

EUROASIA JOURNAL

of MATHEMATICS, ENGINEERING, NATURAL & MEDICAL SCIENCES

ISSN 2667-6702

YEAR
2015

VOLUME
2



EDITOR
MA YUSHONG

PUBLISHER
IEDSR

ISSUED IN APRIL , 2015

JOURNAL ID

THE NAME of JOURNAL : **EUROASIA JOURNAL Of MATHEMATICS-ENGINEERING NATURAL & Medical SCIENCES**

FOUNDED IN : **2014**

ISSUED IN : **April 15, 2015**

PUBLISHER of JOURNAL : **IEDSR ASSOCIATION**

EDITOR : **MA YUSHONG**

DIRECTOR of JOURNAL : **IEDSR ASSOCIATION**

ISSN : **2667-6702**

SCIENTIFIC COMMITTEE

DR. ZHIHUAN MENCHUAN	MINZU UNIVERSITY
DR. ELENA TINIKOVA	RUSSIAN ACADEMY of SCIENCES
DR. KENES JUSIPOV	KAZAK TRANSPORTATION ACADEMY
DR. A. SHARIF FAKHER	BEIRUT UNIVERSITY
DR. Z. SULEIMENOVA	KAZAKH STATE TEACHER TRAINING UNIVERSITY
DR. CHOLPON TOKTOSUNOVA	STATE ECONOMY UNIVERSITY- KYRGYZSTAN
DR. SAODAT DAVLATOVA	ALISHIR NOVAI UNIVERSITY
DR. VARDO CHOKHARADZE	BATUMI SHOTA RUSTAVELI STATE UNIVERSITY

CONTENTS

И.Н.РОЩИН & А.Ю.ДЬЯКОВ & С.М.КОЗЛОВ & О.В.ЧУРИЛОВА
НОВОЕ ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ МЕДИЦИНСКИМ КСЕНОНОМ
Pages 1-4

Д.Б. ТРУШИНА & Т.В. БУКРЕЕВА & И.В. МАРЧЕНКО
РАЗРАБОТКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ЧАСТИЦ
КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ
Pages 5-9

С.Ю. ЩЕГОЛЕВ
БИОЛОГИЯ *IN SILICO* – ОТ ИСТОКОВ ДО НАШИХ ДНЕЙ
Pages 10-13

НОВОЕ ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ МЕДИЦИНСКИМ КСЕНОНОМ

И.Н.РОЩИН, А.Ю.ДЬЯКОВ, С.М.КОЗЛОВ, О.В.ЧУРИЛОВА

ЗАО «АТОМ-МЕД ЦЕНТР» г. Москва

ТЭЗИС

Сразу же после клинических испытаний и в процессе проведения анестезии медицинским ксеноном в различных клиниках страны анестезиологи отметили его, как практически идеальный ингаляционный анестетик, кроме этого, имеющий выраженный терапевтический эффект. Выяснилось, что применение ксенона (Xe) в комплексной предоперационной подготовке больных позволяет улучшить общее состояние пациентов, стабилизировать гемодинамику, увеличить сердечный выброс, уменьшить страх и психоэмоциональное возбуждение пациентов перед предстоящей операцией.

Ключевые слова: Ксенон, Послеоперационный Период, Атом-Медцентр

В послеоперационном периоде терапия ксеноном позволяет обеспечить умеренную седацию и улучшить психоэмоциональное состояние, выраженную анальгезию с улучшением показателей центральной гемодинамики и увеличением сердечного выброса, в том числе у больных резистентных к проводимой терапии, стабилизировать показатели основного обмена и купировать гиперметаболический синдром у тяжелых больных, основной повреждающий фактор, ведущий к развитию полиорганной недостаточности, уменьшить страдания пациентов истощенных длительным лечением, формирует наиболее приемлемые показатели психоэмоционального статуса выраженности депрессивных расстройств в отдаленном послеоперационном периоде [1-2].

Xe имеет ряд уникальных физических и фармакологических свойств, позволяющих использовать его в лечебных целях. Обладает анальгетическим, спазмолитическим, кардиотоническим, нейропротекторным, антистрессовым, антигипоксическим, иммуностимулирующим, противовоспалительным, анаболическим, нейрогуморальным, вазоплегическим и другими эффектами [2].

