Sasaki, K. Mizutani, R. Kasai, O. Tanaka // Chem. Pharm. Bull. – 1988. – Vol. 36, № 9. – P. 3491–3495.
11. A history of the therapeutic use of liquorice in Europe / C. Fiore, M. Eisenhut, E. Ragazzi [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2005. – Vol. 99, № 3. – P. 317–324.
12. Molecular complexation of ivy saponins with some drugs and biologically active substances / L.A. Yakovishin, V.I. Grishkovets, G. Schroeder, N.I. Borisenko // Functionalized molecules – synthesis, properties and application; ed. V.I. Rybachenko. – Donetsk: Schidnyj wydawnyczyj dim, 2010. – Chapter 4. – P. 85–103.
13. Тритерпеновые гликозиды *Hedera taurica* I. Строение таурозида E из листьев *Hedera taurica* / А.С. Шашков, В.И. Гришковец, А.А. Полойко [и др.] // Химия природ. соедин. – 1987. – № 3. – С. 363–366.
14. Тритерпеновые гликозиды *Hedera canariensis* I. Строение гликозидов L-A, L-B1, L-B2, L-C, L-D, L-E1, L-G1, L-G2, L-G3, L-G4, L-H1, L-H2 и L-I1 из листьев *Hedera canariensis* / В.И. Гришковец, Д.Ю. Сидоров, Л.А. Яковичин [и др.] // Химия природ. соедин. – 1996. – № 3. – С. 377–383.
15. Булатов М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М.И. Булатов, И.П. Калинин. – [5-е изд.]. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.
16. Бабко А.К. Физико-химический анализ комплексных соединений в растворах / А.К. Бабко. – К.: Изд-во АН УССР, 1955. – 328 с.
17. Спектрофотометрія супрамолекулярних комплексів тритерпенових глікозидів плюща і солодко з левоміцетином (хлорамфеніколом) / Л.О. Яковичин, О.М. Корж, О.Д. Дегтяр, А.В. Клименко // Ukr. Bioorg. Acta. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 33–36.
18. Супрамолекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов солодки и плюща с парацетамолом / Л.А. Яковичин, В.И. Гришковец, Е.Н. Корж [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Сер. «Биология, химия». – 2013. – Т. 26 (65), № 3. – С. 335–342.

Яковичин Л.О. Супрамолекулярні комплекси тритерпенових глікозидів солодко та плюща з бромгексином / Л.О. Яковичин, В.І. Гришковець, О.М. Корж, А.В. Клименко, О.Д. Дегтяр // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 428–435.

Вперше методом спектрофотометрії досліджено комплексоутворення моноамонійної солі гліциризинової кислоти (гліцираму), α -хедерину (3-*O*- α -*L*-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабінопіранозиду хедерагеніну) та хедерасAPONІНУ С (3-*O*- α -*L*-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабінопіранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопіранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопіранозиду хедерагеніну) з бромгексином у водних розчинах при рН 7,2. Показано, що α -хедерин, хедерасAPONІН С і гліцирам утворюють з бромгексином молекулярні комплекси складу 1:1. Визначено константи стійкості комплексів. Розраховано вільні енергії Гіббса процесів комплексоутворення.

Ключові слова. тритерпенові глікозиди, гліциризинова кислота, гліцирам, α -хедерин, хедерасAPONІН С, бромгексин, молекулярний комплекс, спектрофотометрія, константа стійкості.

SUPRAMOLECULAR COMPLEXES OF LICORICE AND IVY TRITERPENE GLYCOSIDES WITH BROMHEXINE

Yakovishin L.A.¹, Grishkovets V.I.², Korzh E.N.¹, Klimenko A.V.¹, Degtyar A.D.¹,

¹Sevastopol National Technical University, Sevastopol, Ukraine

²Taurida V.I. Vernadsky National University, Simferopol, Ukraine

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Bromhexine (bisolvon, flegamin, *N*-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-*N*-methylcyclohexanamine hydrochloride, BG) is widely used as a mucolytic and expectorant for the treatment of acute and chronic bronchitis and pneumonia, pulmonary tuberculosis and bronchial asthma. BG usually well tolerated, but it can cause allergies and dyspepsia. BG slightly soluble in water and ethanol.

One possible method for reducing therapeutic doses of drugs, increasing their solubility, and expanding the spectrum of biological activity is to form clathrates with cyclodextrins and plant triterpene glycosides.

Glycyrrhizic acid is the main triterpene saponin of licorice roots *Glycyrrhiza glabra* L. Molecular complexes of glycyrrhizic acid and monoammonium glycyrrhizate (glycyram, GC) with different pharmacocons were prepared. Triterpene glycosides α -hederin (hederagenin 3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-arabinopyranoside, glycoside **1**) and hederasaponin C (hederagenin 3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-arabinopyranosyl-28-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-glucopyranoside, glycoside **2**) are suggested as perspective molecular complexing agents. Glycosides **1** and **2** were discovered in representatives of most species of the ivy genus *Hedera* L.

We prepared molecular complexes of ivy and licorice triterpene glycoside with BG. Using a method of spectrophotometry, the complexation of BG with **1**, **2** and GC in aqueous solutions at pH 7,2 (phosphate buffer) was investigated for the first time. Triterpene glycosides from ivy **1** and **2** form complexes with BG in the 1:1 molar proportion. GC make complex of 1:1 composition.

