

ощущения, то закаливание назначается по начальному режиму; при восстановлении пульса до исходной величины рекомендуется оптимальный оздоровительный режим закаливания. Проба повторяется через 3 недели после начала закаливания.

Для достижения наилучшего эффекта закаливания рекомендуется соблюдать принцип «от простого к сложному», предполагающий постепенный переход от щадящих процедур к более сильным воздействиям. Эффективность закаливания усиливается многократно при соблюдении принципа многофакторности, т. е. одновременного воздействия нескольких закаливающих факторов.

Закаливающие процедуры должны проводиться систематически – ежедневно, без длительных перерывов, т.к. только регулярность процедур обеспечивает повышение способности нервной системы адаптироваться к меняющимся условиям внешней среды.

При планировании закаливающих процедур важно соблюдать индивидуальный подход, предполагающий учет не только состояния здоровья, но и состояния адаптации курсантов. Закаливающие мероприятия курсантам со срывом адаптации (4 группа) можно проводить только после проведения полного курса фармакологической коррекции.

Курсантам, имеющим неудовлетворительную адаптацию (3 группа), закаливающие мероприятия необходимо проводить в начальном режиме, предполагающим использование слабых холодовых или тепловых процедур (воздушных ванн, обтираний, обливаний). Курсантам с напряженной и удовлетворительной адаптацией (1 и 2 группа) возможно применение оптимального режима закаливания, предполагающего применение средств закаливания в широком диапазоне.

Лицам с лептосомным соматотипом также следует начинать закаливание со слабых температурных воздействий, лицам с мезосомным и особенно гиперсомным типом возможно применение закаливающих процедур в более широком диапазоне.

Таким образом, организация оздоровительных мероприятий в военизированных учебных заведениях должна быть персонализированной, с учетом оценки функционального состояния организма, его адаптационных возможностей и конституциональных особенностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян, Н. А. Функциональные резервы организма и теория адаптации / Н. А. Агаджанян, Р. М. Баевский, А. П. Бересенева // Вестн. восстановительной медицины. – 2004. – № 3 (9). – С. 4–10.
2. Баевский, Р. М. Оценка эффективности профилактических мероприятий на основе измерения адаптационного потенциала системы кровообращения / Р. М. Баевский, А. П. Бересенева, В. К. Вакулин и др. // Здравоохранение РСФСР. – 1987. – № 9. – С. 6–10.
3. Коновалов, А. И. Медико-социальные аспекты адаптации курсантов высших военно-учебных заведений профессионального образования к учебе и военной службе: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.33 / А. И. Коновалов; Военно-мед. ин-т Федеральной Пограничной Службы РФ. – Иваново, 2003. – 24 с.
4. Кривицкий, В. В. Конституциональный подход как основа эффективной оценки функциональной и психической адаптации курсантов к условиям обучения / В. В. Кривицкий, О. К. Синякова // Инновационные технологии защиты от чрезвычайных ситуаций: сб. тезисов докладов междунар. науч.-практ. конференции, Минск, 2–3 октября 2008 г. – Минск: КИИ МЧС РБ, 2008. – С. 98–99.
5. Кривицкий, В. В. Функциональный статус учащихся вузов на начальных этапах обучения / В. В. Кривицкий // Весці Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. Серия биологических наук. – 2005. – № 5, Ч.1. – С. 135–137.
6. Синякова, О. К. Организация оздоровительных мероприятий в учреждениях образования МЧС Республики Беларусь на основании конституционального подхода / О. К. Синякова [и др.] // Военная медицина: журнал (БГМУ) 2017. № 3/2017. – С. 76–80.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК CYTOTOXIC EFFECTS OF CARBON NANOTUBES

А. А. Строгова, С. Н. Шахаб
A. Strogova, S. Shahab

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
a_strogova@bk.ru
Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Использование углеродных нанотрубок в биолого-медицинской области имеет ряд существенных преимуществ, что обеспечивается особенностями данных структур. Однако с ростом интереса к углеродным нанотрубкам в качестве переносчиков лекарственных препаратов в клетки человека, растёт и необходимость

исследования их влияния на здоровье человека, которые оказывают углеродные нанотрубки как сами по себе, так и в комплексе с лекарственными препаратами.