В спортивной медицине Xe применяется с целью достижения спортсменами высоких результатов: быстрой адаптации спортсмена к новым климатическим условиям в период перелетов или длительных переездов к месту проведения соревнований; повышения психической и физической выносливости при длительных нагрузках; снятия стрессов и депрессивных состояний; быстрого восстановления после нагрузки; купирования болевых синдромов; снятия синдрома «предстартовой лихорадки». Отсутствие оборудования для проведения терапевтических ингаляций медицинским ксеноном заставляло врачей использовать громоздкое оборудование наркозных аппаратов, что приводило к значительным расходам Xe, повышенной стоимости за процедуру и не позволяло широко применять метод ксенотерапии. Достаточно примитивные терапевтические контуры больше дискредитируют метод, не достигая вышеуказанных эффектов.

В настоящее время ЗАО «АТОМ-МЕДЦЕНТР» предлагает современное терапевтическое оборудование, при разработке которого учитывались технические требования к малогабаритным аппаратам, условия минимального расхода Xe , временной фактор качественного воздействия на организм. Первая модель - «КСИН»-Аврора», аппарат предназначенный для проведения ингаляций смесью кислорода и ксенона на пневмоприводе от баллонов сжатого газа в условиях специализированного медицинского транспорта различного назначения, на местах происшествий, на дому, а также в медицинских и оздоровительных учреждениях, в т.ч. в отделениях интенсивной терапии и реанимации, для снятия болевых синдромов, депрессий, стрессов, наркозависимости. Аппарат был удобен в условиях отсутствия электрического питания. Второе поколение - аппарат «МАГи-АМЦ»-1 для использования в различных областях медицины в лечебно-профилактических учреждениях амбулаторно-поликлинического и стационарного профиля, центрах лечения болей, центрах реабилитации, наркологических клиниках, санаторно-курортных учреждениях, стоматологических клиниках и кабинетах, центрах подготовки спортивных команд, местах проведения учебно-тренировочных сборов и соревнований, специализированных машинах «Скорой медицинской помощи», транспортных средствах МЧС и других силовых ведомств (МВД, МО, ФСБ и т.д.).



Рис. 1. Аппарат для терапии медицинским ксеноном «МАГи-АМЦ»-1

Управление аппаратом осуществляется при помощи встроенного микроконтроллера, позволяющего задавать концентрацию газовой смеси, давление на выходных магистралях, время проведения ингаляции, выводить информацию на табло о: длительности процедуры; использованном объеме Xe и кислорода (O_2); суммарном объеме израсходованного газа, остатках газов в баллоне. Имеется функция архива на каждого пациента (включая: личные данные, дату проведения процедуры, количество

проведенных ингаляций, режимы (короткий или длительный, ранее заданную концентрацию). Не- большие габаритные размеры - 420 x 334 x 175 мм и вес - 7,5 кг- позволяют легко переносить аппарат как в лечебном учреждении, так и в любом проце- дурном кабинете. Последняя модификация этого аппарата - «АКТ-2»-1, име- ет те же функциональные особенности, но меньшие габариты - 250 x 260 x 100 мм и вес - 2,5 кг. Аппарат удобен при оказании неотложной помощи в реанимационных автомобилях и на дому.

Имеется возможность вывода информации с обоих аппаратов на монитор внешнего ПК и управление ими с компьютера. Питание аппаратов осу- ществляется как от сети переменного тока напряжением 220В так и от ис- точника постоянного напряжения 12В.

Газы - O_2 и Xe подаются отдельно из баллонов, которые размещены с аппаратом на медицинской стойке (тумбочке).

Управление концентрацией проводится оперативно с шагом в 5%. В настоящее время ЗАО «АТОМ-МЕД ЦЕНТР» ведёт НИОКР по орга- низации производства облегчённых металлокомпозитных баллонов для ме- дицинских газов.



Рис. 2. Аппарат для терапии медицинским ксеноном «АКТ-2»-1.

