



Отделение химии и наук о материалах

П.А. Стороженко, М.П. Егоров, М.М. Расулов

# ПРОТАТРАНЫ

Москва  
2023

УДК 547.3+574/577  
ББК 24.23+28.072  
С 82

*Рецензенты:*

*академик РАН Бачурин С.О.,  
д.х.н., профессор* *Гринберг Е.Е.*

**Протатраны** / П.А. Стороженко, М.П. Егоров, М.М. Расулов. – М.: РАН, 2023.  
– табл. 61, илл. 79, с. 276.

В обзорной монографии представлены сведения о способах получения, а также результаты анализа основных физических, химических и медико-биологических характеристик оригинального класса химических соединений – протатранов и их производных, разработанных под общим руководством академика РАН М.Г. Воронкова.

Рассматриваются и сведения последних лет, относящиеся, преимущественно, к медицине и здравоохранению. Авторы высказывают свою точку зрения, делают выводы и дают рекомендации.

Книга адресована работникам химической промышленности, учёным в области органической химии, элементоорганической химии, студентам и аспирантам химических специальностей, а также студентам и аспирантам биологического, медико-биологического профиля, а также врачам различных специальностей.



**Академик РАН  
Михаил Григорьевич Воронков**



# СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>Литература к разделу</b> .....	13
<b>Глава 1. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОТАТРАНОВ</b> .....	15
1.1. Способы получения протатранов и их производных .....	15
1.2. Физические свойства протатранов .....	53
1.3. Методы анализа протатранов .....	58
<b>Литература</b> .....	63
<b>Глава 2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОТАТРАНОВ</b> .....	75
2.1. Действие протатранов на растения .....	75
2.2. Связь между строением и рост-модулирующей активностью .....	104
<b>Литература</b> .....	118
<b>Глава 3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОТАТРАНОВ</b> .....	124
3.1. Экспериментальное изучение .....	124
3.2. Клинические наблюдения .....	207
<b>Литература</b> .....	261
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	274

## ВВЕДЕНИЕ

*Светлой памяти  
Михаила Григорьевича Воронкова  
посвящается*

В декабре 2021 года Михаил Григорьевич мог бы отметить вековой юбилей, но это событие будут отмечать, к сожалению, только его многочисленные ученики, друзья и соратники, увы... Тем не менее, учение о протатранах остаётся в анналах отечественной химии, а разносторонние исследования этого класса веществ продолжают и в настоящее время. И об этом написано в предлагаемой читателю книге.

Принимая во внимание значимость кремния в появлении новой, кремнийорганической химии, представляется важным привести далее некоторые сведения об этом элементе. Так, например, широко известно, что кремний играет огромную роль в формировании литосферы и жизнедеятельности всех организмов в биосфере (включая гидросферу). Земная кора более чем на 80% состоит из кислородных соединений кремния – кремнезема и силикатов, что соответствует содержанию в ней 27,6% кремния. В отличие от литосферы содержание кремния в океанах, морях, озерах и реках незначительно, и, в зависимости от температуры и природы водоема, в среднем составляет лишь 5 мг/л  $\text{SiO}_2$ . В водной среде, преимущественно, содержатся растворимые *орто*- и *олигокремневые* кислоты, силикаты щелочных металлов, а также коллоидные частицы биогенного аморфного кремнезема и частицы кристаллического кварца и силикатов металлов терригенного происхождения. Все эти соединения кремния активно поглощаются кремнефильными гидробионтами, которые используют их в своих жизненных процессах и для построения защитных оболочек. Кремний в незначительном количестве (в 4000 раз меньше, чем углерод) входит в состав всех организмов нашей планеты, но играет важнейшую роль биосферы земли и их жизненных процессов. Сохранившиеся до наших дней древние формы кремнефильных организмов способны обитать в экстремальных условиях: диатомовые водоросли – в холодных районах океанов, губки, насекомые, мшанки – в горячих вулканических и техногенных источниках [4, 6, 17].

Развитие химии на протяжении истории человечества связано с неорганическими соединениями кремния. Доказательством этого являются орудия из кремния в каменном веке, силикатные строительные материалы, а также стекло, керамика, стеклокерамика, современные транзисторы, лакокрасочные покрытия и т.д. Наряду с этим, можно считать доказанным

следующее. Так, многие тяжелые болезни – рак, туберкулез, проказа, катаракта, гепатит, дизентерия, ревматизм, артриты и т.д., связаны либо с недостатком кремния в органах и тканях, либо с нарушением его обмена. Сам процесс старения сопровождается уменьшением содержания кремния в организме. 60% кремнезема, находящегося в крови человека, химически связано с белковыми веществами, 30% – с липидами, и 10% – это водорастворимые соединения кремния. Опыты на животных показали, что понижение содержания кремния с 4,7 до 1,6%  $\text{SiO}_2$  на золу приводит к опасности развития вируса гепатита, при понижении до 1,3% – может возникнуть рак, при понижении до 1,2% – возникают инсульты и инфаркты. Только кремний и его окислы могут образовать в живом организме биоэлектрически заряженные системы. Электростатическое притяжение «засасывает» вирусы гриппа, гепатита, полиартрита, трихомонад, хламидий, кандид, дрожжей и др. микроорганизмов и эти кремниевые коллоидные золи и гели, где и дезактивирует их. Этот механизм (уничтожение или выброс в виде шлаков) ученым предстоит еще выяснить. Важно установить, обладают ли кишечная палочка и молочнокислые бактерии диполем и не притягиваются кремниевыми гелями, что представляет особый интерес как для человека, так и для других млекопитающих.

Терапевтическое действие окислов кремния (кремнезем, белая глина) и растений – кремнефилов (крапива, хвощ, бамбук, папоротник и др.) было известно задолго до нашей эры [2]. В древней Индии и Китае издавна используют банзалоган – аморфный кремнезем из междоузлий молодого бамбука. На Руси издавна употребляют белую глину для лечения анемичных детей, немощных стариков, от отравлений и изжоги, от болезней кожи. В этом плане народная медицина далеко опередила официальную как по эффектам, так и по разнообразию применения соединений кремния.

До середины прошлого века кремний и его соединения считались бесполезными и инертными в мире живого. Однако, инертность и биосовместимость углеродных оксидов кремния – силиконов, ученые предложили использовать в пластической хирургии [1]. Это хрусталики, фторсиликоновые клапаны сердца, протезы женской груди, сухожилий, артерий и т.д. Здесь речь идет о больших молекулах окислов кремния – силиконах. Это как бы живое углеродное обрамление неживого скелета кремнезема. Поэтому силиконы и стали наиболее биосовместимыми материалами для пластической хирургии. Тем не менее, следует отметить, что согласно [4, 14], еще в 1975 году U. Vannagat признал, что русские первыми высветили проблему «Кремний и жизнь», поскольку авторами изучались свойства органических полиэдрических соединений кремния – силатранов, со связями **Si - O - C** и **C - Si - O**, которые, в отличие от инертных высокомолекулярных силиконов, были весьма лабильны и легко подвергались биодеградации в воде, почве и организмах лабораторных животных. Структурную формулу

## Протатраны

силатранов М.Г. Воронков представлял в общем виде (рисунок 1) следующим образом [7]:

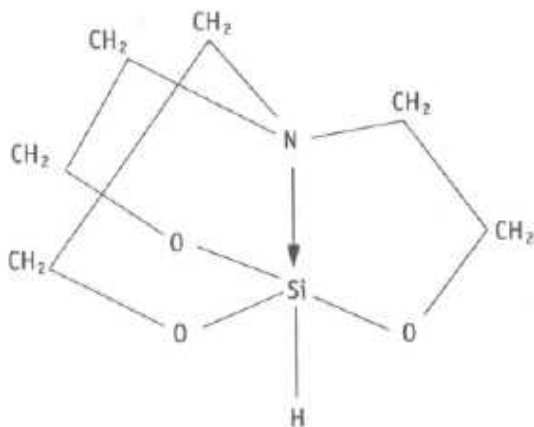


Рис. 1. Структурная формула силатранов (общий вид)

Силатраны обладают аномальными физическими свойствами, в частности, имеют необычайно высокие дипольные моменты (7-10 D). Вот эти соединения кремния – силатраны и положили начало проблеме «Кремний и жизнь» [9]. При этом особое удивление свойства силатранов вызвали у фармакологов [3, 5, 12]. В дальнейшем, под руководством М.Г.Воронкова, были разработаны новые компоненты «сила-фармака» из класса силоканов и силоцинов. Это, например, диметоцил, разработанный в 1987 [16] году и имеющий следующий вид (рисунок 2):

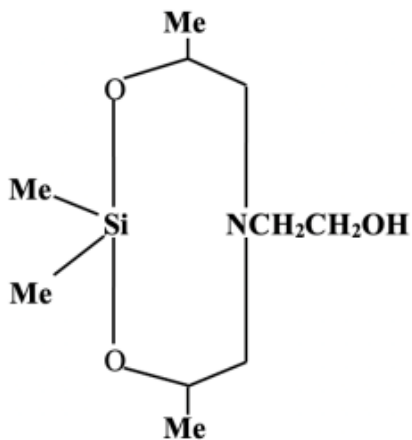


Рис. 2. Структурная формула диметоцила



Это и более поздний (1988 г.) представитель силоканов – дихлосил, имеющий следующий вид (рисунок 3):

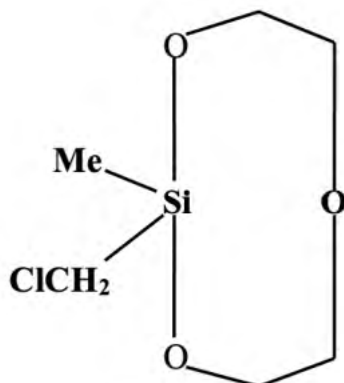


Рис. 3. Структурная формула дихлосила

Наконец, один из последних представителей силоцинов – акрисан (1990 г.), имеющий следующий вид (рисунок 4):

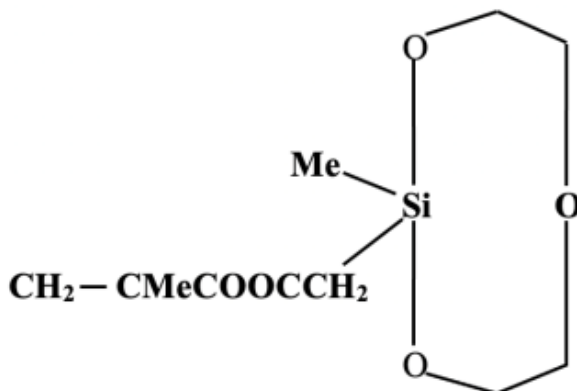


Рис. 4. Структурная формула акрисана

Во второй половине XX столетия для стимулирования корнеобразования, получения бессемянных плодов, предотвращения предуборочного опадения плодов начали широко использоваться синтетические аналоги ауксинов – 2-ароксиалканкарбоновые кислоты. Соединения этого типа, особенно 2,4-Д и 2М-4Х применяются и как гербициды для обработки посевов зерновых культур, а также для уничтожения листьев деревьев. Производные 2-ароксиалканкарбоновых кислот оказывают значительное влияние на организм животных и человека, в частности, на активность различных ферментных систем, иммунную защиту, рост и репродуктивную способность.