Stability constants for complexes $K_s(\text{BG}\cdot\mathbf{1})=2,00\cdot 10^4$, $K_s(\text{BG}\cdot\mathbf{2})=2,55\cdot 10^4$ and $K_s(\text{BG}\cdot\text{GC})=7,78\cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ were determined. Gibbs's free energies of complexation processes are calculated.

Keywords: triterpene glycosides, glycyrrhizic acid, glycyram, α -hederin, hederasaponin C, bromhexine, molecular complex, spectrophotometry, stability constant.

References

1. Mashkovskii M.D., Drugs, 2 vols., 13 ed., 1, 560 p. (Torsing, Kharkov, 1997). (in Russ.).
2. Simonova O.I., The clinical effects of ambroxol hydrochloride (lazolvan): what determines the effectiveness of the drug?, *Pediatrics*, **90** (5), 128 (2011).
3. Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R.K., Cyclodextrins in drug delivery: an updated review, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **6** (2), E329 (2005).
4. Tolstikova T.G., Tolstikov A.G., Tolstikov G.A., On the way to low-dose drugs, *Vestnik RAN*, **77** (10), 867 (2007).

5. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O., The complexes of drugs with carbohydrate-containing plant metabolites as pharmacologically promising agents, *Mini Rev. Med. Chem.*, **9** (11), 1317 (2009).
6. Polyakov N.E., Leshina T.V., Glycyrrhizic acid as a novel drug delivery vector: synergy of drug transport and efficacy, *Open Conf. Proc. J.*, **2**, 64 (2011).
7. Ammar H.O., El-Nahhas S.A., Improvement of some pharmaceutical properties of drugs by cyclodextrin complexation. 3. Bromhexine hydrochloride, *Pharmazie*, **50** (6), 408 (1995).
8. Kaewnopparat N., Chuchom T., Sunthornpit A., Jangwang A., Kaewnopparat S., Enhanced bromhexine hydrochloride solubility and dissolution by inclusion complexation with methylated β -cyclodextrin, *Isan J. Pharm. Sci.*, **5** (2), 114 (2009).
9. Hostettmann K., Marston A., *Saponins*, 548 p. (Cambridge University Press, Cambridge, 1995).
10. Sasaki Y., Mizutani K., Kasai R., Tanaka O., Solubilizing properties of glycyrrhizin and its derivatives solubilization of saikosaponin-a, the saponin of bupleuri radix, *Chem. Pharm. Bull.*, **36** (9), 3491 (1988).
11. Fiore C., Eisenhut M., Ragazzi E., Zanchin G., Armanini D., A history of the therapeutic use of liquorice in Europe, *J. Ethnopharmacol.*, **99** (3), 317 (2005).
12. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Schroeder G., Borisenko N.I., Molecular complexation of ivy saponins with some drugs and biologically active substances, in *Functionalized molecules – synthesis, properties and application*, edited by Rybachenko V.I. (Schidnyj wydawnyczyj dim, Donetsk, 2010), 85 p.
13. Shashkov A.S., Grishkovets V.I., Loloyko A.A., Chirva V.Ya. Triterpene glycosides of *Hedera taurica* I. Structure of tauroside E from the leaves of *Hedera taurica*, *Khim. Prirod. Soedin.*, **3**, 363 (1987).
14. Grishkovets V.I., Sidorov D.Yu., Yakovishin L.A., Arnautov N.N., Shashkov A.S., Chirva V.Ya. Triterpene glycosides of *Hedera canariensis* I. Structures of glycosides L-A, L-B₁, L-B₂, L-C, L-D, L-E₁, L-G₁, L-G₂, L-G₃, L-G₄, L-H₁, L-H₂, and L-I₁ from the leaves of *Hedera canariensis*, *Khim. Prirod. Soedin.*, **3**, 377 (1996).
15. Bulatov M.I., Kalinkin I.P., *Practical guide of photometric methods of analysis*, 5 ed., 432 p. (Kimiya, Leningrad, 1986). (in Russ.).
16. Babko A.K., *Physico-chemical analysis of complex compounds in the solutions*, 328 p. (Izd-vo AN USSR, Kiev, 1955). (in Russ.).
17. Yakovishin L.A., Korzh E.N., Degtyar A.D., Klimenko A.V., Spectrophotometry of the supramolecular complexes of ivy and licorice triterpene glycosides with laevomycetin (chloramphenicol), *Ukr. Bioorg. Acta*, **11** (1), 33 (2013).
18. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Korzh E.N., Degtyar A.D., Klimenko A.V., Supramolecular complexes of licorice and ivy triterpene glycosides with paracetamol, *Sci. Not. Taurida V.I. Vernadsky Nat. Univ, Ser. Biology, chemistry*, **26** (3), 335 (2013).