Дыхательный контур для подачи ксеноно-кислородной смеси пациенту состоит из: лицевой маски, дыхательного фильтра, дыхательного мешка, пор- та датчиков газоанализатора и соединительных шлангов. Врач удерживает маску на пациенте, контролируя её плотное прилегание и время проведения ингаляции. Контур легко собирается из комплектующих фирмы «Intersurgical». Его конфигурация зависит от применяемой методики ингаля- ции. Аппараты ксенонотерапии «МАГи- АМЦ»-1, так и «АКТ-2»-1 рассчита- ны на работу с различными методиками проведения процедуры – как на ко- роткие - длительностью около 3-х минут, так, и

при подключении контура с адсорбером с натронной известью для удаления CO₂, на длительные – до 30 минут и более. Методики проведения ингаляций [3-5] разработаны ЗАО «АТОМ-МЕД ЦЕНТР» и утверждены Росздравнадзором.

Библиографический список

1. Буров Н.Е., Потанов В.Н. Ксенон в медицине: очерки по истории и применению медицинского ксенона.- М.: Пульс, 2012. 640 с.
2. Николаев Л.Л. Варианты низкочастотной анестезии ксеноном. - М.: Город. 2014. 105 с.
3. Применение кислородно-ксеноновой смеси при боли и болевых синдромах // Медицинская технология ФС №2010/123 от 02.04.2010.Москва. 2010. ЗАО «АТОМ-МЕД ЦЕНТР».
4. Ингаляционная терапия медицинским ксеноном в наркологической клинике // Учебно-методическое пособие для врачей. Москва. 2011. Московский государственный медико-стоматологический университет. Наркологическая клиническая больница №17 Департамента здравоохранения. Москвы. ЗАО «АТОМ-МЕД ЦЕНТР».
5. Методические рекомендации по использованию специальных газовых смесей на основе ксенона для восстановления работоспособности спортсменов на различных этапах тренировочного процесса. Москва. 2010. Министерство обороны РФ. ГосНИИИВМ МО РФ. ЗАО «АТОМ-МЕД ЦЕНТР».

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ЧАСТИЦ КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ

Д.Б. ТРУШИНА

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН

Т.В. БУКРЕЕВА

Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН
НИЦ Курчатовский Институт

И.В. МАРЧЕНКО

Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН
НИЦ Курчатовский Институт

Среди большого числа неорганических соединений, нашедших широкое практическое применение в различных производствах и медицине, важное место занимает карбонат кальция CaCO_3 . Благодаря хорошим механическим свойствам, физической стабильности, высоким показателям биосовместимости, адсорбционной способности и мягким условиям растворения частицы CaCO_3 могут быть успешно использованы в качестве основы для создания микроконтейнеров для пролонгированного и контролируемого высвобождения фармакологических веществ [1]. Было предложено использовать коллоидные микрочастицы карбоната кальция в модификации ватерита в качестве системы доставки лекарственных соединений в центральную нервную систему при их интраназальном введении [2]. Такой способ введения лекарства уже был использован для интраназальной доставки инсулина [3].

Частицы-контейнеры могут помочь в решении таких задач, как доставка в центральную нервную систему веществ, для которых гематоэнцефалический барьер непроницаем, повышение биодоступности соединений, осуществление локального увеличения концентрации вещества.



Рис. 1. СЭМ-изображение частиц

В работе определена и оптимизирована загрузка предварительно синтезированных частиц ватерита лекарственными веществами различной природы – липофильным лоперамидом, пептидным кортексином, водорастворимыми фотодитазином и пантогамом. Кроме того исследована динамика релиза фармакологических веществ из частиц.

Синтез пористых сферических частиц карбоната кальция микронных размеров был разработан Д. Володькиным и карбоната кальция (ватерит) сотр. [4]. Воспроизводимость результатов и достаточно узкое распределение по размерам достигнуто для частиц 4-6 мкм [5], такой размер частиц является оптимальным для интраназального способа введения. На рис.1 представлено СЭМ-изображение синтезированных по данной методике сферических частиц ватерита. Поры таких частиц имеют размер 20-60 нм и составляют около 41% от объема частицы [5]. Такая структура сферолитов обеспечивает высокую степень загрузки функциональным веществом контейнеров на их основе.

В качестве модельного вещества для загрузки был выбран центральный анестетик лоперамид, не проходящий через гематоэнцефалический барьер. В результате оптимизации процесса инкубирования частиц в растворе вещества были подобраны наилучшие условия (рис.2), и максимальная загрузка частиц составила 0.77 весовой процент. Также исследована десорбция вещества из частиц, покрытых разнообразными полимерными оболочками и без них. Проникновение лоперамида в мозг при интраназальном введении препарата на частицах было подтверждено с помощью *in vivo* теста на изменение болевой чувствительности крыс [2].