За последние годы достаточно четко обозначились перспективы разнообразных применений в сельскохозяйственной практике, медицине и фармакологии биологически активных кремнийорганических соединений.

Представляется актуальным связать воедино эти направления использования указанных биологически активных веществ, а именно:

– синтезировать ранее неизвестные кремнийорганические эфиры 2-ароксилканкарбоновых кислот (а также их азотистых и сернистых аналогов и некоторых других биологически активных кислот),

– изучить их строение и влияние на живые организмы, находящиеся на различных ступенях эволюционного развития.

В ходе проведенных исследований были разработаны методы синтеза ряда кремнийорганических эфиров и амидов вышеперечисленных кислот. При этом впервые получено около 200 ранее неизвестных соединений такого типа.

Исследованы электронные спектры комплексов с переносом заряда триалкилсилилметилового эфиры  $\alpha$  – фенилмасляной и N- замещенных аминокислотных кислот и определена спектроскопическая основность триорганосилилметилового эфиры ароксид- и 2-(N, N-диалкиламиноэтоксид) уксусных и дикарбоновых кислот.

В триалкилсилилметилового эфиры ароксидуксусных кислот центрами основности являются атомы кислорода как ароксид-, так и сложноэфирной группировки, а в триалкоксидсилилметилового эфиры – также и атом кислорода группировки  $\text{SiOC}$ . Центрами основности в триалкилсилилметилового эфиры 2-(N, N-диалкиламиноэтоксид) уксусных кислот являются атомы кислорода сложноэфирной группы, фрагмента  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  и атома азота группировки  $\text{R}_2\text{NCH}_2$ .

Протоноакцепторная способность атома азота молекулы триалкилсилилметилового эфиры ариламиноуксусных кислот несколько возрастает с увеличением длины алкильных групп у атома кремния, что объясняется пространственным влиянием триалкилсилильной группы молекулы соединений.

УФ-спектроскопически доказан электроноакцепторный характер группировки  $\text{COOCH}_2\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ , и напротив, группировка  $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{SiR}_3$  (R=алкил), проявляет электронодонорный характер.

Изыскание среди синтезированных соединений эффективных рострегулирующих веществ, способных найти применение в сельском хозяйстве, привело к положительным результатам. Так, триэтилсилилметилового эфир 2,4- дихлорфеноксиуксусной кислоты, повышающий урожай томатов на 60%, в настоящее время уже используется в тепличном хозяйстве Госхоза Дэвшил (Монголия). Силатранилметилового эфиры 2-фенокси-, 2-метилфенилтио- и 4- метилфенилтиоуксусных кислот стимулируют рост культуры клеток и семядольного каллуса сои эффективнее, чем свободные кислоты и их триэтилсилилметилового эфиры.

Установлено, что переход от 2,4-дихлорфеноксиуксусной и 2- этилфеноксиуксусной кислот к их триэтилсилилметилловым эфирам повышает ростстимулирующий эффект (по отношению к культуре томатов).

Силатранилметилловый эфир 2-метилфеноксиуксусной кислоты способствует накоплению грануляционно-фиброзной раневой ткани коллагена, а также сдвигает фракционное распределение гликозаминогликанов в сторону фракций, характерных для более зрелой ткани. При нанесении на поверхность эпителизирующегося кожно-мышечного раневого дефекта силатранилметилового эфира 2- метилфеноксиуксусной кислоты существенно сокращается срок окончательного заживления ран, ускоряется нормализация в тканях концентрации коллагена, неколлагеновых белков и сиалогликопротеинов. Применение соединений в подобных целях весьма актуально в условиях возрастающего в настоящее время бытового, техногенного и боевого травматизма.

Вместе с тем отметим, что в отличие от арилсилатранов 1-алкил и 1-алкоксилатраны  $XSi(OCH_2CH_2)_3N$  ( $X=$  алкил, алкоксил) не токсичны и многие из них практически не вредны даже в дозах выше 1 г /кг ( $LD_{50}$  2000-4000 мг/кг). Это и вызвало интерес к широкому систематическому изучению возможности использования в медицине и сельском хозяйстве силатранов, которые содержат алифатический заместитель у атома кремния.

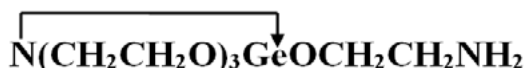
В 70-е годы прошлого столетия была получена целая гамма силатранов с атомами фосфора, серы, азота, галогенов. И в эти же годы были созданы первые мази и бальзамы. Эти мази и бальзамы содержали натуральные синтетические масла, жиры, витамины, минеральные вещества, эмульгаторы, консерванты, антиоксиданты, ароматические, тонизирующие и успокаивающие вещества.

В настоящее время в мире используется более 2000 ингредиентов для производства косметических средств. Среди этих ингредиентов натуральные и синтетические масла и жиры, а также витамины, минеральные вещества, эмульгаторы, консерванты, антиоксиданты, ароматические, тонизирующие и успокаивающие вещества. При этом как в России, так и в Европе почти все производители косметики используют стандарты и форму, принятую в США, т.е. все ингредиенты располагаются по убыванию их доли в массе препарата. Такого рода оригинальные соединения впервые были синтезированы и запатентованы; а также изучены их основные свойства, биологическое и фармакологическое действие. Это не только силатраны, но и их моноклические аналоги – силоцины и силоканы [8]. Все эти вещества являются кремний – органическими эфирами биогенных аминов (триэтанолламин, диэтанолламин) или диэтиленгликоля. Получить аналогичные атрановые производные глицерина пока не удалось. В тоже время авторы впервые получили и описали силатрановые аналоги индолилуксусной кислоты (гетероауксина) и синтетических фитогормонов из класса феноксиуксусных кислот. Также в активе авторов создание силатрановых аналогов холина, ацетил-

## Протатраны

холина, коламина, биогенных аминов, кислородных кислот фосфора и т.д. «Сила-косметика» как новое направление в косметологии разрабатывается на основе последних научных достижений в области изучения регуляции физиологических функций соединительной ткани, к которой относится и кожа [10, 11, 13]. На сегодняшний день исследования проводятся на уровне мембранных процессов клетки с использованием уникальных рецептур, содержащих растения – кремнефилы или включающих биоактивный органический кремний. Последний, в отличие от неорганического (в виде его оксидов), является биодоступным. Так, установлено, что взаимодействие тканей организма с косметическим средством осуществляется на уровне биологических мембран. В результате этого взаимодействия обеспечивается: дыхательная функция кожи; окислительно-восстановительные процессы в коже и тканях; всасывательная функция кожи по отношению к водно-солевым растворам, жироподобным веществам; выделительная функция кожи, способствующая удалению солей и шлаков. При этом особую эффективность, оригинальность, практическую ценность косметическому средству могут придать либо новые сочетания старых компонентов или новые неизвестные ранее ингредиенты.

Как сказано выше, в лаборатории М.Г. Воронкова [16, 18] разработан ряд элементоорганических соединений, где место кремния стали занимать и другие металлы и неметаллы, например – цинк, германий, хлор и т.д. Все они отличались друг от друга по химическим, физическим и биологическим свойствам, но их объединяло одно – связь атома металла с атомом азота, как, например, представлено в брутто формуле 1-(герматран-1-ил)-1-оксиэтиламина:



Именно этот фактор позволил объединить одним названием все исследованные и разработанные под руководством М.Г.Воронкова и его учеников химические соединения. Эта большая группа получила название «протатраны». Сюда же М.Г. Воронков считал целесообразным включить и группу соединений, имеющих несколько иную формулу, например – цинкатран, или, по последним обозначениям – цитримин. Цитримин представляет собой 2,8,9-тригидроцинкатран – внутримолекулярный трициклический комплекс трис(2-гидроксиэтил)амин (триэтаноламина) с цинковыми солями неорганических или органических кислот, отвечающий формулам  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{N}\cdot\text{ZnX}_2$  или  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{N}\cdot\text{ZnY}$ , где X – анион одноосновной, а Y – анион двухосновной кислоты. При этом соотношение трис(2-гидроксиэтил)амин (триэтаноламина) с цинковыми солями неорганических или органических кислот составляет 1:1.

Итак, протатраны – это новое поколение нового класса биологически активных веществ, используемых в различных отраслях народного хозяйства,

включая медицину и сельское хозяйство. Название «протатраны» как классу элементоорганических химических соединений было дано их создателем – академиком РАН, лауреатом Государственных премий М.Г. Воронковым во второй половине прошлого столетия, когда для стимулирования корнеобразования, получения бессемянных плодов, предотвращения предуборочного опадения плодов начали широко использоваться синтетические аналоги ауксинов – 2-ароксиалканкарбоновые кислоты (ААК). В свою очередь, ауксины являются одной из групп природных регуляторов роста растений, влияющих на рост, деление и дифференциацию клеток. Соединения этого типа, особенно 2,4-Д и 2М-4Х применяются и в последние годы как гербициды для обработки посевов зерновых культур, а также для уничтожения листьев деревьев. Различные производные 2-ароксиалканкарбоновых кислот оказывают значительное влияние на организм животных и человека, в частности, на активность ферментных систем, иммунную защиту, рост и репродуктивную способность животных. При этом особое место среди протатранов принадлежит силатранам – кремнийорганическим эфирам 2-ароксиалканкарбоновых кислот. Связано это, с одной стороны, с тем, что рожденная в конце 19-го века кремнийорганическая химия принесла человечеству весьма реакционно-способные кремний – функциональные мономеры, а в начале 20-го века на их основе в свет появились устойчивые высокомолекулярные полиорганосилоксаны, о возможности практического применения которых, их создатель Ф. Киппинг, в 1937 г. не предполагал. С другой стороны, за последние годы четко обозначились перспективы применений полиорганосилоксанов в сельскохозяйственной практике, медицине и фармакологии. При этом впервые получено около 200 ранее неизвестных соединений такого типа. Тем не менее, все эти соединения отнесены к классу протатранов. Рассмотрим далее способы получения и некоторые характеристики ряда протатранов.

## Литература

1. Алюшии М.Т., Ветра Я.А., Топелева Г.С. и др. «Применение силиконов в дерматологии и фармакологии», НИИТЭХИМ. – М., 1981. 16 с.
2. Бадмаев П.А. Главное руководство по врачебной науке Тибета. «Джудши». СПб., 1903.
3. Балткайс Я.Я., Воронков М.Г., Зелчан Г.И. Атраны. 3. Краткая фармакологическая характеристика силатранов // Изв. АН Латв. ССР. 1964. № 2. 102 С.
4. Воронков М.Г., Зелчан Г.И., Лукевиц Э.Я. «Кремний и жизнь», изд. «Зинатне». – Рига, 1978. 588 с.
5. Воронков М.Г., Дьяков В.М. "Силатраны", изд. Наука. – Новосибирск. 1978. 207 с.

6. Воронков М.Г., Кузнецов И.Г. Кремний в живой природе. Новосибирск: «Наука». 1984. 155 С.

7. Воронков М.Г., Барышок В.П. Атраны – новое поколение биологически активных веществ, используемых в медицине и сельском хозяйстве. Новосибирск: изд-во СО РАН. 2005. 258 С.

8. Дьяков В.М., Орлов Г.И. «Средние азотсодержащие силацикланы», НИИТЭХИМ. – М., 1985. 60 с.

