ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ
ИМ. Н.Н. СЕМЕНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК



СБОРНИК ТРУДОВ
XXXI ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ФИЦ ХФ РАН

СЕКЦИЯ
«ДИНАМИКА ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ»

Москва
2026 г.

УДК 577.1:541.1:544.4:531.3(063)
ББК 24.5+28.072
С23

Редакционная коллегия:
О.Т.Касаикина, А.Н. Костров

Сборник трудов XXXI ежегодной научной конференции Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, секция «Динамика химических и биологических процессов». Москва, 2026 - 100 с.: ил.

В сборнике опубликованы статьи по материалам докладов, представленных на XXXI ежегодной конференции Отдела динамики химических и биологических процессов (ОДХБП) ФИЦ ХФ РАН в 2026 г., которые отражают основные научные направления в области химической физики и биохимии, катализа химических и биохимических процессов, нанохимии, а также в разработке новых методов исследования и оптимизации химических и физических процессов.

Для научных работников, преподавателей, аспирантов и студентов.

© Коллектив авторов, 2026

ПРОГРАММА

XXXI ежегодной научной конференции

ФИЦ ХФ РАН

СЕКЦИЯ

ДИНАМИКА ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

10.03.2026-11.03.2026

1. **Ванин А.Ф.**

Катион нитрозония как цитотоксическое производное оксида азота.

2. **Грузнова О.А.**

Антимикробная активность дидецилдиметиламмония хлорида в комплексе с этоксилатом жирного спирта.

3. **Каплин А.В.**

Сорбция пиридина материалами на основе оксида графена.

4. **Васин А.А.**

Динамика мультиэкситонных состояний в квантовых точках халькогенидов металлов.

5. **Шатов А.А.**

Роль ионизационных процессов при лазерном синтезе углеродных наноматериалов из ароматических соединений.

6. **Михайлова А.В.**

Сравнительный анализ динамики химических изменений в исследовании древесных объектов при хронологической гетерогенности.

7. **Гусенков А.В.**

Структурирование поверхности полиметилметакрилата фемтосекундным лазерным излучением 1030 нм: изучением методами люминесцентной, рамановской и Фурье-ИК НПВО спектроскопии.

8. **Сайфулина К.Э.**

Электрофизиологические корреляты эффективности глубинной стимуляции субталамического ядра

9. **Федотов В.Г.**

Оптимизация способа производства энергии с помощью фотоинициируемой цепной реакции в воздухе.

10. **Трифонова Н.Е.**

Генотоксичность нитропруссида как донора катионов нитрозония, анализ ДНК-комет на спленоцитах мыши in vivo.

11. **Шебанов М. С.**

Кластерный анализ расчетно-экспериментальных значений предела прочности при сдвиге на границе матрица/волокно композиционного материала на основе волокна Русар С и эпоксидной смолы КДА.

12. **Бесова А.А.**

Синтез катионных порфиринов и оценка их антимикробной активности

13. **Чумакова Н.А.**

Поступательная подвижность спиновых зондов внутри мембран из оксида графена, спектры ЭПР.

14. **Травин С.О.**

Поступательная подвижность спиновых зондов внутри мембран из оксида графена, математическая обработка кинетических кривых.

15. **Когарко И.Н.**

Современный иммунохимический метод определения биополимеров (свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови) и молекулярно-генетические факторы при прогнозировании заболевания.

16. **Петушкова В.В.**

Изучение радиационно-индуцированного «эффекта спасения» при взамодействии облученных и необлученных животных.

17. **Осипов А.А.**

Фокусы белков репарации ДНК как маркеры клеточного старения.

18. **Большаков И.Д.**

Фотоионизация ДНК при воздействии фемтосекундных лазерных импульсов ближнего инфракрасного диапазона.

19. **Морозов Н.С.**

Исследование фемтосекундной динамики перовскитных частиц CsPbBr3

20. Аствацатуров Д.А.

Свойства пиридина, интеркалированного в межплоскостное пространство оксида графена, по данным спектроскопии ЭПР.

21. Некрасова Д.Д.

Анализ корреляции ориентационной упорядоченности спиновых зондов, введенных в мембраны из оксида графена, с угловой зависимостью собственного сигнала ЭПР мембран.

22. Касаткина Л.И.

Определение pH воды, интеркалированной в межплоскостное пространство оксида графита.

23. Кузовчиков С.

Влияние деградации натрий-ионных аккумуляторов на параметры их безопасности.

24. Чеснокова И.П.

Изучение антибактериального потенциала хлорофилл-содержащего экстракта крапивы против резистентных микроорганизмов.

25. Сливин Г.

Реализация взвешенного метода наименьших квадратов для симуляции спектров ЭПР с учетом вращательной подвижности парамагнитных молекул.

СТЕНДОВАЯ СЕССИЯ

26. Огай В., Репина А.А., Сиротин М.А.

Синтез и исследование соли NaTOP для электролитов натрий-ионных аккумуляторов

27. Глушкова А., Репина А.А., Иноземцева А.И.

Влияние состава эфирных электролитов с двойной солью гексафторфосфат/трифлат натрия на характеристики натрий-ионных аккумуляторов

УЧАСТНИКИ БЕЗ ДОКЛАДА

28. Шарыгин В.Л. Сипягина А.Е., Балева Л.С.

Анализ роли динамического SOS-ответа молекулярно-клеточных систем в генерации повреждений ДНК при действии на организм общего гамма-облучения.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИДЕЦИЛДИМЕТИЛАММОНИЯ ХЛОРИДА В КОМПЛЕКСЕ С ЭТОКСИЛАТОМ ЖИРНОГО СПИРТА

Грузнова О.А.[1,2], Грузнов Д.В.[2], Щербакова Г.Ш.[2], Попов Н.И.[2], Тюменцева В.С.[2], Пчёлкина В.А.[3]

[1]ФГБУН ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семенова РАН
[2]ВНИИВСГЭ – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН
[3]ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова»
E-mail: gruznova_olga@bk.ru

В последние годы среди эффективных дезинфицирующих средств широкое распространение получили четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) благодаря выраженной антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [1]. Одним из представителей этого класса соединений является дидецилдиметиламмоний хлорид (DDAC), характеризующийся наличием двойных длинноцепочечных алкильных групп [2]. Наряду с другими ЧАС, он широко используется для дезинфекции в здравоохранении, пищевой промышленности, а также для обработки объектов ветеринарного надзора [3, 4]. Поскольку обеззараживание включает в себя не только дезинфекцию, но и очистку, наличие у дезинфицирующего средства чистящих свойств повышает его эффективность [5]. В этом аспекте хорошо зарекомендовали себя неионогенные поверхностно-активные вещества (ПАВ), в частности этоксилаты жирного спирта [6]. Однако, малоизученной и актуальной темой остается их влияние на ингибирующее действие дезинфицирующих средств при совместном применении.

В связи с этим, данная работа была посвящена изучению антимикробной активности как свободного DDAC, так и в присутствии этоксилата жирного спирта с 8 молями этиленоксида (FAEO8), который легкорастворим в воде, а также обладает хорошими очищающими и эмульгирующими свойствами [7].

В исследовании были использованы DDAC (ООО «Экотех», Россия), FAEO8 («BASF», Германия), а также комплексный препарат (DDAC-FAEO8),

полученный смешиванием указанных соединений в соотношении 40:7 (об./об.). Структурные формулы DDAC и FAEO8 представлены на рисунке 1.

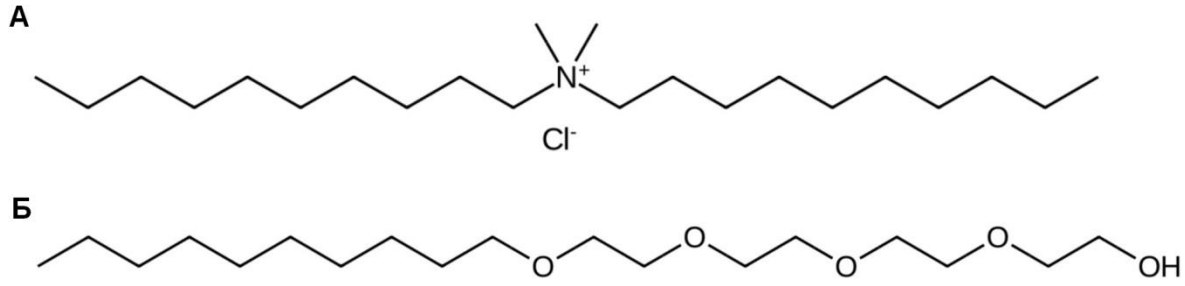


Рисунок 1 - Структурные формулы DDAC (А) и FAEO8 (Б)

Антимикробный потенциал препаратов оценивался в отношении *Staphylococcus aureus* (штамм 209-Р), *Escherichia coli* (штамм 1257) и *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028).

Для определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) для DDAC, FAEO8 и DDAC-FAEO8 стоковые растворы были разведены в два раза до концентраций в диапазоне от 125.0 до 0.06125 мкг/мл. Затем в каждую лунку стерильного 96-луночного микропланшета (Deltalab, Испания) добавляли 180 мкл бактериальной суспензии с концентрацией 10^8 КОЕ/мл вместе с 20 мкл соответствующего тестового раствора. Образцы инкубировали в течение 24 ч при 37 °C с перемешиванием на орбитальном шейкере («Joanlab», Китай) со скоростью 80 об./мин. Оптическая плотность при 600 нм измерялась с помощью микропланшетного ридера («Mindray», Китай) до и после инкубации. В качестве отрицательного контроля использовались суспензии бактериальных клеток без какой-либо предварительной обработки, но с добавлением растворителя (ddH_2O). МИК определялась как концентрация, при которой не наблюдалось изменения оптической плотности относительно измерения до инкубации.

Для определения характера взаимодействия между DDAC и FAEO8 рассчитывался индекс фракционной ингибирующей концентрации (FICI) по следующей формуле:

$$FICI = \frac{\text{МИК}_{DDAC-FAEO8}}{\text{МИК}_{DDAC}} + \frac{\text{МИК}_{DDAC-FAEO8}}{\text{МИК}_{FAEO8}}, \qquad (1)$$

где $МИК_{DDAC\text{-}FAEO8}$ – МИК комплексного препарата DDAC-FAEO8,

$МИК_{DDAC}$ – МИК DDAC,

$МИК_{FAEO8}$ – МИК FAEO8.

Результаты интерпретируются следующим образом: FICI < 0.5 свидетельствует о синергии; 0.5 < FICI < 1.0 – показатель аддитивности; 1.0 < FICI < 4.0 считается индифферентным; а FICI > 4.0 – показатель антагонизма [8].

Для определения жизнеспособности микроорганизмов в присутствии DDAC, FAEO8 и DDAC-FAEO8 измеряли оптическую плотность ($OD_{600\ нм}$) чистой стерильной питательной среды; среды, контаминированной микроорганизмом, но без добавления препарата; среды с добавлением препарата, но без контаминации; и контаминированной среды, содержащей препарат. Выживаемость бактерий (%) после 24-часовой инкубации рассчитывали по формуле:

$$\text{Выживаемость (\%)} = 100 - \left(1 - \frac{OD_{\text{тестовый образец}} - OD_{\text{среда с препаратом без контаминации}}}{OD_{\text{контроль роста микроорганизма}} - OD_{\text{контроль стерильности}}}\right) \times 100, \quad (2)$$

где $OD_{тестовый\ образец}$ – оптическая плотность контаминированной среды с добавлением препарата,

$OD_{среда\ с\ препаратом\ без\ контаминации}$ – среда, содержащая препарат,

$OD_{контроль\ роста\ микроорганизма}$ – оптическая плотность среды, контаминированной микроорганизмом, без добавления препарата,

$OD_{контроль\ стерильности}$ – оптическая плотность стерильной питательной среды.

Морфологию микробных клеток изучали с помощью сканирующего микроскопа Coxem EM-30 Plus («Coxem», Корея). Для этого фиксированные, подготовленные образцы закрепляли на держателе с помощью двухсторонней углеродной клейкой ленты и покрывали тонким слоем золота с помощью системы ионного нанесения покрытия SPT-20 («Coxem», Корея) в режиме 100 секунд и 5 мА. Образцы сканировали при увеличении ×4000.

На первом этапе исследования были определены МИКи для оценки антимикробной эффективности DDAC, FAEO8 и смеси DDAC с FAEO8 в соотношении 40:7 (об./об.). Выбор именно этого соотношения этоксилата жирного спирта и дезинфицирующего средства был основан на результатах наших предварительных исследований чистящих свойств FAEO8 в различных разведениях. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Результаты определения МИК (мкг/мл)

Препараты	Микроорганизмы		
	S. aureus	*E. coli*	*S. typhimurium*
DDAC	0.45±0.02	1.30±0.06	1.50±0.07
DDAC-FAEO8	0.25±0.01	0.90±0.03	1.10±0.05
FAEO8	>125	>125	>125

P <0.05.

Полученные данные показали, что по сравнению со свободным DDAC, ингибирующая активность DDAC-FAEO8 увеличилась на 44.4%, 30.8% и 26.7% в отношении *S. aureus*, *E. coli* и *S. typhimurium*, соответственно. Эффект DDAC и комплексного препарата на грамотрицательные бактерии был в 2.9-3.3 и 3.6-4.4 раза слабее, чем на грамположительные микроорганизмы. Примечательно, что антимикробной активности FAEO8 при эквивалентной концентрации не наблюдалось. Значения FICI составили 0.56, 0.69 и 0.73 для DDAC-FAEO8 при обработке *S. aureus*, *E. coli* и *S. typhimurium*, соответственно. Следовательно, можно предположить аддитивный эффект.

Для определения бактерицидного эффекта препаратов был рассчитан процент выживаемости микроорганизмов при воздействии различных концентраций (рис. 2).

Как следует из представленных данных, через 24 ч субминимальные ингибирующие концентрации DDAC и DDAC-FAEO8 уничтожили не более 73.05-79.56 % и 62.71-76.24 % исследуемых микроорганизмов, соответственно. Однако следует отметить, что значение МИК комплексного препарата было в 1.36-1.8 раза ниже, чем у свободного DDAC. Использование доз DDAC ≥2×МИК позволило достичь 97.82-99.14 % ингибирования роста стафилококков, тогда как в комбинации с FAEO8 – 99.96-99.99 %.

Эффективная доза DDAC-FAEO8, ингибирующая 99.65% *E. coli* и 99.99% *S. typhimurium*, также составляла 2×МИК. Свободный DDAC в аналогичной концентрации ингибировал 98.89% и 98.05% бактерий, соответственно. Примечательно, что FAEO8 не проявил бактерицидного действия при всех протестированных концентрациях.

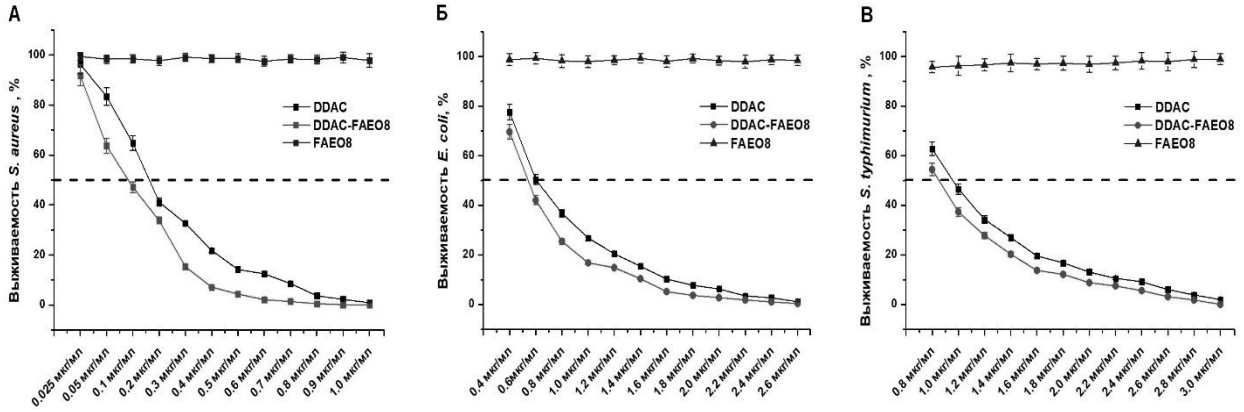


Рисунок 2 - Выживаемость *S. aureus* (А), *E. coli* (Б) и *S. typhimurium* (В) при обработке препаратами в течение 24 ч. $P < 0.05$

Морфологические изменения в бактериальных клетках *S. aureus*, *E. coli* и *S. typhimurium*, вызванные 2×МИК DDAC, FAEO8 и комплексным препаратом, были изучены с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (рис. 3).

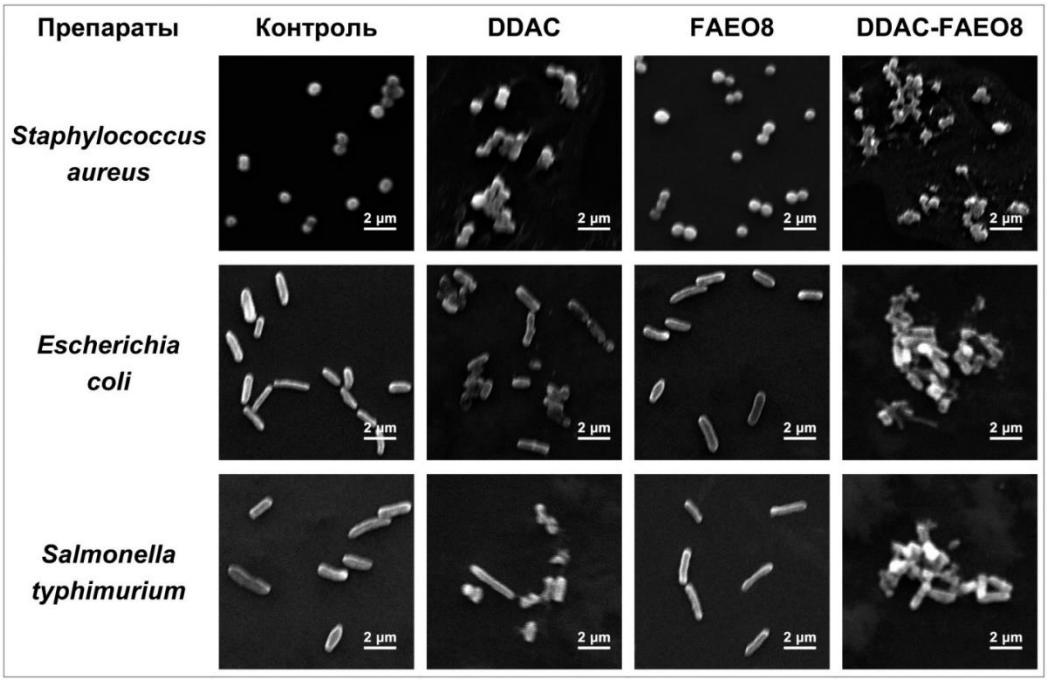


Рисунок 3 - Изображения *S. aureus*, *E. coli* и *S. typhimurium*, полученные с помощью СЭМ (увеличение 4000×)

Как видно, на контрольных изображениях бактериальные клетки имели четкие края, характерный размер и форму. Клетки *S. aureus*, *E. coli* и *S. typhimurium*, подвергнутые воздействию DDAC, деформировались и агрегировались, образуя конгломераты. Однако грамотрицательные бактерии выглядели менее поврежденными. Обработка той же концентрацией комплексного препарата приводила к лизису клеточных стенок и полному разрушению бактерий. Следовательно, деструктивные процессы были более выраженными. Микроорганизмы, инкубированные с FAEO8, визуально выглядели неповрежденными и соответствовали контрольным образцам.

Таким образом, результаты микробиологических исследований показали высокий антимикробный эффект комплексного препарата при воздействии на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. DDAC-FAEO8 в дозах ≥2×MIC ингибировал около 100% роста *S. aureus, E. coli* и *S. typhimurium*. Однако полученные данные расчета FICI позволяют судить только об аддитивном эффекте. СЭМ выявила более выраженное разрушительное воздействие DDAC-FAEO8 на клеточную стенку по сравнению со свободным DDAC. Очевидно, что FAEO8, не имея самостоятельного ингибирующего потенциала, тем не менее, повышал активность DDAC, предположительно за счет нарушения мембранного потенциала бактерий.

Литература

1. Bureš F. Topics in Current Chemistry, 2019, 377(3), 14. DOI: https://doi.org/10.1007/s41061-019-0239-2
2. Melin V.E., Melin T.E., Dessify B.J., Nguyen C.T., Shea C.S., Hrubec T.C. Reproductive Toxicology, 2016, 59, 159. DOI: https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.10.006
3. Gerba C.P. Applied and Environmental Microbiology, 2015, 81(2), 464. DOI: https://doi.org/10.1128/AEM.02633-14
4. von Dehn F., Mutters N.T., Eichel V.M., Merle U., Brenner T., Nafe M., Sander A., Wolkewitz M., Frank U. Clinical Microbiology and Infection, 2022, 28(4), 564. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.07.029
5. Böhm R. International Biodeterioration & Biodegradation, 1998, 41, 217. DOI: https://doi.org/10.1016/S0964-8305(98)00030-4
6. Samardžić M., Sak-Bosnar M., Madunić-Čačić D. Talanta. 2011, 83(3), 789. DOI: https://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.10.046

7. Rincón-Romero J.F., Ríos F., Reyes-Requena A., Luzón-González G., García-López A.I. Journal of Molecular Liquids, 2023, 376, 121396. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121396

8. Pasrija R., Kumari D. Checkerboard Analysis to Calculate the Fractional Inhibitory Concentration (FIC) Index of Pathogenic Fungi for Drug Interaction. In: Smith J, editor. Methods in Antifungal Drug Interaction Analysis. Singapore: Springer; 2025. p. 123-138.

СОРБЦИЯ ПИРИДИНА МАТЕРИАЛАМИ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ГРАФЕНА

Каплин А.В.[1,2], Еремина Е.А.[2], Коробов М.В.[2]

[1]ФИЦ Химической физики РАН, ОДХБП
Лаборатория кинетики механохимических и свободно-радикальных процессов им. В.В. Воеводского
[2]Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова
E-mail: alex1997kaplin@mail.ru

Оксид графена (ОГ) представляет собой двумерный углеродный материал с уникальным набором свойств, включающий кислородсодержащие функциональные группы (эпоксидные, гидроксильные, карбоксильные) и дефектную структуру, что делает его перспективным для применения в сорбции, катализе и мембранных технологиях. Метод синтеза ОГ существенно влияет на тип и количество кислородсодержащих групп. Наиболее распространены два подхода: метод Хаммерса и метод Броди. [1]

Настоящее исследование направлено на сравнительное изучение сорбции пиридина — молекулы-зонда на кислотные центры — образцами оксида графена, синтезированными по методам Хаммерса (ХГО) и Броди (БГО). Пиридин представляет собой полярное основание, способное к специфическому взаимодействию с кислотными центрами поверхности. При сорбции полярных жидкостей оксидом графена наблюдается интеркаляция молекул в межслоевое пространство с последующим набуханием материала, что делает такие системы интересными для изучения транспорта и селективности.

Для количественной оценки сорбции применён метод изопиестического эксперимента, позволяющий определить равновесное содержание пиридина в образце при комнатной температуре. Термически контролируемая десорбция насыщенных образцов исследованы методом термогравиметрического анализа (ТГА). Тип кислотных центров идентифицирован с помощью ИК-спектроскопии адсорбированного пиридина.

Методом ИК-спектроскопии установлены существенные различия в составе кислотных центров исследуемых образцов. Для ХГО зарегистрированы характеристические полосы как иона пиридиния (1540 $см^{-1}$), соответствующего центрам Бренстеда, так и координационно-связанного пиридина (~1440 $см^{-1}$), характерного для центров Льюиса. В спектрах БГО, напротив, наблюдается лишь полоса ~1440 $см^{-1}$, что свидетельствует о практическом отсутствии центров Бренстеда в данном образце. Полученные данные согласуются с литературными сведениями о преобладании карбоксильных групп в ХГО и их минимальном содержании в БГО. [2]

Данные изопиестического эксперимента и ТГА демонстрируют, что сорбционное поведение образцов определяется не только суммарным количеством центров, но и их природой. При этом кинетика десорбции пиридина, исследованная методами ТГА в изотермическом режиме, показывает сложную зависимость скорости процесса от текущей концентрации сорбата, указывающую на существенную энергетическую неоднородность центров связывания в обоих образцах.

Таким образом, показано, что метод синтеза оксида графена определяет не только тип кислородсодержащих групп, но и природу кислотных центров — от смешанного типа (Бренстед и Льюис) в ХГО до исключительно центров Льюиса в БГО. Выявленные различия в сорбционном поведении и кинетике десорбции пиридина открывают перспективы для направленного дизайна сорбционных и каталитических материалов на основе оксида графена с заданными свойствами. Детальный анализ кинетических закономерностей и моделирование процессов десорбции будут представлены в дальнейших работах.

1. Iakunkov A., Talyzin A.V. Swelling Properties of Graphite Oxides and Graphene Oxide Multilayered Materials // Nanoscale. — 2020. — Vol. 12. — P. 21060–21093.

2. Talyzin A.V., Mercier G., Klechikov A., Hedenström M., Johnels D., Wei D., Cotton D., Opitz A., Moons E. Brodie vs Hummers Graphite Oxides for Preparation of Multi-Layered Materials // Carbon. — 2017. — Vol. 115. — P. 430–440.

ДИНАМИКА МУЛЬТИЭКСИТОННЫХ СОСТОЯНИЙ В КВАНТОВЫХ ТОЧКАХ ХАЛЬКОГЕНИДОВ МЕТАЛЛОВ

Васин А.А.[1,2], Добряков А. Л.[1,2], Костров А. Н.[1,2], Гостев Ф. Е.[1,2], Шелаев И.В.[1,2], Антонова О. Ю.[2], Кочев С. Ю.[3], Надточенко В. А.[1,2,4]

[1]Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет, МФТИ), Долгопрудный, Россия
[2]Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Москва, Россия
[3]Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия
[4]МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия
E-mail: a2vasin@yandex.ru

Исследование мультиэкситонных состояний в полупроводниковых квантовых точках (КТ) группы $A^{II}B^{VI}$, таких как CdS, CdSe и ZnS, представляет глубокий интерес для современной нанофотоники благодаря возможностям генерации многозарядных носителей и реализации оптического усиления. Эти процессы критически важны для преодоления предела эффективности в фотовольтаике (солнечных элементах), снижения порога генерации в квантово-точечных лазерах и создания стабильных QLED-устройств нового поколения. Однако практическое использование этих эффектов ограничено процессами ультрабыстрой безызлучательной Оже-рекомбинации и внутризонной Оже-релаксации, приводящими к деградации оптических характеристик. На сегодняшний день механизмы этих многочастичных взаимодействий в КТ остаются недостаточно изученными.