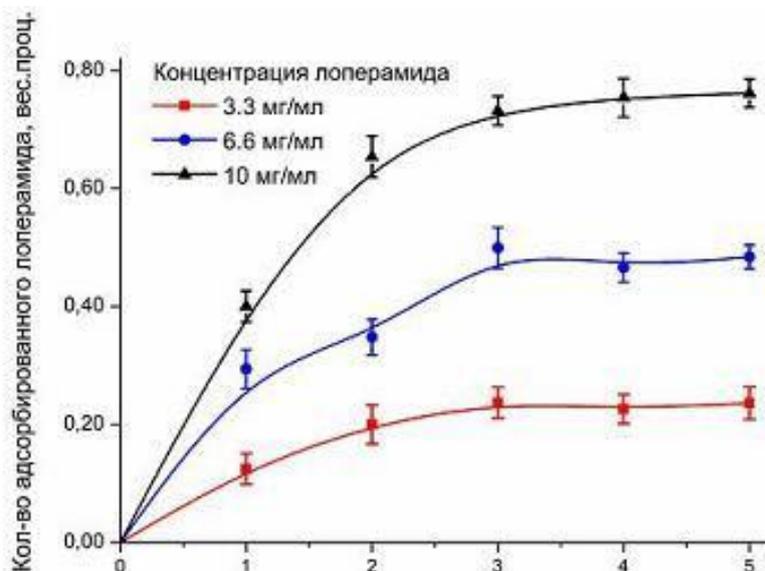


Рис.2. Зависимость количества адсорбированного вещества от соотношения воды и спирта в растворе для разных концентраций вещества

Среди веществ, доставляемых интраназально, особое внимание уделяется фармакологически активным соединениям с низкой стабильностью в желудочно-кишечном тракте и низкой биодоступностью, а именно белкам, пептидам и высокополярным веществам. Исследовали загрузку пептидного биорегулятора кортексина, взятого в терапевтических концентрациях (2-10 мг/мл). Также был

использован еще один ноотропный препарат, широко применяющийся в педиатрической практике - пантогам. Введение пантогама в составе частиц позволит уменьшить возможные побочные эффекты, повысить биодоступность вещества и снизить терапевтическую дозу, что особенно актуально в педиатрии. Процент инкорпорированных веществ составил 1 и 2 весовых процента соответственно.

В случае лекарств, применяемых для терапии онкологических заболеваний, актуальным является снижение их общей токсичности и повышение градиента «опухоль-нормальная ткань». Эти задачи также возможно решить путем инъекционного введения лекарства в составе частиц. Для исследования загрузки пористых частиц был использован фотодитазин – препарат, применяемый в фотодинамической терапии рака. Увеличивая концентрацию водного раствора фотодитазина до максимально доступной (2.5 мг/мл) удалось достичь около 3.2 весовых процентов загрузки (рис.3). На рис.4 представлено изображение в конфокальном микроскопе частиц с фотодитазином, демонстрирующее эффективную загрузку вещества. Исследована динамика релиза вещества из частиц и показано, что выход фотодитазина из пор ватерита в раствор белка происходит существенно активнее, чем в воду при любом количестве фотодитазина в частицах. Данная тенденция может быть связана с влиянием «белковой короны», формирующейся вокруг частиц.

Таким образом, найдены условия, при которых ряд фармакологических препаратов наиболее эффективно включается в пористые частицы, рассчитано количество инкорпорированного лоперамида, кортексина, пантогама и фотодитазина. Исследована десорбция этих веществ из частиц ватерита в различных условиях. Показано, что частицы могут служить эффективными носителями при доставке веществ в центральную нервную систему.