9. Дьяков В.М., Рейх Е.М., Жаров А.В. Антидот для гидробионтов. А.С. СССР № 1706496; Б.И. 1992. № 3.

10. Дьяков В.М. «Целебный кремний в русской косметике»// Мир здоровья. – М., 1999., №1. С.13.

11. Дьяков В.М., Парфенов Г.И., Расулов М.М. Сила-фармака и сила-косметика // Медицина Альтера, 2001. август. С.39–44.

12. Расулов М.М. Фармакологический анализ металлоатранов в норме и при некоторых моделях стресса. Автореф. дисс. доктора мед. наук. Душанбе, 1999. 34 с.

13. Расулов М.М., Дьяков В.М., Воронков М.Г. Регенерация соединительной ткани под действием хлорметилсилатрана // Ж. Медицина Альтера, 2001. август. С.15 – 21.

14. Voronkov M.G., Zelchan G.L, Lukevits E. Silicium and Life. N.-Y.: Plenum Publishing, 1971. 330 p.

15. Voronkov M.G., Mileshevich V.P., Yuzhelevskii Yu. A. The siloxane bond. Physical properties and chemical transformations. N-Y. – London, Consultants Bureau, 1978. 493 p.

16. Voronkov M.G., Vyazankpn N.S., Deryagina E.N., Nakhmanovich A.S., Usov V.A. Reaction of sulfur with organic compounds. N-Y. – London, Consultants Bureau, 1987. 421 p.

17. Voronkov M.G., Kuznetsov I.G. Silicon in Living Nature . Waka-yama: Japanese-Soviet Interrelation Company, 1988. 143 P.

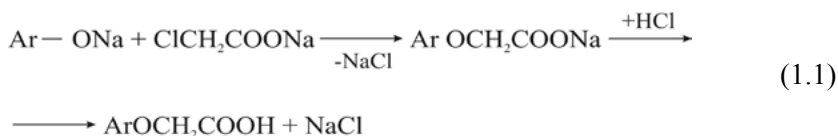
18. Voronkov M.G., Maletina E.A., Roman V.K. Heterosiloxanes Derivatives of non-biogenic elements. London, Harwood, Academic Publishers, 1988. 469 p.

# Глава 1.

## СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОТАТРАНОВ

### 1.1. Способы получения протатранов и их производных

**Реакция фенолов с галогенкарбоновыми кислотами и их производными.** Важнейшим способом получения протатранов является реакция щелочных фенолятов щелочных металлов (чаще всего образующихся «in situ») с натриевой солью галогеналканкарбоновой кислоты (1.1):



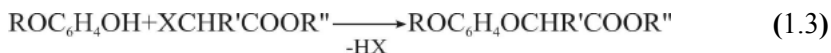
Как показано [5, 63, 91, 92], реакция (1.1) может осуществляться в различных условиях. Чаще всего её проводят в водной среде, применяя более или менее значительный избыток фенолята для подавления гидролиза монохлорацетата натрия. Гидролиз монохлорацетата натрия также можно затормозить прибавлением к реакционной смеси хлорида натрия [155]. Однако это несколько усложняет дальнейшую очистку полученной кислоты. Для ускорения процесса, к реакционной смеси рекомендуется добавлять небольшие количества бромида либо иодида натрия или меди [36, 139]. Реакцию фенолятов с монохлорацетатом натрия также проводят в неводных растворах [1, 88]. В этом случае выход ароксипропионовой кислоты существенно повышается. Так, при взаимодействии 2,4-дихлор-фенола с хлоруксусной кислотой в присутствии гидроксида натрия в среде этиленгликоля при 110 °С и pH 8,8-9,0 выход 2,4-Д составил 91%. В свою очередь, реакцию фенолов с галогенуксусными кислотами или их натриевыми солями, зачастую проводят в присутствии щелочи [7, 9, 43, 64, 70, 75, 103, 138, 149, 174, 180], поташа [196], гидрида натрия [72] или пиридина [183].

Для синтеза эфиров протатранов используют реакцию фенолов с эфирами соответствующих 2-галогеналканкарбоновых кислот по схеме (1.2):



Этим путем рядом авторов были получены эфиры ароксипропионовых [59, 86, 90, 120, 137], ароксипропионовых [54, 100, 175], 2-ароксимасляных кислот [64].

**Взаимодействие арокси – и гетерокси фенолов с эфирами 2-галогеналканкарбоновых кислот.** Как показано исследованиями [73, 84], завершающей стадией многоступенчатого синтеза арокси – или гетероксиароксиалканкарбоновых кислот является взаимодействие арокси – или гетерокси фенолов с эфирами 2-галогеналканкарбоновых кислот в среде органических растворителей в присутствии акцептора галогенводорода, что иллюстрирует схема (1.3):



где:

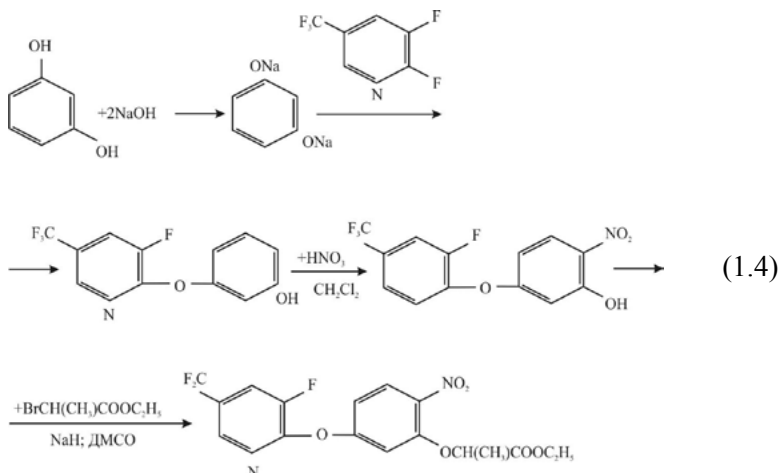
**R** = замещенные арил, пиридил, хинолил, нафтиридилил, бензоксазолил, бензтиазолил, хиноксалинил, бензтриазолил и др.

**R'** = H, алкил,

**R''** = замещенный или незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксикарбонил и т.д.

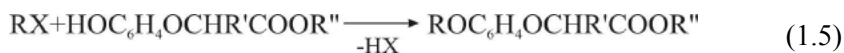
**X** = галоген.

Этим путем, например, был получен эфир 2-5-(3-фтор-5-трифторметил-2-пиридилокси)-2-нитрофеноксипропионовой кислоты [29]. Реакцию иллюстрирует схема (1.4):



**Взаимодействие органических галогенпроизводных с эфирами**

**2-(4-гидроксиарокси) алканкарбоновых кислот.** В литературе приведены сведения о методах синтеза 2-(4-органоксиарокси) алканкарбоновых кислот, исходя из органических галогенпроизводных и эфиров 4-(гидроксиарокси) алканкарбоновых кислот [30, 38, 39, 47, 51, 125, 166, 171, 177] по схеме (1.5):





где:

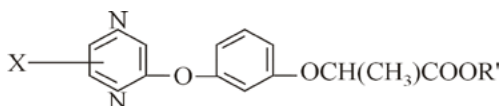
**R** =замещенный и незамещенный арил, пиридил, хинолил, нафтириди-  
нил, бензоксазолил, бензтриазолил, хиноксалинил, бензтриазолил и др.

**R'** =H, алкил

**R''** =алкил, алкенил, алкинил, циклоалкинил и т.д.

**X** =галоген

Алкил-2- 4-(2-хиноксалинилокси) феноксипропионаты, замещенные в хиноксалиниловом ядре с общей формулой:



где:

**X** = H, галоген, алкил, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>

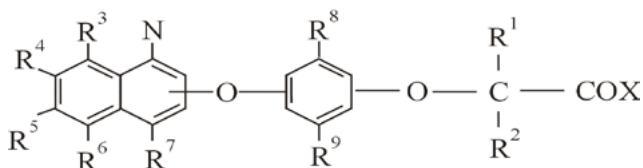
**R** = H, галоген, алкил

**R'** = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

получают конденсацией соответствующего производного 2- хлорхиноксиа-  
лина с алкид-2-(4-гидроксифенокси) пропионатами в присутствии гидрок-  
сида или карбоната калия в среде диметилформамида, диметилсульфоксида  
или ацетонитрила.

Известно, что синтезированы замещенные 4-(хинолилокси) феноксиал-  
канкарбоновые кислоты [177], а также соответствующие эфиры, тиоэфиры,  
тиоловые кислоты, тиокарбаматы с общей формулой:

(D)K



где:

**X** = OH, SH,OR, SR

**R** = алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил;

**R<sup>1</sup>** = H, алкил, алкенил, алкоксиалкил, галогеналкил;

**R<sup>2</sup>**=H, алкил, алкенил, алкоксиалкил, галогеналкил;

**R<sup>1</sup>**и **R<sup>2</sup>** могут быть CH<sub>2</sub>, CHMe, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C;

**K<sup>3</sup>, K<sup>4</sup>, K<sup>5</sup>, K<sup>6</sup>, K<sup>7</sup>** = H, галоген, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, алкиламино;

**R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>** = H, алкил, галоген;

**K** = O, 1;

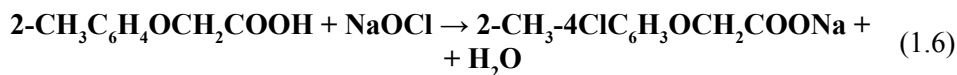
могут быть получены конденсацией соответствующих замещенных гало-  
генхинолинов с эфирами 2-(4-гидроксиарокси) алканкарбоновых кислот.

**Хлорирование и бромирование ароксилканкарбоновых кислот.** Одним из способов получения 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д) является прямое хлорирование феноксиуксусной кислоты (**ФУК**) и различных ее производных [25, 28, 31, 45, 71, 89, 108, 132]. Помимо свободного хлора, в качестве хлорирующего агента также можно использовать: гипохлорит натрия [109, 160, 187], хлорат натрия с соляной кислотой [131 и мн.др.], хлористый сульфурил [48, 138], дихлормочевина [102]. При этом хлорирование ФУК газообразным хлором рекомендуется проводить в расплаве, желательнее в присутствии флюса, а также в среде органического растворителя [41, 66]. 2,4-Д, полученная хлорированием расплавленной ФУК, содержит примеси 2- и 4-хлорфеноксиуксусных кислот, продуктов более глубокого хлорирования и смолистые вещества. Флюсом может являться моно- или трихлоруксусная кислота, которая после завершения реакции легко отмывается водой. В присутствии флюсов хлорирование ФУК осуществляется при температуре 50–100 °С. Для ускорения реакции хлорирования рекомендуются такие катализаторы как йод, сурьма, железо, алюминий и молибден [20, 26]. Описано хлорирование ФУК хлором в момент его выделения [131]. Для этого раствор ФУК в уксусной кислоте обрабатывают соляной кислотой и хлоратом натрия при 50–60 °С. Выход 2,4-Д при этом составляет 66–82%. К высоким выходам 2,4-Д приводит хлорирование ФУК в водном щелочном растворе. С этой целью раствор ФУК в водном растворе гидроксида натрия хлорируют хлором при pH = 8. Гипохлорит натрия можно готовить и предварительно, пропуская хлор через раствор гидроксида натрия, этот раствор NaOCl добавляют к водному раствору ФУК. Реакция обычно заканчивается в течение одного часа [108].