В предыдущих работах [1,2] методом фемтосекундной спектроскопии накачки-зондирования нами изучались КТ CdSe, CdS, ZnCdS и КТ структуры ядро-оболочка ZnCdS/ZnS. Показано, что Оже-релаксация на краевой экситон характеризуется временами 0,15–0,2 пс и не зависит от плотности возбуждения. В мультиэкситонном режиме динамика системы определяется преимущественно процессами безызлучательной Оже-рекомбинации. Для описания релаксации краевого экситона успешно применена стохастическая модель, оперирующая константами Оже-рекомбинации и линейной

релаксации первого порядка. Определено, что варьирование энергии и длины волны накачки, равно как и смена растворителя (вода или циклогексан), не оказывает существенного влияния на численные значения обеих констант. Характерное время линейной релаксации краевого экситона τ_1 для КТ CdSe составило ~1,5–2 нс, что хорошо согласуется с радиационным временем жизни экситона. Аналогичные данные были получены для КТ CdS (τ_1 ~ 1–2 нс) и ZnCdS (τ_1 ~ 3–4 нс). Также установлено, что время Оже-рекомбинации, рассчитанное в рамках стохастической модели в приближении связанных электрона и дырки (как единого экситона), составило порядка 20–30 пс для всех исследованных образцов. Кроме того, установлено, что переход к гетероструктуре ядро-оболочка ZnCdS/ZnS не приводит к изменению характеристических времен как внутризонной Оже-релаксации, так и мультиэкситонной Оже-рекомбинации.

Литература

1. Vasin A. A. et al. Relaxation of Multiple Excitons in ZnCdS and ZnCdS/ZnS Alloy Quantum Dots / Russ. J. Phys. Chem. B. 2024. Vol. 18. P. 1646–1650.
2. Vasin A. A. et al. Descriptions of Edge Exciton Decay Dynamics in CdSe Quantum Dots Dissolved in Cyclohexane and Water Based on a Stochastic Model of Biexciton Recombination / High Energy Chem. 2025. Vol. 59. P. 586–592.

РОЛЬ ИОНИЗАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЛАЗЕРНОМ СИНТЕЗЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОМАТЕРИАЛОВ ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Шатов А.А.[1]✉, **Астафьев А.А.**[1], **Шахов А.М.**[1]

[1]*ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, г. Москва, Косыгина 4*
✉*shatovalexander98@gmail.com*

Наноматериалы на основе углерода (УНМ) проявляют разнообразие аллотропических модификаций, морфологии и физико-химических свойств [1]. Их уникальные оптические, электрические, электрохимические, каталитические характеристики делают их привлекательными для использования в разнообразных областях, включая фотонику, электронику, катализ, сенсорные устройства, антимикробные материалы, биоимиджинг, наномедицину [2, 3]. Специфические набор качеств, требующихся для каждой области применения, обуславливает интерес к разработке более широкого спектра методов получения, в том числе альтернативных, к числу которых относится импульсный лазерный синтез из низкомолекулярных соединений [4]. Были продемонстрированы возможности получения углеродных точек, нанографена и многослойных нанотрубок при поглощении импульсного излучения в жидких средах [5] и твердых материалах [6].

Ультракороткое лазерное импульсное излучение позволяет реализовывать специфические механизмы физико-химических превращений, связанные с нелинейным поглощением и ионизацией в сильных оптических полях, и создавать высокие плотности плазмы и возбужденных состояний при умеренном нагреве вещества. Импульсный лазерный синтез применяется для формирования микроструктур, получения углеродных композитов и наноуглеродных покрытий, однако его механизм и способы управления остаются неясными. Настоящая работа направлена на выяснение роли ионизационных процессов при лазерном синтезе УНМ из ароматических

жидкостей и установление связи между параметрами плазмы лазерного пробоя и скоростью синтеза углеродных нанопродуктов.

Материалы и методы

Синтез углеродных наночастиц. Образец жидкого ароматического прекурсора из толуола в количестве 1 миллилитра помещали в пенициллиновый флакон и при комнатной температуре подвергали облучению сфокусированными фемтосекундными лазерными импульсами, усиленными с помощью регенеративного усилителя (Spitfire, Spectra-Physics) и сфокусированными цилиндрической линзой (f = 9,7 мм, NA = 0,3). Центральная длина волны излучения составляла 1033 нм, частота следования лазерных импульсов – 1 кГц, средняя мощность излучения варьировалась от 0,01 Вт до 0,5 Вт, а длительность лазерных импульсов изменялась от 260 фс до 10 пс. При достижении пороговой интенсивности в фокусе возникал оптический пробой, сопровождаемый формированием плазмы и образованием углеродных продуктов.

Диагностика плазмы. Параметры плазмы определялись двумя независимыми методами. В обоих случаях входящая и прошедшая энергия лазерного излучения регистрировалась измерителем мощности, расположенным за кюветой вдоль оси лазерного пучка. Поглощенная энергия рассчитывалась как $E_{\text{погл}} = \frac{P_{\text{вход}} - P_{\text{пр}}}{f}$, где $P_{\text{вход}}$ и $P_{\text{пр}}$ – входящая и прошедшая мощности соответственно, f – частота лазерного излучения. Одновременно с помощью камеры XIMEA регистрировались изображения плазменной области.

Первый метод основан на оценке объемной плотности энергии. По фотографиям плазменной области определялись ее геометрические параметры: при длительности 260 фс область оптического пробоя имела форму конуса, объем которого вычислялся как $V_{\text{конуса}} = \frac{1}{3}\pi R^2 h$, где R – радиус основания плазменной области, h – длина плазмы; при длительности 10 пс – пробой имел форму эллипсоида, объем которого вычислялся как $V_{\text{эллипсоида}} =$

$\frac{4}{3}\pi abc$, где a, b и c – полуоси эллипсоида. Плотность энергии плазмы определялась как $\rho_{E_1} = \frac{E_{\text{погл}}}{V_{\text{плазмы}}}$, а температура плазмы оценивалась путём деления плотности энергии ρ_{E_1} на объёмную теплоёмкость C_V облучаемой жидкости: $T_1 = \frac{\rho_{E_1}}{C_V}$.

Второй метод основан на анализе ослабления лазерного излучения плазмой. Оптическая плотность плазмы $OD = -\lg\left(\frac{E_{\text{пр}}}{E_{\text{пад}}}\right)$ определялась для всего диапазона мощностей и для обеих длительностей импульса. Для однородной поглощающей среды оптическая плотность пропорциональна произведению коэффициента поглощения α и длины поглощающей области L: $OD = \alpha \cdot L$. Из этого выражения и выражения для коэффициента поглощения плазмы $\alpha \approx \frac{e^2\tau/m\epsilon_0 cn}{1+(\omega\tau)^2} \times \frac{\int I(t)\rho(t)dt}{\int I(t)dt}$, где e – элементарный заряд электрона, τ – среднее время между соударениями электрона (1 фс), m – масса электрона, ϵ_0 – диэлектрическая проницаемость вакуума, c – скорость света в вакууме, n – показатель преломления среды, ω – круговая частота лазерного излучения, извлекалась плотность свободных электронов ρ_{e^-} (см^{-3}) для всего диапазона измеряемых значений и длительностей импульса. Плотность энергии рассчитывалась как $\rho_{E_2} = \rho_{e^-} \cdot E_{e^-}$, где E_{e^-} – полная энергии электрона для соответствующего ароматического прекурсора. Температура плазмы по методу 2 определялась аналогично методу 1: $T_2 = \frac{\rho_{E_2}}{C_V}$.

Характеризация продуктов. Морфология продуктов исследовалась методами просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения (HRTEM, JEM 2100F, JEOL). Химический состав анализировался методом ИК-Фурье спектроскопии (Bruker Lumos II FTIR, режим отражения, 500 сканирований). Спектры поглощения регистрировались на спектрофотометре Shimadzu UV-3600, спектры фотолюминесценции – на спектрофлуориметре RF-5031 PC.

Обсуждение результатов

Лазерное воздействие ультракороткими импульсами на ароматические прекурсоры приводило к образованию окрашенных коллоидных растворов, оптические свойства которых существенно отличались от исходных реагентов (рис. 1a). По данным просвечивающей электронной микроскопии в составе растворимой фракции обнаружены наночастицы с графитоподобной кристаллической структурой (межплоскостное расстояние 0.35 – 0.39 нм), а также нанотрубки и нанолуковицы (рис. 1b).

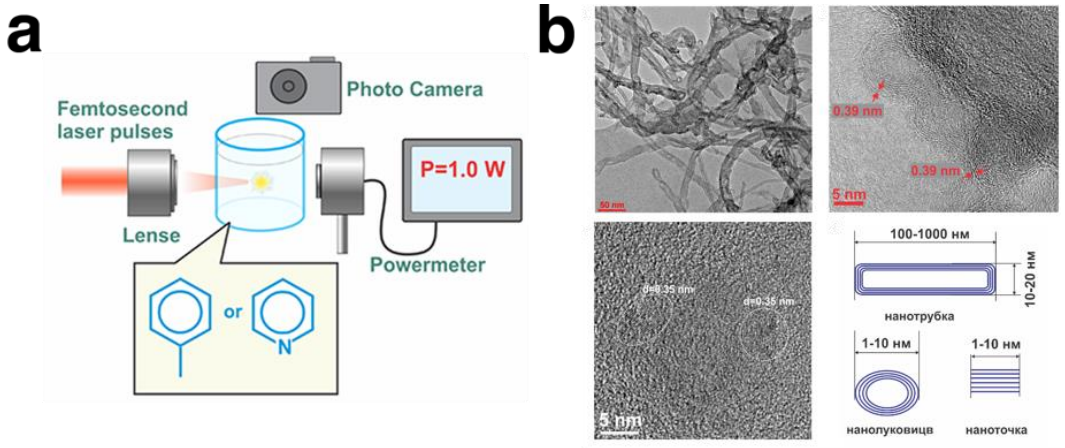


Рисунок 1 - (a) Схема эксперимента. (b) Изображение просвечивающей электронной микроскопии для УНМ из толуола, показывающее тип кристаллической структуры, образующихся нанопродуктов из углерода

Для понимания механизмов образования УНМ необходимо определить количество энергии лазерного излучения, которое поглощается системой и участвует в формировании плазмы, инициируя химические превращения.

Зависимость поглощённой энергии импульса от падающей энергии демонстрирует выраженный пороговый характер (рис. 2a). Для фемтосекундных импульсов (260 фс) поглощение нарастает практически сразу с увеличением входной энергии, что соответствует практически безпороговому характеру многофотонной ионизации. Для пикосекундных импульсов (10 пс) наблюдается чёткий порог: при низких энергиях поглощение отсутствует, и лишь после его превышения запускается лавинная ионизация с последующим ростом поглощения энергии. Различие в пороговых

энергиях для двух режимов отражает принципиальное отличие доминирующих механизмов ионизации.

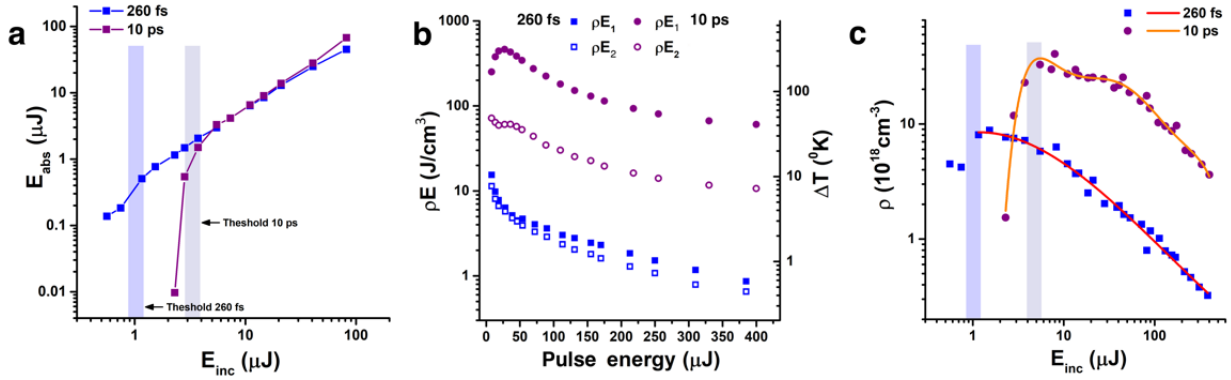


Рисунок 2 - (a) Зависимость поглощенной энергии от входящей энергии. (b) Зависимость плотности энергии от энергии лазерного импульса. (c) Зависимость плотности плазмы от входящей энергии лазерного импульса

Диагностика плазмы двумя независимыми методами показала хорошую согласованность значений плотности энергии ρ_{E_1} и ρ_{E_2} для фемтосекундных импульсов, что подтверждает корректность методики (рис. 2b). Поскольку фемтосекундные импульсы имеют длительность существенно меньшую, чем время электрон-фононного взаимодействия (~1-10 пс), то передача энергии молекулярной решётке в течение импульса практически отсутствует. Оба метода тем самым измеряют одну и ту же физическую величину, что и проявляется в их количественном совпадении. Для пикосекундных импульсов значения ρ_{E_2} занижены относительно ρ_{E_1}, что обусловлено частичным нагревом плазмы непосредственно в течение импульса. Важным результатом диагностики является расчётная температура плазменной области, которая не превышала 350 К. Это значение существенно ниже температур, необходимых для термического пиролиза ароматических соединений, что однозначно исключает термический механизм как основной путь образования углеродных нанопродуктов. Синтез УНМ реализуется посредством неравновесных плазмохимических процессов, инициируемых лазерным пробоем.

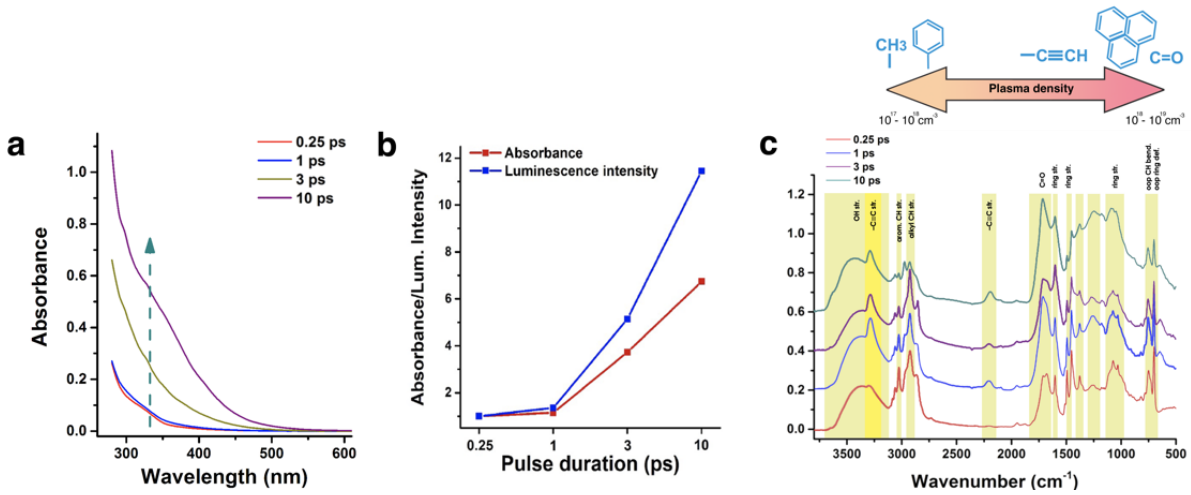


Рисунок 3 - (a) Спектры поглощения УНМ из толуола в УФ диапазоне при различной длительности лазерного импульса. (b) Поглощение и интегральная интенсивность люминесценции УНМ из толуола, полученных при 0.25 пс, 1 пс, 3 пс и 10 пс. (c) ИК-Фурье спектры УНМ из толуола, полученных при 0.25 пс, 1 пс, 3 пс и 10 пс

Помимо плотности энергии важным параметром является длительность импульса. При одинаковой энергии импульса и одинаковых условиях фокусировки пикосекундные импульсы обеспечивали значительно более высокую скорость синтеза по сравнению с фемтосекундными импульсами. Этот результат наблюдался как по данным оптического поглощения, так и по измерениям флуоресценции (рис. 3a, b). ИК-Фурье спектроскопия выявила зависимость химического состава продуктов от длительности импульса: при 260 фс преобладают полосы алкильных групп и изолированных ароматических колец, при 10 пс – карбонильных групп, тройных связей и конденсированных ароматических структур (рис. 3c), что соответствует более высокой плотности плазмы в пикосекундном режиме ($10^{18} - 10^{19}$ см$^{-3}$ против $10^{17} - 10^{18}$ см$^{-3}$ для фс-импульсов). Надо отметить, что при изменении длительности импульса изменяются и другие физические параметры системы, такие как поглощенная энергия, интенсивность излучения и плотность плазмы. Для того чтобы получить больше информации о механизме синтеза, мы проанализировали предельные режимы импульсного

лазерного воздействия – 260 фс и 10 пс, и исследовали, как в этих условиях изменяются поглощенная энергия и плотность плазмы при различных энергиях импульса.

Чистый толуол не поглощает свет в видимом диапазоне, тогда как при лазерном облучении появляется новая широкая полоса поглощения, интенсивность которой возрастает с увеличением времени облучения от 1 до 8 минут (рис. 4a). Анализ интегральной интенсивности в исследуемом интервале времени показал, что скорость образования продукта остается практически постоянной (рис. 4b), поэтому скорость лазерного синтеза можно корректно определять в пересчете на один импульс. Сопоставление скорости синтеза на один импульс с поглощённой энергией для двух предельных режимов (рис. 4c, d) показало принципиальное различие в их кинетике. В пикосекундном режиме (10 пс) скорость синтеза монотонно возрастает с поглощённой энергией, демонстрируя чёткую корреляцию, что скорость реакции определяется количеством вкаченной в систему энергии. В фемтосекундном режиме (260 фс), напротив, в широком диапазоне энергий (2–100 мкДж) скорость синтеза остаётся практически постоянной, несмотря на рост поглощённой энергии.

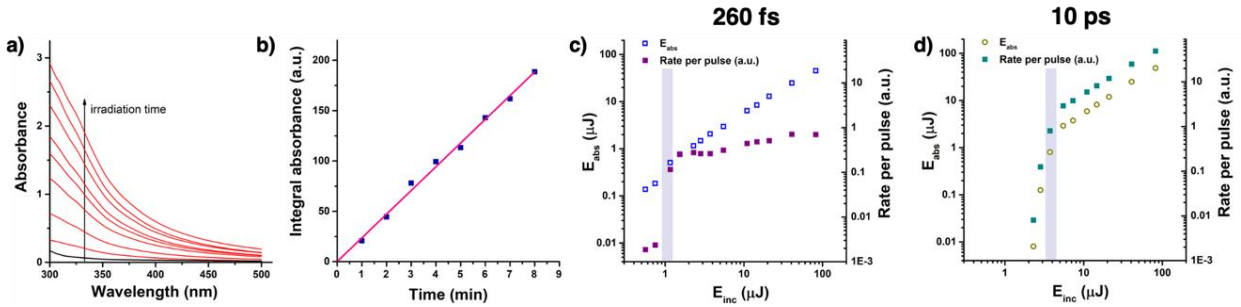


Рисунок 4 - **(a)** Спектры поглощения УНМ из толуола в УФ диапазоне при увеличении времени облучения. **(b)** Интегральное поглощение УНМ из толуола при разном времени облучения. **(c)** Зависимость скорости синтеза от поглощенной энергии Eabs для 260 фс. **(d)** Зависимость скорости синтеза от поглощенной энергии Eabs для 10 пс

Анализ плотности плазмы показывает, что в фемтосекундном режиме при увеличении энергии импульса расширяется объём плазменного канала и,

таким образом, количество свободных электронов распределяется в большем объёме, вследствие чего плотность плазмы снижается ($10^{18} - 10^{17}$ см$^{-3}$). Таким образом, рост поглощённой энергии компенсируется снижением плотности плазмы, что и объясняет практически постоянную скорость синтеза.

Для независимой проверки роли плотности плазмы был проведён эксперимент с изменением числовой апертуры фокусирующей линзы при фиксированной энергии импульса (рис. 5a). Увеличение апертуры приводило к формированию более сжатой плазменной области с повышенной плотностью свободных электронов, что обеспечивало значительный рост поглощения и люминесценции продуктов, несмотря на неизменную энергию импульса (рис. 5b). Этот результат однозначно подтверждает, что именно плотность плазмы является одним из ключевых факторов, определяющих скорость плазмохимического синтеза УНМ.

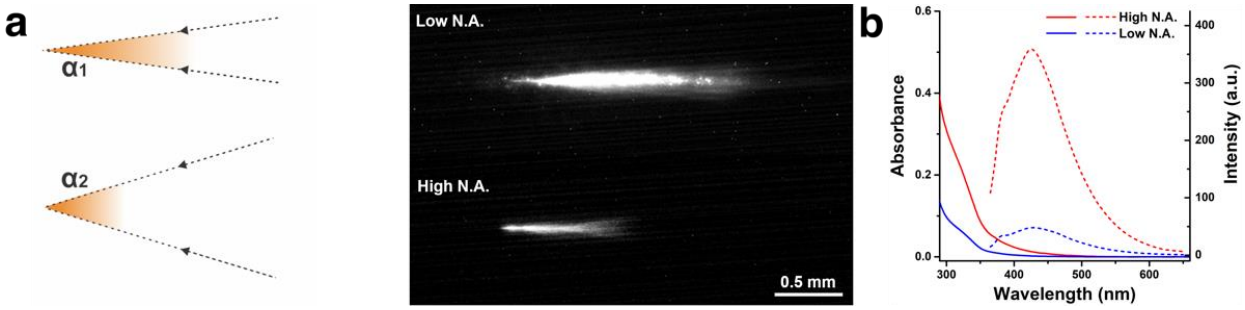


Рисунок 5 - **(a)** Разница между остротой фокусировки и образующейся плазменной областью при одинаковых параметрах излучения. **(b)** Спектры поглощения и флуоресценции УНМ из толуола при разной фокусировке

Выводы

Синтез углеродных наноматериалов из ароматических жидкостей под действием ультракоротких лазерных импульсов реализуется посредством неравновесных плазмохимических процессов, инициируемых лазерным пробоем, а не пиролиза: расчётная температура плазменной области не превышает ~350 К. Оптический пробой и образование плазмы являются необходимым условием химических превращений. Скорость синтеза определяется двумя ключевыми параметрами: поглощённой энергией

лазерного излучения и плотностью плазмы. Варьирование длительности лазерного импульса, энергии импульса и условий фокусировки позволяет независимо управлять параметрами плазмы и тем самым целенаправленно регулировать скорость синтеза и химический состав образующихся углеродных наноматериалов.

Литература

1. O.S. Ayanda, A.O. Mmuoegbulam, O. Okezie, N.I.D. Iya, S.E. Mohammed, P.H. James, A.B. Muhammad, A.A. Unimke, S.A. Alim, S.M. Yahaya, A. Ojo, T.O. Adaramoye, S.K. Ekundayo, A. Abdullahi, H. Badamasi Recent progress in carbon-based nanomaterials: a critical review//J. Nanoparticle Research, 26, 106 (2024)
2. R. Kour, S. Arya, S.-J. Young, V. Gupta, P. Bandhoria, A. Khosla Review Recent advances in carbon nanomaterials as electrochemical biosensors//J. Electrochem.Soc.(2020), 167, 037555
3. S.J. Malode, S. Pandiaraj, A. Alodhayb, N.P. Shetti Carbon Nanomaterials for Biomedical Applications: Progress and Outlook//ACS Applied Bio Materials (2024), 7, 2
4. B. Bartolomei, J. Dosso, M. Prato New trends in nonconventional carbon dots synthesis// Trends in Chemistry (2021), 3, 11, 943-953.
5. A.A. Astafiev, A.M. Shakhov, A.S. Kritchenkov, V.N. Khrustalev, D.V. Shepel, V.A. Nadtochenko Femtosecond laser synthesis of nitrogen-doped luminescent carbon dots from acetonitrile// Dyes and Pigments 2021 188 109176.
6. A.A. Astafiev, A.M. Shakhov, A.G. Tskhovrebov, A.A. Shatov, D.V. Shepel, V.A. Nadtochenko Femtosecond Laser Synthesis of Carbon Dots from Amino Acids for Fluorescent Bioimaging and Sensing//ACS Applied Nano Materials (2024), 7, 21, 24752-24756

СТРУКТУРИРОВАНИЕ ПОВЕРХНОСТИ ПОЛИМЕТИЛМЕТАКРИЛАТА ФЕМТОСЕКУНДНЫМ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ 1030 НМ: ИЗУЧЕНИЕМ МЕТОДАМИ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ, РАМАНОВСКОЙ И ФУРЬЕ-ИК НПВО СПЕКТРОСКОПИИ

А.В. Гусенков[1, 2], А.А. Астафьев[2], А.Н. Костров[1, 2], А.А. Гулин[1, 2], М.С. Сырчина[1, 2], А.А. Титов[1, 2], В.А. Надточенко[1, 2]

[1]Федеральный исследовательский центр Химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва
[2]Химический Факультет Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова

Фемтосекундная лазерная микрообработка представляет собой высокоточный метод модификации поверхности полимерных материалов, обеспечивающий контролируемое формирование микроструктур и управление функциональными свойствами поверхности. Воздействие сверхкоротких лазерных импульсов сопровождается ультрабыстрой передачей энергии в материал, что приводит к локализованным нелинейным процессам поглощения, термомеханическим эффектам и абляции с минимальной зоной теплового влияния. Различные полимеры по-разному реагируют на облучение. Например, полиметилметакрилат (ПММА) обладает высокой структурной стабильностью, в то время как полистирол может темнеть и окисляться [1,2]. Поэтому лазерная обработка ПММА представляет интерес создания оптических элементов за счет модификации показателя преломления под воздействием фемтосекундного лазерного излучения [3].

Целью настоящей работы является исследование химической модификации ПММА при воздействии фемтосекундных лазерных импульсов ближнего инфракрасного диапазона.

Обработке лазерными импульсами подвергалась пленка полиметилметакрилата (ПММА) толщиной 175 мкм. Обработка образца осуществлялась фемтосекундными импульсами длительностью 260 фс лазера с длиной волны 1033 нм. Диаметр фокального пятна сфокусированного

лазерного излучения составлял 2 мкм. Частота следования импульсов равнялась 1 кГц. Обработка проводилась на средних мощностях лазерного излучения 4, 6, 8, 10, 12, 14 и 16 мВт.

Рис. 1 демонстрирует изменение структуры поверхности ПММА при увеличении мощности лазерного излучения от 4 до 16 мВт. При низких мощностях обработки 4–8 мВт поверхность структурированных лазером областей меняется незначительно. При мощностях обработки 10–16 мВт морфология поверхности существенно изменяется. Обработанные зоны становятся заметно более шероховатыми и неоднородными, образуются микроструктуры.