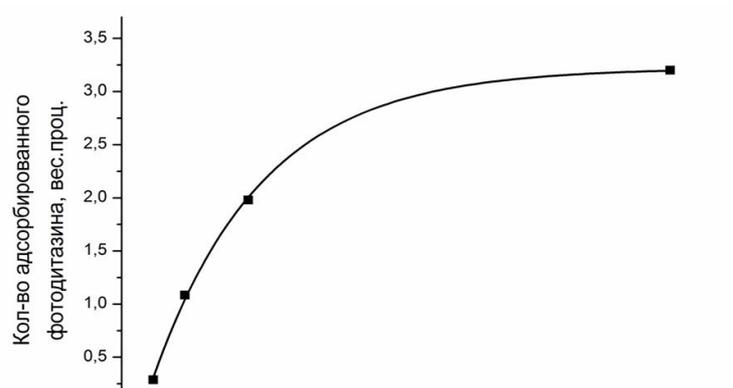


Рис.3. Зависимость количества адсорбированного фотодитазина от концентрации используемого раствора

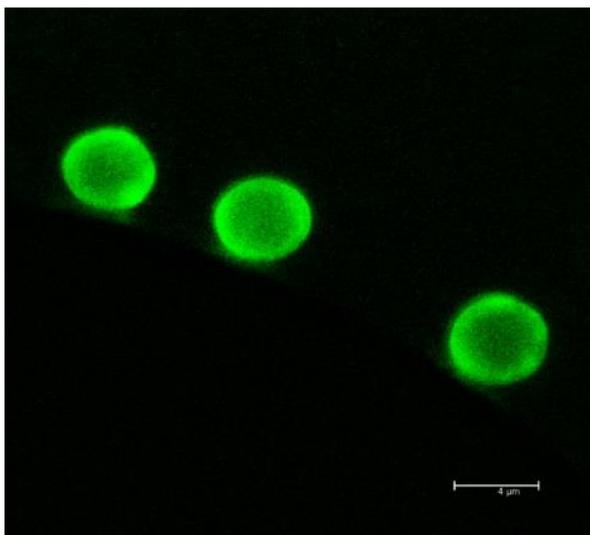


Рис.4. Конфокальное изображение синтезированных частиц CaCO_3 с адсорбированным фотодинамическим красителем

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ИК РАН при поддержке Минобрнауки» (проект RFMEFI62114X0005), Программы Президиума РАН (Грант РАН №24) и РФФИ (Грант 14-03-31889).

Библиографический список

1. Sukhorukov G.B., Volodkin D.V., Guenther A., Petrov A.I., Shenoy D.B., Moehwald H. Porous calcium carbonate microparticles as templates for encapsulation of bioactive compounds // J. Mater. Chem. 2004. V.14. P. 2073–2081.
2. Букреева Т.В., Марченко И.В., Бородина Т.Н., Дегтев И.В., Ситников С.Л., Моисеева Ю.В., Гуляева Н.В., Ковальчук М.В. Частицы карбоната кальция и диоксида титана как основа контейнеров для доставки соединений в мозг // Доклады Российской Академии наук. 2011. Т. 440. Н. 2, С. 191-194.
3. Haruta S., Hanafusa T., Fukase H., Miyajima H., Oki T. An effective absorption behavior of insulin for diabetic treatment following intranasal delivery using porous spherical calcium carbonate in monkeys and healthy human volunteers // Diabetes Technol Ther. 2003. V. 5. № 1 P. 1-9.
4. Volodkin D., Larionova N., Sukhorukov G.. Protein Encapsulation via Porous CaCO_3 Microparticles Templating // Biomacromolecules. 2004. V. 5 № 5. P. 1962–1972.
5. Volodkin D.V., Petrov A.I., Prevot M., Sukhorukov G.B.. Matrix polyelectrolyte microcapsules: New system for macromolecule encapsulation // Langmuir. 2004. V. 20. № 8. P. 3398–3406.

БИОЛОГИЯ *IN SILICO* – ОТ ИСТОКОВ ДО НАШИХ ДНЕЙ

С.Ю. ЩЕГОЛЕВ

Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН Саратовский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

Важнейшим направлением современной биологической науки, в кото- ром сходятся также интересы медицины, ветеринарии, экологии и многих других смежных отраслей знаний, становится **биоинформатика**, ведущая свое начало от рубежа веков и получившая бурное развитие в текущем столе- тии. Этот термин объединяет по существу целый ряд близких по смыслу по- нятий, таких как вычислительная молекулярная биология, вычислительная геномика, вычислительная протеомика, вычислительная метаболомика и т.п. Однако, мы отдаем здесь предпочтение метафорическому «**биология *in silico***», как наиболее подходящему в контексте данной школы-семинара.