В качестве растворителя могут быть использованы алифатические углеводороды и их хлорпроизводные (тетрахлорэтилен, пентахлорэтан, гексахлорацетон) и уксусная кислота [37, 50 и мн.др.].

Хлорирование гипохлоритами щелочных металлов широко используется для очистки 2,4-Д от примеси 2,4-дихлорфенола [21], что основано на различной скорости хлорирования 2,4-Д и дихлорфенола.

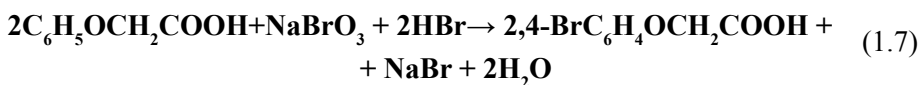
Для получения 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты (2М4Х) рекомендуется реакция хлорирования расплавленной 2-метилфеноксиуксусной кислоты в присутствии флюса. Хлорирование 2-метилфеноксиуксусной кислоты гипохлоритами щелочных металлов в водном растворе проводят по схеме 1.6 при 5–20 °С и pH 10–12 [41, 45]:



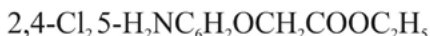
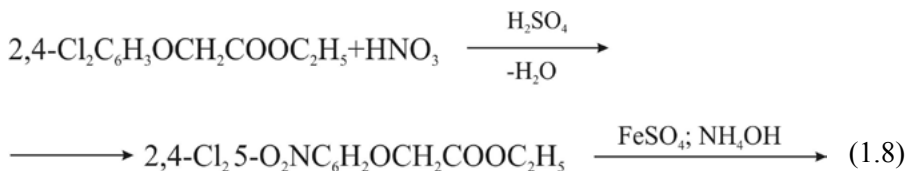
Известен способ получения эфиров 2М4Х; 2,4-Д и 4- хлорфеноксиуксусной кислоты хлорированием спиртового раствора 2- метилфеноксиуксусной или соответственно феноксиуксусной кислоты [28]. Хлорирование

растворов 2-метилфеноксиуксусной кислоты в сухом органическом растворителе позволяет уменьшить коррозию аппаратуры и загрязнение продукта компонентами конструкционных материалов. При хлорировании ФУК образуются 2,4,6- трихлорфеноксиуксусная кислота, а не 2,4,5 трихлорфеноксиуксусная кислота (2,4,5-Т) [108]. Хлорирование ФУК хлористым сульфурилом, хотя и приводит к довольно чистому веществу, экономически менее целесообразно, чем использование свободного хлора [48].

В сообщении [12, 13] указывается, что 4-бромфеноксиуксусная кислота получена в результате взаимодействия водного раствора бромата натрия с раствором ФУК в  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , насыщенной НВг при 70–75 °С в течение 90 минут (1.7):



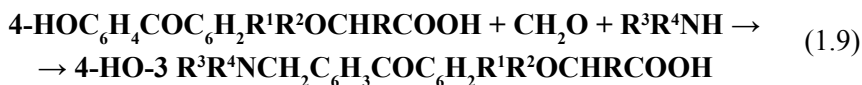
**Реакция нитрования.** Ароксиуксусные кислоты достаточно легко нитруются в ароматическое ядро обычными методами. Так, например, при действии нитрующей смеси азотной и серной кислот на этиловый эфир 2,4-Д получен этиловый эфир 2,4-дихлор-5-нитрофеноксиуксусной кислоты [92] (1.8):



Нитрогруппу в этом продукте нитрования можно восстановить сульфатом железа (II) в водном аммиаке в аминогруппу. Нитрование ароматических кислот можно проводить также азотной кислотой в среде уксусной кислоты и уксусного ангидрида, в ацетоне [173]. Наряду с этим предложен удобный метод нитрования для получения некоторых мононитроароматических кислот, содержащих электронодонорные и электроноакцепторные заместители с помощью нитрата алюминия в уксусном ангидриде или уксусной кислоте [154]. Полагают, что нитрат алюминия в этих условиях образует ион нитрония, который атакует углеродный атом бензольного кольца. Ароматические кислоты и их эфиры также легко нитруются смесью азотной и серной кислот [106].

## Протатраны

**Реакция аминотилирования.** Для синтеза диуретиков из ААК использована реакция Манниха [122]:



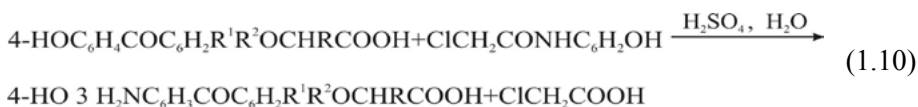
где:

$\text{R} = \text{H}; \text{CH}_3; \text{CH}_2\text{H}_5;$

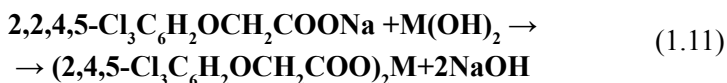
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}; \text{CH}_3; \text{Cl}; \text{CR}=\text{CR}-\text{CH}=\text{CH}_2$

$\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; -(\text{CH}_2)_4-; (\text{CR}_2\text{CH}_2)_2\text{O}; (\text{CR}_2\text{CH}_2)_2\text{SO}$

Для этой же цели может применяться и реакция Черняка – Эйнборна:



**Получение солей ароксисукусных кислот.** В исследовании [161] показано, что плохо растворимые в воде 2,4,5-трихлорфеноксиацетаты двух валентных металлов могут быть получены следующим образом (1.11):



где:  $\text{M} = \text{Cu}, \text{Zn}, \text{Cd}, \text{Mn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}.$

Аммониевые соли ароксисукусных кислот образуются при непосредственном взаимодействии этих кислот с соответствующими аминами [11] (1.12):



где:

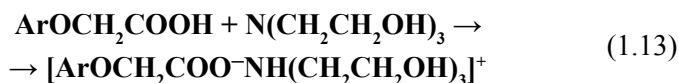
$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5; 4\text{-ClC}_6\text{H}_4; 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3; 2,4,5\text{-Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2$

$\text{B} = \text{CH}_3\text{NH}_2; \text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2; i\text{-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2; i\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2; (\text{CH}_3)_2\text{NH};$

$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}; (\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}; \text{CH}_3)_3\text{CNH}_2; (\text{CH}_3)_3\text{N}; (\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{N}; \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH};$

$\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2; (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ON})$

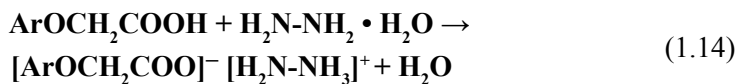
Особый интерес представляют соли ароксисукусных кислот с триэтанолламином, отличающиеся прекрасной растворимостью в воде и повышенной биологической активностью. Их обычно получают реакцией ароксисукусных кислот с триэтанолламином в спиртовой среде [12, 13] (1.13):



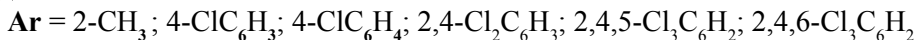
где:

$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5; 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4; 4\text{-ClC}_6\text{H}_4; 2\text{-CH}_3, 4\text{-ClC}_6\text{H}_3; 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3; 2,4,5\text{-Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2$

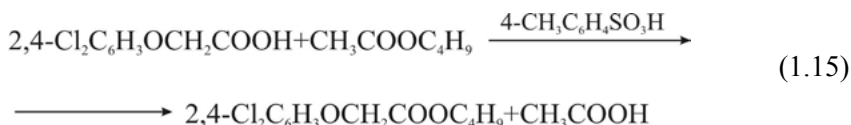
Гидразинные соли ароксисульфокислот могут быть приготовлены согласно [164] реакцией свободных АУК с гидразингидратом (1.14):



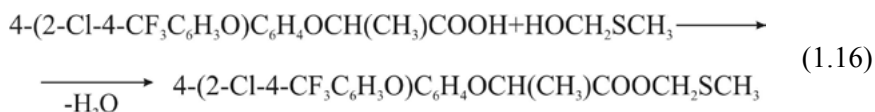
где:



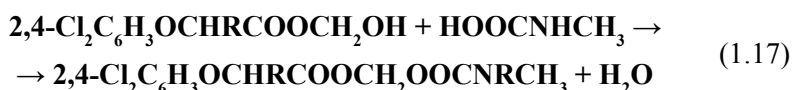
**Получение эфиров ААК.** Согласно сведениям [57, 61, 113], основным способом получения эфиров ААК является этерификация кислоты соответствующим спиртом в присутствии каталитического количества серной кислоты, пара-толуолсульфокислоты, фосфорной кислоты, сульфогля или анионообменной смолы. Выделяющаяся при этом вода отгоняется или с избытком спирта или в виде азеотропной смеси с каким-либо органическим растворителем (бензол, толуол, мегроин, дихлорэтан). При получении эфиров очень высококипящих полиэтиленгликолей отгонку воды проводят в вакууме. Наряду с этим запатентован [53] способ получения бутилового эфира 2,4-Д, основанный на взаимодействии свободной кислоты с бутилацетатом в присутствии пара-толуолсульфокислоты в среде бензола (1.15):



При этом сложный эфир 4-(2-хлор-4-трифторметилфенокси) фенокси-2-пропионовой кислоты с 2-метилтиоэтанолом может быть получен методом этерификации (1.16):



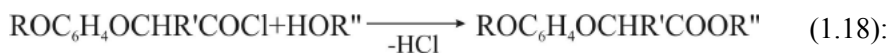
Вместе с тем известен [67] способ получения N-метилкарбамата  $\beta$ -оксиэтилового эфира 2,4-дихлорфеноксикарбоновых кислот по следующей схеме (1.17):



где:  $\text{R} = \text{H}; \text{C}_2\text{H}_5$

## Протатраны

Другим методом синтеза сложным эфиром ААК является реакция хлорангидридов этих кислот со спиртами в присутствии акцептора водорода хлористого [2, 27, 62, 95, 116]. Например (1.18):



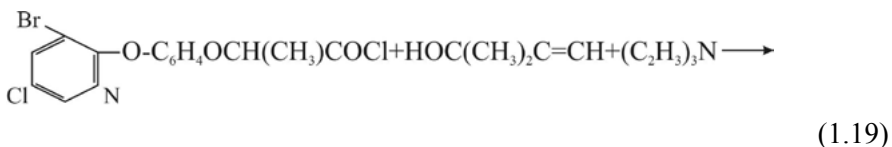
где:

**R** = замещённый и незамещённый ароматический радикал (заместителями могут быть галоген, циан, трифторметил, алкил, алкоксил, алкенил, алкинил), бензоксазолил – 2, бензтиазолин – 2, бензимидазолил – 2, хинолил – 3, бензимидазолил – 2 – алкил, замещённый пиридил;