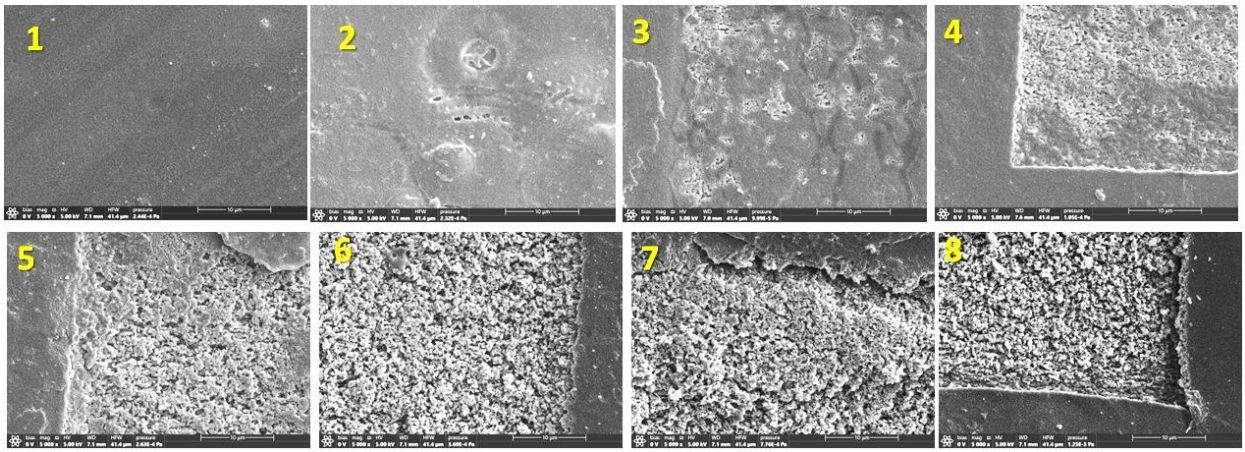


Рисунок 1- СЭМ изображение зон ПММА: 1- не обработанная поверхность; 2- 4 мВт; 3- 6 мВт; 4- 8 мВт; 5- 10 мВт; 6- 12 мВт; 7- 14 мВт; 8- 16 мВт

Рис. 2 показывает, что в ПММА наблюдается флуоресценция в области, облученной лазером. Цвет флуоресценции зависит от спектрального диапазона возбуждения и качественно свидетельствует о сдвиге Стокса. Интенсивность люминесценции растет не монотонно с ростом мощности лазера. При увеличении мощности от 4 мВт до приблизительно 10-12 мВт растет интенсивность сигнала люминесценции, но при дальнейшем увеличении мощности до 16 мВт интенсивность люминесценции практически не изменяется.

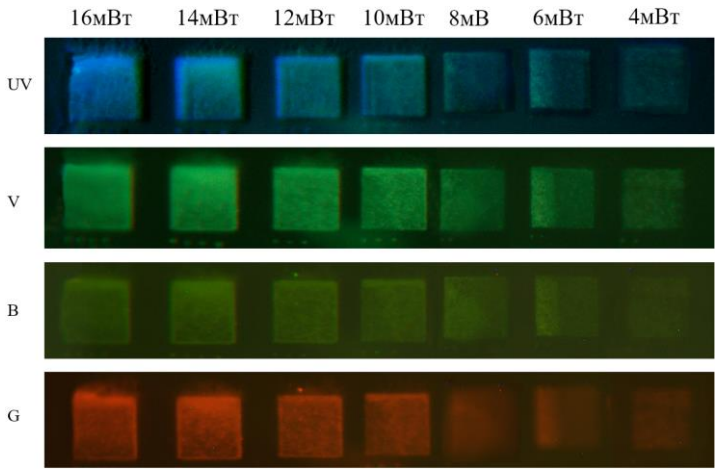


Рисунок 2 - Флуоресцентные изображения, полученные с использованием: UV – ультрафиолетовый фильтр, V – фиолетовый фильтр, B – синий фильтр, G – зеленый фильтр; на изображениях ряд квадратов получен обработкой лазером поверхности ПММА с мощностями: 16 мВт, 14 мВт, 12 мВт, 10 мВт, 8 мВт, 6 мВт, 4 мВт

Для исследования изменения химической структуры ПММА после лазерного воздействия каждая зона была проанализирована на рамановском спектрометре. Чтобы выявить продукты превращения ПММА на Рис. 3 приведены разностные спектры, полученные вычитанием усредненного спектра чистой поверхности ПММА из каждого спектра обработанной зоны. В разностных спектрах следует отметить широкую полосу в диапазоне от 1300 до 1700 $см^{-1}$, которая может свидетельствовать о появлении широких D и G полос углерода. Существенно возрастает интенсивность полос в характерном диапазоне C=O колебаний и особенно высокочастотных колебаний около 1770 и 1880 $см^{-1}$, которые предположительно можно связать с образованием ангидридов и лактонов.

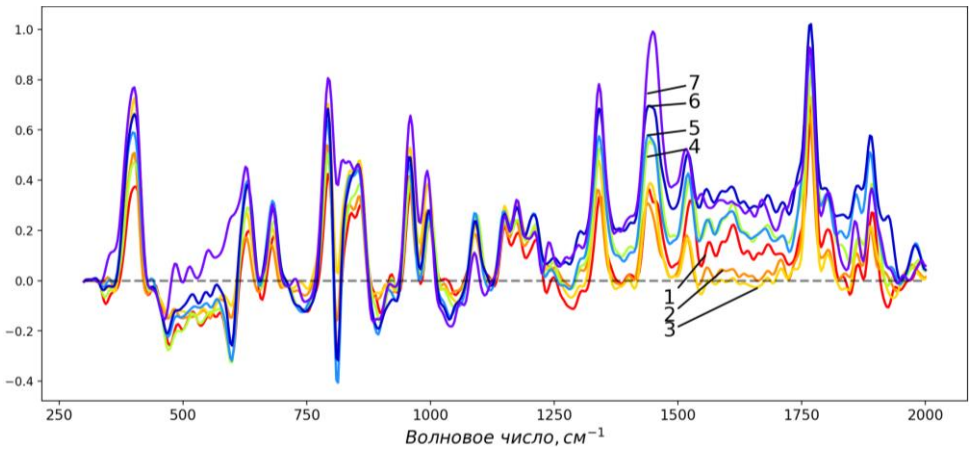


Рисунок 3 - Разностные рамановские спектры за вычетом спектра чистого ПММА: 1 – 4мВт; 2 – 6мВт; 3 – 8мВт; 4 – 10мВт; 5 – 12мВт; 6 – 14мВт; 7 – 16мВт

В данной работе проведено исследование модификации поверхности полиметилметакрилата фемтосекундным лазерным. При обработке поверхности ПММА образуется шероховатая поверхность с глубиной пор 1-2 мкм. В области облучения ПММА лазером наблюдается широкополосная люминесценция, обусловленная различными фотоцентрами с широкой полосой возбуждения от УФ до видимого диапазона. В рамановских спектрах наблюдается рост интенсивности в диапазоне от 1200 до 1700 $см^{-1}$, что часто является результатом сильного расширения и перекрытия D- и G-полос сильно разупорядоченных углеродсодержащих материалов. В рамановских спектрах и Фурье-ИК НПВО в обработанном полимере наблюдаются полосы около 1750-1850 $см^{-1}$, которые, по-видимому, относятся к C=O колебаниями в структуре ангидридов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rebollar E. и др. Influence of Polymer Molecular Weight on the Chemical Modifications Induced by UV Laser Ablation // J. Phys. Chem. B. 2006. Т. 110, № 29. С. 14215–14220.

2. Nawaz S. и др. Nanosecond laser processing of common industrial polymers: surface characterization and morphological changes // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. 2025. Т. 569. С. 165901.

3. Kudryashov S. и др. Accumulation cross-over and aging of local PMMA refractive-index change by 1030-nm femtosecond laser pulses // Optics & Laser Technology. 2025. Т. 190. С. 113265.

ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБА ПРОИЗВОДСТВА ЭНЕРГИИ С ПОМОЩЬЮ ФОТОИНИЦИИРУЕМОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В ВОЗДУХЕ

Федотов В.Г.

Федеральный исследовательский центр Химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

Ранее уже были опубликованы данные [1], демонстрирующие производство световой энергии с помощью фотоинициируемой цепной реакции в воздухе. Было опубликовано устройство фотоинициируемого источника света, энергетическая эффективность которого превышала 100 % [2]. Теперь на повестке дня создание практического источника электроэнергии, использующего цепную реакцию в воздухе. Данное исследование началось после того, как была обнаружена возможность получить световой поток, величина которого в несколько раз превышает мощность светового потока, используемого для инициирования цепной реакции в воздухе, при применении канистр объемом 50-60 литров, сделанных из белого полупрозрачного полиэтилена (Рис. 1 и подпись к нему). Устанавливая кремниевую солнечную панель FSM-30P (размером 50X50 см) около разных сторон реактора, обнаружили, что световой поток от боковой поверхности левой канистры (на фото она выглядит более темной, чем правая) отличается от светового потока от правой канистры не более, чем на 10-15 %. После этого рядом с реактором установили солнечную панель OS 100P (длиной 1 м, что равно длине реактора из двух канистр) и записали осциллограмму фотосигнала. Она помещена в правой части Рис. 2. В левой части рис. 2 помещена осциллограмма фотосигнала, полученная при направлении излучения от светодиодного прожектора непосредственно на чувствительную поверхность солнечной панели OS 100P. Как видно из рисунка, фотосигналы в описанных выше двух случаях оказались примерно одинаковыми. Однако, световой поток от реактора, воздействующий на солнечную панель в описываемом случае, примерно в пять раз меньше, чем общее излучение во всех направлениях, создаваемое всеми частями реактора. Отсюда следует вывод: общий световой поток от боковой и торцевых поверхностей реактора примерно в пять раз выше, чем поток излучения, инициирующего цепную реакцию в воздухе в объеме реактора. Следующая задача: добавляя новые канистры, довести длину реактора до 5 метров. Ожидаемая мощность производимой при этом электроэнергии составит около 1 киловатта.



Рисунок 1 - Фото двух канистр, собранных в единый реактор (для этого у левой на рисунке канистры была отрезана горловина). В горловине правой канистры установлен светодиодный прожектор Uniel 30 Watt, свет от которого направлен вдоль реактора, он сформировал световое пятно на экране, наблюдаемое слева на рисунке.

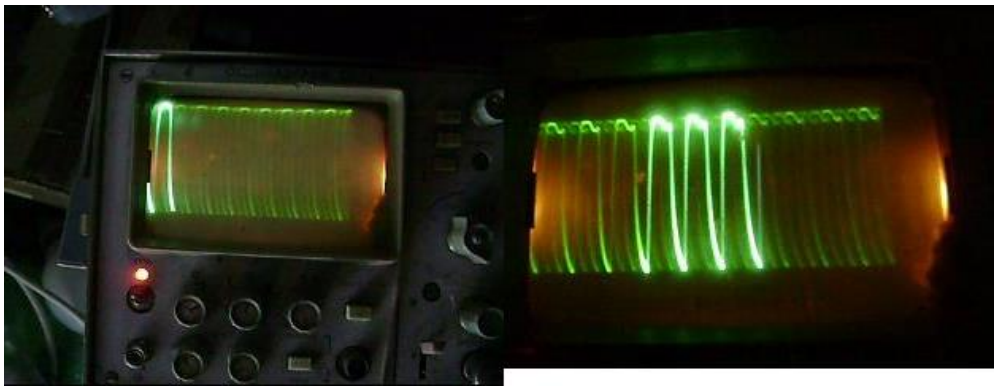


Рисунок 2 - Осциллограммы фотосигнала при воздействии светодиодного прожектора непосредственно на кремниевую солнечную панель (слева на рисунке) и при установке солнечной панели вплотную к реактору сбоку от него

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fedotov V. G./2024/ Light Energy Production by the Photo Initiated Chain Reaction in Atmospheric Air/ Advances in Theor. & Comput. Phys. Vol. 7. Issue 3. P. 01-03
2. Fedotov V. G./2025/The Light Source with Energetic Efficiency exceeding 100%/ Open Access Journ. of Science. Vol 8. Issue 1. P. 225-226. DOI: 10.15406/oajs.2025.08.00266

ГЕНОТОКСИЧНОСТЬ НИТРОПРУССИДА КАК ДОНОРА КАТИОНОВ НИТРОЗОНИЯ, АНАЛИЗ ДНК-КОМЕТ НА СПЛЕНОЦИТАХ МЫШИ IN VIVO

Трифонова Н.Е.[1], Тронов В.А.[1], Некрасова Е.И.[2], Ванин А.Ф.[1]

[1]Федеральный исследовательский центр Химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва,
[2]Институт Биохимической физики РАН им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Введение

Нитропруссид натрия ($Na[(CN)_5Fe^{2+}\text{-}NO^+]$) (SNP) используется в клинической практике как сосудорасширяющий препарат, а также для изучения клеточных реакций на активные формы азота благодаря своей способности выделять NO. Однако катион нитрозония (NO^+) в его составе обладает выраженной токсичностью. Новые исследования на клеточных культурах млекопитающих показывают высокую цитотоксичность NO^+ по сравнению с нейтральными молекулами NO.

Ранее мы исследовали цитотоксическое и генотоксическое действие SNP на клетки аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 [1, 2]. Обработка SNP сильным восстановителем — дитионитом натрия (SDT) снижала эти эффекты. Это связано с одноэлектронным восстановлением токсичного катиона нитрозония (NO^+) до нейтральной молекулы NO. В результате дальнейшего метаболизма из молекул NO, Fe^{2+} и тиосульфата ($[S_2O_3]^{2-}$), образующихся при распаде дитионита, формируются динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиосульфатными лигандами $[(S_2O_3)^{2-}Fe^{2+}(NO)(NO^+)]$, которые выступают донорами NO и NO^+. В результате восстановления SNP образуются ДНКЖ с тиосульфатом, что в три раза снижает количество катионов нитрозония в системе и, соответственно, цито- и генотоксичность изучаемого препарата [3].

Настоящая работа направлена на оценку генотоксического действия SNP на спленоциты мышей *in vivo* с оценкой вклада NO^+. Генотоксичность

оценивалась по количеству однонитевых (ОР) и двунитевых разрывов (ДР) ДНК.

Реактивы: препараты SNP и SDT (Sigma-Aldrich, США) хранили при -20°С и растворяли перед опытом в стерильном физрастворе. Для введения смеси SNP и SDT их растворы в необходимых концентрациях смешивали в пробирке и выдерживали в темноте при комнатной температуре 10 мин.

Животные: половозрелые мыши-гибриды F1CBAxC57B16, которым системно (внутрибрюшинно) вводили растворенные в стерильном физрастворе препараты SNP, SDT и их смесь. Доза вводимого SNP была ограничена его нейротоксичностью. Поэтому SNP вводили в дозе максимально возможной - 6 мг/кг (20 мкМ), а менее токсичный SDT в дозе - 7 мг/кг (40 мкМ). При этом вводимый объем растворов SNP и SDT варьировался в диапазоне 0,25-0,5 мл в зависимости от веса животного и концентрации препарата в растворе.

В ходе работы неукоснительно соблюдались положения Руководства по уходу и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Washington D.C., 2011) и другие нормы международного права, регулирующие содержание и использование лабораторных животных с точки зрения гуманного обращения с животными и их рационального использования.

Оценка повреждения ДНК в спленоцитах. Использовался нейтральный метод ДНК-комет. Суспензию спленоцитов в буфере PBS смешивали с раствором агарозы при 37 °С, Смесь наносили на предметные стекла, покрытые раствором агарозы. Объем 60 мкл накрывали покровным стеклом 24х24 мм; после застывания агарозы стекло удаляли. Слайды с клетками помещали в лизирующий раствор (0,5 М Na2EDTA, 0,1 мг/мл протеиназа К, Sigma, США, pH 8) на 12-15 ч при 37 °С. Затем проводили электрофорез в буфере ТАЕ (pH 8) при напряжении 0,7-0,8 В/см в течение 20-25 мин при 8 °С. После электрофореза слайды промывали PBS, высушивали на воздухе и дегидратировали в метаноле (30 мин). На высушенные слайды

наносили раствор йодистого пропидия (PI, 5 мкг/мл), затем микроскопировали во флуоресцентном режиме. Для анализа изображений комет использовалась программа CASP [4].

Поклеточный CASP-анализ изображений комет позволил нам получать двупеременные распределения экспериментальных точек на плоскости координат (PI- флуоресценция клеток – повреждение ДНК в клетке, параметр mt) [2, 5], в которых число точек соответствует числу детектируемых клеток в опыте. Всего проведено 7 независимых экспериментов (2 с SNP и 5 с SNP/SDT, число клеток 220-1400). Метод комет позволяет более-менее строго регистрировать одно- и двунитевые разрывы ДНК. Тем не менее разрывами не ограничиваются все повреждения в ДНК. Большую долю составляют и разнообразные модификации оснований. Эти модификации приводят к нарушениям вторичной структуры ДНК, которые отражаются в снижении взаимодействия ДНК с интернализующим красителем йодистым пропидием. (PI). Поэтому параметр флуоресценции нейтральных комет (**Fdc**) был использован нами как показатель цитотоксичности в данной.

Результаты

Генотоксичность нитропруссида. Рисунок 1 демонстрирует накопление однонитевых (А) и двунитевых разрывов ДНК (Б) 1 час спустя после инъекции SNP мышам.

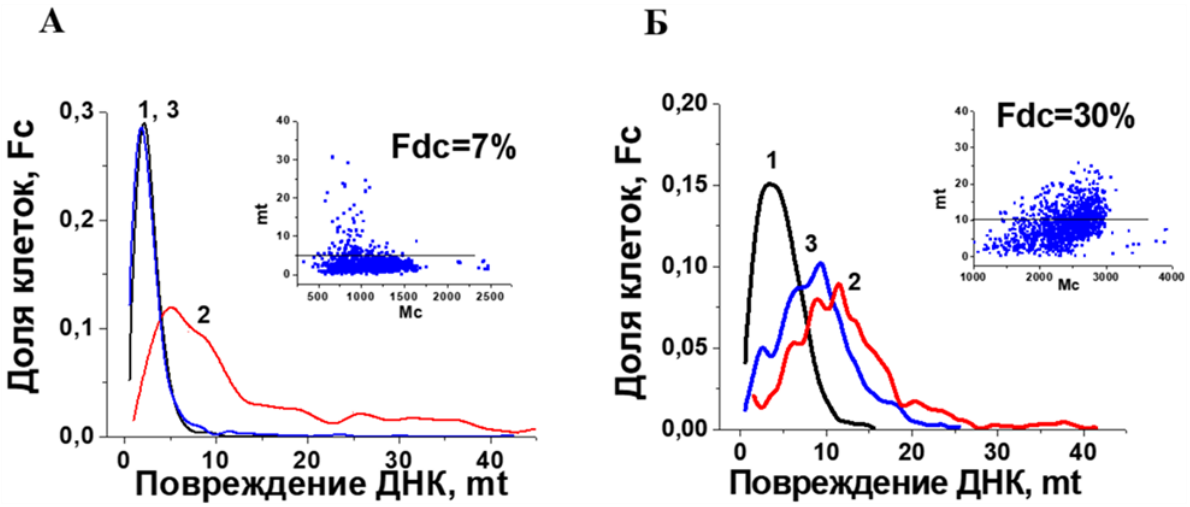


Рисунок 1 - SNP-индукция однонитевых разрывов ДНК в спленоцитах и их последующая репарация в течение 24 ч in vivo (А); то же для SNP-

индукции и репарации двунитевых разрывов ДНК (Б). 1 – интактные клетки; 2 – SNP 20 мкМ+1час in vivo; 3 – SNP 20 мкМ+24 час in vivo. Во вставках распределение клеток по mt и Mc после 24 ч репарации, Fdc – процент нерепарированных клеток (доля клеток выше горизонтальной линии)

За 24 часа ОР удаляются из ДНК; профиль распределения комет после 24 ч полностью совпадает с профилем интактных клеток (рис. 1А) и ОР сохраняются лишь в 7% клеток (рис. 1А, вставка).

Этот результат свидетельствует об эффективной репарации ДНК в спленоцитах. Однако, ДР, в отличие от ОР, за 24 ч репарируются не полностью (рис. 1Б) и в разной степени сохраняются в 30% клеток. Чтобы избежать наложения генотоксического действия SNP с ферментативной апоптотической деградацией ДНК мы выбрали время инкубации 1 час. ДР ДНК рассматриваются как потенциально летальное повреждение, однако не все клетки из 30%, показанных в наблюдениях, немедленно погибнут. Не все ДР в спленоцитах после системной инъекции обусловлены прямым действием SNP и его активных форм азота. Некоторые разрывы могут возникать в результате репаративных процессов или активации митохондриальных факторов апоптоза, обладающих эндонуклеазной активностью. Эти факторы, наряду с морфологическими изменениями, становятся более заметными через 24 часа после воздействия. Использование дитионита, как показано ранее [1], позволяет различать потенциально летальные разрывы. Полученные нами результаты показывают, что регистрируемые события в спленоцитах через час после воздействия связаны с генотоксичностью генерируемых SNP активных форм азота.

Влияние дитионита на генотоксичность SNP. На рисунке 2 представлены распределения спленоцитов мыши по 3-м параметрам поврежденности ДНК в клетках. В левой колонке рисунка (А1-Г1) – двупеременные распределения **Mc-mt**. Из этих распределений находится показатель поврежденности популяции клеток (**Fdc**), как доля клеток с

повреждением ДНК (**mt**), выше уровня повреждения контроля. В нашем случае этот уровень принят за mt =15 (рис. 2, А1), что соответствует **Fdc** в объединенном контроле ≤10% (хвост распределения на рис. 2, А2).

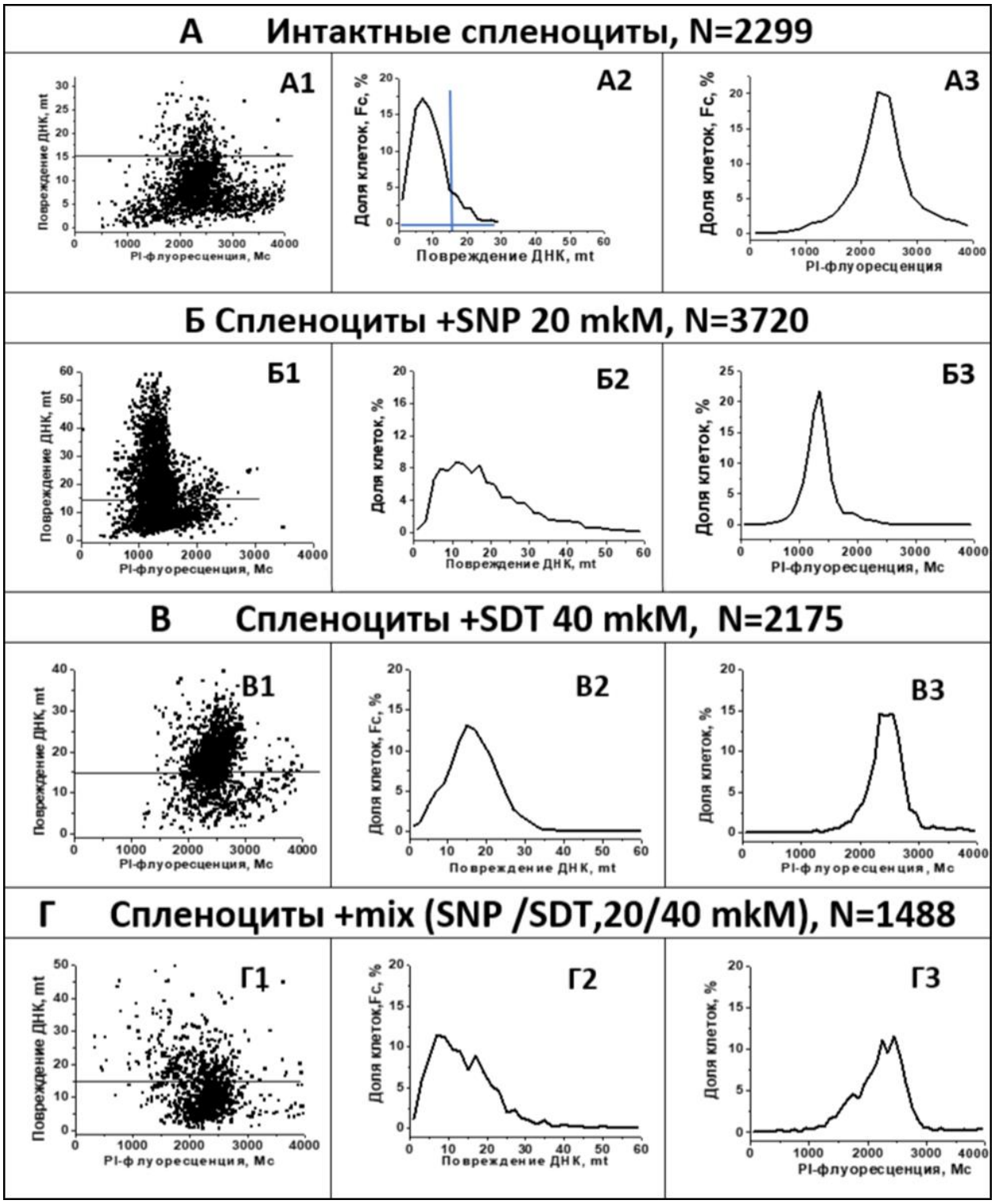


Рисунок 2 - Изменения распределений интактных спленоцитов мыши по 3-м параметрам поврежденности ДНК (А1, А2, А3) и в ответ на в/б инъекции SNP 20 мкМ (Б1, Б2, Б3), SDT 40мкМ (В1, В2, В3) и их смеси 20/40

мкМ (Г1, Г2, Г3) Представлены объединенные результаты 5 экспериментов; N – число клеток, по которым строились распределения клеток с повреждением ДНК (mt), выше уровня повреждения контроля. В нашем случае этот уровень принят за mt =15, что соответствует Fdc в объединенном контроле ≤10%.

Как видно из рисунков А2 и Б2, SNP расширяет распределение клеток по mt, делает его асимметричным, что соответствует формированию ДР в ДНК спленоцитов. Значительные изменения SNP вызывает во флуоресценции PI в кометах из спленоцитов: почти двукратное снижение интенсивности флуоресценции (рис. 2, А3 и Б3). Это говорит о частичной утрате двуспиральности ДНК, вызванной SNP, что согласуется с данными работы [6] о снижении точки плавления ДНК *in vitro* под действием SNP.

Ранее мы показали, что SDT достоверно ослабляет генотоксическое действие SNP на клетках MCF-7 [1] являясь зондом для NO^+. SDT в меньшей степени изменяет профиль распределения клеток по повреждению ДНК по сравнению с SNP (рис. 2, В2). Профиль и максимум распределения клеток по mt после инъекции SDT приближаются к таковым для контрольной популяции клеток, хотя и имеет различие с контролем в ширине распределения. Последнее указывает на небольшую генотоксичность SDT. После восстановления SNP с помощью SDT генотоксичность снижается. SDT в смеси с SNP оказывает протекторное действие, защищая клетки от разрывов ДНК (рис. 2, Г2) и от снижения PI-флуоресценции клеток (рис. 2, Г3), индуцированных SNP.

Рисунок 3 демонстрирует изменение средних параметров повреждения ДНК - **mt** (А), **Mc** (Б) и процента поврежденных спленоцитов мыши, **Fdc** (В), в ответ на в/б инъекции SNP, SDT и их смеси. В целом результаты на рис. 3 согласуются с результатами рис. 2: средние значения **Mc** (Б) и **Fdc** (В) в смеси достоверно меньше таковых после 20мкМ SNP. Еще большее различие **Fdc** в смеси отмечается по сравнению с рассчитанной теоретически суммой этих

параметров для смеси SNP и SDT (правая колонка на рис. 3, В) при отсутствии взаимодействия между этими агентами.