Поступила в редакцию 20.11.2013 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Артеменко Олександр Юрійович	ННЦ «Інститут біології» КНУ ім. Т. Шевченка, к.б.н., асистент кафедри біофізики, e-mail: artemenko_alex@ukr.net
Барабан Юлія Алексеевна	Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», ассистент кафедры нормальной физиологии, e-mail: baraban_y@mail.ru
Белалов Вадим Вадимович	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, аспирант кафедры физиологии человека и животных и биофизики, e-mail: vadim.belalov@mail.ru
Беляков Владимир Николаевич	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, профессор, доктор химических наук, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом
Берегова Тетяна Володимирівна	ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, д.б.н., проф., завідувач науково-дослідної лабораторії «Фармакології і експериментальної патології», e-mail: tberegova@mail.ru
Берест Галина Григорівна	Запорізький державний медичний університет, кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків факультету післядипломної освіти
Богза Сергей Леонидович	ИнФОРУ НАН Украины, отдел ХБАС, зав. отделом ХБАС, к.х.н, с.н.с., e-mail: s_bogza@mail.ru
Болібрux Лілія Дмитрівна	Національний університет «Львівська політехніка», доцент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, доцент, кандидат хімічних наук
Болібрux Христина Богданівна	Національний університет «Львівська політехніка», аспірант кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Брошко Евгений Олегович	Институт зоологии им. И. И. Шмальгаузена НАН Украины, отдел эволюционной морфологии позвоночных, аспирант, e-mail: y.broshko@gmail.com
Весельський Станіслав Павлович	НДІ фізіології імені академіка Петра Богача, ННЦ «Інститут біології» КНУ імені Т.Шевченка, доктор біологічних наук, завідувач відділу загальної фізіології
Вірченко Олександр Володимирович	ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, аспірант 3 року навчання науково-дослідної лабораторії «Фармакології і експериментальної патології», e-mail: ovirchenko@gmail.com

Волков Сергей Васильевич	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского, академик НАН Украины, директор Института общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского
Волкова Виталия Яковлевна	Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, кандидат химических наук, науч. сотр. кафедры неорганической химии и химической экологии
Воскобойник Олексій Юрійович	Запорізький державний медичний університет, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри органічної та біоорганічної хімії
Гелеверя Анна Александровна	ДонНУ, хим. факультет, кафедра орг. химии, студент
Гришковец Владимир Иванович	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой физической и аналитической химии
Губицька Ірина Іванівна	Національного університету «Львівська політехніка», доцент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, доцент, кандидат хімічних наук
Гуртова Екатерина Валериевна	ИнФОУ НАН Украины, отдел ХБАС, аспирант, e-mail: k.gurtovaya@i.ua
Данилов Михаил Олегович	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, старший научный сотрудник, кандидат химических наук
Данченко Ніна Миколаївна	ННЦ “Інститут біології” КНУ імені Т.Шевченка, аспірант кафедри біохімії
Данцюк Наталья Викторовна	Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского НАН Украины, ведущий инженер отдела физиологии животных и биохимии
Дацько Юрій Николаевич	Институт сцинтиляционных материалов НАН Украины, младший научный сотрудник, аспирант
Дашкевич Юлія Олеговна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, ведущий специалист кафедры ботаники и физиологии растений и биотехнологий
Дегтяр Алексей Дмитриевич	Севастопольский национальный технический университет, студент 5 курса кафедры физики

Древетняк Наталья Андреевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, кафедра физиологии человека и животных и биофизики
Дробецкая Ирина Викторовна	Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского НАН Украины, к.б.н., научный сотрудник отдела физиологии животных и биохимии
Думанська Юлія Андріївна	Національний університет „Львівська політехніка”, кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, аспірант
Думич Ірина Іванівна	Національний університет «Львівська політехніка», студентка групи ФР-31
Дягилева Юлія Олеговна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, к.б.н., ассистент кафедры физиологии человека и животных и биофизики, e-mail: yulia_dyagileva@mail.ru
Ёлкина Наталья Маратовна	Крымский факультет Запорожского национального университета, кафедра физического воспитания, спорта и здоровья человека, кандидат биологических наук, старший преподаватель, e-mail: nataleiolkina@gmail.com
Журахівська Леся Романівна	Національний університет «Львівська політехніка», доцент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, доцент, кандидат хімічних наук
Зайцева Анастасия Петровна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, студентка 5-го курса факультета психологии
Заярнюк Наталія Леонідівна	Національний університет «Львівська політехніка», доцент кафедри технології біологічно активних речовин, фармації та біотехнології, кандидат фармацевтичних наук
Зварич Віктор Ігорович	Національний університет «Львівська політехніка», аспірант кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Звягинцева Алла Викторовна	Воронежский государственный технический университет, к.х.н., старший научный сотрудник
Зима Ігор Григорович	Науково- дослідний інститут фізіології імені академіка Петра Богача, відділ Фізіології мозку, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник
Зинченко Софья Юрьевна	ИнФОРУ НАН Украины, отдел ХБАС , м.н.с., e-mail: sofya-Z2012@yandex.ru