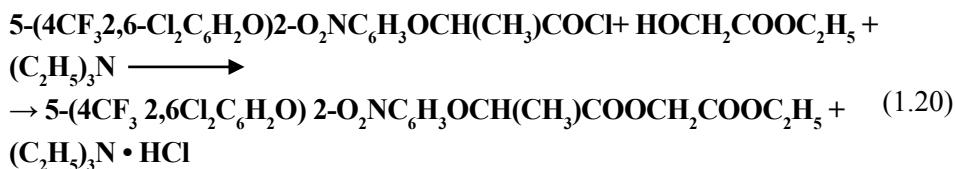
**R'** = H, алкил;

**R''** = органический радикал.

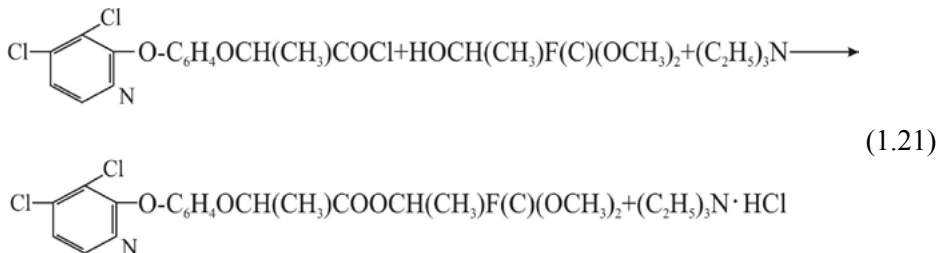
Реакцию (1.18) можно проиллюстрировать следующими конкретными примерами [6, 46] (1.19):



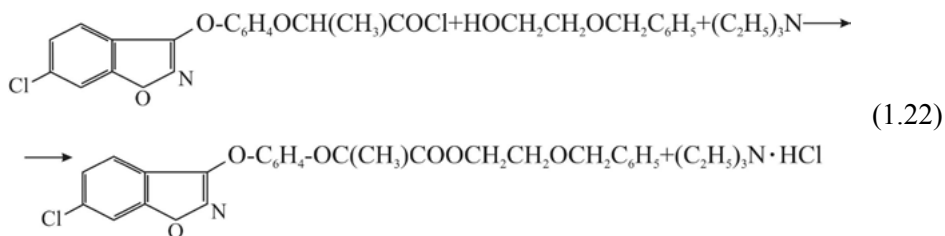
или (1.20):



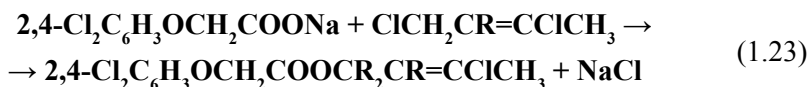
или (1.21):



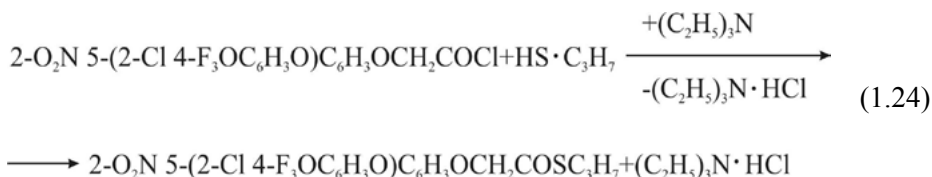
или (1.22):



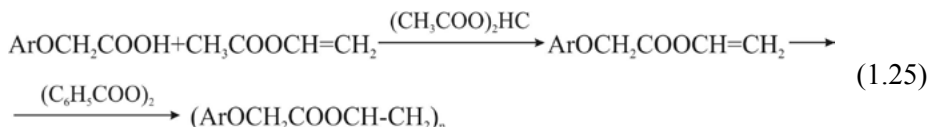
Метод синтеза хлоркритилового эфира 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты известен [22]. Этот метод основан на реакции солей этой кислоты с 1,3-дихлорбутеном – 2 (1.23):



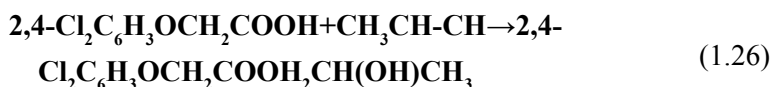
Важно отметить и запатентованный [8, 49, 52, 60, 69, 79] способ получения эфиров ароксиалкантиолкарбоновых кислот. Методика основана на взаимодействии хлорангидридов соответствующих кислот с триолами в присутствии акцептора хлористого водорода. Например (1.24):



Виниловые эфиры АУК синтезированы путём взаимодействия свободных АУК с винилацетатом в присутствии ацетата ртути (1.25):



Кроме того, известен метод синтеза эфиров АУК с 2-гликолями или поли- $\alpha$ -гликолями с выходом свыше 80%, основанный на взаимодействии соответствующей кислоты с  $\alpha$ -окисями в присутствии сильного основания (1.26):



*Амиды ААК-и  $\alpha$ -(гидроксиорганоксиарокси)-алканкарбоновых кислот.* Для синтеза N-замещенных амидов АУК авторами [71] была исполь-

## Протатраны

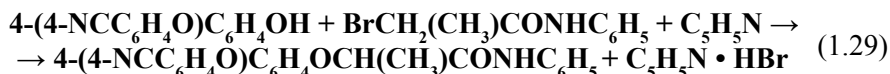
зована классическая реакция эфиров этих кислот с аминами в спиртовой среде (1.27):



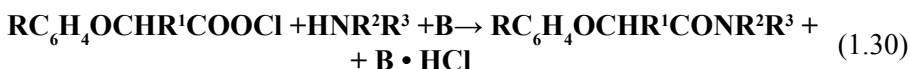
К амидам ААК приводит также реакция фенолов (в присутствии акцептора галогенводорода) или фенолята щелочных металлов с амидами 2-галогеналканкарбоновых кислот, например (1.28):



или (1.29):



Амиды ААК согласно [4, 80], образуются из хлорангидридов соответствующих кислот и аминов в присутствии акцептора водорода хлористого (триэтиламин, пиридин, поташ) в среде органического растворителя (бензол, толуол, этилацетат, диметилформамид, ацетонитрил, хлороформ). Например, как показано на схеме (1.30):



где:

$R = H$ , алкил, алкоксил, ароксил,  $F_3C$ ,  $NC$ ,  $O_2N$ , гетерил;

$R^1 = H, CH_3, C_2H_5$ ;

$R^2, R^3 = H$ , алкил, алкенил, алкинил, арил ;

$NR^2R^3$  - вместе: фенилпиперазил, метиламинотиазолил, морфилинил и т.д.

**Оптически активные производные ААК.** Многочисленными исследованиями [56, 94, 96, 103, 111, 118, 136, 141, 172] показано, что 2-Ароксиалканкарбоновые кислоты-  $AgOCHRCOOH$  ( $R = H, R, COOH$ ) содержат хиральный атом углерода и могут существовать в виде оптических изомеров, отличающихся своей биологической активностью между собой и от рацемата. Оптические изомеры ряда 2-ароксипропионовых кислот и их аналогов получают из солей соответствующих рацемических кислот и оптически активных оснований. Это цинхонин [97], морфин [127], бруцин, стрихнин, фенилизопропиламин, 1- фенилпропилбензедрин [127,128,129]. Оптические изомеры 2-(2,4- дихлорфенокси) – пропионовой кислоты синтезируют и хлорированием оптически активных 2-феноксипропионовых кислот.

Известны способы получения оптически чистых производных этил (R)- (+) и S-(-) 2- 4-(6-хлор-2-хиноксалинилокси) фенокси пропионата (1) [171]. Так, экспериментальный гербицид **P** фирмы Nissan Chem. Ind. синтезированный ранее в виде рацемата, впоследствии получен в виде оптических



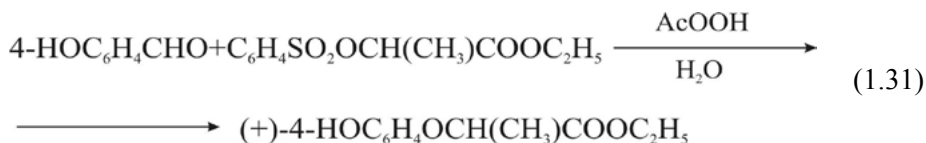
изомеров R-(+) и S(-), гербицидная активность которых в 2–3 раза выше, чем у рацемата. Для этой цели S-(+) молочную кислоту этерифицировали спиртом в среде бензола в присутствии серной кислоты. Оптически активные изомеры получены авторами в реакциях этил (S)-(-) лактата с TaCl<sub>5</sub>, или MeSO<sub>2</sub>Cl (протекающей без изменения конфигурации), с SOCl<sub>2</sub>, или PBr<sub>3</sub> (идушей с обращением конфигурации):



Далее действием полученного оптически активного изомера на соответствующий 4-(6-хлор-2-хиноксалинилокси)фенол синтезированы (R)-(+) и (S)-(-) энантиомеры эфиров 2- 4- (6-хлор-2- хиноксалинилокси)феноксипропионовой кислоты. Соединения типа (R) – (+) и (S) – (-) энантиомеры этилового эфира 2 – 4 – (6 – хлор – 2 – хиноксалинилокси) феноксипропионовой кислоты синтезированы также из оптически чистых изомеров соответствующей кислоты [172]. Для этой цели из раствора рацемической кислоты в водном ацетонитриле осаждали соль её (R)-(+)-изомера с цинхонином, которая переведена в свободную (R)-(+)-кислоту. Из фильтрата далее извлекали оставшуюся рацемическую кислоту, E-(-) изомер, который переводился в соль с цинхонином. Из этой соли была получена свободная (E)-(-) кислота.

Энантиомерные эфиры оптически активных 2-[4-(6-хлор-2- хиноксалинилокси)-фенокси] пропионовых кислот были получены этерификацией этих кислот спиртами в присутствии кислотного катализатора – (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O•BF<sub>3</sub> или 6-хлор-1-в-хлорбензол-сульфонилокси-бензтриазола. Однако лучший выход и чистоту эфиров наблюдали при действии на кислоты SOCl<sub>2</sub> с последующей обработкой образовавшегося хлорангидрида спиртом при 10 °С в среде хлороформа в присутствии пиридина.