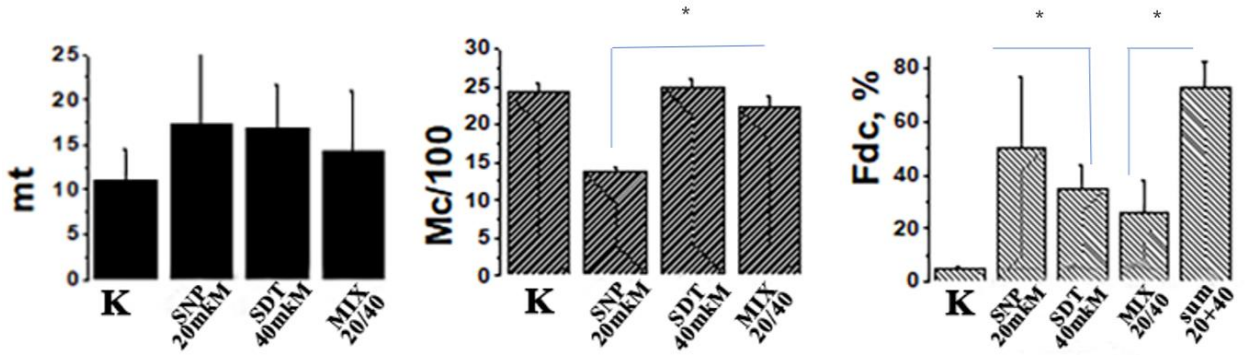


Рисунок 3 - Изменение параметров повреждения ДНК - mt (А), Mc (Б) и процента поврежденных спленоцитов мыши, Fdc (В) в ответ на системные инъекции SNP, SDT и их смеси. *P<0,05

Параметр поврежденности ДНК - **mt** (А) оказался менее чувствительным к токсическому действию SNP по сравнению с параметрами **Mc** (Б) и **Fdc** (В). Несмотря на значительное изменение профиля распределения клеток под действием нитропруссида (рис. 2, А и Б), различие между средними значениями **mt** контроля и SNP не столь очевидно (рис. 3, А). Мы связываем разницу в информативности трех параметров с тем, что **Mc** и **Fdc** регистрируют не только разрывы ДНК, но и прилежащие однонитчатые области, а также участки вокруг модифицированных и отсутствующих оснований в двуспиральной ДНК. Поскольку пропидиум йодид имеет пониженное сродство к однонитевой ДНК, сдвиг распределения клеток по флуоресценции (**Mc**) в сторону меньших значений (рис. 2, А3 и Б3) указывает на наличие денатурированных участков после воздействия SNP. Суперпозиция разрывов и частичной денатурации повышает чувствительность параметров **Mc** и **Fdc** к генотоксическому действию SNP, что приводит к достоверной разнице между SNP и Mix (рис. 3, Б и В) и между Mix и Sum (рис. 3, В).

Заключение

С помощью анализа ДНК-комет проведена оценка генотоксичности SNP с оценкой вклада NO^+ на спленоцитах мышей *in vivo*. Была подтверждена генотоксическая активность SNP на ДНК спленоцитов при введении 6 мг/кг. SNP вызывает как однонитевые, так и двунитевые разрывы ДНК. SNP как донор NO^+ проявляет генотоксическое действие на спленоциты мышей в меньших дозах, чем в экспериментах *in vitro* на клеточной культуре MCF-7. При введении SNP мышам в дозе 20 мкмоль/кг уровень ДР ДНК в спленоцитах достигал 25-30%, аналогично результатам при введении 100 мкМ SNP в клеточную культуру MCF-7 на 1,5 часа [1-3]. Высокая генотоксичность SNP на селезёнку может быть связано с высокой аккумуляцией препарата в этом органе и низким содержанием восстановительных агентов, снижающих генотоксичность SNP, в отличие от печени. Как показано в работе [7], повреждения ДНК в печени не наблюдалось после введения SNP, что коррелирует с данными ЭПР-измерений [8]. В печени высокое содержание восстановительных агентов восстанавливало NO^+ в NO, вызывая интенсивные сигналы ЭПР нитрозильных комплексов гемопротеинов и ДНКЖ с тиол-содержащими лигандами, в то время как в селезёнке такие сигналы не регистрировались [8]. Генотоксическое действие SNP на ДНК в клетках селезёнки *in vivo* не связано с апоптозом, так как через час после введения доля клеток, проницаемых для PI, не отличалась от контроля. Это указывает на отсутствие апоптоза, а появление ДР ДНК в 30% спленоцитов, вероятно, связано с контактом катионов нитрозония, высвобождающихся из SNP, с ядерным хроматином. Учитывая, что SNP способен проникать через клеточные мембраны [9], катионы могут поступать в ядро непосредственно из SNP.

Предположение о роли катионов нитрозония как цитотоксических компонентов SNP не является общепринятым среди исследователей. Преобладает мнение, что SNP после одноэлектронного восстановления высвобождает молекулы NO, которые, связываясь с анионами супероксида,

образуют пероксинитрит, определяющий его цитотоксичность [10-13]. Лишь в работах [14, 15] высказываются сомнения в этом, а в [16] впервые показано, что апоптоз и повреждение ДНК в фибробластах Swiss 3T3 инициируются именно катионами нитрозония, высвобождающимися из SNP. Не обнаружено полного снятия генотоксического действия SNP в селезёнке мышей *in vivo* после 10-минутной обработки SDT, как указывалось в [2], такая обработка приводит к распаду SNP и образованию ДНКЖ с тиосульфатом, возникающего при распаде SDT. Эти комплексы также могут выступать донорами NO^+, но их генотоксическое действие менее выраженно из-за более низкой концентрации ДНКЖ с тиосульфатом (менее чем в 3 раза [2]) по сравнению с SNP. Выполнено при финансовой поддержке РНФ (грант № 23-74-00009)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тронов В.А., Трифонова Н.Е., Некрасова Е.И., Ванин А.Ф. Генотоксичность нитропруссида как донора катиона нитрозония. *Биофизика,* 70 (4) 749-756 (2025). DOI: 10.31857/S0006302925040

2. Ванин А.Ф., Тронов В.А., Трифонова Н.Е., Микоян В.Д., Ткачев Н.А. Катион нитрозония как компонент нитропруссида, определяющий его цитотоксичность. Биофизика, 70 (1), 1-7 (2025). DOI: 10.31857/S0006302925010

3. Трифонова Н.Е., Некрасова Е.И., Тронов В.А., Ванин А.Ф. Снижение количества молекул NO+ в системе понижает цито- и генотоксичность Na-нитропруссида при восстановлении дитионитом Na на культуре клеток MCF-7/ Тезисы OpenBio 2024, 164 (2024)

4. Końca K, Lankoff A, Banasik A, Lisowska H, Kuszewski T, Góźdź S, Koza Z, Wojcik A. A cross-platform public domain PC image-analysis program for the comet assay. Mutat Res. 2003 Jan 10;534(1-2):15-20. DOI: 10.1016/s1383-5718(02)00251-6. PMID: 12504751.

5. Tronov V. A., Tkachev N. A., Nekrasova E. I., and Vanin A. F. Geno- and cytotoxic action of dinitrosyl iron complex with mercaptosuccinate on MCF-7 cells. Cell Tissue Biol., 17 (1), 48–55 (2023). DOI: 10.31857/S0041377122050091

6. Moinuddin Dixit K., Ahmad S., Shahab U., Habib S., Naim M., Alam K., and Ali A. Human DNA damage by the synergistic action of 4-aminobiphenyl and nitric oxide: An immunochemical study. Environ. Toxicol., 29, 568–576 (2014). DOI: 10.1002/tox.21782

7. Lin W., Xue W., Xue H., Kelimu M., Tao R., Song Y., Zhou Z. Study on DNA strand breaks induced by sodium nitroprusside, a nitric oxide donor, in vivo and in vitro. Mutat Res., 466 (2), 187–195 (2000). DOI: 10.1016/s1383-5718(00)00018-8. PMID: 10727906.

8. Клещёв А.Л., Мордвинцев П.И., Шабарчина М.М., Ванин А.Ф., Восстановление нитропруссида натрия в организме животных с последующим высвобождением оксида азота. Журнал Физической Химии 59, 462-467 (1985)

9. Butler, A. R., Calsey-Harrison, A. M., Glidewell, C., Johnson, I. L., Reglinski, J., & Smith, W. E. The oxidation of glutathione by nitroprusside: Changes in glutathione in intact erythrocytes during incubation with sodium nitroprusside as detected by 1H spin echo NMR spectroscopy // Inorg. Chim. Acta. — 1988. — Vol. 151. — P. 281–286.

10. Quan Y-Y., Liu Y-H., Lin C-M., Wang X-P., Chen T-S. Peroxynintrite dominates sodium nitroprusside-induced apoptosis in human hepatocelluler carcinoma cells. J. Oncotarget 8(128) 29833-29845 (2017)
11. Blanco FJ, Ochs RL, Schwarz H, Lotz M. Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. Am J Pathol. 1995 Jan;146(1):75-85. PMID: 7856740; PMCID: PMC1870754.
12. Heigold S, Sers C, Bechtel W, Ivanovas B, Schäfer R, Bauer G. Nitric oxide mediates apoptosis induction selectively in transformed fibroblasts compared to nontransformed fibroblasts. Carcinogenesis. 2002 Jun;23(6):929-41. DOI: 10.1093/carcin/23.6.929. PMID: 12082014.
13. Bernabe J.C., Nejedo J.R., Rincon P., Cahuana G.M., Ramirez R., Sobrino F., Bedoya F.J. Sodium nitroprusside-induced mitochondrial apoptotic events in insulin-sectreting RINm5F cells are assotiated with MAPkinases activation. Exp. Cell Res. 269, 222-229 (2001)
14. Kühn K, Lotz M. Mechanisms of sodium nitroprusside-induced death in human chondrocytes. Rheumatol Int. 2003 Sep;23(5):241-7. DOI: 10.1007/s00296-003-0299-y. Epub 2003 Mar 18. PMID: 14504917.
15. Cardaci S., Filomeni G., Rotilio G., Cinolo M.R. Reactive oxygen species mediates p53 activation apoptosis induced by sodium nitroprusside in SH-SY5Y cells. Mol/ Pharmacol. 74(5), 1234-1245 (2008). DOI: 10/1124/mol/108.048975
16. Khan S., Kayhara M., Joashi U., Mazarakis N.D., Sarraf C., Edwards A.D., Huges M.N., Mehmet H. Different induction of apoptosis in Swis 3T3 ncells by nitric oxide and the nitrosonium cation. J. Cell Sci. 110, 2315-2322 (1997)

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ РАСЧЕТНО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ПРЕДЕЛА ПРОЧНОСТИ ПРИ СДВИГЕ НА ГРАНИЦЕ МАТРИЦА/ВОЛОКНО КОМПОЗИЦИОННОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ВОЛОКНА РУСАР С И ЭПОКСИДНОЙ СМОЛЫ КДА

М.С. Шебанов[1], Л.Б. Шиянова[2], В.Б. Иванов[1]

[1]ФИЦ ХФ РАН; РФ, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4
[2] АО НПП "Термотекс", РФ, 141371, МО, г. Хотьково, ул. Заводская д.1

Сопротивление композиционного материала (КМ) расслоению зависит от особенности поверхностного взаимодействия волокна и матрицы [1], которое может быть охарактеризовано пределом прочности при сдвиге слоя матрицы в слое, прилегающем к поверхности волокна. Традиционно эта характеристика оценивается по формуле Келли и Тиссена [2].

$$\tau = \frac{\sigma * d_f}{2\delta_0} \qquad (1)$$

Впервые эта формула была использована для анализа прочностных свойств специфичного композиционного материала: упрочняющим компонентом служили тонкие филаменты вольфрама, запресованные в медный порошок, который выполнял функции матрицы. В работе [3] использование формулы (1) рекомендуется и для композиционных материалов на основе химического волокна и полимерной матрицы. При растяжении волокна в КМ разрушаются на отдельные фрагменты. В работе [2] было обнаружено, что существует минимальный размер такого фрагмента δ_0, который был авторами назван критической длиной. Формула (1) содержит этот параметр. Прочность волокнистых материалов почти всегда возрастает с уменьшением зажимной длины (базы измерений), при которой проводится измерение прочности, поэтому значение прочности волокна σ в формуле (1), которое должно соответствовать критической длине является максимально возможным для данной пары волокно-матрица и является характеристикой предельно возможной прочности КМ. Для полимерных КМ на основе высокопрочных арамидных волокон критическая длина составляет менее 1 мм

и проводить непосредственное измерение прочности на такой зажимной длине в настоящее время не представляется возможным. Определение критической длины может производиться в рамках математических моделей КМ. В работе [4, 5] для органопластиков предложена формула:

$$\delta_0 = L * \left(\frac{\sigma_L}{\sigma_M} \right)^{\beta} \qquad (2)$$

В уравнении (2) σ_L и σ_M прочность нити и микропластика на ее основе, измеренные на зажимной длине L, β — параметр формы распределения Вейбулла для прочности нити.

Основная цель работы — получение дополнительной статистической информации для предела прочности при сдвиге матрицы в приповерхностном слое, прилегающем к поверхности волокна.

Для этой цели в уравнении (1) необходимо использовать в правой части соответствующие статистические функции входящих в неё переменных. В работе [6] для диаметра d_f показана возможность использовать нормальное распределение с параметрами 0.0156 и 0.0005. Для зависимости прочности филамента от зажимной длины получена зависимость:

$$\ln \sigma = -0.04762 \ln(L) + 1.8014 \qquad (3)$$

Для прочности нити и микропластика на зажимной длине L=70 мм показана возможность использования двухпараметрического распределения Вейбулла. Определены параметры масштаба и формы для нити: m_a=4.4923 и β=13.2969. Для микропластика параметры масштаба и формы составили 6.4399 и 33.1937 соответственно. Физически более корректно использовать для аппроксимации данных по прочности трёхпараметрическое распределение Вейбулла:

$$F(\sigma) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{\sigma - x_u}{m_a} \right)^{\beta} \right]$$
$$F(\sigma) = 0 \ldots \sigma \le x_u \qquad (4)$$

Где σ — прочность (независимая переменная), m_a-параметр масштаба, β — параметр формы, x_u-параметр сдвига, физический смысл которого –

минимальное механическое напряжение, при достижении которого вероятность разрушения становится отличной от нуля. Для нити на зажимной длине 70 мм параметры равны x_u=3.50633, m_a=0.93671; β=2.97468. Для микропластика соответственно x_u=5.44304, m_a=0.97468, β=4.72152.

На графиках рисунка 1 приводится гистограмма экспериментальных данных для прочности нити и их аппроксимация двухпараметрическим и трёхпараметрическим распределением Вейбулла. Даже визуально заметно, что трёхпараметрическое распределение более адекватно соответствует экспериментальным данным. Аналогичное наблюдается и для прочности микропластика, результаты представлены на графиках рисунка 2. Сохраняя последовательность действий, аналогично тому, как это предложено в работе [6] задаём ряд вероятностей и рассчитываем по уравнению (2) значения критической длины с использованием трёхпараметрического распределения Вейбулла и зависимости прочности филамента от зажимной длины (3). Для выбора аппроксимирующего распределения используем непараметрические критерии, аналогично работе [6]. Результаты приводятся в таблице 1.

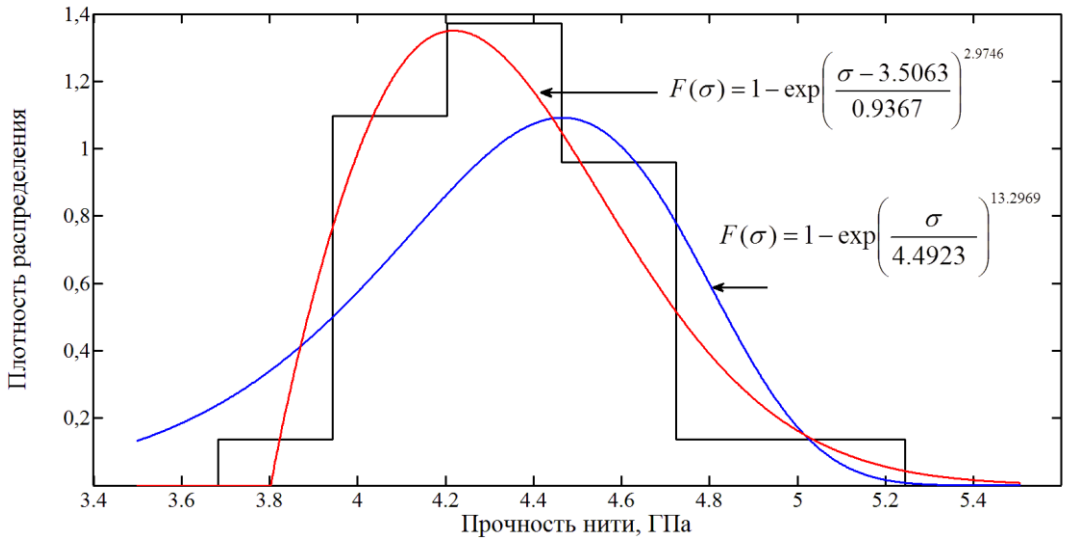


Рисунок 1- Гистограмма экспериментальных данных прочности нити и их апроксимация распределением Вейбулла

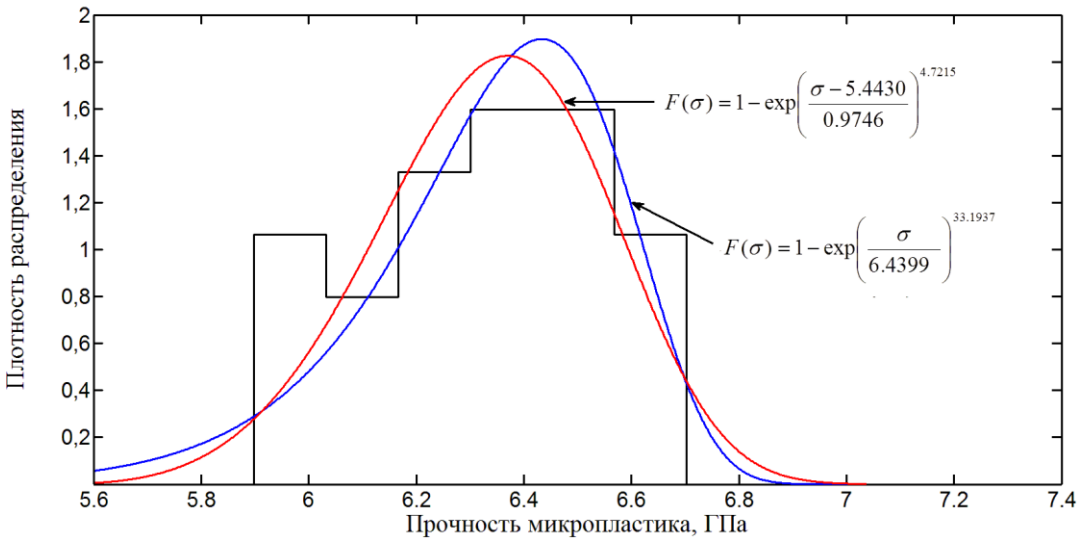


Рисунок 2 - Гистограмма экспериментальных данных прочности микропластика и их апроксимация распределением Вейбулла

Таблица 1 - Критерии согласия для критической длины, n=100

Распределение параметры	D_n [0.1884]	D_n^+ [0.1729]	$n\omega^2$ [0.4613]	$n\Omega^2$ [2.4923]
W2 m_a= 0.5951 β= 2.3691	0.1140	0.07573	0.1173	0.9857
G2 a= 5.7441 b= 0.0915	0.0689	0.06014	0.05707	0.5260
LogN m=-0.73280 s=0.42013	**0.05344**	**0.04080**	**0.02621**	**0.27184**
N m= 0.5256 s= 0.2378	0.11821	0.10271	0.18995	1.434377

Для критической длины по всем 4-м критериям предпочтительным является логарифмически нормальное распределение. Полученный результат с использованием распределения диаметра филаментов и зависимости прочности филамента от зажимной длины подставляем в уравнение (1) и получим значения предела прочности при сдвиге полимера матрицы на границе с волокном. Результаты проверки гипотезы согласия с теоретическими представлены в таблице 2. На рисунке 3 представлена гистограмма полученных данных прочности матрицы при сдвиге и её аппроксимация двухпараметрическим распределением Вейбулла с параметрами из таблицы 2.

Таблица 2 - Критерии согласия для предела прочности при сдвиге

Распределение параметры	D_n [0.1884]	D_n^+ [0.1729]	$n\omega^2$ [0.4613]	$n\Omega^2$ [2.4923]
W2 m_a= 0.1227 β= 2.8232	**0.046704**	0.03701	**0.02545**	0.2388
G2 a= 6.2402 b= 0.0175	0.05412	0.03181	0.03161	**0.2192**
LogN m=-2.298542 s=0.42401	0.063531	0.04871	0.056083	0.33850
N m= 0.1090 s= 0.0426	0.05149	0.05026	0.04220	0.36738
W3 x_u=0.02713 m_a=0.09040 β=2.01010	0.0610	**0.0224**	0.0455	0.3012

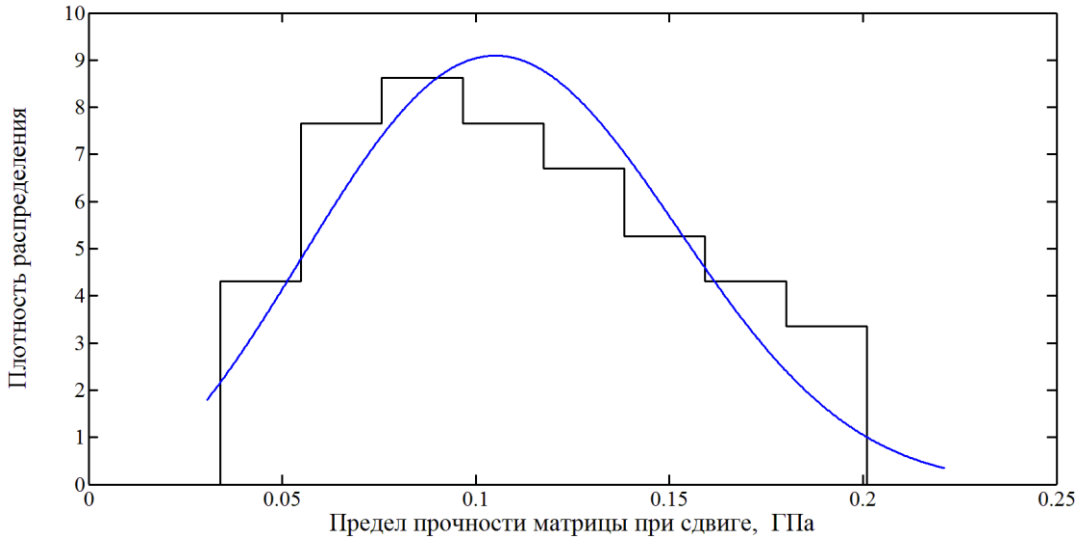


Рисунок 3 - Гистограмма рассчитанных значений предела прочности при сдвиге матрицы в приповерхностном слое волокна и аппроксимация двухпараметрическим распределением Вейбулла с параметром масштаба m_a= 0.1227 и формы β= 2.8232

Явного преимущества при использовании какого-либо теоретического распределения не наблюдается, гипотеза согласия не отвергается для всех распределений, массив данных статистически однороден, поэтому требуется более подробное исследование.

Для выявления компактных групп в статистически однородном массиве используем кластерный анализ [6, 7]. В качестве характеристического расстояния принимается евклидово расстояние и метод группировки Варда. Используется стандартная процедура построения дентдорограммы математичского пакета Matlab. Результат приводится на рисунке 4.

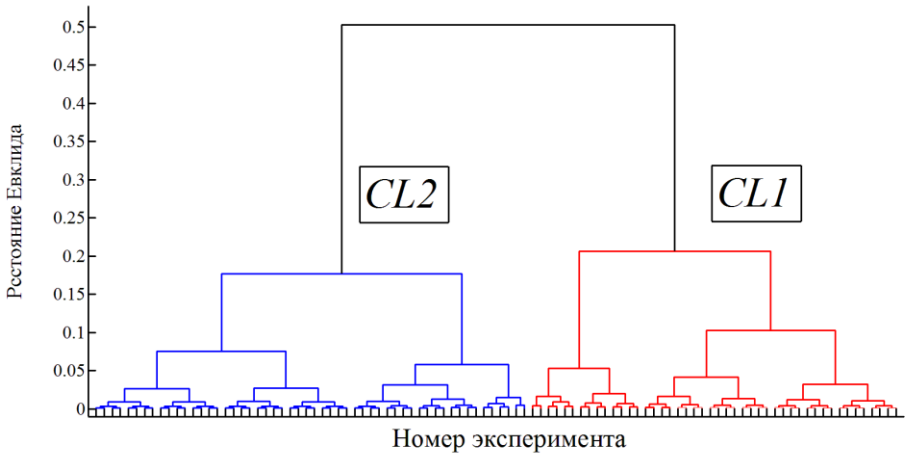


Рисунок 4 - Дендрограмма массива значений предела прочности матрицы при сдвиге

Все результаты распадаются на 2 кластера, кластер CL1 включает 46 значений, кластер CL2 — 54. Проверка гипотезы согласия результатов для каждого кластера с теоретическими распределениями приводится в таблицах 3 и 4. Для кластера CL1 предпочтительным оказывается логарифмически нормальное распределения, для кластера CL2 двухпараметрическое распределение Вейбулла. Гипотеза согласия с трёхпараметрическим распределением Вейбулла для обоих кластеров отвергается.