Исаков Олександр Анатолійович	Дніпропетровський національний університет, факультет біології, екології та медицини, кафедра клінічної лабораторної діагностики, викладач
Каменева Елена Вадимовна	Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, аспирантка кафедры неорганической химии и химической экологии
Карпенко Олександр Володимирович	Компанія «Enamine Ltd.», кандидат хімічних наук, хімік
Кархут Андрій Ігорович	Національний університет „Львівська політехніка”, кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, асистент
Кийк Фериде Нарсуллаевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, студентка 5-го курса факультета биологии и химии
Кнюсе Татьяна Александровна	Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии и химической экологии e-mail: truba@onu.edu.ua
Кириллова Алла Викторовна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики
Клименко Анастасия Владимировна	Севастопольский национальный технический университет, студентка 5 курса кафедры физики
Кобраков Иван Константинович	РГУНГ им. И. М. Губкина, к.х.н
Коваленко Сергій Іванович	Запорізький державний медичний університет, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри органічної та біоорганічної хімії
Ковальчук Олексій Іванович	Національний університет «Львівська політехніка», асистент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Козин Леонид Фомич	Института общей и неорганической химии им.В.И. Вернадского НАН Украины, профессор, доктор технических наук, заведующий Отделом альтернативной химической энергетики, e-mail: kozin@ionc.kiev.ua

Колбасов Геннадий Яковлевич	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, доктор химических наук, профессор, заведующий отделом фотоэлектрохимии и химических источников тока, e-mail: kolbasov@ionc.kiev.ua
Коломоєць Олександра Сергіївна	Запорізький державний медичний університет, студентка магістратури при кафедрі органічної та біоорганічної хімії
Конечна Роксолана Тарасівна	Національний університет «Львівська політехніка», асистент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Кренюк Иван Иванович	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, д.б.н., профессор кафедры физиологии человека и животных и биофизики
Корж Елена Николаевна	Севастопольский национальный технический университет, кандидат химических наук, доцент кафедры физики (цикл химии)
Корсак Иван Иванович	ТЗОВ ТЕХАРМ м. Львів, Україна, інженер
Косинов Николай Николаевич	Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины, ведущий инженер
Костюк Александра Сергеевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, старший преподаватель кафедры физиологии человека и животных и биофизики, e-mail: alexkostyuk@mail.ru
Кривавич Анна Сергіївна	Національний університет «Львівська політехніка», асистент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Кричковська Аеліта Миронівна	Національний університет «Львівська політехніка», доцент кафедри технології біологічно активних речовин, фармації та біотехнології, кандидат фармацевтичних наук
Крупенникова Оксана Сергеевна	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского, аспирант лаборатории материалов альтернативной электрохимической энергетики
Кудрінецька Анастасія Вікторівна	Національний університет „Львівська політехніка”, кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, магістр
Куленкова Анна Андреевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, аспирант кафедры физиологии человека и животных и биофизики

Куличенко Александр Михайлович	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных и биофизики
Курка Марія Северинівна	Національний університет «Львівська політехніка», старший викладач кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, кандидат хімічних наук
Куцый Андрей Васильевич	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, инженер-технолог I категории, e-mail: kutsyi@ionc.kiev.ua
Кучер Евгения Николаевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, к.б.н., доцент кафедры ботаники и физиологии растений и биотехнологий
Лебедовская Маргарита Витальевна	Научно-исследовательский центр Вооружённых Сил Украины «Государственный океанариум», ведущий научный сотрудник, e-mail: lebedovskaya@email.ua
Лейбович Лев Иссахарович	Национальный университет кораблестроения им.адм.Макарова, к.т.н., доцент кафедры технической теплофизики и судовых паропроизводящих установок
Лень Юлія Тимофіївна	Національний університет «Львівська політехніка», здобувач кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Лисак Олександр Володимирович	ТЗОВ ТЕХАРМ м. Львів, Україна, директор
Лисконог Лилия Васильевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, ст. преподаватель кафедры спорта и физического воспитания
Литвин Богдан Ярославович	Національний університет „Львівська політехніка”, кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, інженер
Лунін Володимир Вікторович	Національний університет «Львівська політехніка», студент, гр. БАРМ-21(магістр) кафедри технології біологічно активних речовин, фармації та біотехнології
Луцюк Николай Витальевич	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, канд. биол. наук, научный сотрудник НИЧ
Ляшенко Валентина Петрівна	Дніпропетровський національний університет, біолого-екологічний факультет, кафедра фізіології людини і тварин, доктор біологічних наук, професор

Майданюк Анатолій Володимирович	ННЦ “Інститут біології” КНУ імені Т.Шевченка, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник
Макарічева Анна Алексеевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, к.б.н., преподаватель кафедры валеологии и безопасности жизнедеятельности человека
Макарчук Микола Юхимович	ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, д.б.н., проф., академік АН ВШ України, завідувач кафедри фізіології людини і тварин, Директор НДІ фізіології імені академіка Петра Богача
Маметова Ольга Борисовна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, аспирант кафедры теории и методики физической культуры
Манилевич Федор Дмитриевич	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, e-mail: fedor@ionc.kar.net
Марінцова Наталія Геннадіївна	Національний університет «Львівська політехніка», доцент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, доцент, кандидат хімічних наук
Мартинюк Віктор Семенович	ННЦ «Інститут біології» КНУ ім. Т. Шевченка, д.б.н., професор завідувач кафедри біофізики e-mail: mavispublisher@gmail.com
Махин Сергей Анатольевич	Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського, доцент общей психологии, к.б.н.
Машкова Наталія Владимировна	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, младший научный сотрудник, e-mail: mashkova@ionc.kiev.ua
Меметова Зарема Наримановна	Таврический национального университета им.В.И. Вернадского, аспирант кафедры биохимии
Миколів Оксана Богданівна	Національний університет «Львівська політехніка», старший викладач кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Минюк Галина Семеновна	ИнБИОМ НАНУ, с.н.с., к.б.н., e-mail: gsminyuk@mail.ru
Мусянович Ростислав Ярославович	Національний університет «Львівська політехніка», доцент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, к.х.н.