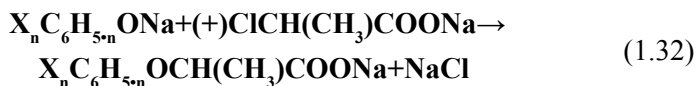
Способ получения (+)-2-(4-гидроксифенокси) – пропионовой кислоты и её эфиров из 4-гидроксибензальдегида и тозилата этилового эфира (-) молочной кислоты в среде ацетонитрила в присутствии карбоната калия с последующей обработкой перуксусной кислотой и гидролизом представлен в сообщении [64] (1.31):



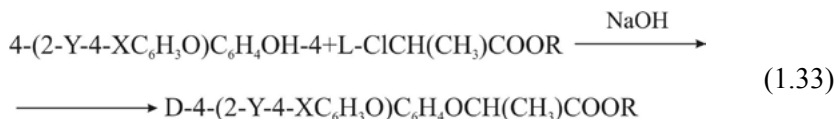
Вместе с тем, предложен метод синтеза D-изомеров XnC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-nOCHCH<sub>3</sub>COOH (X = галоген или CH<sub>3</sub>, n=1-5), основанный на реакции

## Протатраны

щелочной соли 2- хлорпропионовой кислоты (правовращающая в воде) со щелочной солью фенола  $X_n C_6 H_5 - nOH$  по схеме (1.32):



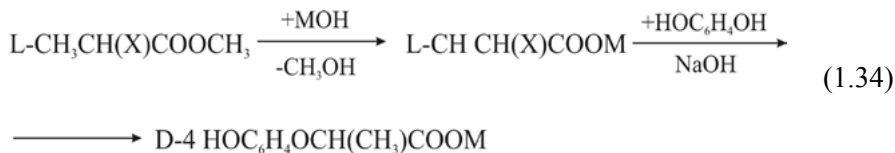
Из публикаций [56, 111] известен способ получения производных оптически активных D-( фенокси или бензил ) – фенокси пропионовых кислот и их солей по схеме (1.33):



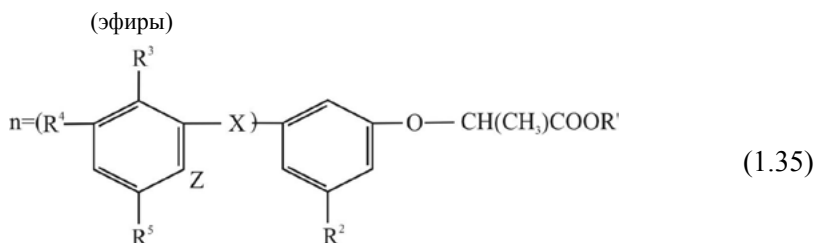
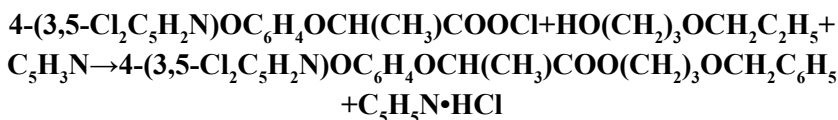
где:

**R** = алкил, щелочные металлы  
**X, Y** = F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN.

Используемую для синтеза гербицидов оптически активную 2-(4-гидроксифенокси) пропионовую кислоту [55] получают реакцией хиральных галогенидов  $CH_3CH(X)COOM$  с гидрохиноном в щелочной среде (1.34):



Известен способ получения (+)-3-бензилоксипропилового эфира 2-4-(3,5-дихлорпиридин-2-ил-окси)фенокси пропионовой кислоты из (+) хлорангидрида соответствующей кислоты и бензил-оксипропанола-3 в среде толуола в присутствии пиридина (1.35):



где:

**Z** = N, CR;  
**R** = H, галоген;

$X = O, S$ ;

$R'$  = алкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, бициклоалкил или бициклоалкенил, содержащий асимметрический атом С;

$R^2 = H, CN, NO_2$ ;

$R^3, R^4 = H$ , галоген;

$R^5 = H$ , галоген, тригалогенметил;

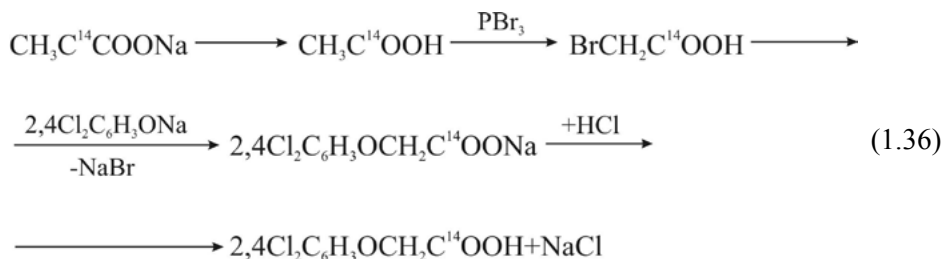
$n$  – пара –или мета положение.

Синтезированы алкоголизом хлорангидрида соответствующей кислоты или реакцией конденсации соответствующего фенола с S- энантиомером  $YCH(CH_3)COOR^1$  ( $Y = OSO_2Ar, OSO_2Me$ ).

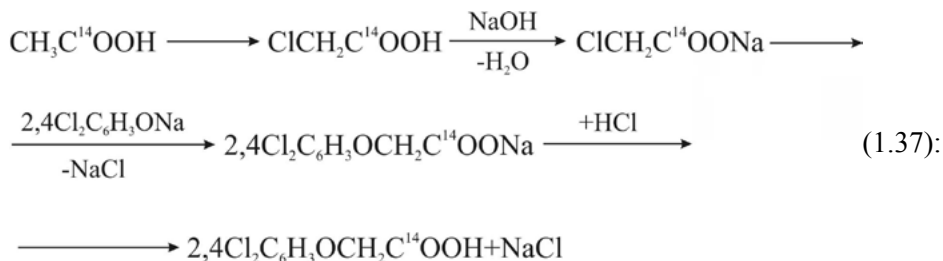
Рацемические смеси 2-ароксипропионовых кислот  $ArOCH(CH_3)COOH$  ( $Ar =$  фенил, замещенный фенил, нафтил) стереоселективно восстанавливаются плесневыми грибами *G.cingulata* в спирты  $ArOH(CH_3)CH_2OH$ . Взаимодействием последних с (R)-(+)-  $C_6H_5(CF_3)(CH_3O)CCOOH$  синтезированы диастереомерные эфиры  $ArOCH(CH_3)CH_2-OOCC(OCH_3)(CF_3)C_6H_5$  [186].

**Меченые радиоактивными атомами  $^{14}C, ^{36}Cl, ^{131}I$  ароксилканкарбоновые кислоты.** Для исследования поглощения и транспорта в растениях ААК и их производных синтезированы [19, 131] соединения, меченые радиоактивным изотопом углерода  $^{14}C$  в бензольном кольце, карбоксильной и метиленовой группе ацетоксильного фрагментами  $Cl^{36}$  и  $I^{131}$  2,4-Д и 2- $Cl_2C_6H_3OCH_2CONHCH_2CH_2C_6H_2OH-4I^{131} - 3I^{131} - 5$ .

Синтез 2,4-Д- меченой  $^{14}C$  в группу  $COOH$  осуществлен следующими способами (1.36):

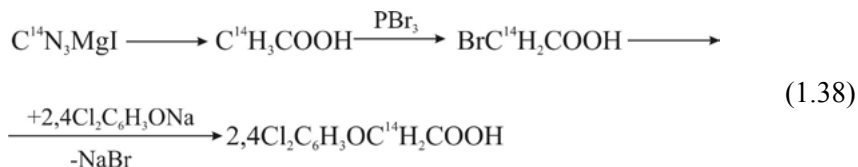


и через монохлоруксусную кислоту с выходом 68–80% (1.37):

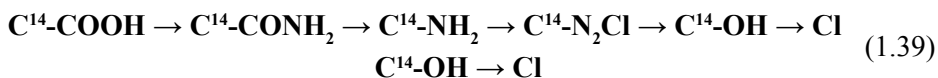


## Протатраны

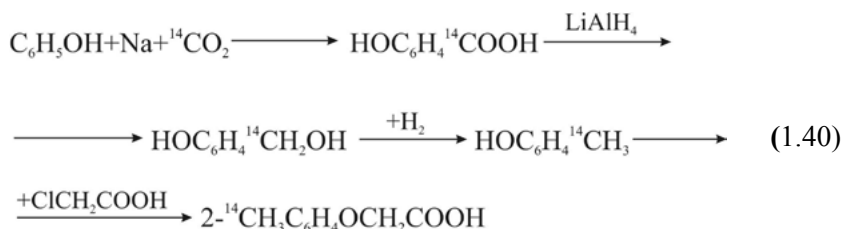
2,4-Д, меченая  $^{14}\text{C}$  в метиленовой группе, синтезирована [123] по следующей схеме (1.38):



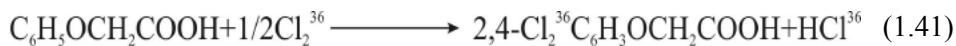
Синтез 2,4-дихлорфенола, меченого  $^{14}\text{C}$  в ароматическое ядро из меченой в кольцо  $^{14}\text{C}$  бензойной кислоты иллюстрируется следующими превращениями (1.39):



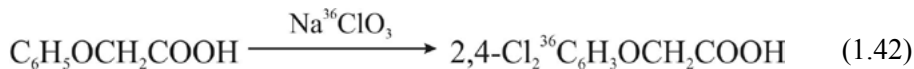
Меченую  $^{14}\text{C}$  в боковую метильную группу 2-метилфеноксиуксусную кислоту получают по схеме (1.40):



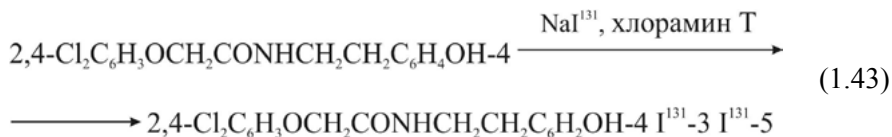
Меченая  $\text{Cl}^{36}$  2,4-Д синтезирована [131] на феноксиуксусной кислоте прямым хлорированием газообразным  $\text{Cl}_2^{36}$  или натрия хлоратом  $\text{Na}^{36}\text{ClO}_3$  (1.41):



или (1.42):



Известен способ получения йодсодержащих производных 2,4-Д, меченых  $\text{I}^{131}$  по схеме (1.43):



**Ариламино,- арилтиоалканкарбоновые кислоты.** Ариламиноалканкарбоновые кислоты получены [58, 65, 78, 179] взаимодействием ариламинов с галогеналканкарбоновыми кислотами в присутствии каталитического

количества гидрохлорида триэтиламина или пиридина в среде диметилформамида или его смеси с хлорбензолом (1.44):



Вместе с тем отметим, что известен способ получения оптически активных эфиров 2- метиламинопропионовой кислоты, основанной на взаимодействии 2-метилсульфата пропионовой кислоты или – тиопропионовой кислоты с избыточным количеством ариламина при 90–130 °С (1.45):

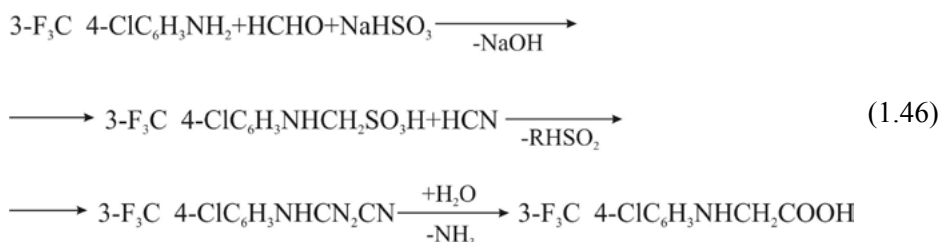


где:

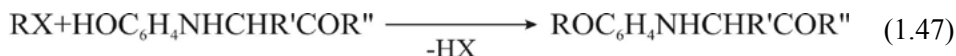
**R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>** = H, алкил;

**Y** = O, S.

N-(3-трифторметил-4-хлорфенил) глицин синтезирован [255] по следующей схеме (1.46):



Гетерилоксиариламиноалканкарбоновые кислоты можно получить из соответствующих галогенпроизводных и 4- гидроксиариламиноалканкарбоновых кислот в среде диметилформамида в присутствии карбоната калия [177] по реакции (1.47):



где:

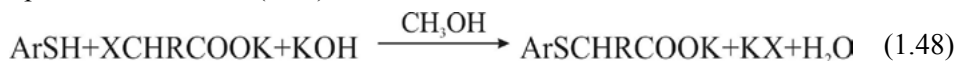
**R** = пиридил-2, хинолил, заместителями могут быть галоген, нитро, циан, amino, алкиламино, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CClF<sub>2</sub> группы.