Термин *in silico* был изобретен известным специалистом в области прикладной математики П. Мирамонтесом (Dr. Pedro Miramontes) из Мекси- канского национального автономного университета и впервые озвучен им на одной из конференций по кибернетике в биологии в 1989 г. Такого словосо- четания мы не найдем ни в одном языке мира, поскольку оно создано по ана- логии в ряду латинских словосочетаний *in vivo* (в организме, ткани, клетке) *in vitro* (в лабораторных условиях) *in silico* (в компьютере) и является шутивным производным от латинского *in silicio* (в кремнии).

Этот термин быстро прижился для обозначения различных исследова- ний с применением методов компьютерных наук, прикладной математики и статистики в решении разнообразных биологических проблем, чаще всего связанных с навигацией по неуклонно разрастающимся базам данных рас- шифрованных молекулярных структур по геномике, транскриптомике, про- теомике и т.п., основанными на ней весьма эффективными **предсказаниями** относительно структуры и свойств (функций) разнообразных биологических объектов, молекулярным моделированием, молекулярной филогенией и т.п.

Именно в таком значении словосочетание «биология *in silico*» использовано в данной статье, что в смысловом отношении фактически приравнивает его к термину «биоинформатика».

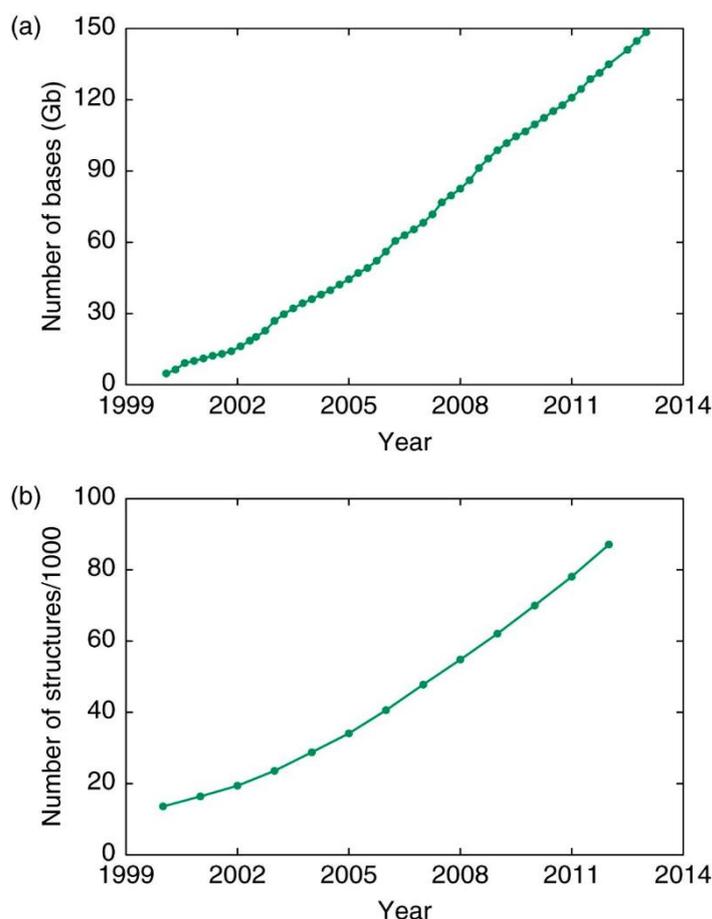


Рис. 1. Рост банков данных нуклеотидных последовательностей (а) и архива трехмерных структур биомолекул (б), созданного в сотрудничестве учеными из разных стран [2]

Одним из главных ключевых слов в биоинформатике является «база данных». Именно с формированием баз данных по геномике и протеомике и разработкой методов работы с их содержимым началось становление и развитие биоинформатики как важнейшего инструмента в биомедицинских исследованиях, без которого уже невозможно себе представить их эффективное развитие в 21-м веке. Мощный импульс в данном направлении наука получила в связи с реализацией проекта по расшифровке полного генома человека (молекулярный текст ДНК примерно из 3 млрд. букв – пар азотистых оснований), занявшего чуть более 10 лет (1990-2003 гг.) и стоившего около 3 млрд. долларов США (примерно по 1\$ за букву молекулярного текста). При развитых на сегодняшний день методах и средствах определения молекулярных последовательностей (секвенирования ДНК, РНК, белков) декларируется возможность расшифровки одного человеческого генома примерно за неделю при его стоимости порядка 1000\$ (удешевление в три миллиона раз за 10 лет исследований и практических разработок). В книге [1], к примеру, отмечается, что секвенирование бактериального генома *Escherichia coli* длиной 4.7 млн. пар нуклеотидов с 20-кратной повторностью обходится ныне примерно в 20\$.