Николаев Алексей Сергеевич	ДонНУ, хим. факультет, кафедра орган. химии, аспирант, e-mail: a.nikolaev.chem@gmail.com
Никольская Виктория Александровна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии
Новіков Володимир Павлович	Національний університет «Львівська політехніка», завідувач кафедри технології біологічно активних речовин, фармації та біотехнології, доктор хімічних наук, професор
Носуленко Інна Степанівна	Запорізький державний медичний університет, аспірант кафедри органічної та біоорганічної хімії
Оверко Наталія Григорівна	Корпорація «Артеріум», АТ «Галичфарм», хімік-аналітик
Огар Марія Олександрівна	Національний університет «Львівська політехніка», аспірант кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, к.х.н.
Огенко Владимир Михайлович	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского, чл. корр. НАН Украины, главный научный сотрудник, e-mail: ogenko@ionc.kiev.ua
Орехова Лилия Сергеевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, студентка 5-го курса факультета психологии
Павленко Владимир Борисович	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой общей психологии
Павлюк Інна Віталіївна	Національний університет «Львівська політехніка», аспірант кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Пальчик Алексей Валериевич	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, кандидат химических наук, научный сотрудник
Панова Светлана Алексеевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики
Пацурковский Павел Анатольевич	Национальный университет кораблестроения им. адм.Макарова, аспирант кафедры технической теплофизики и судовых паропроизводящих установок
Педаш Вячеслав Юрьевич	Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины, младший научный сотрудник

Пендюх Вячеслав Владимирович	ДонНУ, хим. факультет, кафедра орган. химии, аспирант
Перекотий Елена Владимировна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, преподаватель кафедры теории и методики физической культуры
Петров Григорій Савич	Дніпропетровський державний інститут фізичної культури і спорту, викладач кафедри боксу, боротьби та важкої атлетики, кандидат біологічних наук
Пирский Юрий Кузьмич	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией материалов альтернативной электрохимической энергетики, e-mail: pirsky@ionc.kiev.ua
Погибко Владимир Михайлович	Государственное учреждение Научно-технологический центр "Реактивэлектрон" НАН Украины, к.х.н., зам. директора по научным вопросам, зав. отделом наноструктурных функциональных материалов
Погодина Светлана Владимировна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, к.б.н., доцент, заведующая кафедрой спорта и физического воспитания, e-mail: Sveta_pogodina@mail.ru
Половкович Святослав Володимирович	Національний університет «Львівська політехніка», асистент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, к.х.н.
Раваева Марина Юрьевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, к.б.н., доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики, e-mail: mravaeva@ukr.net
Ракитская Татьяна Леонидовна	Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, профессор, зав. каф. неорганической химии и химической экологии, e-mail: TLR@onu.edu.ua
Раскола Людмила Анатольевна	Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова, к.х.н., доцент кафедры неорганической химии и химической экологии
Реброва Татьяна Павловна	Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины, кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Рождественская Людмила Михайловна	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, кандидат химических наук, научный сотрудник

Русецкий Игорь Анатольевич	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, научный сотрудник, кандидат химических наук
Савина Ксения Дмитриевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, аспирант кафедры спортивных игр и гимнастики
Сафронова Нина Степановна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, доцент кафедры физической реабилитации и здоровья человека, к.б.н.
Ситник Марина Ивановна	Таврический национальный университет им. В. И. Вернадского, студентка факультета биологии и химии
Скорина Дмитро Юрійович	Запорізький державний медичний університет, асистент кафедри фармацевтичної хімії
Слободянюк Иван Александрович	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, инженер 1 категории
Собко Віктор Михайлович	НДІ ім. П. Богача ННЦ «Інститут біології» КНУ ім. Т. Шевченка, к.б.н., м.н.с. відділу «Біофізики», e-mail: svitya@ua.fm
Стадницька Наталія Євгенівна	Національний університет «Львівська політехніка», доцент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Стасевич Марина Володимирівна	Національний університет «Львівська політехніка», старший викладач кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, к.х.н.
Стецишин Юрій Богданович	Національний університет «Львівська політехніка», доцент кафедри органічної хімії, к.х.н.
Суйков Сергей Юрьевич	ИнФОУ НАН Украины, отдел ХБАС, к.х.н., с.н.с., e-mail: ssujkov@bk.ru
Труба Алла Сергеевна	Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова, к.х.н., доцент кафедры неорганической химии и химической экологии, e-mail: truba@onu.edu.ua
Трушина В.А.	Науково- дослідний інститут фізіології імені академіка Петра Богача, відділ біофізики, кандидат біологічних наук
Туманянц Каринэ Николаевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, кандидат биологических наук, научный сотрудник по ПНИЛ, старший преподаватель кафедры медико-биологических основ физической культуры, e-mail: timur328@gmail.com