**R'** = H, CH<sub>3</sub>;

**R''** = OH.

Аналогичным образом получены производные этих кислот (**R'''** = OR''', SH, SR''', NH<sub>2</sub>, **R''''** = алкил).

Кроме того, рядом авторов [24, 107, 159, 167], запатентован способ получения арилтиоалканкарбоновых кислот и их производных из тиофенолов и 2- галогеналканкарбоновых кислот в среде спиртовой щелочи. Реакция протекает по схеме (1.48):



## Протатраны

Вместе с тем, [174] предложен метод синтеза гетерилокси – и гетерилтио (арилтио)- алканкарбоновых кислот и их производных, основанный на взаимодействии 4- гидрокси- или меркаптоарилтиоалканкарбоновых кислот с соответствующими гетероциклическими галогенпроизводными в среде диметилформамида в присутствии калия карбоната (1.49):



где:

$R'$  = пиридил-2, хинолил, могущие содержать следующие заместители: галоген,  $NO_2$ , CN,  $NH_2$ , NHR,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CClF_2$ .

$X$  = галоген;

$Y$  = O, S;

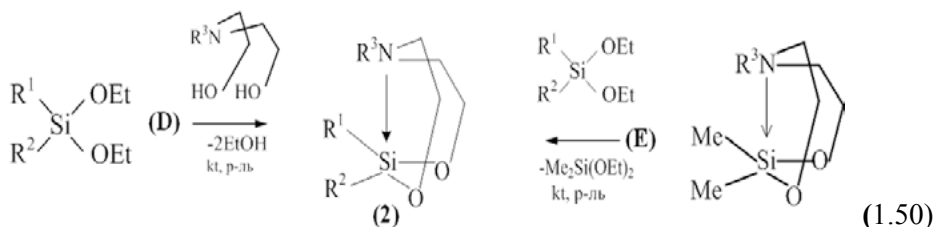
$R^2$  = H, алкил.

$R^3$  = CH, SH,  $OR^4$ ,  $SR^4$  ( $R^4$  = алкил),  $NH_2$ .

Таким образом, основной способ получения ААК сводится к замещению атомов галогенов в 2-галогеналканкарбоновых кислот на арокси – группу. Для получения функциональных производных ААК используются реакции нитрования, хлорирования, сульфирования исходящих кислот и их производных. Для синтеза производных ААК за счет превращения содержащейся в них карбоксильной группы используют реакции самих кислот, их эфиров и хлорангидридов с различными реагентами, к таким реакциям относятся получение солей, эфиров, амидов ААК и т.д. Наряду с этим отметим, что работы по созданию биологически активных соединений класса протатранов успешно продолжаются как в Иркутском институте химии, так и в Государственном научном центре России, Государственном научно-исследовательском институте химии и технологии элементоорганических соединений, в Москве (ГНЦ РФ «ГНИИХТЭОС»). При этом важно отметить, что одной из основных задач элементоорганической химии является направленный синтез соединений с новыми структурами и практически важными свойствами, а прикладные аспекты направлены на создание на базе этих структур новых материалов для социально значимых отраслей народного хозяйства. С одной стороны, были получены силатраны, а с другой силатрановые производные фитогормонов (ИУК) и ароксиуксусных кислот. Так, в ГНЦ РФ «ГНИИХТЭОС», на основе триэтаноламина, хлорметилтриэтоксисилана, орто-крезоксисукусной кислоты разработаны технологии и апробирована опытно-промышленная технология получения таких биологически активных соединений, как 1- хлорметилсилатран (*Мивал*) и орто-крезоксиацетат трис (2-гидроксиэтил) аммония (*Крезацин*). Эти препараты внесены в Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории РФ. Наряду с этим, в лаборатории под руководством профессора С.В.Ло-

гинова, сотрудниками проводится систематическая разработка методов направленного синтеза эффективных, экологически безвредных физиологически активных органических и кремнийорганических соединений. Как показано авторами, направленный синтез может осуществляться следующим образом.

**Синтез 1,3- диокса-6-аза-2-силациклооктанов.** Из двух наиболее известных путей синтеза 1,3-диокса-6-аза-2-силациклооктанов (2): – реакция переэтерификации диалкоксисиланов (D) и пересилилирования гетеросилоканов (E), предпочтительной оказалась переэтерификация алкоксисиланов диэтаноломином (D) при нагревании эквимольных количеств реагентов с одновременной отгонкой спирта, в присутствии щелочного катализатора (20% р-р метилата натрия, на 0,2М – 2мл. метилата Na), получен ряд гетеросилоканов с выходами от 34% до 94%.Mono- и дивинилгетеросилоканы получены также с высокими выходами (70–75%) по схеме (1.50):



где:  $R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{H}$  (85%);  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$  (80 %);  $R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{Ph}$  (94 %);  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{H}$  (72%);  $R^1 = \text{Vin}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{H}$  (70%);  $R^1 = \text{Vin}, R^2 = R^3 = \text{Me}$  (70%);  $R^1 = R^2 = \text{Vin}, R^3 = \text{H}$  (75%);  $R^1 = \text{Vin}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{Ph}$  (73%);  $R^1 = R^2 = \text{Vin}, R^3 = \text{Me}$  (83%);  $R^1 = R^2 = \text{Vin}, R^3 = \text{Ph}$  (81%);  $R^1 = \text{Vin}, R^2 = R^3 = \text{Ph}$  (90 %);  $(R^1 = R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{Me}$  (54%);  $R^1 = \text{Et}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{Me}$  (79%);  $R^1 = \text{Et}, R^2 = R^3 = \text{Ph}$  (34%);  $R^1 = \text{Ph}, R^2 = R^3 = \text{Me}$  (92%);  $R^1 = R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{Me}$  (77%);  $R^1 = \text{Vin}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{Me}$  (94%).

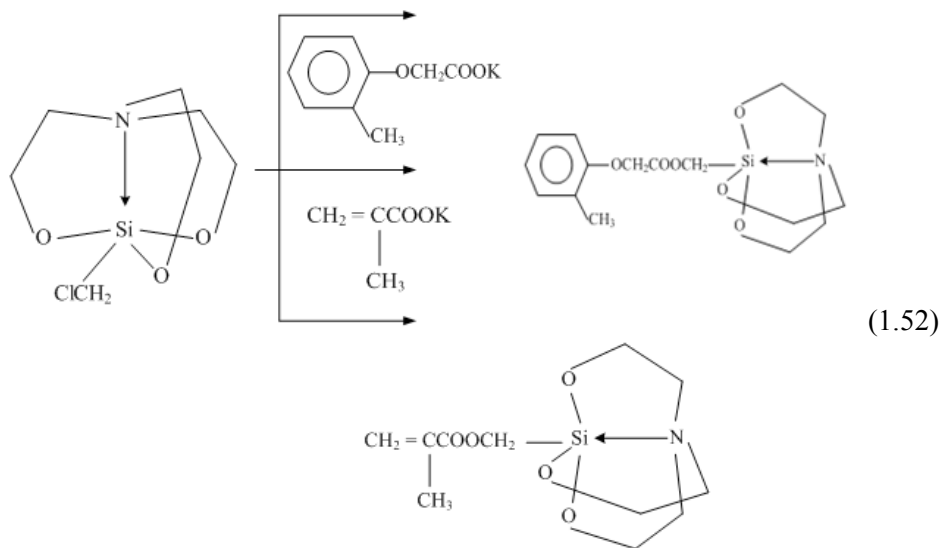
**Силатрановые производные орто-крезола, метакриловой и орто-крезоксипусусной кислот** получены по классической методике с выходами 60–75%. В препаративном отношении наиболее технологичным способом получения силатрановых производных является переэтерификация триалкоксисиланов триэтаноломином (ТЭА) в присутствии основных катализаторов по следующей схеме (1.51):



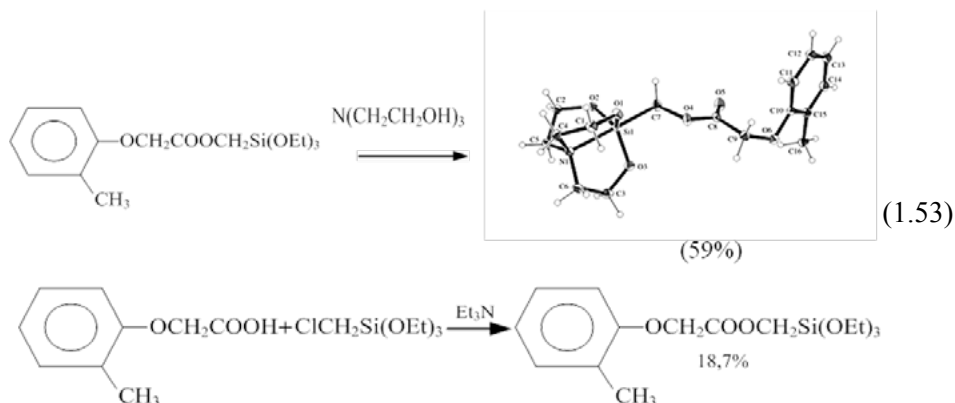
Силатрановые производные орто-крезола, метакриловой и орто-крезоксипусусной кислот были также получены встречным синтезом – взаимодей-

## Протатраны

ствием хлорметилсилатрана с крезолатом калия и калиевыми солями соответствующих кислот по следующей схеме (1.52):

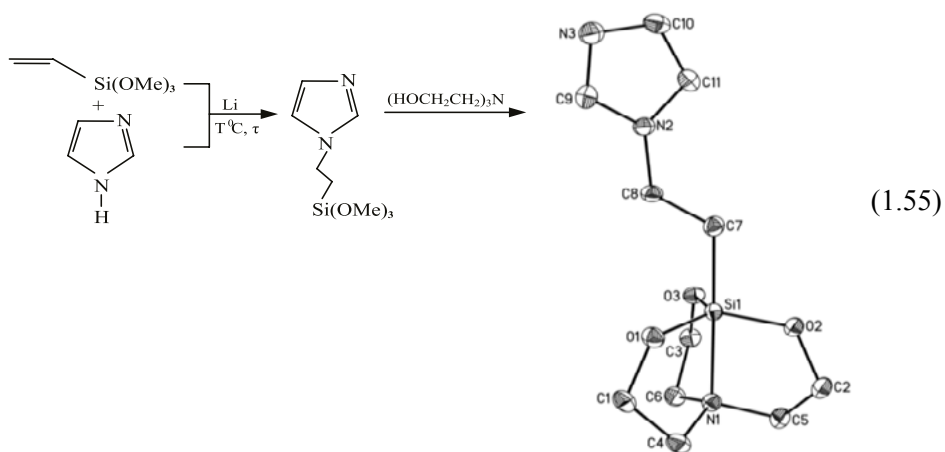
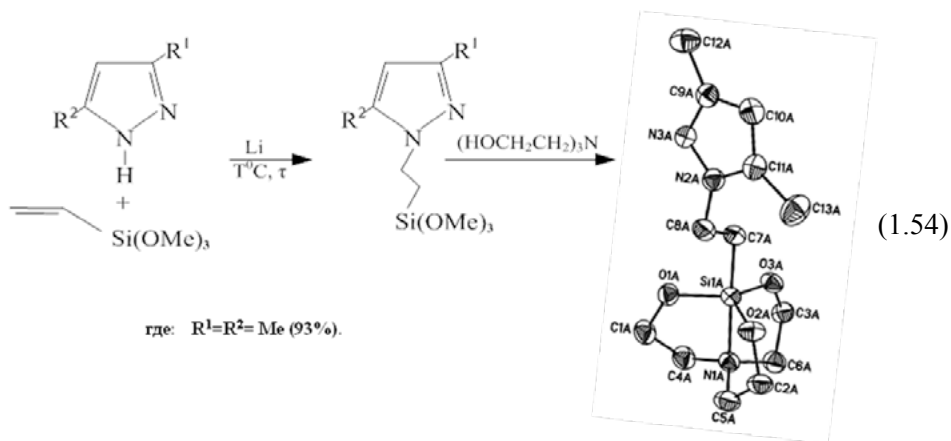