Об объеме современных биоинформационных баз данных и динамике их пополнения позволяет (в первом приближении) судить рис. 1, заимствованный из книги [2]. Их главными объектами являются последовательности (первичная структура) ДНК, РНК,

белков, а также их 2D- и 3D- (вторичные, третичные и четвертичные) **структуры**, определенные экспериментально различными физико-химическими методами: прежде всего, *рентгено- и ней- троноструктурного анализа и ЯМР-спектроскопии*. Большое значение имеют также аминокислотные последовательности белков, восстановленные компьютерной трансляцией кодирующих участков геномов организмов с использованием генетического кода.

Суммарный объем около 1380 баз данных по нуклеиновым кислотам оценивается в наши дни в 6×10^{11} пар оснований (значительно больше, чем на рис. 1 а), что эквивалентно 200 полным геномам человека или 1200 годовых выпусков журнала New York Times [2]. Заметное место в инфраструктуре биоинформационных баз данных последних лет занимают результаты исследований в области **метагеномики**, имеющей дело с обширным (надорганизменным) генетическим материалом, получаемым из образцов различных сред. Например, с совокупными геномами бактериальных сообществ, не поддающихся культивированию *in vitro*.

Эффективное использование биоинформационных ресурсов по определению предполагает свободный доступ к глобальной сети **Internet**. Кроме баз данных в ней сосредоточено также большое количество **интерактивных** средств манипуляций с биологическими последовательностями и структурами, часть из которых может быть загружена и размещена **локально** на компьютерах пользователей [3, 4].

В докладе кратко обсуждаются основные подходы и методы биоинформационного анализа биологических последовательностей. В том числе средства: секвенирования и сборки геномов; структурно-функционального анализа геномов и протеомов; поиска и идентификации **гомологов** (биологических структур, происходящих от общего предка и изменяющихся в ходе эволюции в результате мутаций в молекулах ДНК), в основе которых лежат сравнения биологических последовательностей (их парные и множественные **выравнивания**); установления **доменной структуры** белков; выявления особенностей структурной организации белков и ДНК методом точечных матриц; предсказания 3D-структуры белков, их **взаимодействий** с различными лигандами (в том числе лекарственными веществами) методами гомологичного моделирования и компьютерного **фолдинга** и др. Особое внимание обращается на средства **филогенетического анализа** биологических последовательностей для установления эволюционных взаимоотношений между ныне живущими организмами [1, 2, 5, 6], ибо «ничто в биологии не имеет смысла, кроме как в свете эволюции» [7].

Из обширного арсенала литературы по теме доклада здесь по необходимости отобран лишь весьма ограниченный список довольно показательных, главным образом англоязычных публикаций последних лет [1, 2, 6] с надеждой на его достаточно скорое пополнение аналогичными примерами изданий на русском языке.

Библиографический список

1. *Agostino M. Practical Bioinformatics.* – New-York and London: Garland Science, 2013. 396 p.
2. *Lesk A.M. Introduction to bioinformatics. Fourth edition.* – Oxford: Oxford University Press, 2014. 400 p.
3. Bio-Linux Overview: [Электронный документ] (<http://environmentalomics.org/bio-linux>). Проверено 22.09.2014.
4. Unipro UGENE: [Электронный документ] (<http://ugene.unipro.ru/ru>). Проверено 22.09.2014.
5. *Лукашов В.В. Молекулярная эволюция и филогенетический анализ.* – М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. 256 с.
6. *Hall B.G. Phylogenetic trees made easy: a how-to manual, 4th edition.* – Sunderland MA: Sinauer Associates, 2011. 296 p.
7. *Добжанский Ф.Г. Генетика и происхождение видов.* – Ижевск: ИКИ, НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2010. 384 с.