Ушакова Ольга Владимировна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, факультет биологии и химии, студентка 6 курса
Фалалеева Тетяна Михайлівна	ІНЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, д.б.н., с.н.с. науково-дослідної лабораторії «Фармакології і експериментальної патології», e-mail: tfalalyeyeva@mail.ru
Федорова Олена Валеріївна	Національний університет «Львівська політехніка», доцент кафедри технології біологічно активних речовин, фармації та біотехнології, кандидат хімічних наук
Федорчук Світлана Володимирівна	Науково- дослідний інститут фізіології імені академіка Петра Богача, відділ Фізіології мозку, кандидат біологічних наук, науковий співробітник
Харанеко Олег Иванович	ИнФОУ НАН Украины, отдел ХБАС, ведущий инженер, к.х.н.
Хусаинов Денис Рашидович	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики
Чабан Мария Александровна	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, аспирант
Челебиева Элина Сергеевна	ИнБЮМ НАНУ, м.н.с., e-mail: elina.chelebieva@gmail.com
Чергинец Виктор Леонидович	Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины, доктор химических наук, заведующий отделом, Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина, профессор кафедры неорганической химии, e-mail: cherginets@isma.kharkov.ua
Черетаев Игорь Владимирович	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, канд. биол. наук, м.н.с. кафедры физиологии человека и животных и биофизики
Черный Сергей Васильевич	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, канд. биол. наук, доцент кафедры кафедры валеологии и безопасности жизнедеятельности
Черпак Олександр Мефодійович	ТЗОВ «Фарма Лайф», генеральний директор. старший науковий співробітник, доктор фармацевтичних наук
Чікіна Людмила Вікторівна	Науково- дослідний інститут фізіології імені академіка Петра Богача, відділ Фізіології мозку, провідний інженер

Чмелева Светлана Ивановна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, к.б.н., доцент кафедры ботаники и физиологии растений и биотехнологий
Чубчикова Ирина Николаевна	ИнБЮМ НАНУ, м.н.с., e-mail: chubchikova@mail.ru
Чуян Елена Николаевна	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии человека и животных и биофизики, e-mail: elena-chuyan@rambler.ru
Шаранда Людмила Федоровна	Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского, научный сотрудник
Шах Юрій Ігорович	Національний університет „Львівська політехніка”, кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, магістр
Шилина В.В	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, аспирант кафедры физиологии человека и животных и биофизики
Юферев Владимир Сергеевич	Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского, ст. преподаватель кафедры спорта и физического воспитания, e-mail: yuvser@live.ru
Явецкий Роман Павлович	Институт монокристаллов НАН Украины, кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией
Яковишин Леонид Александрович	Севастопольский национальный технический университет, кандидат химических наук, доцент кафедры физики (цикл химии), e-mail: chemsevntu@rambler.ru.
Янковський Дмитро Станіславович	Генеральний директор Науково-виробничої компанії «О.Д. Пролісок», д.б.н., проф., e-mail: od.prolisok@gmail.com
Янцев Александр Викторович	Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики
Ярыч Анастасия Владимировна	Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, студентка V курса химического факультета

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Барабан Ю.А., Перекотий Е.В.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
ГОРОДСКИХ ПОДРОСТКОВ РАЗНОГО ПОЛА 3

Брошко Е.О.

К МЕТОДАМ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ
КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ) 9

Вірченко О.В., Фалалєєва Т.М., Берегова Т.В., Янковський Д.С.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИСЕКРЕТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МУЛЬТИШТАМНОГО
ПРОБІОТИКА ЗА УМОВ ДІЇ СТРЕСУ 22

**Дягилева Ю.О., Белалов В.В., Куленкова А.А., Зайцева А. П., Кийк Ф.Н.,
Павленко В.Б.**

СВЯЗЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ПОМОГАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ С УРОВНЕМ
РАЗВИТИЯ И ПАРАМЕТРАМИ ФОНОВОЙ ЭЭГ РЕБЕНКА 30

Ёлкина Н.М.

ПРОЦЕССЫ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ, МЕТГЕМОГЛОБИНООБРАЗОВАНИЯ
И ГЕНЕРИРОВАНИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ЭРИТРОЦИТАХ
БОЛЬНЫХ ЭРИТРЕМИЕЙ 39

Ісаков О.А, Ляшенко В.П., Петров Г.С.

ВЕГЕТАТИВНІ ПРОЯВИ РЕАКЦІЙ ТЕРМІНОВОЇ АДАПТАЦІЇ СТУДЕНТІВ ДО
ІНФОРМАЦІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ 46

Костюк А.С., Ушакова О.В., Туманянц К.Н.

ВЛИЯНИЕ КОСМИЧЕСКОЙ ПОГОДЫ НА ИНФЕКЦИОННУЮ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В Г. СЕВАСТОПОЛЕ 60

Куличенко А.М.

ИЗМЕНЕНИЯ МЕЖЦЕНТРАЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ В ЭЭГ ЖИВОТНОГО ПРИ
ПРОВЕДЕНИИ СЕАНСОВ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПО СХЕМЕ АЛЬФА/ТЕТА-
ПРОТОКОЛА 70

Лебедовская М.В.

ПОРАЖЕНИЕ ДВУСТВОРЧАТЫХ МОЛЛЮСКОВ Р. ЧЁРНАЯ (СЕВАСТОПОЛЬ)
ГРЕГАРИНОЙ *NEMATOPSIS PORTUNIDARUM* (FRENZEL, 1885). 85

Майданюк А.В., Данченко Н.М., Весельський С.П.