Таблица 3 - Критерии согласия для предела прочности при сдвиге для кластера CL1

Распределение параметры	D_n [0.2749]	D_n^+ [0.2351]	$n\omega^2$ [0.4613]	$n\Omega^2$ [2.4923]
W2 m_a= 0.1582 β= 6.2397	0.11108	0.080146	0.04881	0.444076
G2 a=34.5288 b= 0.0043	0.088945	0.063562	0.039407	0.328617
LogN m=-1.929751 s=0.173926	**0.085602**	**0.055081**	**0.034149**	**0.280191**
N m= 0.1473 s= 0.0259	0.088027	0.069834	0.039274	0.350401

Таблица 4 - Критерии согласия для предела прочности при сдвиге для кластера CL2

Распределение параметры	D_n [0.2544]	D_n^+ [0.2351]	$n\omega^2$ [0.4613]	$n\Omega^2$ [2.4923]
W2 m_a= 0.0839 β= 4.3944	**0.08406**	**0.03897**	**0.03787**	**0.25616**
G2 a=12.4006 b= 0.0062	0.10606	0.07291	0.08206	0.45877
LogN m=-2.614293 s=0.303254	0.11499	0.09118	0.10538	0.58367
N m= 0.0763 s= 0.0207	0.086071	0.05340	0.04364	0.27793

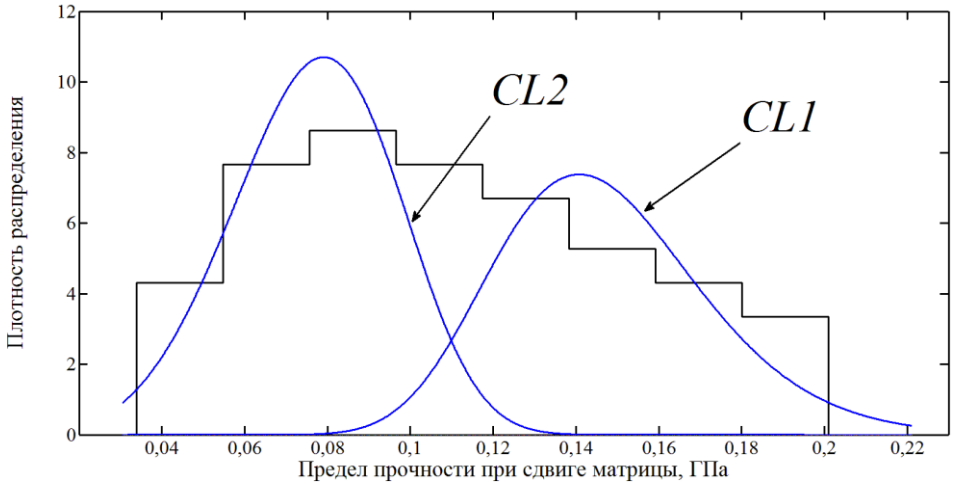


Рисунок 5 - Дендрограмма значений предела прочности при сдвиге и плотности распределения по кластерам: для кластера CL1 логарифмически нормальное, для кластера CL2 Вейбулла с параметрами из таблиц 3 и 4

Средние значения, дисперсия и коэффициенты вариации и их доверительные интервалы приводятся в таблице 5.

Таблица 5 - Средние значения статистических характеристик и их доверительные интервалы [g1, g2] при доверительной вероятности p=0.95

Параметр	g1	значение	g2
Все результаты			
Среднее [ГПа]	0.1015	0.1098	0.1181
Дисперсия × 1000	1.421	1.803	2.1852
Коэффиц. вариации	0.3440	0.3867	0.4294

Кластер CL1			
Среднее [ГПа]	0.1408	0.1483	0.1558
Дисперсия × 10000	4.771	6.732	8.693
Коэффиц. вариации	0.1524	0.1749	0.1975
Кластер CL2			
Среднее [ГПа]	0.0675	0.0727	0.0779
Дисперсия × 10000	2.303	3.286	4.269
Коэффиц. вариации	0.2052	0.2494	0.2936

Таким образом, установлено, что массив значений предела прочности при сдвиге состоит из двух кластеров, каждый из которых в свою очередь состоит из подкластеров. Средние значения прочности при сдвиге для кластеров заметно отличаются. Поскольку предел прочности при сдвиге матрицы в приповерхностном слое с поверхностью волокна определяет стойкость КМ к расслоению, то очевидно, что разрушение КМ будет лимитироваться значениями, попавшими в кластер CL2. Такая математическая обработка поможет в дальнейшем более детально изучить качество волокна.

Отметим, что предел прочности при сдвиге матрицы в приповерхностном слое с поверхностью волокна определяет стойкость КМ к расслоению.

Выводы

1. Массив значений предела прочности при сдвиге состоит из двух кластеров, каждый из которых в свою очередь состоит из подкластеров. Средние значения прочности при сдвиге для кластеров заметно отличаются. Очевидно, что разрушение КМ будет лимитироваться значениями, попавшими в кластер CL2.

2. При использовании методики в качестве дополнительного средства анализа полученных результатов в производстве изменение технологических параметров должны уменьшать долю значений попадающих в кластер CL2.

Список литературы

1. Яковлев Н.О., Гуляев А.И., Лашов О.А. Трещиностойкость слоистых полимерных композиционных материалов (обзор) //Труды ВИАМ. 2016, №. 4 (40), С. 104—112.
2. Kelly A. Tyson W.R. Tensile properties of fibre-reinforced metals: Copper/tungsten and copper/molybdenum // Journal of the Mechanics and Physics of Solids. 13(6). 329—350 (1965). https://doi.org/10.1016/0022-5096(65)90035-9
3. Берлин А.А. и др. Принципы создания композиционных полимерных материалов. – М.: Химия, 1990. — 240 с.
4. Баженов С.Л., Берлин А.А., Зеленский Э.С., Куперман А.М. Продольное растрескивание однонаправленных волокнистых композитов при растяжении. // Механика композиционных материалов и конструкций. 1995. Том 1. — №2. С.1—12.
5. Зеленский Э.С., Куперман А.С., Гобаткина Ю.А., Баженов С.Л., Денисов К.А. Однонаправленные армированные пластики (обзор) // Высокомолекулярные соединения. Серия А. 1994. – Т. 36. №. 4. – С. 662—675.
6. Шебанов М.С., Бова В.Г., Шиянова Л.Б., Иванов В.Б. Поиск оптимальных теоретических распределений для прочности пара-арамидных волокон методами непараметрической статистики // Химические волокна. 2025. №6(25). С.62—67.
7. Гитис Л. Статистическая классификация и кластерный анализ. – М.: Издательство Московского Государственного Горного Университета, 2003. – 157 с.
8. Луценко Е. В., Коржаков В. Е. Некоторые проблемы классического кластерного анализа // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2011. – №. 2. – С. 91–102.

СИНТЕЗ КАТИОННЫХ ПОРФИРИНОВ И ОЦЕНКА ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Бесова А.А.[1], Грузнова О.А.[2,3], Грузнов Д.В.[3], Жданова К.А.[1], Брагина Н.А.[1], Савельева И.О.[1], Шутеева Е.Н.[3], Кувшинчиков Н.Н.[3], Попов Н.И.[3]

[1]ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»
[2]ФГБУН ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семенова РАН
[3]ВНИИВСГЭ – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН
E-mail: gruznova_olga@bk.ru

За последние годы резко выросло число штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам, что делает противомикробные препараты малоэффективными [1]. В связи с этим, есть потребность в поиске новых активных веществ. Одним из альтернативных подходов является антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) [2]. Для фотодинамической инактивации микроорганизмов используются фотосенсибилизаторы (ФС). К перспективным ФС могут быть отнесены катионные порфирины, способные проникать внутрь клетки, благодаря своим амфифильным свойствам. Наличие положительно заряженных групп увеличивает растворимость в биологических средах и электростатическое взаимодействие с отрицательными зарядами компонентов клеточной стенки [3]. Также, биодоступность катионных порфиринов повышается включением в полимерные носители [4].

Целью настоящей работы был синтез ди- и тетракатионных порфиринов с положительно заряженными группами в виде остатков пиперазина на периферии макроцикла, а также оценка их антимикробной активности в свободной и полимерной формах.

Для синтеза порфиринов проводили конденсацию дипирролилметана/пиррола с соответствующими бензальдегидами по методу МакДональда/Линдсея. Целевые соединения получали по реакции нуклеофильного замещения с N-метилпиперазином и метилированием порфиринов-предшественников.

Для получения полимерной формы поли-*N*-винилпирролидон (ПВП, 10 кДа) готовили его водный 10%-ный (мас.%) раствор. Катионные порфирины – 4VOC4PipMe$^+$, 4VOC6PipMe$^+$, 2VOC4PipMe$^+$ и 2VOC6PipMe$^+$ растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) до концентраций 6.0 мкг/мл, 3.0 мкг/мл, 7.9 мкг/мл и 14.0 мкг/мл, соответственно. Полученные растворы полимера и субстанций смешивали в соотношении 1:1 (об./об.) и хранили при комнатной температуре в темноте до проведения экспериментов.

Для исследования высвобождения порфиринов из полимерной матрицы проводили диализ в полипропиленовой мембране с диаметром пор 3.5 кДа против 10 мМ фосфатно-буферного раствора (PBS) со значением pH 7.4. Образцы инкубировали при постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки в течение 36 ч (200 об/мин, 37 °C). Процент высвобожденного вещества определяли путем измерения его оптической плотности с помощью спектрофотометра PE5400UV с программным обеспечением QA5400. Образцы анализировали каждый час в течение первых 12 часов эксперимента, затем один раз в 12 часов.

Светонезависимую и фотодинамическую антибактериальную активность соединений, как в свободной, так и в полимерной формах, оценивали в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus, Bacillus cereus*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*) микроорганизмов. Как известно, *S. aureus* является частью нормальной микробиоты кожи, а *E. coli* обнаруживают в загрязненных ранах. На фоне снижения резистентности организма обе бактерии могут контаминировать слизистый и кожный эпителий и тем самым вызывать воспалительные процессы [5-7]. *B. cereus* как почвенный микроорганизм часто обнаруживается в загрязненных огнестрельных и колотых ранах [8]. Также, в исследовании были задействованы антибиотикорезистентные штаммы (MRSA и MDR *E. coli*), выделенные из клинического материала.

Суточные культуры *E. coli* (штамм 1257), *S. aureus* (штамм 209-P) *B. cereus* (штамм 96), MRSA, MDR *E. coli* получали пересевом и дальнейшим

культивированием на скошенном МПА в суховоздушном термостате при 37 °С. Из суточных культур в стерильном физиологическом растворе готовили взвеси 10^9 КОЕ/мл по стандарту мутности. Полученную концентрацию взвесей подтверждали спектрофотометрически (λ = 600 нм).

Для определения МИК катионных порфиринов и их полимерных форм были приготовлены растворы с концентрациями от 25.0 до 0.025 мкг/мл из стоковых растворов с использованием метода серийных разведений. 20 мкл каждого раствора и 180 мкл стерильной жидкой питательной среды (МПБ), контаминированной микробной суспензией, содержащей 10^8 КОЕ/мл, были добавлены в стерильные 96-луночные микропланшеты. Часть образцов облучали УФ-лампой (λ = 435 нм, 30 Дж/см^2) в течение 30 мин. Образцы инкубировали в течение 24 ч при 37 °С с перемешиванием на орбитальном шейкере со скоростью 80 об/мин. Оптическую плотность измеряли с помощью микропланшетного ридера (Mindray, Китай) при длине волны 600 нм.

Для прогнозирования пролонгированного антимикробного действия порфиринов был исследован их релиз из полимерной матрицы ПВП (рис. 1).

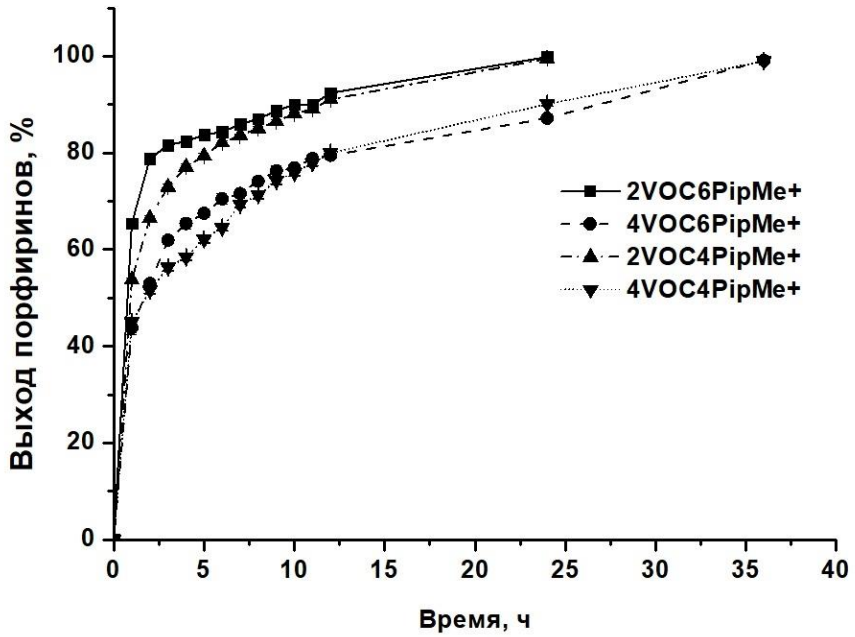


Рисунок 1 - Кинетика релиза катионных порфиринов из ПВП в 10 мМ PBS при 37 °С, pH 7.4

Полученные профили позволяют судить об экспоненциальном характере релиза порфиринов с последующей устойчивой фазой. Как видно, почти полный релиз вещества (~100%) завершился за 24 ч для 2VOC4PipMe$^+$ и 2VOC6PipMe$^+$, а для 4VOC4PipMe$^+$ и 4VOC6PipMe$^+$ – за 36 ч. Первоначальный быстрый выброс предположительно может быть объяснен наличием нековалентных связей.

По результатам микробиологических исследований наиболее перспективной оказалась полимерная форма 4VOC6PipMe$^+$-PVP. Так, при облучении ее МИКи составили 13.50 мкг/мл и 12.75 мкг/мл при обработке *S. aureus, E. coli*, и *B. cereus,* соответственно. Однако, в отношении антибиотикорезистентных штаммов MRSA и MDR *E. coli* МИК была выше (14.25 мкг/мл).

Было установлено, что МИКи лидерного препарата 4VOC6PipMe$^+$-PVP подавляли 91.71%, 89.66%, 90.32%, 89.55%, 90.14% роста *S. aureus, E. coli, B. cereus,* MRSA и MDR *E. coli*, соответственно. В то же время использование 2×МИК позволяло достичь 99.99%.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение о перспективности применения исследуемых катионных порфиринов в качестве противомикробных средств для антибиотикозамещения. Однако данное предположение требует подтверждения в дальнейших исследованиях, включая эксперименты *in vivo*.

Литература

1. Wang Y., Xu Y., Guo X., Wang L., Zeng J., Qiu H., Tan Y., Chen D., Zhao H., Gu Y., Adv Drug Deliv Rev. 2022, 183:114168. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114168
2. Nesi-Reis V., Lera-Nonose D.S.S.L., Oyama J., Silva-Lalucci M.P.P., Demarchi I.G., Aristides S.M.A., Teixeira J.J.V., Silveira T.G.V., Lonardoni M.V.C. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018, 21:294-305. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.12.015
3. Zhdanova K.A. et al. Dyes Pigm., 2020, 181, 108561. DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.108561.
4. Rizzi V., Gubitosa J., Fini P., Fraix A., Sortino S., Agostiano A., Cosma P. Materials Science & Engineering C, 2021, 119, 111593. DOI:10.1016/j.msec.2020.111593
5. Банникова Д.А., Кононенко А.Б., Лобанов А.В. Химическая безопасность, 2017, 1, С. 88. DOI:10.25514/CHS.2017.2.10983
6. Hashem, H.R.; Amin, B.H.; Yosri, M. Tissue Cell 2023, 85, 102214. DOI: 10.1016/j.tice.2023.102214

7. Montgomery C.P., David M.Z., Daum R.S. Curr. Opin. Infect. Dis. 2015, 28, 253–258. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000156

8. Acosta Pedemonte N.B., Rocchetti N.S., Villalba J., Lerman Tenenbaum D., Settecase C.J., Bagilet D.H., Colombo, L.G., Gregorini E.R. Rev. Argent. Microbiol. 2020, 52, 115–117. DOI: 10.1016/j.ram.2019.07.003

СОВРЕМЕННЫЙ ИММУНОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОПОЛИМЕРОВ (СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ) И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Когарко И.Н.[1], Митина Т.А.[2], Когарко Б.С.[1], Марьина С.А.[3], Ганеев И.И.[1]

[1] Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва, 119991, Россия
[2] Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского)
[3] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Данное исследование является продолжением работы в ФИЦ ХФ РАН по изучению физико-химических основ превращений различных биополимеров при воздействии на них физических, химических и прочих факторов. Целью работы является определение изменения биополимеров (свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови) при наличии прогностических признаков злокачественной трансформации лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ).

Материалы и методы

В исследовании были взяты 12 больных с впервые выявленным ХЛЛ. Медиана возраста составляла 55 лет (от 33 до 69 лет). Стадию болезни оценивали по критериям IWCLL 2008. У пяти больных была 2 стадия, остальные имели 4 стадию заболевания (по таблице RAI). Анализ свободных легких цепей основан на выявлении скрытых химически активных эпитопов цепей капа и лямбда с помощью специфических антител, диагностический набор «Клонеус» («Тримеро Диагностикс», Испания). Тест позволяет определить концентрацию только свободных легких цепей, не связанных с тяжелыми цепями Ig. Определение свободных легких цепей имеет ряд преимуществ, в частности, более высокую чувствительность по сравнению с определением уровня полноразмерных Ig. Чувствительность теста (предельно низкая концентрация антигена) составляет 0,1 мг/л если свободных легких

цепей определяют в моче, и примерно 0,5 мг/л, если они определяются в сыворотке крови. Важное преимущество состоит в том, что период полувыведения свободных легких цепей значительно меньше, чем у полноразмерных Ig и составляет 2-4 часа у цепи каппа и 3-6 часов у цепи лямбда (для сравнения период полувыведения Ig составляет 21 день. Благодаря этому определению биополимера свободных легких цепей метод позволяет намного раньше оценивать эффективность лечения и выявлять начало рецидива заболевания, а также уменьшить необходимость в повторных биопсиях костного мозга.

Результаты

Цитогенетические нарушения в лимфоцитах при ХЛЛ встречаются обычно у 80% больных. Прогностически значимыми отклонениями в клетках интерфазы являются трисомия двенадцатой хромосомы (наблюдалась у трех больных), делеция длинного плеча одиннадцатой хромосомы (у четырех пациентов), делеция короткого плеча семнадцатой хромосомы (наблюдалась у пяти человек) и делеция длинного плеча тринадцатой хромосомы. Аберрации в одиннадцатой и семнадцатой хромосомах указывают на быстрое прогрессивное течение болезни, резистентность к химотерапии, нарушение репарации ДНК и блокирование апоптоза. Изменение мутационного статуса генов тяжелой цепи иммуноглобулинов выявлено у 8 больных, что также может являться прогностическим фактором при ХЛЛ.

Без мутационных изменений таких генов заболевание протекает более агрессивно и наблюдается худший ответ на проведённую химеотерапию и более низкая выживаемость.

При анализе результатов по аномальному соотношению СЛЦ каппа и лямбда сыворотки крови (менее 0,26 и более 1,65) обнаружено, что у всех больных наблюдалось увеличении секреции Igm и IgG. В связи с тем, что у пациентов, которым впервые был поставлен диагноз ХЛЛ обнаружены аномальные значения соотношения цепей иммуноглобулинов каппа к лямбде, можно полагать, что этот результат можно считать признаком

«злокачественности» при развитии ХЛЛ. В добавлении, полученная иммунофенотипическая картина характерна для перестройки генома клеток.

Выводы

Внедрение современных физико-химических, молекулярно-генетических и цитогенетических методов исследования позволяют исследовать нормальные и злокачественные клетки в интерфазе, что способствует выявлению более глубоких нарушений в молекулярной структуре генома. На основании полученных данных прогностическими признаками течения заболевания являются изменения соотношения СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки крови, цитогенетические отклонения, мутационный статус. Сравнительный анализ вышеперечисленных факторов, повышение их количественных значений дает возможность оценить наибольшую чувствительность, селективность и точность количественных измерений СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки крови (биополимеров), что, в свою очередь, позволяет диагностическому методу определения СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки крови найти широкое применение в специализированных клиниках Российской Федерации.

Список литературы

1. Голенков А.К., Митина Т.А., Клинушкина Е.Ф., Катаева Е.В., Чуксина Ю.Ю., Черных Ю.Б., Трифонова Е.В., Захаров С.Г., Высоцкая Л.Л., Белоусов К.А., Марьина С.А., Зулькарнаев А.Б., Варданян Р.В., Мадзяра О.П., Когарко И.Н., Когарко Б.С. Корреляция свободных легких цепей иммуноглобулинов с биохимическими и иммунологическими показателями крови у больных множественной миеломой // Вестник гематологии. 2023. Т. 19. № 1. С. 23-28.

2. Голенков А.К., Митина Т.А., Клинушкина Е.Ф., Катаева Е.В., Чуксина Ю.Ю., Черных Ю.Б., Трифонова Е.В., Захаров С.Г., Высоцкая Л.Л., Белоусов К.А., Марьина С.А., Когарко И.Н., Савин А.О., Мадзяра О.П., Когарко Б.С. Прогностическое значение поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови у больных хроническим лимфолейкозом //Вестник гематологии. 2022. Т. 18. № 2. С. 27-33.

ИЗУЧЕНИЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО «ЭФФЕКТА СПАСЕНИЯ» ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ОБЛУЧЕННЫХ И НЕОБЛУЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Когарко И.Н.[1], Петушкова В.В.[1], Когарко Б.С.[1], Нейфах Е.А.[1], Селиванова Е.И.[2], Ктиторова О.В.[1] Ганеев И.И.[1], Кузьмина Н.С.[1,3]

[1] Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва, 119991, Россия
[2] МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск
[3] ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва

В настоящее время широко дискутируется в литературе проблема взаимодействия облученных и необлученных клеток или организмов. Примером такого взаимодействия является общебиологический факт, названный «эффектом спасения». «Эффект спасения» был обнаружен в 2011 году группой Chen S. et al. [1]. Указанный автор провел исследование на нормальных клетках фибробластов легких человека (NHLF) и клетках рака шейки матки человека (HeLa). Данный феномен определялся как изменение уровня образования P53, связывающего белок 1 (53BP1) и микроядер (mn), а также было определено уменьшение числа апоптотических клеток при совместном культивировании, что было названо «эффект спасения №1».

В 2016 году Fu J. et al. определили еще один тип «эффекта спасения», при котором в отличие от первого «эффект спасения» наблюдали усугубление негативны эффектов в облученных клетках при совместном культивировании, что было обозначено как «эффект спасения №2».

В дальнейшем различные группы исследователей демонстрировали «эффект спасения» на разных клеточных линиях и разных видах ионизирующего излучения [2]. Кроме клеточных культур для определения «эффекта спасения» были проведены исследования in vivo, например, на эмбрионах рыб Danio Rerio − облученных и необлученных, где был также получен «эффект спасения». В 2022 году И.Н. Когарко и соавт.

регистрировали на межорганизменном уровне «эффект спасения» у облученных и необлученных мышей (эритроциты периферической крови) [3].

Целью данной работы является определение «эффект спасения» на межорганизменном уровне у облученных и необлученных мышей при исследовании клеток ПК мышей: лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, а также органов кроветворения – костного мозга, тимуса и селезенки.

Материалы и методы

Исследование проводили на 60 белых беспородных мышах, сток CD1. Животные были получены из ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных животных, сформированный на базе ЦКП SPF-виварий ИЦиГ СО РАН» (г. Новосибирск). В экспериментах использовали половозрелых самок в возрасте 2,5 мес., массой 23-26 г. к началу эксперимента. Животные проходили карантин в виварии экспериментального отдела ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России в течение 2-х недель. Мышей содержали в стандартных условиях вивария конвенционального типа при искусственном освещении. Животные получали полнорационный гранулированный корм и питьевую воду ad libitum. В качестве подстила для мышей использовали таковой для разведения и содержания лабораторных животных (производитель – ИП Филонич, г. Новосибирск), представляющий из себя кубические гранулы или круглые частицы из обработанной древесины (лиственные породы) размером не менее 2 мм и не более 4 мм (фракция № 3). Подстил изготавливался по ТУ 5313-001-0084157135-2015. Замену подстила проводили 1 раз в неделю.

Группы формировали методом сплошной выборки. Мышей после формирования экспериментальных групп и проведения процедуры индивидуального мечения до начала эксперимента содержали в отдельных клетках по 10 животных в 1 клетке в течение 7 сут. до эксперимента. При проведении экспериментальных процедур соблюдались соответствующие международные правила работы с животными. Животные (n=20) были облучены в дозе 3 Гр на исследовательской гамма-установке

радиобиологической ИГУР-1М с 4 источниками ^{137}Cs, мощность дозы 0,79 Гр/мин, неравномерность γ-поля в рабочем пространстве не более 5%. Поглощённая доза для мышей составила 3,0 Гр.

Непосредственно после облучения (в течение 3-5 мин.) интактных мышей посадили в клетки с облученными мышами (со свежим подстилом). Мыши были рассажены в четыре клетки, в каждой из которых находилось по пять облученных мышей и по пять необлученных (мыши-«свидетели», n=20). В двух из четырех клеток облученные и необлученные мыши могли свободно контактировать друг с другом. В двух других клетках мыши облученной и необлученной групп были разделены металлической сеткой, что исключало их тактильный контакт. Были использованы также группа биологического контроля (необлученные животные, n=10) и группа облученного контроля (облученные животные, n=10), каждая из которых содержалась в отдельной клетке. Клетки были расположены на одном стеллаже на расстоянии 0,5 м друг от друга. Представлены данные эксперимента в течение 90 дней с 6 группами животных.

Для решения поставленных задач был проведен анализ клеточного состава периферической крови (ПК). Кровь из хвостовой вены отбирали на 3, 7, 14, 30, 60, 90 сутки после начала эксперимента. Кровь в объеме 8 мкл использовали для подсчета количества лейкоцитов с помощью гемоцитометра Пикоскель PS-4. Кроме этого готовили мазки крови для определения частоты эритроцитов с микроядрами и лейкоцитарной формулы. Мазки фиксировали метанолом в течение 3 мин., высушивали, окрашивали по Романовскому-Гимза. Препараты для анализа кодировали. Кодированные препараты анализировали с помощью микроскопов Axio Scop A1 и Axio Image M2 (Ziess): оценивали процентное содержание лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов среди всех ядросодержащих клеток крови – лейкоцитов. Для определения частоты эритроцитов с микроядрами анализировали 1000 полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ), не менее 2000 нормальных

(оксифильных) эритроцитов (НХЭ), определяли соотношение ПХЭ к НХЭ. Для анализа формулы крови подсчитывали 200 лейкоцитов.

Забой животных проводили на 90 сутки после начала эксперимента. После эвтаназии животных путем шейной дислокации, выделяли и взвешивали селезенку, тимус, из одной бедренной кости вымывали костный мозг. Определяли количество ядросодержащих клеток в костном мозге, селезёнке, тимусе при помощи гемоцитометра Пикоскель PS-4. Из второй бедренной кости готовили мазок костного мозга для определения частоты эритроцитов с микроядрами.

Статистический анализ. Для расчета средних значений и их сравнения в каждой группе принимали количество животных, равное 10, без учёта содержания их в двух разных клетках. Для всех показателей рассчитывали среднее, ошибку среднего (стандартную ошибку). Сравнение средних проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия принимали статистически значимыми при вероятности 0-гипотезы $p < 0,05$. В зависимости от условий эксперимента выделяли следующие воздействующие факторы: гамма-облучение; срок после начала эксперимента; «фактор контакта» - вид контакта между облученными и необлученными животным (0 – отсутствие контакта между облученными и необлученными животными; 1 – обонятельный контакт при содержании облученных и необлученных животных в одной клетке с перегородкой; 2 тактильный и обонятельный контакт при содержании облученных и необлученных животных в одной клетке без перегородки). Для статистического анализа использовали пакет R (R Core Team (2018) R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. https://www.R-project.org).

Результаты

Для получения результатов исследования взаимодействия обученных и необлученных животных (показанных в Таблице 1), в данной работе был использован метод сравнения результатов значений гамма-контроля и

значений числа клеток у животных, которые были помещены в клетки с необлученными мышами - «свидетелями».