Applying carbon nanotubes in biomedical field has variety valuable benefits which are provided by the properties of this structures. However, with the increasing interest in carbon nanotubes as carriers of molecules into human cells, the need for exploring of influences on human well-being which carbon nanotubes have on its own and in complex with medications is also increasing.

Ключевые слова: углеродные нанотрубки, нейтрофилы, кератиноциты, альвеолярные макрофаги.

Key words: carbon nanotubes, neutrophils, keratinocytes, alveolar macrophages.

Углеродные нанотрубки являются перспективным полем для фармакологических исследований благодаря их уникальной способности абсорбировать и конъюгировать широкий спектр соединений, при этом не подвергаясь метаболизму. Многие исследования показали, что лекарственные соединения, которые связаны с углеродными нанотрубками, доставляются более безопасно и эффективно в клетки, чем традиционными методами [2; 3]. Примерами соединений, обладающих широким спектром фармакологических свойств, которые могут переноситься углеродными нанотрубками, являются куркумин (рис. 1) и некоторые производные пиримидина (рис. 2) [3; 4].

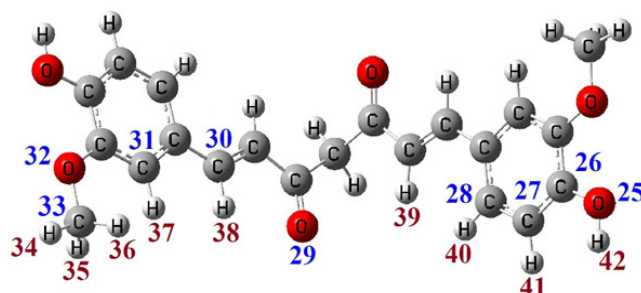


Рисунок 1 – Молекулярная структура куркумина (1,7-Бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион)

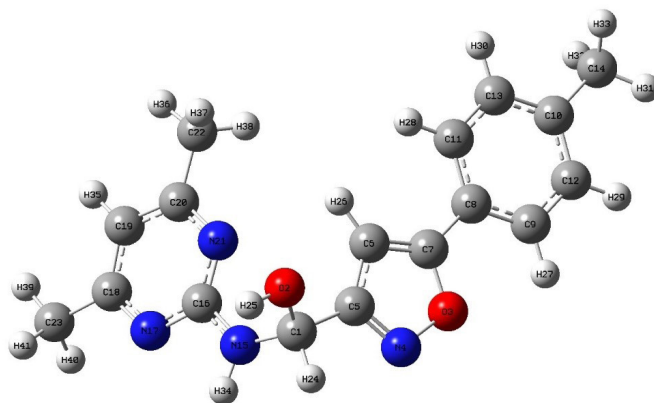


Рисунок 2 – Пример производного пиримидина ((4,6 – диметилпиримидин-2-иламино) (5-*p*-толисоксазол-3-ил)метанол)

Куркумин обладает разнообразием фармакологических действий: противовоспалительное, антибактериальное, антиоксидантное, что делает вопрос о его доставке в клетки очень актуальным. Для куркумина описано и математически рассчитано термодинамически наиболее выгодное положение в комплексе с одностенной углеродной нанотрубкой с параметрами (8,0–6) (рис. 3) [4].

Углеродные нанотрубки состоят только из атомов углерода, которые соединены и конденсированы в виде полый трубки, т.е. представляют собой одну или несколько свернутых графеновых плоскостей (рис. 4). В зависимости от количества слоёв принято выделять два вида углеродных нанотрубок: одностенные и многостенные. Как одностенные, так и многостенные нанотрубки являются структурами нерастворимыми или труднорастворимыми в любом растворителе из-за их высокой гидрофобной поверхности. Для обеспечения их растворимости обычно присоединяют поверхностно-активные вещества или полимеры к стенкам или к концам нанотрубок [3; 4]. Именно функционализация снижает цитотоксичность и иммуногенность углеродных нанотрубок, делая их гидрофильными.