АДЕНІЛОВІ НУКЛЕОТИДИ В ТКАНИНАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ АЛОКСАН"-
"ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ 94

Макарчук М.Ю., Зима І.Г., Федорчук С.В., Чікіна Л.В., Трушина В.А.

УЯВНА РОТАЦІЯ ГЕОМЕТРИЧНИХ ОБ'ЄКТІВ У ЖІНОК І ЧОЛОВІКІВ
ІЗ РІЗНИМ РІВНЕМ ТРИВОЖНОСТІ 101

Маметова О.Б., Савина К.Д. ИЗМЕНЕНИЕ МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЙ МИОРЕЛАКСАЦИИ У СПОРТСМЕНОВ	110
Махин С.А., Макаричева А.А., Луцюк Н.В., Черный С.В., Орехова Л.С. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИНДИВИДУАЛЬНЫМ УРОВНЕМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА И РЕАКТИВНОСТЬЮ СЕНСОМОТОРНОГО РИТМА ПРИ СИНХРОННОЙ ИМИТАЦИИ ДВИЖЕНИЙ ДРУГОГО ЧЕЛОВЕКА	121
Никольская В.А., Меметова З.Н. УРОВЕНЬ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ В СОСТОЯНИИ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА И ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	132
Погодина С.В., Юферов В.С., Лисконог Л.В., Крюков С.А. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СПОРТСМЕНОВ ВЕТЕРАНОВ В РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА	138
Раваева М.Ю., Чуюн Е.Н., Древетняк Н.А. РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ.....	147
Сафронова Н.С. ФОРМИРОВАНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ АДАПТАЦИИ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСЛЕ МИГРАЦИИ	158
Собко В.М., Мартинюк В.С. Артеменко О.Ю. ТИМОЦИТАХ ЩУРА ЗА УМОВ ПЕРОКСИД-ИНДУКОВАНОВОГО УШКОДЖЕННЯ .	167
Челебієва Е.С., Мінюк Г.С., Чубчикова І.М. ОСОБЛИВОСТІ ВТОРИННОГО КАРОТИНОГЕНЕЗУ У ЗЕЛЕНОЇ МІКРОВОДОРОСТІ <i>SCENEDESMUS RUBESCENS</i> (DANGEARD) KESSLER ET AL. В УМОВАХ ДВОХСТАДІЙНОЇ НАКОПИЧУВАЛЬНОЇ КУЛЬТУРИ.....	175
Чмелева С.И., Кучер Е.Н., Дашкевич Ю.О., Ситник М.И. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЦИРКОН НА РОСТ И РАЗВИТИЕ РАСТЕНИЙ КУКУРУЗЫ НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА	188
Чубчикова И.Н., Минюк Г.С., Дробецкая И.В., Данцюк Н.В. ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ВЫРАЩИВАНИЯ МИКРОВОДОРОСЛИ <i>SCOTIELLOPSIS RUBESCENS</i> VINATZ. (CHLOROPHYCEAE)	196
Шилина В.В., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Черетаев И.В. ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ АГРЕССИВНОСТИ КРЫС НА ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ.....	206
Янцев А.В, Кириллова А.В., Панова С.А., Щербина И.А. ОСОБЕННОСТИ РЕГИОНАЛЬНОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВЫЯВЛЕННЫХ НОСИТЕЛЕЙ ВИРУСА БЕШЕНСТВА В КРЫМУ.....	215

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

До 55 - річчя завідувача кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, професора, доктора хімічних наук

Новікова Володимира Павловича 225

Воскобойнік О.Ю., Карпенко О.В., Берест Г.Г., Скорина Д.Ю., Носуленко І.С., Коваленко С.І., Коломоєць О.С.

МАС-СПЕКТРАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОВЕДІНКИ

[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІНІВ ПІД ДІЄЮ ЕЛЕКТРОННОГО УДАРУ 229

Гуртова Е.В., Николаев А.С., Суйков С.Ю., Богза С.Л., Кобраков И.К.

МЕТОДИКА ПОИСКА СТРУКТУР-ЛИДЕРОВ НА ОСНОВЕ ОЦЕНОК

БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ *IN SILICO* И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В РЯДУ

2,3-БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ 242

Зярянюк Н.Л., Лунін В.В., Кричковська А.М., Федорова О.В., Черпак О.М., Новіков В.П.

ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ІН'ЄКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ

ЗАСОБІВ З ВИКОРИСТАННЯМ БІОДЕГРАДАБЕЛЬНИХ ПОЛІМЕРІВ 253

Звягинцева А.В.

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОЦЕССОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТАЛЛОВ С

ВОДОРОДОМ ОТ СТРУКТУРЫ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ 259

Зинченко С.Ю., Богза С.Л., Суйков С.Ю., Пендюх В.В.

ГЕТЕРОАНАЛИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ С ФРАГМЕНТОМ

ЭКРАНИРОВАННОГО ФЕНОЛА 270

Кривач А.С., Конечна Р.Т., Павлюк І.В., Стадницька Н.Є., Новіков В.П.

ПОШУК АЛЬТЕРНАТИВНИХ ПРИРОДНИХ ДЖЕРЕЛ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ

РЕЧОВИН 276

Курка М., Миколів О., Болібрux Х., Журахівська Л., Ковальчук О., Губицька І., Болібрux Л., Марінцова Н., Новіков В.