В группе облученных мышей в период **3-14 суток** после начала эксперимента отмечается снижение абсолютного количества **лейкоцитов** в ПК (p=4E-9; p=3E-8; p=5E-7 для 3, 7 и 14 суток, соответственно).

Отмечается повышение числа **лимфоцитов:** на 3-и сут. после начала проведения исследований обнаружено статистически значимое повышение показателя (t= 2,6 P=0,02); на 7-й сут (t= 3,3 P=0,01) и на 14-сут (t= 2,6 P=0,018).

Аналогичные изменения в составе **моноцитов** и **эозинофилов** были получены. **Моноциты** – обнаружено повышение числа клеток: на 3-и сутки наблюдается резкое увеличение числа клеток практические в 6 раз (t= 2,3 P=0,03), а на 7-е сутки отмечается двукратное увеличение числа клеток (t= 1,39 P=1,18); на 14 сутки наблюдается увеличение данного показателя почти в 4 раза (t= 2,3 P=0,03). При исследовании популяции **эозинофилов** в ПК отмечено, что на 3-и сутки наблюдается тенденция к увеличению числа клеток (t= 0,7 P=0,4). Показатели изменения популяция **нейтрофилов** в ПК облученных животных на 7-е сутки после начала эксперимента дают тенденцию к повышению числа этих клеток (t= 1,3 P=0,2). На 14-е сутки происходит значимое повышение числа **нейтрофилов** (t= 2,7 P=0,01).

Очевидно, что в период от 3 до 14 суток после начала эксперимента популяция клеток ПК облученных мышей претерпела значит изменения: отклонения выражены в увеличении числа лимфоцитов на 3-и сутки (клетка с перегородкой) и на 14 сутки клетка с перегородкой (P=0,02 и P=0,018 соответственно). Такого же рода эффект обнаружен в популяции моноцитов на 3-и сутки (клетка без перегородки) и на 7-е сутки (клетка без перегородки) (P=0,03 и P=0,1 соответственно). В популяции нейтрофилов на 7-ые сутки (клетка с перегородкой) и на 14-е (клетка без перегородки) (P=0,2 и P=0,012 соответственно). И популяция эозинофилов на 3-и сутки (клетка без перегородки) P=0,4.

На 7-е сутки эксперимента обнаружено, что относительное количество лимфоцитов ПК практически сравнялось в 3-х группах: в биоконтороле – 81,3 +- 2,69 у необлученных мышей свидетелей (клетка без пер) – 83+-0,92 и у облученных мышей, находящихся с мышами-свидетелями без перегородки – 80,6 +-0,92. Далее было поучено равенство значений числа лимфоцитов ПК на 14-е сутки у необученных мышей-свидетелей (клетка без перегородки) – 75,8+-2,08 и у облученных мышей, содержавшихся с необлученными мышами- «свидетелями» в клетке без перегородки – 75,7+-2,32.

У облученных мышей в отдаленном периоде (30-90 сут.) наблюдается достаточно значимое радиационно-индуцированное изменение клеточного состава. Так, на 60-е сутки число **лимфоцитов** увеличивается по сравнению с гамма-контролем (t= 5,2 P=6x10^{-5}). В то же время число **моноцитов** на 30-е сутки резко увеличивается по сравнению с гамма- контролем (t= 2,3 P=0,01). На 90-е сутки увеличение числа **моноцитов** составило в 3 раза (t= 2,4 P=0,03).

При исследовании клеточного состава **эозинофилов** на 30-е сутки обнаружено резкое увеличение данных клеток в 6 раз (t= 2,8 P=0,01). На 60-е сутки наблюдается тенденция к увеличению числа клеток (t= 1,9 P=0,07). А на 90-е сутки обнаружено увеличение числа **эозинофилов** в 3 раза. (t= 2,3 P=0,04). При оценке популяции **нейтрофилов** на 30 сутки после начала эксперимента обнаружено статистически значимое повышение количества нейтрофилов приблизительное в 1,5 раза (t= 3,5 P=0,002).

При изучении клеток **КМ** было показано статистически значимое повышение числа ядросодержащих клеток (t= 2,3 P=0,03).

При рассмотрении данных в отдаленный период после начала эксперимента, как очевидно, было обнаружено на 30-е сутки у облученных животных, содержавшихся с необлученными-«свидетелями» по сравнению с гамма-контролем выявлено: высоко значимое увеличение числа моноцитов (клетка с перегородкой) P=0,01; увеличение числа нейтрофилов (клетка без перегородки) P=0,002; резкое повышение числа эозинофилов 7,6 +-2,2 и 1,3 +-0,21 соответственно (клетка с перегородкой) P=0,01.

На 60-сутки после облучения было получено статистически значимое увеличение числа лимфоцитов ПК у облученных мышей, содержавшихся с необлученными как в клетке как с перегородкой, так и без перегородки по сравнению с гамма-контролем – 85,9 +-1,07; 82,9 +-1,76 и 78 +-1,07 соответственно, при этом P=6 x10^{-5} и P=0,03 соответственно. В популяции эозинофилов ПК выявлена тенденция к повышению их относительного количества, что составляло: 1,4 +-0,22 и 2,2 +-0,36 соответственно P=0,07.

На 90-е сутки после начала эксперимента у облученных мышей, находящихся с необлученными – «свидетелями» в клетке с перегородкой были получены изменения числа моноцитов, эозинофилов и ядросодержащих клеток костного мозга по сравнению с гамма-контролем.

Так, в популяции моноцитов количество клеток возрастает с 0,7 +-0,21 до 5, 1+-1,81 соответственно, при этом P=0,03, что является статистически значимыми. В популяции эозинофилов отмечается повышение числа клеток в 3 раза -1,2 +-0,25 и 3,6 +-1,02 соответственно при P=0,04. Эффект повышения числа эозинофилов был зарегистрирован в клетках при наличии перегородки.

Следуя условиям эксперимента, результаты исследования КМ были получены на 90-е сутки после начала опыта. Количество ЯС клеток КМ у облученных мышей было повышено по сравнению с гамма-контролем: 19,64 +-0,76 и 17,0 +-0,81 соответственно, p=0,03. В этот же срок не наблюдаются изменения содержания ЯС у обученных животных, содержавшихся со свидетелями в одной клетке, для популяции клеток селезенки и тимуса.

Анализ полученных результатов подтверждает, что обнаруженное повышение в различных популяциях клеток ПК их числа, у облученных мышей, содержащихся с необлученными в одной клетке с перегородкой и без перегородки, предполагает выявление наличия «эффекта спасения №1».

Кроме того, было обнаружено в различных популяциях клеток ПК крови мышей понижение их числа у облученных животных в связи с тактильным или обонятельным контактом с необученными животными (взаимодействие при наличии или отсутствии перегородки).

Отмечается понижение числа лимфоцитов: на 3-и сутки после начала эксперимента обнаружена тенденция к понижению показателя t =0,69, p=0,5, и на 7-е сутки t =1,42 p=0,17. Статистический значимое понижение показателя выявлено на 14 сутки t =3,16 p=0,005;

Аналогичные статистически значимые изменения в составе популяции нейтрофилов были получены: на 3-и сутки t =2,4 p=0,03; на 7-е сутки t =3,26 p=0,004 и на 14-е сутки t =2,59 p=0,019.

Также отмечается понижение числа эозинофилов на 3-и сутки t =1,56 p=0,14 и на 14-е сутки t =1,14 p=0,27.

В отдаленном периоде отмечается статистически значимое изменение состава клеток ПК крови мышей. На 30-е сутки определяется статистически значимые показатели в популяции лимфоцитов в клетках как без перегородки, так и с перегородкой так t =3,41 p=0,003 и t =4,71 $p=2x10^{-4}$ соответственно. В то же время на 90-сут отмечается тенденция к уменьшению числа лимфоцитов t =1,81 p=0,09.

При исследовании клеточного состава нейтрофилов на 60-е сутки как при содержании без перегородки, так и с перегородкой, выявлено статистически значимое понижение числа клеток t=5,58 $p=3x10^{-5}$ и t =2,2 p=0,041 соответственно.

При изучении популяции эозинофилов получено статистически значимое понижение числа клеток на 90-е сутки t =2,09 p=0,05.

При исследовании ядерных клеток селезенки выявлено тенденция к понижению числа клеток у облученных животных, содержавшихся в клетке как без перегородки, так и с перегородкой t =0,38 p=0,71 и t =0,54 p=0,6.

Анализ приведенных выше результатов показывает, что обнаруженное понижение числа клеток в различных популяциях клеток ПК крови облученных мышей, содержащихся с необлученными животными в одной клетке без перегородки и с перегородкой предполагает выявление феномена «эффект спасения №2».

Таблица 1 - Проявления «эффекта спасения» в клетках ПК и кроветворных органах облученных мышей в результате их контакта с необлученными особями в разные сроки после начала эксперимента

	БЛИЖАЙШИЕ СРОКИ		**ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ**	
	ЭС ТИП 1	**ЭС ТИП 2**	**ЭС ТИП 1**	**ЭС ТИП 2**
КЛЕТКИ БЕЗ ПЕРЕГОРОДКИ	**лимфоциты** (↑, 7,14 сут); **нейтрофилы** (↓, 7 сут; ↑ 14 сут) **моноциты** (↑, 3, 14 сут) **МЯ НХЭ** (↓, 3, 14 сут);	**лейкоциты** (↓, 3 -14 сут)	**МЯ НХЭ** (↓, 60 сут, 90 сут)	**лейкоциты** (↓, 60 сут) **лимфоциты** (↓, 30 сут; ↑, 60 сут) **нейтрофилы** (↑, 30 сут; ↓, 60 сут) **эозинофилы** (↑, 60 сут; ↓, 90 сут) **масса тимуса** (↓, 90 сут)
КЛЕТКИ С ПЕРЕГОРОДКОЙ	**лимфоциты** (↑, 3 сут) **нейтрофилы** (↓, 3 сут) **МЯ ПХЭ** (↓, 14 сут) **МЯ НХЭ** (↓, 14 сут);	**лейкоциты** (↓, 3, 14 сут) **лимфоциты** (↑, 14 сут) **нейтрофилы** (↓, 14 сут)	**лимфоциты** (↑, 60 сут) **нейтрофилы** (↓, 60 сут) **ЯС клетки КМ** (↑, 90 сут)	**лейкоциты** (↓, 90 сут) **лимфоциты** (↓, 30 сут, 90 сут) **нейтрофилы** (↑, 30 сут) **моноциты** (↑, 30, 90 сут) **эозинофилы** (↑, 30,90 сут) **МЯ НХЭ** (↑, 30 сут)

Примечание. ЭС ТИП 1 – снижение радиационно- индуцированных изменений и ЭС ТИП 2 – усугубление изменений. ↑ - повышение показателя, ↓ - снижение показателя

Заключение

В данной работе был показан биологически активный «эффект спасения», который протекает двумя типами проявления взаимодействия облученных и необлученных животных. При первом типе контакта результаты исследований приводят к повышенной выживаемости и правильному восстановлению поврежденной ДНК у облученных животных за счет

взаимодействия с необлученными животными. При втором типе контакта происходит усиление отрицательного воздействия необлученных животных на облученных особей. В связи с этим «эффект спасения» может снизить эффективность назначаемой лучевой терапии у больных, следовательно необходимо дальнейшее изучение механизмов активации биохимических реакций в проявлениях «эффекта спасения» и нахождения иммобилизованных агентов, влияющих на активацию внутриклеточных процессов, связанных с передачей радиационно-индуцированных изменений.

Список литературы

1. Chen S., Zhao Y., Han W., Chiu S. K., Zhu L., Wu L., Yu K. N. Rescue effects in radiobiology: unirradiated bystander cells assist irradiated cells through intercellular signal feedback //Mutat Res. 2011. V. 706. P. 59-64.

2. Yu KN. Radiation-induced rescue effect //J Radiat Res. 2019. V. 60. № 2. P. 163-170. DOI: 10.1093/jrr/rry109.

3. Когарко И.Н., Петушкова В.В., Когарко Б.С., Селиванова Е.И., Ктиторова О.В., Нейфах Е.А., Ганеев И.И., Кузьмина Н.С. Радиационно-индуцированный «эффект спасения» в экспериментах на различных модельных объектах: феноменологические аспекты и возможные механизмы. Обзор //Радиация и риск. 2024. Т. 33 № 4, С. 68-81. DOI: 10.21870/0131-3878-2024-33-4-68-81

ФОКУСЫ БЕЛКОВ РЕПАРАЦИИ ДНК КАК МАРКЕРЫ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ

А.А. Осипов [1], А.К. Чигасова [1,2], Е.И. Яшкина [1,3], М.А. Игнатов [1,3], Н.Ю. Воробьева [1,3], А.Н. Осипов [1,3]

[1] Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия
[2] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия
[3] ФГБУ ГНЦ РФ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Сенесценция, также известная как клеточное старение, представляет собой состояние, при котором клетки, ранее способные к делению, теряют эту способность и становятся нечувствительными к сигналам, стимулирующим рост. Одним из факторов возникновения стресс-индуцированной сенесценции является воздействие ионизирующего излучения, которое приводит к образованию повреждений ДНК [1], среди которых наиболее критичными для дальнейшей судьбы клетки являются двунитевые разрывы ДНК (ДР ДНК) [2]. Точность и эффективность процесса репарации этих повреждений фактически определяют дальнейшую судьбу облучённых клеток: обновление или ограничение пролиферации, старение и гибель [3]. Чтобы предотвратить негативные последствия, в клетках активируется комплекс биохимических, молекулярных и клеточных реакций – клеточный отклик на повреждение ДНК [4]. Динамические микроструктуры, состоящие из большого количества различных белков, участвующих в этом отклике и локализованных в областях образования ДР ДНК, называют "фокусами белков репарации ДНК" [5].

С недавних пор фокусы белков репарации ДНК также используются в качестве маркеров клеточного старения [6]. Стареющие клетки обычно накапливают остаточные фокусы γH2AX, представляющие из себя большое количество повреждений, устойчивых к восстановлению [7]. Кроме того, образование ДР ДНК приводит к связыванию комплекса MRN, который играет ключевую роль в обнаружении этих повреждений [8], а также привлекает и активирует протеинкиназы ATM и ATR [9], которые могут использоваться в

качестве маркеров клеточного старения. Известно, что накопление фокусов 53BP1 имеет решающее значение для стресс-индуцированной сенесценции, опосредованной активацией p53 [10]. При этом активированный p53 может индуцировать транскрипцию генов, влияющих на старение, включая киназу BTK, увеличивающую стабильность p53 и его функции, связанные со старением [6].

Целью работы являлся анализ дозовых зависимостей и взаимосвязи между изменением количества фокусов ключевых белков, участвующих в клеточном отклике на повреждение ДНК (γH2AX (сенсор), pATM (трансдуктор), 53BP1 (медиатор), p-p53(Ser15) (эффектор)) и фракциями покоящихся, β-галактозидаза и LC3-II позитивных клеток в популяциях культивируемых фибробластов дермы кожи человека через 24, 48 и 72 часа после воздействия рентгеновского излучения в дозах 100 и 2000 мГр.

Было показано, что дозозависимое увеличение количества фокусов белков репарации ДНК в фибробластах человека, подвергшихся воздействию рентгеновского излучения, тесно связано с клеточным старением, аутофагией и снижением пролиферативной активности. После облучения в дозе 2 Гр отдаленные негативные эффекты облучения были обнаружены только на 15 клеточном пассаже после облучения. Воздействие рентгеновского излучения в дозе 0,1 Гр не приводит к увеличению количества фокусов белков репарации ДНК, снижению пролиферативной активности и клеточному старению на 5-15 клеточных пассажах после облучения.

Литература

1. Eriksson D., Stigbrand T. Radiation-induced cell death mechanisms // Tumour Biol. – 2010. – Т. 31, № 4. – С. 363-72.

2. Nickoloff J. A., Sharma N., Allen C. P., Taylor L., Allen S. J., Jaiswal A. S., Hromas R. Roles of homologous recombination in response to ionizing radiation-induced DNA damage // Int J Radiat Biol. – 2023. – Т. 99, № 6. – С. 903-914.

3. Jiang Y. Contribution of Microhomology to Genome Instability: Connection between DNA Repair and Replication Stress // Int J Mol Sci. – 2022. – Т. 23, № 21.

4. Huen M. S., Chen J. The DNA damage response pathways: at the crossroad of protein modifications // Cell Res. – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 8-16.

5. Penninckx S., Pariset E., Cekanaviciute E., Costes S. V. Quantification of radiation-induced DNA double strand break repair foci to evaluate and predict biological responses to ionizing radiation // NAR Cancer. – 2021. – Т. 3, № 4. – С. zcab046.

6. Kudlova N., De Sanctis J. B., Hajduch M. Cellular Senescence: Molecular Targets, Biomarkers, and Senolytic Drugs // Int J Mol Sci. – 2022. – T. 23, № 8.

7. Mah L. J., El-Osta A., Karagiannis T. C. GammaH2AX as a molecular marker of aging and disease // Epigenetics. – 2010. – T. 5, № 2. – C. 129-36.

8. de Jager M., Dronkert M. L., Modesti M., Beerens C. E., Kanaar R., van Gent D. C. DNA-binding and strand-annealing activities of human Mre11: implications for its roles in DNA double-strand break repair pathways // Nucleic Acids Res. – 2001. – T. 29, № 6. – C. 1317-25.

9. Sancar A., Lindsey-Boltz L. A., Unsal-Kacmaz K., Linn S. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints // Annu Rev Biochem. – 2004. – T. 73. – C. 39-85.

10. Panier S., Boulton S. J. Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2014. – T. 15, № 1. – C. 7-18.

СВОЙСТВА ПИРИДИНА, ИНТЕРКАЛИРОВАННОГО В МЕЖПЛОСКОСТНОЕ ПРОСТРАНСТВО ОКСИДА ГРАФЕНА, ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИИ ЭПР

Аствацатуров Д.А., Чумакова Н.А.

Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН (ФИЦ ХФ РАН)

Оксид графена (ОГ) – материал переменного состава, содержащий в своем составе кислородсодержащие функциональные группы (гидроксильные, эпоксидные, карбонильные и карбоксильные). Наличие этих групп делает материал гидрофильным, что обуславливает его способность набухать в полярных веществах. При этом молекулы интеркалируют в межплоскостное пространство ОГ, локализуясь между окисленными графеновыми слоями, расстояние между которыми в набухших структурах (сольватах) может достигать десятков ангстрем. До настоящего момента исследователи изучали подвижность и фазовое состояние низкомолекулярных полярных веществ в межплоскостном пространстве ОГ [1,2,3]. Отдельная серия работ была посвящена изучению поведения высших спиртов, интеркалированных в оксид графена [4,5]. Авторы установили, что для ряда спиртов, начиная с деканола-1, в системе “оксид графена – избыток спирта” наблюдается обратимое фазовое превращение, связанное с вхождением дополнительного количества спирта в межплоскостное пространство, сопровождающееся изменением ориентации молекул спирта относительно окисленных слоев с параллельной на перпендикулярную. Таким образом, авторы наблюдали образование структур в межплоскостном пространстве ОГ.

Пиридин является ароматической молекулой, имеющей дипольный момент, и способной интеркалировать в ОГ. Данная молекула является перспективной с точки зрения использования ее в качестве зонда в ИК-спектроскопии для изучения кислотных центров ОГ. На настоящий момент нет сведений о подвижности молекул пиридина в межплоскостном пространстве ОГ, а также об их способности образовывать структуру в

межплоскостном пространстве, на подобие “колонн”. Действительно, можно было бы предположить, что за счет π-π-стэкинга молекулы пиридина будут образовывать колонны в межслоевом пространстве. В настоящей работе авторы впервые применили метод спинового зонда в совокупности с рентгенофазовым анализом для изучения свойств пиридина в межплоскостном пространстве ОГ.

Было установлено, что в материалах ОГ, полученных методами Хаммерса и Броди, пиридин сосуществует в виде как минимум двух фракций с высокой и низкой подвижностью, причем высокоподвижная фракция образуется в материале Х-ОГ при ~90% содержании пиридина. Было показано, что пиридин, сорбированный на центрах Льюиса и Бренстеда, обладает различной подвижностью.

Работа выполнена в рамках госзадания "Междисциплинарные подходы к созданию и изучению микро-/наноструктурированных систем" (№ 125012200595-8).

Список литературы

1. G.R. Acharya, M. Tyagi, E. Mamontov, P.M. Hoffmann, Diffusion Dynamics of Water and Ethanol in Graphene Oxide, J. Phys. Chem. B 127 (2023) 7384–7393.
2. S. Cerveny, F. Barroso-Bujans, Á. Alegría, J. Colmenero, Dynamics of Water Intercalated in Graphite Oxide, J. Phys. Chem. C 114 (2010) 2604–2612.
3. Astvatsaturov D.A., Kokorin A.I., Melnikov M. Ya., Chumakova N.A., Liquid-like and solid-like acetonitrile intercalated into graphite oxide as studied by the spin probe technique, Physical Chemistry Chemical Physics, 2023, 25, 4, 3136 – 3143
4. A. Iakunkov, A. V. Talyzin, Swelling properties of graphite oxides and graphene oxide multilayered materials, Nanoscale 12 (2020) 21060–21093.
5. S. You, B. Sundqvist, A. V. Talyzin, Enormous lattice expansion of Hummers graphite oxide in alcohols at low temperatures, ACS Nano 7 (2013) 1395–1399.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ХЛОРОФИЛЛ-СОДЕРЖАЩЕГО ЭКСТРАКТА КРАПИВЫ ПРОТИВ РЕЗИСТЕНТНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Чеснокова И.П.[1,2], Грузнова О.А.[2,3], Грузнов Д.В.[3], Шутеева Е.Н.[3], Кувшинчиков Н.Н.[3], Попов Н.И.[3], Лобанов А.В.[4]

[1]ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»
[2]ФГБУН ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН
[3]ВНИИВСГЭ – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН
[4]ФГБОУ ВО «Московский государственный педагогический университет»
E-mail: gruznova_olga@bk.ru

В связи с возрастающей устойчивостью патогенов к синтетическим антибиотикам и фунгицидам, особую актуальность приобретает поиск эффективных биоальтернатив среди вторичных метаболитов растений [1, 2]. Настоящее исследование посвящено изучению антибактериального потенциала экстракта крапивы двудомной (*Urtica dioica*), фитохимический профиль которого характеризуется наличием широкого спектра действующих веществ. Значительное содержание хлорофилла (Chl), полифенольных соединений (флавоноидов), азотсодержащих метаболитов (алкалоидов) и витаминов обеспечивает выраженную биологическую активность экстракта, что позволяет рассматривать данное сырье в качестве перспективной основы для разработки лекарственных препаратов для лечения ран [3, 4].

Перспективным подходом к повышению биодоступности фитокомплексов является их иммобилизация или инкапсуляция в полимерные матрицы (носители), что способствует пролонгированию действия и защите активных компонентов [5].

В данной работе представлены результаты оценки антибактериальной активности экстракта крапивы двудомной, включенного в полимерную матрицу поли-*N*-винилпирролидона (ПВП), в отношении клинических, выделенных из ран пациентов штаммов грамотрицательных (MDR *Escherichia coli*) и грамположительных (*Staphylococcus aureus (MRSA*)) бактерий. Выбор данных патогенов обусловлен их ролью в этиологии

антибиотикорезистентных инфекций, а также способностью к контаминации кожного и слизистого эпителия, что приводит к развитию воспалительных процессов и пищевых токсикоинфекций [6]. Кроме того, был оценен антимикробный потенциал экстракта в отношении почвенной бактерии *Bacilus cereus*, которая может быть потенциальным контаминантом огнестрельных или колотых ран [7].

Получение Chl-содержащего экстракта осуществляли из высушенных листьев *Urtica dioica* с применением кавитационной обработки в ротационно-пульсационном аппарате (РПА-ТГ-10-55А-7,5/2, ООО «Пищевые насосы», РФ) [8].

Полимерную матрицу получали растворением ПВП в воде (10% мас.). Для исследования антибактериальной активности подготавливали раствор экстракта в ДМСО с концентрацией 1000 мкг/мл. Растворы полимера и экстракта смешивали и хранили в темноте при комнатной температуре до использования.

В ходе работы была изучена кинетика высвобождения экстракта из полимерной матрицы при различный значениях pH, характерных для контаминированной раны на разных этапах заживления. Как видно из представленных данных (рис. 1), во всех случаях наблюдалось постепенное высвобождение хлорофилла из матрицы полимера. В первый час наблюдается резкое высвобождение действующего вещества порядка 20-46 % (в зависимости от pH), после чего наблюдается пролонгированное высвобождение. Полный релиз (99.9% вещества) во всех случаях был осуществлен за 48 часов.

Была проведена оценка МИК и выживаемости микроорганизмов после обработки экстрактом и его полимерной формой с облучением (λ = 640 нм, 16.2 Дж/см^2) и без него. Результаты показали, что МИК в случае использования препаратов с облучением была ниже, чем при его применении, а именно МИК для MRSA при использовании Chl и Chl-ПВП составила 18.75 и 15.56 мкг/мл соответственно, для MDR *E. coli* в обоих случаях МИК

составила 21.88 мкг/мл, для *B. cereus* 5.41 в обоих случаях. При использовании же облучения МИК для MRSA концентрация равнялась 10.94 и 9.38, для MDR *E. coli* 15.63 и 12.6, а для *B. cereus* 1.56 и 1.37 соответственно.

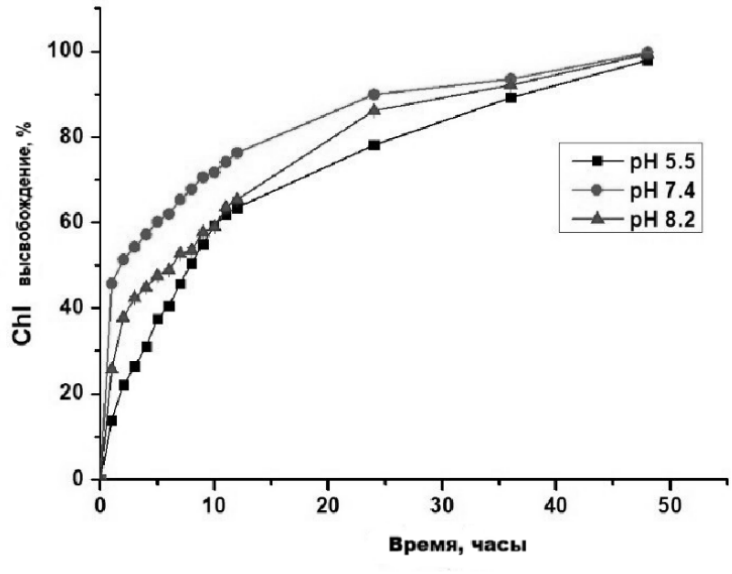


Рисунок 1 - График зависимости релиза экстракта хлорофилла из ПВП от времени при различных значениях pH

Также был произведен расчет процента выживаемости этих микроорганизмов (рис. 2).