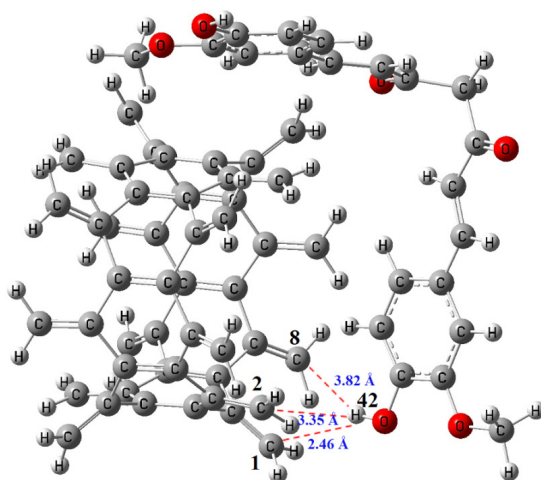


Рисунок 3 – Образование межмолекулярной водородной связи между нанотрубкой и куркумином

Углеродные нанотрубки могут связывать большое количество различных биологически активных молекул от небольших пептидов до белков и нуклеиновых кислот. Особенной чертой использования нанотрубок углеродного происхождения для целевой доставки препаратов является повышение селективности препаратов с обеспечением минимальных потерь лекарственного препарата. Показано также, что наличие противоопухолевых агентов на поверхности углеродных нанотрубок способно повышать эффективность самого препарата [1]. Современные исследования показали способность нанотрубок проникать внутрь клетки, однако механизмы проникновения в клетку до сих пор неизвестны. Одним из предполагаемых механизмов является эндоцитоз, альтернативным ему механизм некоторые авторы выделяют пассивную диффузию через липидный бислой без инициирования клеточной гибели [4].

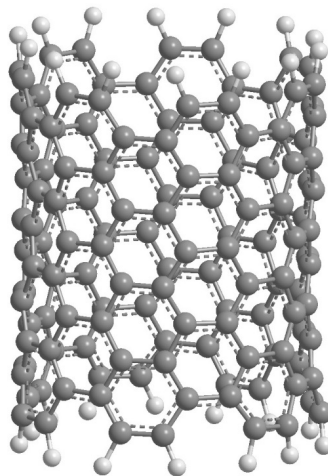


Рисунок 4 – Одностенная углеродная нанотрубка (7,0–7,0)

Проникая в клетку, несмотря на свои положительные характеристики для доставки терапевтических препаратов, углеродные нанотрубки способны оказывать собственное влияние на клетки животных. Исследование нейтрофилов человека показало рост уровня фактора некроза альфа, а также концентрации супероксид аниона, при этом существенно снижалась жизнеспособность клетки. Воздействие на кератиноциты углеродными нанотрубками связывают с действием на пролиферацию клеток и увеличением оксидативного стресса.

В работах по изучению оксидативного стресса, вызванного одностенными углеродными нанотрубками на клетки линии HaCaT, были использованы разные концентрации нанотрубок. По возрастанию интенсивности флуоресценции специально введённого дихлорофлуоресцина оценивалось образование активных форм кислорода. Была обнаружена дозовая зависимость действия на кератиноциты [4]. Образование активных форм кислорода объясняется наличием в составе углеродных нанотрубок катализаторов на основе металлов переходной валентности, таких как железо или никель. В составе многостенных углеродных нанотрубок железо не было об-

наружено. Это подтверждается в работах по изучению взаимодействия альвеолярных макрофагов с углеродными нанотрубками: наибольшей цитотоксичностью обладают именно одностенные нанотрубки [4].

Сравнительный анализ цитотоксического эффекта, который оказывают не модифицированные многостенные углеродные нанотрубки и окисленные их формы на клетки линии Jurkat показал, что последние оказывают большее токсическое влияние [2].