СИНТЕЗ НОВИХ АМІНОФОСФОНОВИХ ПОХІДНИХ ХІНОНІВ ТА ВИВЧЕННЯ

ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 281

Лейбович Л.И., Пацурковский П.А.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ЖИДКОСТИ ВНУТРИ

КАПЛИ, ДВИЖУЩЕЙСЯ В ГАЗОВОМ ПОТОКЕ 288

Манилевич Ф.Д., Козин Л.Ф., Машкова Н.В., Куцый А.В.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЫДЕЛЕНИЯ ВОДОРОДА НА КОМПОЗИЦИОННЫХ

ЭЛЕКТРОЛИТИЧЕСКИХ НИКЕЛЕВЫХ ПОКРЫТИЯХ, СОДЕРЖАЩИХ

ПЕНТАОКСИД ВАНАДИЯ, НИОБИЯ ИЛИ ТАНТАЛА 298

Nikolaev O.S., Geleverya A.O., Gurtova K.Vol., Haraneko O.I., Bogza C.L.

SYNTHESIS OF PYRIMIDINE ANALOGS HOMOPHTALIC ACID FROM DIMETHYL

ESTER ACETONEDICARBOXYLATE BY THE BIGINELLI REACTION 307

Огар М., Стецишин Ю., Половкович С., Журахівська Л., Болібрух Л., Губицька І.І., Марінцова Н., Новіков В. ПРИЩЕПЛЕНІ НАНОШАРИ ПОЛІ(Н-МЕТАКРИЛОЇЛ АМІНОКИСЛОТ) ДЛЯ КОНТРОЛЬОВАНОЇ АДСОРБЦІЇ БІЛКІВ ТА ВИРОЩУВАННЯ КЛІТИН	315
Пирский Ю.К., Огенко В.М., Шаранда Л.Ф., Крупенникова О.С., Волков С.В. ГИБРИДНЫЕ Pd-M (M= Ni, Co, Fe) КРЕМНЕЗЕМ-УГЛЕРОДНЫЕ ЭЛЕКТРОКАТАЛИЗАТОРЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА.....	323
Погибко В.М. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТОПОХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА, ЛИМИТИРУЕМОГО ВНУТРЕННЕЙ ДИФУЗИЕЙ И ХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ ПЕРВОГО ПОРЯДКА	334
Ракитская Т.Л., Киосе Т.А., Каменева Е.В., Ярыч А.В., Волкова В.Я. МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ИОНАМИ МЕДИ(II) ПРИРОДНЫЙ КЛИНОПТИЛОЛИТ В РЕАКЦИИ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО ОКИСЛЕНИЯ ДИОКСИДА СЕРЫ.....	345
Ракитская Т.Л., Труба А.С., Раскола Л.А. КАТАЛИЗАТОРЫ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО РАЗЛОЖЕНИЯ ОЗОНА НА ОСНОВЕ ХЛОРИДОВ 3d-МЕТАЛЛОВ И ПРИРОДНЫХ СОРБЕНТОВ	358
Рождественская Л.Н., Третьяк М.А., Пальчик А.В., Беляков В.Н. ИЗВЛЕЧЕНИЕ ЛИТИЯ ИЗ ЖИДКИХ СРЕД КОМПОЗИЦИОННЫМИ МАТЕРИАЛАМИ НА ОСНОВЕ ДИОКСИДОВ ТИТАНА И МАРГАНЦА.....	372
Слободянюк И.А., Русецкий И.А., Данилов М.О., Колбасов Г.Я. ФОТОЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДОРОДА НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ТИПА A ⁿ V ^m И ВОССТАНОВЛЕННОГО ОКСИДА ГРАФЕНА	377
Стадницька Н.Є., Павлюк І.В., Думич І.І., Оверко Н.Г., Лисак О.В., Корсак І.І., Новіков В.П. СКОРЗОНЕРА ПУРПУРОВА - ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЦИНІ	385
Стасевич М.В., Зварич В.І., Лень Ю.Т., Мусянович Р.Я., Новіков В.П. ПОШУК НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК З ПРАКТИЧНО КОРИСНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ СЕРЕД S,N,O-ВМІСНИХ ХІНОЇДНИХ ПОХІДНИХ	391
Чергинец В.Л., Реброва Т.П., Науменко В.А., Пономаренко Т.В., Долженко Ю.И. ОСОБЕННОСТИ КАРБОГАЛОГЕНИРОВАНИЯ РАСПЛАВА KBr-NaBr	407
Шах Ю.І., Кудрінецька А.В., Думанська Ю.А., Литвин Б.Я., Ковальчук О.І., Болібрух Х.Б., Кархут А.І., Конечна Р.Т., Половкович С.В., Новіков В.П. СИНТЕЗ НОВИХ ПОЛІГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-ХІНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИРАКОВИХ ПРЕПАРАТІВ	414
Яковишин Л.А., Гришковец В.И., Корж Е.Н., Клименко А.В., Дегтяр А.Д. СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ СОЛОДКИ И ПЛЮЩА С БРОМГЕКСИНОМ	428
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	436
СОДЕРЖАНИЕ	448