Из графиков видно, что процент подавления роста микроорганизмов при использовании хлорофилл-содержащих препаратов при облучении выше, чем без облучения.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие выводы: разработанный полимерный комплекс на основе ПВП обеспечивает пролонгированное высвобождение экстракта крапивы двудомной в течение 48 часов с быстрым высвобождением в первые 100 минут, причем профиль высвобождения зависит от pH среды.

Показано, что фотодинамическое воздействие (640 нм, 16.2 Дж/см²) повышает эффективность препаратов: значения МИК для MRSA, MDR *E. coli* и *B. cereus* снижаются при использовании как свободного экстракта, так и полимерного комплекса. При этом комплекс с ПВП демонстрирует несколько более высокую активность по сравнению со свободным экстрактом.

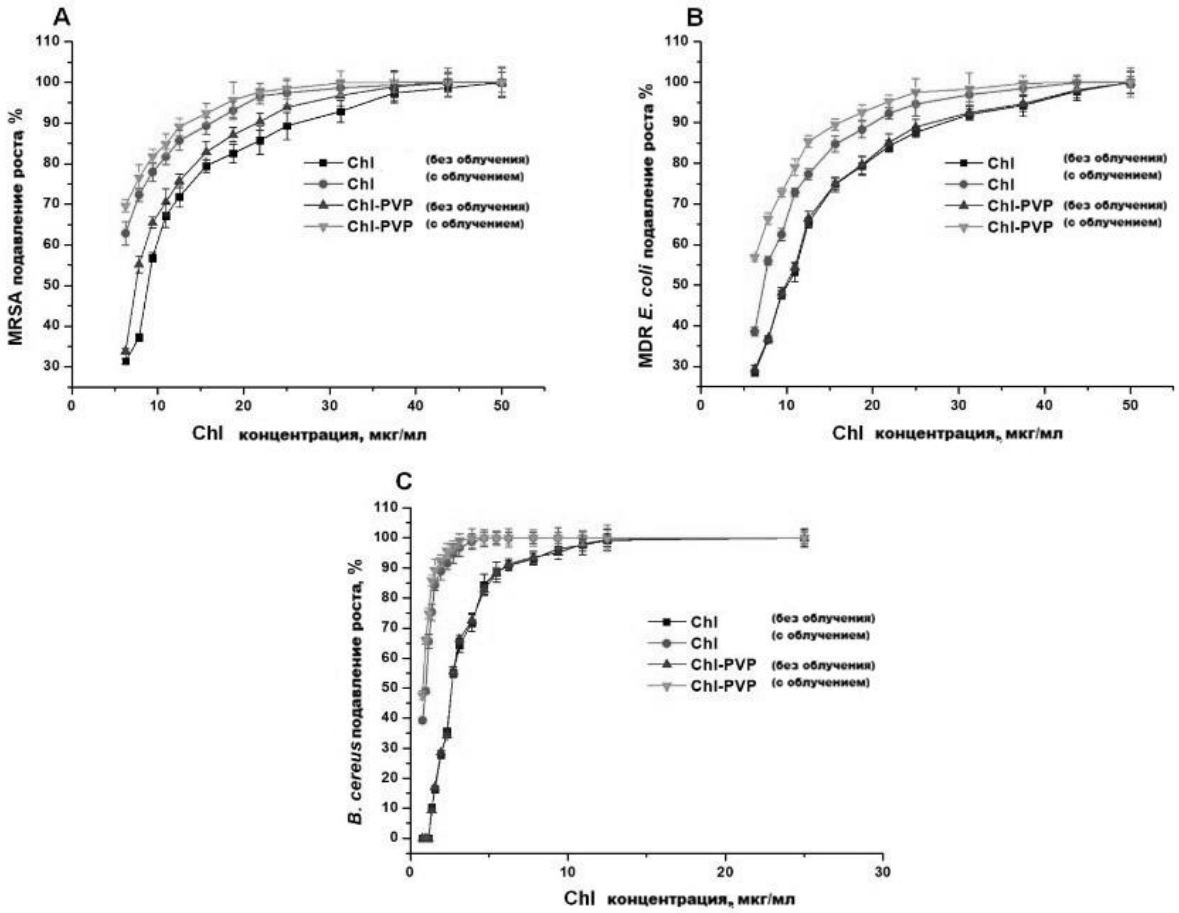


Рисунок 2 - Выживаемость MRSA (A), MDR *E. coli* (Б) и *B. cereus* (В) при обработке препаратами без облучения и с облучением (640 нм, 16.2 Дж/см^2)

Полученные результаты могут быть использованы при разработке лекарственных форм для лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами стафилококков (MRSA) и кишечной палочки (MDR *E. coli*), а также возбудителя почвенных инфекций (*B. cereus*).

Литература

1. Chong C.E., Pham T.M., Carey M.E. Antimicrob Resist 2, 2024, 43. DOI:10.1038/s44259-024-00058-z
2. De Francesco M.A. Pathogens. 2023, 12, 1305. DOI: 10.3390/pathogens12111305
3. Semwal P., Rauf A., Olatunde A., Singh P., Zaky M.Y., Islam M.M., Khalil A.A., Aljohani A.S.M., Al Abdulmonem W., Ribaudo G. Natural products and bioprospecting. 2023, 13(1), 16. DOI:10.1007/s13659-023-00380-5
4. SeyedAlinaghi S., Mehraeen E., Mirzapour P., Yarmohammadi S., Dehghani S., Zare S., Gholami S., Attarian N., Abiri A., Farahani Rad F., Tabari A., Afroughi F., Gholipour A., Roozbahani M.M., Jahanfar S. European journal of medical research. 2025, 30(1), 525. DOI:10.1186/s40001-025-02717-x
5. Boran M., Eliuz E.E., Ayas D. Applied biochemistry and biotechnology. 2024, 196(12), 8848–8865. DOI:10.1007/s12010-024-04997-1

6. Банникова Д.А., Кононенко А.Б., Лобанов А.В. Химическая безопасность, 2017, 1, С. 88. DOI:10.25514/CHS.2017.2.10983
7. Oğuzman E., Çetin H., Kalem M. Karahan Z., Evren E. & Us E. Journal of Ankara University Faculty of Medicine. 2020, 73. 78-82. DOI:10.4274/atfm.galenos.2019.94809
8. Грузнов Д. В., Грузнова О. А., Лобанов А. В., Щербакова Г. Ш., Попов Н. И., Степнова А. Ф., Казиев Г. З., Дину М. И. Химическая безопасность. 2023, 2, С. 8 – 22. DOI: 10.25514/CHS .2023.2.2500

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СОЛИ NATOP ДЛЯ ЭЛЕКТРОЛИТОВ НАТРИЙ-ИОННЫХ АККУМУЛЯТОРОВ

В. А. Огай[1], А. А. Репина[1,2], А. И. Иноземцева[1,2]

[1]Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
[2]Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова РАН

Натрий-ионные аккумуляторы (НИА) являются более экономичной альтернативой литий-ионным аккумуляторам благодаря большей распространенности натрия в земной коре, а также возможности использовать алюминий в качестве токосъемников анода и катода [1,2]. Однако НИА на данный момент имеют существенный недостаток в виде низкого циклического ресурса. Одним из ключевых факторов, влияющих на стабильность циклирования НИА, является образование поверхностного слоя SEI на аноде, состав которого напрямую зависит от состава используемого электролита [3].

Для повышения циклической стабильности в НИА могут быть использованы соли с анионами, способными к полимеризации или разложению на поверхности анода с образованием стабильного слоя SEI. Исследуемая в этой работе соль – трисоксалатофосфат натрия (Na[P(C2O4)3], NaTOP) – представляет для этих целей интерес благодаря наличию оксалатных групп, участвующих в образовании SEI.

Целью данной работы является изучение свойств электролитов на основе соли NaTOP, растворенной в органических растворителях – простых эфирах: моноглиме (1,2-диметоксиэтан), диглиме (бис(2-метоксиэтил) эфир) и тетраглиме (тетраэтиленгликоль диметиловый эфир).

В ходе работы была измерена ионная проводимость растворов NaTOP концентрацией 0.5 М методом кондуктометрии и проведены сравнения с растворами соли NaPF6 той же концентрации. Полученные данные показывают, что электролиты с NaTOP в моноглиме имеют более высокую

проводимость по сравнению с NaPF6, тогда как в диглиме и тетраглиме значения проводимости для электролитов с NaTOP и NaPF6 очень близки.

Также были измерены окна электрохимической стабильности электролитов на основе NaTOP в глимовых растворителях методом циклической вольтамперометрии при скорости развертки 5 мВ/с. Установлено, что диапазон электрохимической стабильности составляет 1.5–4.5 В, что является удовлетворительным для использования в НИА.

Для анализа сольватационной структуры электролитов использовался метод КР-спектроскопии. Было выявлено, что, исходя из интенсивности пика аниона, в моноглиме степень ассоциации ионов Na+ и TOP- незначительно выше, чем в диглиме.

Дополнительно было проведено гальваностатическое циклирование полуячейки Na/NVP (рис. 1), в котором ячейки с исследуемым электролитом (NaTOP 0.5M, диглим) показали высокую циклическую стабильность.

Таким образом, электролиты на основе соли NaTOP в глимовых растворителях обладают высокой ионной проводимостью, а также достаточно широким окном электрохимической стабильности. Полученные спектроскопические данные позволяют оценить особенности сольватации ионов натрия и степень их ассоциации в зависимости от длины цепи глимового растворителя. В дальнейшем планируется более детальное исследование электрохимических характеристик электролитов на основе NaTOP, оценку энергии сольватации ионов натрия, анализ спектров в инфракрасной области, а также исследование свойств слоя SEI в натрий-ионных аккумуляторах методом импедансной спектроскопии и циклической вольтамперометрии.

Литература

[1] Hwang, J.Y., Myung, S.T., Sun, Y.K. Sodium-ion batteries: present and future // Chem. Soc. Rev. 2017. V. 46. P. 3529. DOI: 10.1039/C6CS00776G

[2] Vaalma, C. et al A cost and resource analysis of sodium-ion batteries // Nat Rev Mater 3, 18013 (2018). DOI: 10.1038/natrevmats.2018.13

[3] Eshetu G. G. et al Impact of the electrolyte salt anion on the solid electrolyte interphase formation in sodium ion batteries // Nano Energy. 2019. T. vol. 55. C. p.p. 327–340. DOI: 10.1016/j.nanoen.2018.10.040

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СОСТАВА ДВОЙНОЙ СОЛИ NAOTF И $NAPF_6$ НА ЦИКЛИРОВАНИЕ НАТРИЙ ИОННЫХ АККУМУЛЯТОРОВ С ЭФИРНЫМИ ЭЛЕКТРОЛИТАМИ

А.С. Глушкова[1], А. А. Репина[2], А. И. Иноземцева[1,2]

[1]Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
[2]Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова РАН

Натрий-ионные аккумуляторы (НИА) являются перспективной альтернативой литий-ионным аккумуляторам из-за распространённости натрия, более широкого рабочего температурного диапазона с меньшей потерей емкости и уменьшения стоимости производства за счет полного отказа от медной фольги в пользу алюминиевой [1]. Но, несмотря на экономические преимущества НИА, их коммерциализацию сдерживают такие факторы, как меньшая плотность энергии и низкий циклический ресурс по сравнению с литий-ионными аналогами, особенно при низких и высоких рабочих температурах. В данном исследовании предложено решение проблемы увеличения циклического ресурса за счет использования эфирных электролитов (глимов) с двойной солью: трифторметансульфонатом натрия (NaOTf) и гексафторфосфатом натрия ($NaPF_6$). Такое сочетание солей позволяет обеспечить баланс между высокой ионной проводимостью (за счет $NaPF_6$) и оптимальной координацией ионов натрия (за счет NaOTf) [2, 3]. В качестве объектов исследования в работе были выбраны эфирные электролиты на основе глимов с различной длиной цепи (моноглим, диглим, триглим, тетраглим). Концентрация солевой смеси NaOTf/$NaPF_6$ во всех образцах составляла 1 М при следующем молярном соотношении компонентов: 1:0 (чистый NaOTf), 0.1:0.9, 0.5:0.5 и 0:1 (чистый $NaPF_6$). Основной задачей являлось изучение влияния длины цепи растворителя и соотношения солей на электрохимические характеристики данных систем с целью определения

оптимального состава, обеспечивающего максимальную емкость и увеличение срока службы натрий-ионных аккумуляторов.

В ходе работы были проведены импедансные и кондуктометрические измерения, из которых были получены зависимости ионной проводимости от состава электролита. Максимальное значение проводимости ($8{,}2 \cdot 10^{-4}$ См/см) достигается для 1 М $NaPF_6$ в моноглиме, а добавление NaOTf и увеличение длины цепи глима приводят к снижению проводимости в несколько раз, что связано с усилением ионной ассоциации и увеличением вязкости системы.

Далее была изучена структура сольватной оболочки иона натрия методом КР-спектроскопии. Из полученных данных можно сделать вывод, что ослабление координации Na^+ с молекулами глима при введении NaOTf связано с модификацией сольватной структуры и перераспределением координационных взаимодействий между катионом, анионом и растворителем.

С исследуемыми электролитами были проведены электрохимические испытания анодов в полуячейках (неграфитизируемый углерод BHC-300/металлический Na). Электрохимические испытания проводились при температурах +25 °C и +40 °C. Все исследованные электролиты обеспечивают стабильную ёмкость на протяжении 30 циклов. Показано, что состав 50% NaOTf в 2G эффективен при +40 °C (ёмкость 260 мА·ч/г), но демонстрирует более низкую ёмкость при комнатной температуре (200 мА·ч/г). Наибольшая ёмкость при +25 °C (250 мА·ч/г) достигнута для 1М $NaPF_6$ и смеси 0.1М NaOTf + 0.9М $NaPF_6$. Таким образом, выбор оптимального электролита определяется температурой эксплуатации и позволяет влиять на сольватацию и транспортные свойства системы.

Литература

1. Chuanchuan Li, Hongyue Xu, Ling Ni, [et al.] Liquid Electrolytes for Sodium - Ion Batteries: Fundamentals, Progressand Perspectives, 2023. DOI: 10.1002/aenm.202301758.
2. Akila C. Thenuwar, Pralav P. Shetty, Neha Kondekar, [et al.] Enabling highly reversible sodium metal cycling across a wide temperature range with dual-salt electrolytes, 2021. Doi: 10.1039/d1ta00842k.

3. Shuaiqi Li, Xinrui Song, Pengwei Jing, [et al.] Trace NaBF4 Modulated Ultralow-Concentration Ether Electrolyte for Durable High-Voltage Sodium-Ion Batteries, 2025. Doi:10.1002/adfm.202422491.
4. Sishi Li, Jiaqi Liu, Yuecong Chen, [et al.] Graphitization Induction Effect of Hard Carbon for Sodium-Ion Storage, 2025. DOI: 10.1002/adfm.202424629.

ДИНАМИЧЕСКИЙ SOS-ОТВЕТ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМ В ГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК ПРИ ДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ОБЩЕГО Г-ОБЛУЧЕНИЯ И О НОВЫХ ПОДХОДАХ К ОТБОРУ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РАДИОПРОТЕКТОРОВ ЦЕЛЕВОГО НАЗНАЧЕНИЯ

В.Л. Шарыгин

Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н.Семёнова РАН
(E-mail: sharygin@chph.ras.ru; sharygin2011@mail.ru)

Природа радиочувствительности / радиорезистентности живых организмов недостаточно определена, хотя ответить на этот вопрос учёные стремятся уже десятки лет. Наши научные интересы сконцентрированы на понимании фундаментальных механизмов радиочувствительности / радиорезистентности и развитии ранних и отдалённых последствий γ-облучения в высоких и малых дозах. Речь идёт о моделировании различных сценариев лучевого воздействия на животных и разработке комплекса цитогенетических критериев для оценки индивидуальных фенотипических эффектов радиогенных повреждений. Особый интерес представляет возможность количественной оценки феномена наследственной изменчивости индивидуальных организмов и механизмов повреждающего действия на молекулярно-клеточном уровне малых доз ионизирующих излучений. Становится всё более очевидным, что успех в решении прогностических задач радиологии связан с проблемой индивидуальной неспецифической радиочувствительности/радиорезистентности с позиций учения об основных управляющих внутриклеточных системах, родившихся из хромосомной теории наследственности. Напомним, что великий естествоиспытатель XX столетия Н.В. Тимофеев-Ресовский довольно решительно утверждал, что прогресс радиационной генетики связан с развитием на новом физико-химическом уровне природы генов, их изменчивости и, в том числе, проблемы механизма мутаций. Прав оказался и лауреат Нобелевской премии 2002 г. по физиологии и медицине Сидней Бреннер: «Прогресс в науке зависит от новых

методик, новых открытий и новых идей, и, вероятно, именно в таком порядке». Следование этим принципам составило стратегию изучения фундаментальных проблем радиорезистентности с использованием современных биодозиметрических методов оценки индивидуальной дозы γ-облучения, а также экспериментально-теоретическое обоснование создания комплекса средств радиозащиты.

На новом этапе накопления фундаментальных знаний оформился системный подход и методология в изучении природы экстремальных воздействий и возможных генетических последствий дисбаланса пулов нуклеотидов и/или скоростей синтеза ДНК, РНК и белков, приводящих к нарушению физиологического гомеостаза клеток облучённого организма животных и человека. В основе нашего подхода лежит анализ физико-химических экспериментальных данных, их биофизическое осмысление и *эмпирические обобщения* (термин В.И. Вернадского) существующих представлений о функциональной роли дисбалансного мутагенеза в реализации метаболической природы хромосомной нестабильности в условиях радиационного окислительного стресса (РОС).

Исследования радиационно-индуцируемого адаптивного SOS-ответа ферментных систем организма направлены на выявление комплекса интегральных системных организменных реакций, связанных с нарушением баланса внутриклеточных синтезов ДНК, РНК, белков и dNTP, повышающих вероятность возникновения генных и структурных мутаций в условиях экопатогенных воздействий различной природы. Обосновывается методология системного подхода к анализу механизмов адаптивного мутагенеза и роли системы *de novo* синтеза dNTP и реакций ДНК, РНК и белков в условиях действия общего γ-облучения на организм. Речь идёт о функциональной концепции мутагенеза и количественной оценке методом ЭПР свободнорадикальной активности рибонуклеотидредуктазы (RNR) *in situ* в тканях и органах, пулов плазменных белков Fe^{3+}-трансферрина и Cu^{2+}-церулоплазмина, уровня радикалов адреналина в крови, сигналов

метгемоглобина и гемихромов, уровня NO-содержащих и NO-продуцирующих соединений, а также активности СОД и глутатионпероксидазы, антиокислительной активности крови и количества внеклеточной $_{вк}$ДНК в крови. Важно отметить, что изучение на высших животных метаболических реакций с участием свободных радикалов и парамагнитных металлокомплексов обнаружило закономерный фазовый волновой характер динамики развития SOS-ответа систем жизнеобеспечения организма под воздействием различных ДНК-тропных агентов. Использование функциональной концепции мутагенеза и ЭПР-технологий позволило нам проанализировать механизмы регуляции свободнорадикальной активности железосодержащего фермента RNR в широком диапазоне доз и обосновать эффективную прогностику закономерностей её участия в механизме функционирования системы SOS-репарации ДНК на организменном уровне в условиях РОС [**1,2**]. В итоге оформился методологически обоснованный подход к изучению вопросов, позволяющих на уровне целостного организма выявлять и анализировать возникновение индукции мутагенеза, повышающего, в свою очередь, вероятность возникновения генных и структурных мутаций ДНК, во многом определяющих стохастические эффекты SOS-репарации и/или метаболико-физиологических радиогенных повреждений облучённого организма. Установлены исключительные возможности решения специальных и прикладных задач по выяснению фундаментальной роли индуцированного мутагенеза в условиях SOS-репарации фенотипа при действии различных доз ионизирующих излучений [**3,4**].

Мониторинг состояния здоровья детей, подвергшихся радиационному воздействию в малых дозах (в связи с аварией на ЧАЭС) высветил важную роль радиационного мутагенеза как в поддержании гомеостаза детского организма, так и в генезе возможного возникновения стохастических заболеваний. Диспансерные наблюдения детей из регионов радионуклидного загрязнения указали на увеличение риска суммарных дисгеномных эффектов:

возникновение дезадаптации детского организма, изменение иммунного статуса и снижение устойчивости к повреждающим экофакторам, формирование многочисленных «митохондриальных болезней», высокий уровень готовности клеток к апоптозу и ускорению их старения [**5,6**]. Цикл наших исследований связан с выяснением механизмов *организменного SOS-ответа* на РОС с установлением закономерностей динамики в проявлении первичных биофизических радиогенных реакций и отдалённых последствий цитогенетических нарушений для разновозрастной детской популяции. Обследование облучённых детей и ликвидаторов аварии убеждает в том, что под воздействием различных экопатогенных факторов, включая, безусловно, радиационный, в организме происходит активация мутагенеза. Длительное хроническое ионизирующее излучение низкой интенсивности в малых дозах увеличивает риск развития молекулярно-геномных повреждений. В результате недостаточно эффективного репарационного синтеза, прежде всего в $_{мт}$ДНК, и возникают: состояние дезадаптации, увеличение чувствительности детского организма к последующему действию экопатогенных факторов, активация мутагенеза и возможное формирование радиационно-индуцированных заболеваний. Отметим, что мутационное возникновение злокачественного перерождения клеток и иные последствия активации онкогенных мутаций окончательно не доказаны, но к такому результату может приводить влияние на организм, связанное не с дозой излучения, а ещё и с комплексом нерадиационных факторов. Предполагается, что при невысоком уровне повреждений ДНК именно нестабильность генома и индивидуальная чувствительность организма осуществляют весь спектр и диапазон метаболических изменений в повреждённых клетках, связанный с модификацией генной экспрессии, обусловливающей как потенциально обратимые изменения, так и развитие экопатологии. Речь идёт о функционально-физиологических интерпретациях и попытках объективной экспертизы повышенной индивидуальной радиационной чувствительности в

детской популяции в нескольких поколениях F0–F1–F2 с помощью комплекса ЭПР-биомаркёров [**7,8**].

Дисбалансная концепция мутагенеза позволяет объяснить с физико-химических позиций стохастический характер возникновения фенотипических мутаций, способных увеличивать радиационно-индуцированную нестабильность генома (РИНГ), повышать эндогенный мутагенный фон и адаптивно перестраивать функциональное метаболическое состояние клеток, изменяя их восприимчивость к стресс-фактору. Нерешенные вопросы имеют прямое отношение к получению дополнительной информации по оценке качества и скорости репарационного синтеза ДНК, поиску новых маркёров для комплексных программ диагностики и анализа возможных онкопатологий.

Установление фенотипических, молекулярно-клеточных и цитогенетических эффектов у детей ликвидаторов и детей, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения

Мониторинг состояния здоровья детей, подвергшихся радиационному воздействию в малых дозах, имеет самостоятельное значение для выявления прогностической возрастной значимости индивидуальных изменений цитогенетических мутационных процессов и эффектов иммунологической радиационной чувствительности в детской популяции с помощью комплекса биомаркёров ЭПР, который ранее нами был результативно протестирован и обоснован в опытах на животных. Феномен радиационной адаптации и первичная реакция детского организма к изменившемуся радиационному фону на начальном (в течение первого часа) раннем этапе закономерно проявились в свободнорадикальной активации фермента RNR, повышении уровня Fe^{3+}-ТФ и Cu^{2+}-ЦП в крови и плазме у детей ликвидаторов. Это имеет важное прогностическое значение в условиях оценки динамики репарационной фазной активации синтеза dNTP и ДНК под влиянием радиационного фактора. В опытах на крупных животных подтвердилась продуктивная идея по использованию SOS-адаптивного механизма для

эффективного замедления накопления дефектов репликативного и репаративного синтеза ДНК. Это обеспечивает повышение общей неспецифической резистентности организма за счёт мощной длительной индукции синтеза dNTP для защиты от повреждений в результате радиационно-окислительного стресса (РОС). Очевидно, что пулы Fe^{3+}-ТФ и Cu^{2+}-ЦП в крови и плазме могут быть использованы как высокочувствительные маркёры изменения резистентности организма. Эти белки плазмы периферической крови контролируют гемопоэз и эритропоэз, железозависимую скорость-лимитирующую стадию в синтезе и репарации ДНК (синтез dNTP), синтез АТФ, железо- и медьсодержащих белков. Волновая динамика этих ЭПР-показателей оказалась функционально взаимосвязана с активацией окислительных и энергетических реакций, обеспечивающих комплексный индивидуальный контроль организма за скорость-лимитирующей стадией в синтезе ДНК, РНК и белков [**9,10**].

Мобилизация природных механизмов цитогенетической индивидуальной устойчивости и сохранение показателей иммунологического статуса реально обеспечивают определённую степень защиты и возможное результативное восстановление кроветворной и репродуктивной систем организма в ответ на действие малых доз облучения. Однако, у детей первого и второго поколения, длительно проживающих в регионах с высоким уровнем загрязнения радионуклидами, было обнаружено устойчивое закономерное снижение интенсивности ЭПР-сигналов Fe^{3+}-ТФ и Cu^{2+}-ЦП в крови и плазме, что свидетельствует о снижении включения ионов железа в апотрансферрин, об ухудшении антиоксидантных свойств крови и о подавлении синтеза dNTP вследствие ингибирования свободнорадикальной активности RNR, что, в конечном итоге, и приводит к ингибированию синтеза железосодержащих белков и ферментов. Кроме того, в продолжающихся комплексных длительных исследованиях было установлено, что в когорте детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации, с накоплением организмом дозы облучения, происходит усиление продукции активных форм кислорода и

нарушение работы митохондриальной ЦЭТ, что несомненно связано с развитием хронического и острого энергетического кризиса, возникающего на уровне целостного организма. Неудивительно, что параллельные цитогенетические исследования показали активацию соматического мутагенеза, увеличение частоты аберраций хромосом, накопление клеток с дисгеномными эффектами в детском организме. Эффективную прогностику повреждений и/или раннюю фазу устойчивости организма характеризует и нейрогуморальная система адаптации к РОС, которая дополнительно нами оценивалась регистрацией методом ЭПР в крови одного из гормонов-нейромедиаторов – *адреналина*. При обследовании когорты детей ликвидаторов и детей из регионов радионуклидного загрязнения было установлено снижение уровня свободнорадикальной формы адреналина, причём, ещё более значительно – у детей 2-го поколения. Кроме того, выявлено изменение возрастной физиологической динамики уровня адреналина: с увеличением возраста у детей происходит рост значения этого показателя. Гормональный дисбаланс у детей поколений F0–F1 носит системный характер и реализуется через гипоталамо-гипофизарную систему, причём, с признаками дискордантности. В результате диспансерного анализа первичной заболеваемости органов дыхания было убедительно продемонстрировано нарастание распространённости бронхиальной астмы у детей поколения F1, максимальные значения имеют место в поколении F2 (у внуков облучённых родителей) [**7-10**].

По мнению Н.В. Тимофеева-Ресовского, «нельзя точно и однозначно предсказать, произойдёт ли вообще (и если «да», то какая именно) мутация в совершенно определённом индивидуальном гене после соответствующего облучения». Можно предположить, что системы SOS-репарации обладают механизмами инициирования возможных мутаций именно в тех генах, что задействованы в борьбе с конкретной формой и силой радиационного стресса. Отметим, что фенотипические мутации менее критичны, чем последствия генетических мутаций, по той причине, что фенотипические мутации, как

правило, не наследуются, поэтому живые системы в процессе развития сохраняют стабильность фенотипа на фоне весьма существенных эндогенных флуктуаций [**11**].