Внесение многостенных углеродных нанотрубок в культуру клеток RAW 264.7 (мышинные макрофаги, рис. 5) не вызывает снижения уровня жизнеспособности, но сопровождается повышением концентрации уровня лактатдегидрогеназы, выступающего в качестве маркера повреждений клеточных мембран. Уровень лактатдегидрогеназы повышался в экспериментах спустя 48 часов при всех дозировках [5].

Внесение в культуру RAW 264.7 одностенных углеродных нанотрубок показало снижение жизнеспособности вне зависимости от дозы уже через 24 ч, спустя 48 ч наблюдалось снижение жизнеспособности до 78 % при дозе 2,4 мкг/см² и снижение до половины при дозе 24 мкг/см² [5].

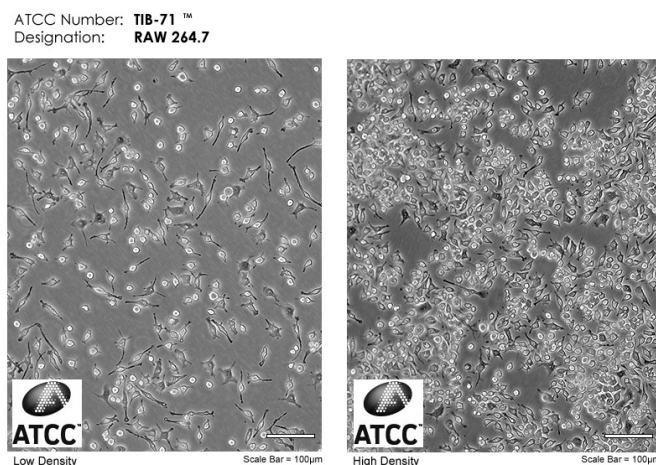


Рисунок 5 – Культура макрофагальных клеток мыши (RAW 264.7)

Исходя из экспериментальных данных, можно сказать, что использование углеродных нанотрубок может привести как к значительному увеличению терапевтического эффекта доставляемых лекарств, так и к непредсказуемым влияниям на клетки и ткани человека. Цитотоксичность углеродных нанотрубок зависит от многих параметров: вида нанотрубки, типа модификации поверхности, а также особенностей конъюгированной группы и других. Именно влияние многих параметров как нанотрубок, так и клеток, на которые направлено действие переносимых лекарственных препаратов, делает исследование цитотоксичности актуальным. Для внедрения данных структур в отрасль здравоохранения необходимо рассмотреть все возможные эффекты углеродных нанотрубок на клеточном, тканевом, а также организменном уровне. Сравнительный анализ токсичности углеродных нанотрубок на различные популяции клеток только набирает обороты, вследствие чего уже имеющиеся экспериментальные данные носят разнонаправленный характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klumpp, C. Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics / Cedrick Klumpp [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006. – Vol. 1758. – P. 404–412.
2. Shahab, S. N. DFT investigations (geometry optimization, UV/Vis, FR-IR, NMR, HOMO-LUMO, FMO, excited states) and the syntheses of new pyrimidine dyes / Shahab Siyamak [et al.] // *Chinese J. Struct. Chem.* 2018. – Vol. 37. – № 8. – P. 1201–1222.
3. Shahab, S. N. DFT Study of Physisorption Effect of the Curcumin on CNT(8,0-6) Nanotube for Biological Applications / Shahab Siyamak [et al.] // *Chinese J. Struct. Chem.* 2019. – Vol. 38. – № 1. – P. 37–52.
4. Tejral, G. Carbon nanotubes: toxicological impact on human health and environment / Tejral Gracian, Panyla Nagender Reddy, Havel Josef // *J Appl Biomed.* 2009. – Vol. 7. – P. 1–13.
5. Халилулин, Т. О. Токсические эффекты углеродных нанотрубок в культурах клеток макрофагов и бронхиального эпителия / Халилулин Т. О. [и др.] // *Вестник ТГУ. Биология*. 2014. – № 1 (25). – С. 199–210.