На организменном уровне повышенная радиационно-индуцированная нестабильность генома, мутации в соматических клетках и снижение эффективности систем репарации ДНК увеличивают этапный риск развития фенотипических и молекулярно-геномных повреждений и, по максимуму, определяют состояние дезадаптации детского организма. Формирование организменного SOS-ответа на метаболический РОС подтверждается параллелизмом динамики изменений регуляторной системы перекисного окисления липидов и свободнорадикальной активности ключевого фермента RNR (индукция или ингибирование), а также возникающими взаимосвязанными интегральными метаболическими нарушениями нуклеотидного обмена. Важно отметить, что направляемые процессом адаптации изменения соотношений уровня нуклеотидов и их метаболитов стохастически возникают и регистрируются в условиях РОС чаще, чем в контрольной группе. В результате исследования радиационных повреждений и реальных стохастических эффектов было установлено, что у пациентов группы наблюдения (101 человек) из поколений F0–F1, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения почвы, по цезию-137 более 1665 кБк/кв.м, изменение уровня нуклеотидов и их метаболитов регистрируется чаще, чем в группе сравнения (34 человека) — у лиц аналогичного возраста и пола, проживающих в радиационно чистых регионах. При этом, повышенный уровень нуклеотидов (пуриновых: гуанина, гуанозина, аденина, аденозина) в группе наблюдения отмечается чаще в 2 раза, чем в контрольной группе сравнения. По причинам, которые мы предполагаем и понимаем лишь частично, у пациентов в поколении F1 уровень изменений более выражен, чем у лиц поколения F0. Напомним, что нарушения обмена нуклеотидов однозначно приводят к изменённому течению метаболических процессов и к формированию целого ряда патологических состояний организма.

Накапливаясь в больших количествах в организме облучённых детей, пуриновые нуклеотиды индуцируют апоптоз клеток, который провоцирует их активацию. Установлено, что индукторами синтеза dNTP могут быть вещества, являющиеся бета-блокаторами адреналиновых рецепторов, а также соединения, обладающие антиоксидантной активностью и эстрогеноподобным действием [**11**]. Принципиальный вывод по результатам наших и других новейших исследований состоит в том, что изменчивость генома регулируется на нескольких уровнях, один из которых связан с механизмом RR-активности, как у субпопуляции с повышенной чувствительностью, так и у радиорезистентных индивидуумов [**6,7**].

В условиях повышенного уровня непостоянства генома и возрастания частоты мутаций в соматических клетках, логично прогнозировать возникновение ранних и отдалённых эффектов ионизирующих излучений. Исследования показали, что у детей, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения, уровень $_{ВК}$ДНК статистически значимо превышает таковой показатель в группе сравнения. В группе детей, облучённых внутриутробно и рождённых в 1986–1987 гг. (1-е поколение), имеет место значительное повышение $_{ВК}$ДНК (7,87±0,58 мкг/мл), чем в группе сравнения – 4,53±0,23. Повышенный уровень $_{ВК}$ДНК и увеличение выхода в циркуляцию клеток–предикторов апоптоза (клетки с иммунофенотипом CD95+) характеризуют активность клеточного апоптоза, что также свидетельствует о наличии склонности к новообразованиям.

Рациональная научная интуиция подсказывает, что трансформируются генофонды с непредсказуемыми последствиями: усиление частоты хромосомных аберраций; пониженный уровень репарационной активности, снижение стабильности индивидуального развития; сокращение продолжительности жизни. Предстоит выяснить, как и почему у части обследованных потомков возникают предполагаемые наследственные трансгенерационные эффекты. Не исключено, что в условиях влияния малых доз радиации на состояние детского организма включается *дополнительный*

механизм защиты, связанный с активацией эпигенетической регуляции, что и находит своё отражение для случаев популяции, не пострадавшей и мало отличной от контрольной.

Современный эпигенетический подход допускает существование механизма изменения уровня экспрессии генов без изменения первичной последовательности нуклеотидов в ДНК. Появились новые парадигмы, касающиеся механизмов регуляции экспрессии генов. Впервые показано, что перепрограммирование собственного генома за счёт модификации гистонов позволяет эффективно влиять на способ функционирования «стандартного» гена с использованием РНК-интерференции. Установлено, что обнаруженные эпигенетические механизмы могут реально «обезвреживать» мутировавшие гены в течение жизни фенотипа и во многом зависят от условий окружающей среды [**12,13**]. Очевидно, уникальное непостоянство генома существует во благо обеспечения глобальной жизнеспособности организма и его эволюции. Сохранение *эволюционного резерва клеток* в условиях разнообразных земных *генотоксических стимулов*, в том числе ионизирующих излучений, обеспечивает вероятностный характер совершенства природы и выживания живых форм.

Логично заключить, что стресс-индуцированное возрастание частоты мутаций и адаптивная нестабильность генома могут свидетельствовать о предрасположенности к развитию онкологии. Нами было установлено в ходе исследований, что динамика изменений ЭПР-показателей, их сопоставление с биохимическими и цитогенетическими характеристиками способствуют прогностическому пониманию стохастически возникающих у детей ранних радиогенных повреждений, достигающих уровня необратимых [**7,8**].

Факторы влияния на радиорезистентность организма
в условиях высоких доз γ-облучения

Полученные нами результаты фундаментальных исследований по установлению роли дисбаланса dNTP в метаболической генерации повреждений ДНК в органах незащищённых облучённых животных

позволили обосновать поиск эффективных средств защиты. Речь идёт о реализации с их помощью возможного адекватного повышения эффективности адаптивного характера SOS-реакций организма в условиях высоких доз γ-облучения. Особый интерес представляет количественная оценка феномена индивидуальной наследственной устойчивости и изменчивости молекулярно-клеточных реакций организма в ответ на летальные дозы γ-облучения, а также возможность обеспечить адекватную индивидуальную радиозащиту облучённых организмов. Доказательным и приоритетным результатом наших экспериментов является то, что эффективные (по тесту выживаемости животных) радиопротекторы являются мощными индукторами синтеза dNTP в радиочувствительных органах и активируют синтез в сроки, когда у незащищённых облучённых животных синтез dNTP подавлен на 40-50% от контроля. Активация синтеза при применении радиопротекторов повышала резистентность организма к моменту облучения и в критические сроки лучевого поражения. Выживаемость животных, защищённых от облучения предложенным комплексом радиопротекторов (RP), при летальной дозе облучения была 85–95%, при гибели практически всех незащищённых. Адаптивный характер SOS-репарации и установленная (в наших экспериментах на собаках) закономерная фазная активация синтеза dNTP в условиях применения перспективных радиопротекторов позволили обосновать выбор режимов динамики радиозащиты для повышения резистентности организма как к моменту начала облучения, так и в критические сроки постлучевого поражения, когда у незащищённых радиопротекторами облучённых животных значительно снижена активность систем репарации синтеза ДНК, РНК и белков. Стало возможным по динамике комплекса ЭПР-показателей радиочувствительности регистрировать *группы высокого риска* животных, облучённых разными дозами, а также пытаться устанавливать дополнительные *экзогенные факторы риска*. В результате экспериментов нами впервые установлено, что уровень исходной радиочувствительности и

динамика радиационно-индуцированных процессов на уровне целого организма могут быть закономерно адекватно верифицированы данными ЭПР и результатами цитогенетических показателей крови, плазмы и тканей кроветворных органов у животных [**14**].

Показано, с помощью метода ЭПР и традиционных биохимических методов, что антиоксиданты и перспективные радиопротекторы Б-190 и ИЛ-1β (беталейкин), каждый в отдельности, увеличивают интенсивность синтеза ДНК в тканях костного мозга, противодействуют стресс-индуцируемому радиационному мутагенезу и, являясь индукторами синтеза dNTP, повышают скорости синтеза ДНК, РНК и белков в кроветворных органах, а также стимулируют гемопоэз. Нами установлено, что на первом этапе введения модификатора радиационного повреждения НС-1539 (индометофена), а затем – в установленном режиме – радиопротектора экстренного действия Б-190 (индралина) обеспечивается более выраженный синергический противолучевой эффект препаратов, который связан со способностью индометофена повышать общую неспецифическую резистентность в группе животных к моменту облучения и введения радиопротектора Б-190 (индралина). На основе изучения препаратов с различными механизмами противолучевого действия (экстренного действия – RP индралин, пролонгированного действия – RP индометафен, а также природный антиоксидант (АО) α_2-токоферол и синтетический АО ионол) нами радикально обосновывается *механизм радиозащиты* в условиях их комбинированного применения при длительном облучении различными дозами [**5**].

Индуцированные радиопротекторами и/или антиоксидантами высокие сбалансированные пулы дезоксирибонуклеотидов приводят к увеличению объёма и скорости репарации повреждений ДНК; предотвращают образование новых повреждений ДНК, которые возникают в условиях подавленного синтеза dNTP; обеспечивают более раннее и интенсивное развитие восстановительных процессов в органах животных. Отметим, что установлена

зависимость интенсивности синтеза dNTP и ДНК в органах от пула железо-транспортного белка Fe^{3+}-трансферрина в плазме крови и показано, что повышению активности RNR в кроветворных органах всегда предшествует увеличение пула Fe^{3+}-ТФ в крови. Обнаружено, что у защищённых радиопротекторами животных сохраняется способность клеток кроветворных органов использовать железо от Fe^{3+}-ТФ для нужд синтеза RNR и ДНК в кроветворных органах. Кроме того, установлено, что общий характер динамики развития пострадиационных реакций практически не зависит от дозы γ-облучения. Однако, интенсивность компенсаторно-восстановительных реакций в период их максимальной выраженности усиливается пропорционально дозе облучения. В итоге, все эти процессы являются определяющими в развитии восстановительных реакций молекулярно-клеточных систем органов и в формировании резистентности организма к действию ДНК-повреждающих факторов [**9,10**].

Заключение.

Согласно новейшим фундаментальным разработкам и большинству собственных данных при обосновании медико-биологических прогнозов результатов радиационно-окислительного стресса следует учитывать функциональную концепцию мутагенеза, связывая мутабильность генов с дисбалансом пулов нуклеотидов и идеей адекватной срочной активизации системы репарационного синтеза. В центре будущих комплексных междисциплинарных исследований находятся ДНК, многообразные изменения генетического аппарата и вероятные возникновения наследственных заболеваний, в первую очередь у детей, при облучениях в малых дозах. В изучении возникновения радиационно наследуемых аномалий и заболеваний, с учётом очевидной их зависимости от исходного состояния и реакций индивидуальной организменной системы, исключительно необходим комплексный системный подход. Проблемы и задачи, не решаемые вследствие стохастического характера происходящих в организме эпигенетических процессов, определённо существуют. Окончательное решение вопроса о

смыслах и механизмах организменных регуляторных SOS-реакций сложнейшей биологической системы млекопитающих на внешнее воздействие ДНК-тропных агентов — архисложная задача. Стратегически важным этапом в радиационной биологии остаётся осмысление роли и специфики экспрессии определённых генов, в качестве основных причин конкретных процессов повреждения, а также объяснения участия эпигенеза в реализации адаптивных системных реакций фенотипа.

Полагаем, что задача экспериментальной науки — отбирать наиболее правдоподобные объяснения и придерживаться их до тех пор, пока новые опыты не заставят от них отказаться. По мнению академика А.Б.Мигдала: «Единственный убедительный способ установить истину — поставить методологически правильный научный эксперимент».

Эмпирическое обобщение результатов позволяет заключить, что характер и динамические аспекты адаптационных реакций молекулярно-клеточных систем находятся под жёстким контролем эволюционного отбора, направленного против дестабилизации генома. Благодаря эволюционному фактору, сохраняется, в той или иной степени, целостность клеточной организации, а также адаптационный механизм и контроль за возможными начальными молекулярными патогенетическими повреждениями в экстремальных условиях существования организма. Согласно развиваемой концепции, в условиях Земли существует влияние разнообразных экопатогенных факторов, на которые реализуется адаптивная стратегия и *базисный универсальный механизм SOS-ответа живых систем*, сформировавшийся как целесообразная природная реальность у млекопитающих в результате эволюционного развития. Именно мобилизацией природного компенсаторного цитогенетического механизма обусловлено адекватное увеличение вероятности уровня благоприятных интегральных мутаций и эффективная репарация возникающих возможных SOS-повреждений ДНК, обеспечивающих стохастический положительный результат жизнеобеспечения в экстремальных условиях [**10**]. Важно

подчеркнуть, что маркёры, связанные с изучением механизмов биологического действия радиации в различных дозах, были предложены и протестированы нами на организменном уровне и в масштабах различных доз низкомощностной γ-радиации. В этих опытах на животных применяли наш методологический подход к моделированию различных дозовых условий лучевого воздействия с использованием радиозащитных комплексов, чтобы эффективно замедлить накопление дефектов вторичной структуры ДНК и, тем самым, сдержать рост мутационной волны повреждений. Это и позволило в дальнейшем реализовать найденные в опытах маркёры в условиях анализа хронического пролонгированного облучения и возможного формирования канцерогенного риска экопатологии у детей из регионов радионуклидного загрязнения. В поисках истины, очевидно, необходимо выяснение закономерностей регуляции эндогенных факторов мутагенной репарации с учётом динамики адаптивного антиоксидантного статуса организма в условиях РОС, использование показателей «устойчивости» иммунологического статуса и фактов нарушения регуляции интегрального нуклеотидного обмена, а также индукции организменного функционального патогенного сдвига к апоптозу (уровень $_{ВК}$ДНК) у наиболее радиочувствительных клеток γ-облучённого организма. Речь идёт об аналитическом обобщении результатов механизма мутагенной репарации: о параллельной комплексной интегральной оценке адаптивной устойчивости или нестабильности генома, о выявлении не только экспрессии отдельных конкретных генов, но и о контроле за мобилизацией экзогенных факторов метилирования ДНК и о возможном изменении индукции микро-РНК. В экстремальных для организма условиях SOS-ответ обеспечивает адекватное функционирование ДНК-репарирующих систем и защитную роль системных метаболических и субклеточных реакций в возникновении наследственных изменений и/или в реализации жизнеобеспечения облучённого организма. Взятые в совокупности наблюдения свидетельствуют, что позиция эмпирического обобщения была нами использована в конкретных прикладных

исследованиях для правильной оценки ранних первичных индивидуальных радиогенных повреждений и последствий, дозовых и временнЫх нагрузок, онкологических рисков облучения.

В цикле наших исследований цитогенетических SOS-реакций для ретроспективной оценки организменных дозовых реакций на γ-облучение обосновано использование комплекса современных цитогенетических технологий и ряда специальных ЭПР-биомаркёров, допускающих раннюю экспресс-диагностику возникающих радиогенных повреждений клеточного метаболизма у детей, облучённых в результате аварии на ЧАЭС [**11**]. В сложном организменном существовании клеточной модели и основных её управляющих систем, изменение активности рибонуклеотидредуктазы служит метаболическим маркёром наличия SOS-ответа в биообъектах. Полномасштабное тестирование обоснованного эволюцией природного феномена стресс-реакции связано с существованием адаптационного механизма и с применением в наших исследованиях необходимой методологии, позволяющей радикально контролировать, интерпретировать и познавать природу многоэтапного физико-химического механизма мутагенеза в экстремальных для организма условиях [**14**].

Эмпирический анализ и практическое использование роли SOS-репарации при действии малых доз радиации на организм животных и человека, а также взятые в совокупности многолетние феногенетические наблюдения убеждают, что стресс-индуцированный мутагенез служит *адаптивным механизмом антистрессовой реакции*, а не просто «сбоем в работе восстановительных систем», и, увеличивая общую частоту мутаций и повышая вероятность адаптации организма, способствует выживанию облучённых животных и человека. Нами были предложены принципиально новые подходы к отбору радиопротекторов разного предназначения. В их основе лежит способность противолучевых средств обеспечивать клетки для нужд репарации повреждений ДНК, а также для предотвращения метаболического образования повреждений высокими сбалансированными

внутриклеточными пулами дезоксирибонуклеотидов как в момент облучения организма, так и в течение первых суток пострадиационного периода, наиболее критичных для развития лучевой патологии.

Становится очевидным, что накопления фундаментальных знаний о биофизических закономерностях формирования системного SOS-ответа организма на ДНК-тропные агенты представляют собой новые научно-обоснованные цели и задачи для анализа («*с начала причинных цепей*» по Н.В. Тимофееву-Ресовскому) [**15**] физико-химических механизмов пороков развития и болезней, возникающих у облучённых млекопитающих.

Работа выполнена за счёт субсидии, выделенной ФИЦ ХФ РАН на выполнение государственного задания, тема «Молекулярная и химическая физика биологических процессов», №125012200614-6.

Список использованных источников

1. Pulatova M.K., Sharygin V.L., Filatov D.E., Todorov I.N. ESR studies of the role of ribonucleotide reductase in DNA synthesis regulation during normal and pathological processes in animal tissues. Highlights of Modern Biochemistry 1989, p. 215-229.

2. Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Филатов Д.Э., Тодоров И.Н. Активация рибонуклеотидредуктазы как показатель SOS-реакции на воздействие экстремальных факторов, повреждающий ДНК в клетках высших животных. Докл. РАН. 1995. Т. 340, № 1, с. 123–127.

3. Pulatova M.K., Sharygin V.L., Todorov I.N. The activation of ribonucleotide reductase in animal organs as the cellular response against the treatment with DNA damaging factors and the influence of radioprotectors on this effect // Biochim. Biophys. Acta. 1999, v. 1453, N 3, p. 321–329.

4. Sharygin V.L., Pulatova M.K., Shlyakova T.G. and Todorov I.N. Time- and dose-dependent post-irradiation changes of Fe^{3+}-transferrin and Cu^{2+}-ceruloplasmin pools in blood, influence on ribonucleotide reductase activity in animal tissues and the effects of radioprotectors. The Effects of Low Dose Radiation. New aspects of radiobiological research prompted by the Chernobyl nuclear disaster. Ed.E.B.Burlakova and Valeria I.Naidich.VSP: Utrecht. Boston, Netherlands: 2004. P.326-361.

5. Шарыгин В.Л., Пулатова М.К., Шлякова Т.Г., Митрохин Ю.И., Тодоров И.Н. Активация радиопротекторами и антиоксидантами синтеза дезоксирибонуклеотидов как важнейшая стадия в механизме формирования резистентности организма к действию ДНК-повреждающих факторов // Изв. РАН. Сер. биол. 2005, № 4, с. 401–422.

6. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Пулатова М.К., Шарыгин В.Л. и др. Организация медицинской помощи детям различных когорт наблюдения, подвергшимся воздействию малых доз радиации // Радиац. биол. Радиоэкология. 2006. Т. 46, № 3, с. 374–380.

7. Шарыгин В.Л., Сипягина А.Е., Балева Л.С., Пулатова М.К., Тодоров И.Н. Опыт использования магниторезонансной спектроскопии при системном анализе радиочувствительности / радиорезистентности животных и человека // Сб. Динамика

химических и биологических процессов, XXI век / Рецензенты академик А.А.Берлин и член-корр.С.Д.Варфоломеев. М.: Книга по Требованию, 2012. 486с. С. 413-441.

8. Шарыгин В.Л., Пулатова М.К., Сипягина А.Е., Балева Л.С. Использование магниторезонансной спектроскопии при системном анализе радиочувствительности / радиорезистентности животных и человека // Радиац. биол. Радиоэкология. 2013. Т. 53, № 2, с. 151–169.

9. Шарыгин В.Л., Легеза В.И., Балева Л.С., Сипягина А.Е., Шлякова Т.Г., Пулатова М.К. Использование ЭПР-спектроскопии для биодозиметрии и оценки рисков при радиационных авариях. Опыт и тенденции // В сб. трудов XXI-й научной конф. ИХФ РАН. Отд. ОДХБП. 2016, с. 138-147.

10. Шарыгин В.Л. ЭПР-спектроскопия при системном анализе радиочувствительности/радиорезистентности организма. Опыт и тенденции // Радиационная биология. Радиоэкология, 2018. Т. 58. № 5. С. 463–476.

11. Шарыгин В.Л. Методология использования спектроскопии ЭПР в анализе физико-химических механизмов радиогенных повреждений организма животных и человека // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021, т. 61, № 2, с. 117–132.

12. Кунин Е.В. Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции / Пер.с англ. М.: ЗАО Изд-во Центрполиграф, 2014, 527с.

13. Эпигенетика: от явления к области науки / Под ред. С.Д.Эллиса, Т.Д.Дженовейна и Д.Рейнбери. М.: Техносфера, 2011.

14. Шарыгин В.Л. «Методология системного анализа физико-химических механизмов радиогенных повреждений организма животных и человека (опыт и тенденции)»// «Радиобиология. Радиоэкология», 2024, т.64, № 5, с.473-488).

15. Тимофеев-Ресовский Н.В. Генетика, эволюция, значение методологии в естествознании // Лекции, прочитанные в Свердловске в 1964 г. / Науч.ред. В.Вершинин. Екатеринбург. Токмас-Пресс, 2009, 240с.

Содержание

Стр.

Программа конференции 3

Грузнова О.А., Грузнов Д.В., Щербакова Г.Ш., Попов Н.И., Тюменцева В.С., Пчёлкина В.А. 6
Антимикробная активность дидецилдиметиламмония хлорида в комплексе с этоксилатом жирного спирта

Каплин А.В., Еремина Е.А., Коробов М.В. 13
Сорбция пиридина материалами на основе оксида графена

Васин А.А., Добряков А. Л., Костров А. Н., Гостев Ф. Е., Шелаев И.В., Антонова О. Ю., Кочев С. Ю., Надточенко В. А. 15
Динамика мультиэкситонных состояний в квантовых точках халькогенидов металлов

Шатов А.А., Астафьев А.А., Шахов А.М. 17
Роль ионизационных процессов при лазерном синтезе углеродных наноматериалов из ароматических соединений

Гусенков А.В., Астафьев А.А., Костров А.Н., Гулин А.А., Сырчина М.С., Титов А.А., Надточенко В.А. 26
Структурирование поверхности полиметилметакрилата фемтосекундным лазерным излучением 1030 нм: изучением методами люминесцентной, рамановской и Фурье-ИК НПВО спектроскопии

Федотов В.Г. 30
Оптимизация способа производства энергии с помощью фотоинициируемой цепной реакции в воздухе

Трифонова Н.Е., Тронов В.А., Некрасова Е.И., Ванин А.Ф. 32
Генотоксичность нитропруссида как донора катионов нитрозония, анализ ДНК-комет на спленоцитах мыши in vivo

Шебанов М.С., Шиянова Л.Б., Иванов В.Б. 42
Кластерный анализ расчетно-экспериментальных значений предела прочности при сдвиге на границе матрица/волокно композиционного материала на основе волокна Русар С и эпоксидной смолы КДА

Бесова А.А., Грузнова О.А., Грузнов Д.В., Жданова К.А., Брагина Н.А., Савельева И.О., Шутеева Е.Н., Кувшинчиков Н.Н., Попов Н.И. 51
Синтез катионных порфиринов и оценка их антимикробной активности

Когарко И.Н., Митина Т.А., Когарко Б.С., Марьина С.А., Ганеев И.И. 56
Современный иммунохимический метод определения биополимеров (свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови) и молекулярно-генетические факторы при прогнозировании заболевания

Когарко И.Н., Петушкова В.В., Когарко Б.С., Нейфах Е.А., Селиванова Е.И., Ктиторова О.В., Ганеев И.И., Кузьмина Н.С. 59
Изучение радиационно-индуцированного «эффекта спасения» при взамодействии облученных и необлученных животных

А.А. Осипов, А.К. Чигасова, Е.И. Яшкина, М.А. Игнатов, Н.Ю. Воробьева, А.Н. Осипов 69
Фокусы белков репарации ДНК как маркеры клеточного старения

Аствацатуров Д.А., Чумакова Н.А. 72
Свойства пиридина, интеркалированного в межплоскостное пространство оксида графена, по данным спектроскопии ЭПР

Чеснокова И.П., Грузнова О.А., Грузнов Д.В., Шутеева Е.Н., Кувшинчиков Н.Н., Попов Н.И., Лобанов А.В. 74
Изучение антибактериального потенциала хлорофилл-содержащего экстракта крапивы против резистентных микроорганизмов

Огай В.А., Репина А.А., Иноземцева А.И. 79
Синтез и исследование соли NaTOP для электролитов натрий-ионных аккумуляторов

Глушкова А.С., Репина А.А., Иноземцева А.И. 81
Влияние состава эфирных электролитов с двойной солью гексафторфосфат/трифлат натрия на характеристики натрий-ионных аккумуляторов

Шарыгин В.Л. 84
Анализ роли динамического SOS-ответа молекулярно-клеточных систем в генерации повреждений ДНК при действии на организм общего гамма-облучения

Содержание 102

Алфавитный указатель 104

Алфавитный указатель

Антонова О.Ю. 15
Астафьев А.А. 17, 26
Аствацатуров Д.А. 72
Бесова А.А. 51
Брагина Н.А. 51
Ванин А.Ф. 32
Васин А.А. 15
Воробьева Н. Ю. 69
Ганеев И.И. 56, 59
Глушкова А.С. 81
Грузнов Д.В. 6, 51, 74
Грузнова О.А. 6, 51, 74
Гостев Ф.Е. 15
Гулин А.А. 26
Гусенков А.В. 26
Добряков А.Л. 15
Еремина Е.А. 13
Жданова К.А. 51
Иванов В.Б. 42
Игнатов М. А. 69
Иноземцева А.И. 79, 81
Каплин А.В. 13
Когарко И.Н. 56, 59
Когарко Б.С. 56, 59
Коробов М.В. 13
Костров А.Н. 15, 26
Кочев С.Ю. 15
Ктиторова О.В. 59
Кувшинчиков Н.Н. 51, 74
Кузьмина Н.С. 59
Лобанов А.В. 74
Марьина С.А. 56
Митина Т.А. 56
Надточенко В.А. 15, 26
Нейфах Е.А. 59
Некрасова Е.И. 32
Огай В.А. 79
Осипов А.А. 69
Осипов А.Н. 69
Петушкова В.В. 59
Попов Н.И. 6, 51, 74
Пчелкина В.А. 6
Репина А.А. 79, 81
Савельева И.О. 51
Селиванова Е.И. 59
Сырчина М.С. 26
Титов А.А. 26
Трифонова Н.Е. 32
Тронов В.А. 32
Тюменцева В.С. 6
Федотов В.Г. 30
Чеснокова И.П. 74
Чигасова А.К. 69
Чумакова Н.А. 72
Шатов А.А. 17
Шахов А.М. 17
Шарыгин В.Л. 84
Шебанов М.С. 42
Шелаев И.В. 15
Шиянова Л.Б. 42
Шутеева Е.Н. 51, 74
Щербакова Г.Ш. 6
Яшкина Е.И. 69

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

СБОРНИК ТРУДОВ
XXXI ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ФИЦ ХФ РАН

СЕКЦИЯ
«ДИНАМИКА ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ»

Издание подготовлено в авторской редакции