В этом случае выход целевых продуктов, при проведении реакции в ДМФА, составил 50–70%. Следует отметить, что, несмотря на склонность производных метакриловой кислоты к полимеризации, удалось разработать методы синтеза и получить её силатрановые производные в индивидуальном виде. Так, например, «*крезатран*», был получен через силиловый эфир 2-метилфеноксиуксусной кислоты. Исходный силиловый эфир получали кипячением смеси 2-метилфеноксиуксусной кислоты, хлорметилтриэтоксисилана и триэтиламина в течение 5 часов. Затем отфильтровывали осадок, а оставшуюся жидкость перегоняли в вакууме. Полученный силиловый эфир смешивали с 10% избытком триэтаноламина. С выходом 59% выделены кристаллы «Крезатрана» (1.53).





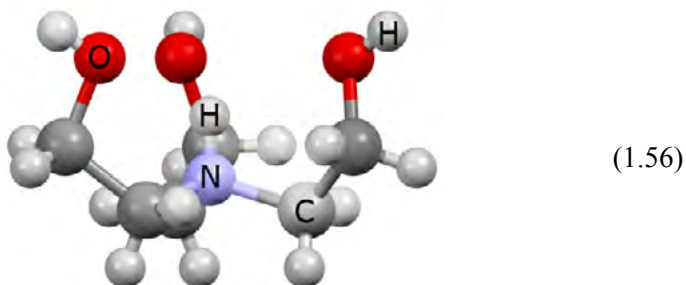
Для получения аналогов «Крезатрана», содержащих в одной молекуле атрановый остов и фрагмент, обладающий цитокининной активностью, совместно с д.х.н., проф. Шелудяковым В.Д., Абрамкиным А. по схеме (1.54) получены N-[β-(силатранил)этил]-3,5-диметил-пиразол, а также N-[β-(силатранил)этил] имидазол (1.55), молекулярные структуры которых исследованы методом рентгеноструктурного анализа. Новые силатраны – кристаллические вещества растворимые в воде и органических растворителях:



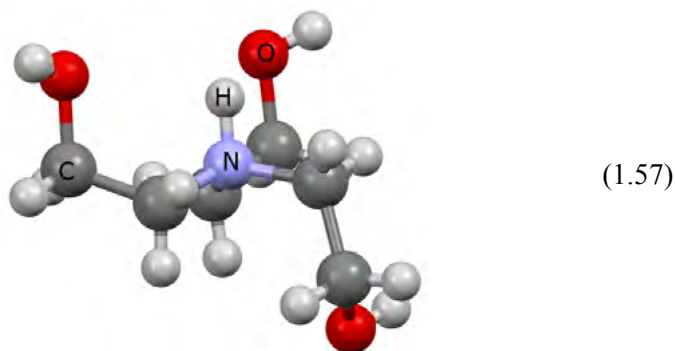
В дальнейшем, С.В. Логиновым и сотрудниками [29] осуществлен синтез ряда триэтаноламмониевых солей карбоновых и дикарбоновых кислот – сукцината, глутарата, адипината, малеината, fumarата, фталатов и п-нитробензоата. В дальнейшем методами ИК и ЯМР-спектроскопии, а также рентгеноструктурного анализа, установлена структура этих соединений. Выявлено, что часть из них содержит триэтаноламмониевый катион в протатрановой конформации (в частности, глутарат, адипинат, ма-

## Протатраны

леинат, фталат и терефталат), а часть – в квазипротатрановой (сукцинат, фумарат, изофталат). На рисунке 1.56 представлено строение катионов трис-(2-гидроксиэтил)аммония малеината:



а на рисунке 1.57 представлено строение фумарата



Вместе с тем отметим, что систематические исследования и разработки протатранов, в частности – герматранов, проводятся и в Иркутском государственном техническом университете [23]. Так, автором разработаны методы синтеза 1-ацилоксигерматранов из 1-герматранола. Получен ряд ранее неизвестных 1-ацилоксигерматранов  $\text{RCOOGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$  ( $\text{R} = \text{ClCH}_2$ ,  $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$ ,  $2\text{-НОС}_6\text{H}_4$ ,  $3\text{-НОС}_6\text{H}_4$ ,  $3\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$ ,  $3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $2\text{-FC}_6\text{H}_4$ ) перспективных синтонов и потенциально биологически активных веществ. Установлено, что взаимодействие 1-герматранола с моно-, поли- и оксикарбоновыми кислотами является обратимым. Равновесные превращения могут смещаться в направлении этерификации и конденсации 1-герматранола за счёт реакций в твёрдой фазе. Топохимическое завершение обратимых процессов, в которых наряду с твёрдым целевым продуктом образуются летучие продукты, может оказаться полезным в технологии для увеличения селективности реакции и выхода целевых продуктов.

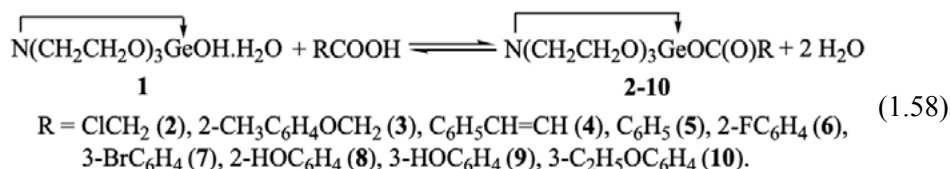
Продуктами прямой реакции 1-герматранола с монокарбоновыми и  $\alpha,\omega$ -дикарбоновыми кислотами, содержащими удалённые друг от друга карбокси-группы, являются моно- и ди(герматран-1-ил)оксикарбонилзамещённые алканы. В случае топохимической реакции побочно образуется

бис(герматран-1-ил)оксан. Бис(герматран-1-ил)оксан расщепляется по связи Ge-O-Ge янтарной кислотой с образованием продуктов Ge-карбоксилирования с выходом до 78%, а метанолом – с образованием 1-метоксигерматрана с выходом 84%.

Ge-карбоксилирование 1-герматранола щавелевой, малоновой и молочной кислотами осуществляется по двум направлениям: а) с замещением гидроксильной группы у атома германия с образованием соответствующих карбоксизамещённых герматрана; б) с расщеплением экваториальных (циклических) связей Ge-O, протонированием атома азота и образованием промежуточных спироциклических соединений.

В водной кислотной среде атрановый цикл 1-герматранола и продуктов реакции Ge-карбоксилирования щавелевой, малоновой, янтарной, молочной, малеиновой и монокарбоновыми кислотами обратимо расщепляется с образованием триэтаноламмониевых солей соответствующих кислот.

Реакция 1-герматранола с яблочной, лимонной и винной кислотами, образующими в качестве три- и тетраденатных лигандов комплексные соединения с германием, отчасти или нацело приводит к триэтаноламмониевым солям комплексных германиевых кислот. Поэтому, для создания эффективных и простых методов синтеза 1-ацилоксигерматранов автором исследовано взаимодействие гидрата 1-герматранола  $N(CH_2CH_2O)_3GeOH \cdot H_2O$  **1** с карбоновыми кислотами в неполярных, апротонных и протонных полярных растворителях. Здесь и далее степень превращения **1**, состав реакционной смеси и выходы продуктов (в % мол.) определяли по интегральной интенсивности протонов в спектрах ЯМР  $^1H$ . Целевую реакцию проводили по схеме (1.58):



Реакция в *o*-ксилоле с азеотропной отгонкой образующейся воды за 8–17 ч приводит к 1-ацилоксигерматранам **5**, **8–10** с выходом 29.8–96.8% (таблица 1.1).

Табл. 1.1. Выходы 1-ацилоксигерматранов  $RCOOGe(OCH_2CH_2)_3N$  в реакциях 1-герматранол-гидрата **1** с карбоновыми кислотами

R	Растворитель, температура (°C), продолжительность реакции (ч)	Выход, % мол.
ClCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN, 80, 12	92.4 <sup>b</sup>
2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub>	<i>i</i> -AmOH, 130, 4	94.3 <sup>c</sup>

R	Растворитель, температура (°C), продолжительность реакции (ч)	Выход, % мол.
<i>транс</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	<i>i</i> -AmOH, 130, 6 <i>i</i> -AmOH, 130, 15 MeOH, 64, 3 MeOH, 64, 3 MeOH / H <sub>2</sub> O (9 : 1 об.), 64, 3 MeOH / H <sub>2</sub> O (9 : 1 об.), 64, 3 CH <sub>3</sub> CN, 80, 6	59.3 <sup>б</sup> 63.5 <sup>б</sup> 11.3 <sup>б</sup> 57.0 <sup>в</sup> 6.9 <sup>б</sup> 29.5 <sup>в</sup> 91.3 <sup>в</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me <sub>2</sub> , 142, 8 <i>i</i> -AmOH, 130, 1 CH <sub>3</sub> CN, 80, 1	96.8 <sup>б</sup> 82.0 <sup>б</sup> 93.5 <sup>в</sup>
2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN, 80, 6	100.0 <sup>в</sup>
3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN, 80, 6	96.1 <sup>в</sup>
2-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me <sub>2</sub> , 142, 3	95.0 <sup>б</sup>
3-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me <sub>2</sub> , 142, 7 <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me <sub>2</sub> , 142, 17 <i>i</i> -AmOH, 130, 3 <i>i</i> -AmOH, 130, 6 <i>i</i> -AmOH, 130, 12	82.9 <sup>б</sup> 98.3 <sup>б</sup> 70.9 <sup>б</sup> 89.6 <sup>б</sup> 95.1 <sup>б</sup>
3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me <sub>2</sub> , 142, 17 <i>i</i> -AmOH, 130, 3 <i>i</i> -AmOH, 130, 12 CH <sub>3</sub> CN, 80, 7	29.8 <sup>б</sup> 55.0 <sup>б</sup> 79.2 <sup>б</sup> 92.4 <sup>в</sup>

<sup>а</sup> Рассчитаны по интегральным интенсивностям протонов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H групп OCH<sub>2</sub> и NCH<sub>2</sub>.

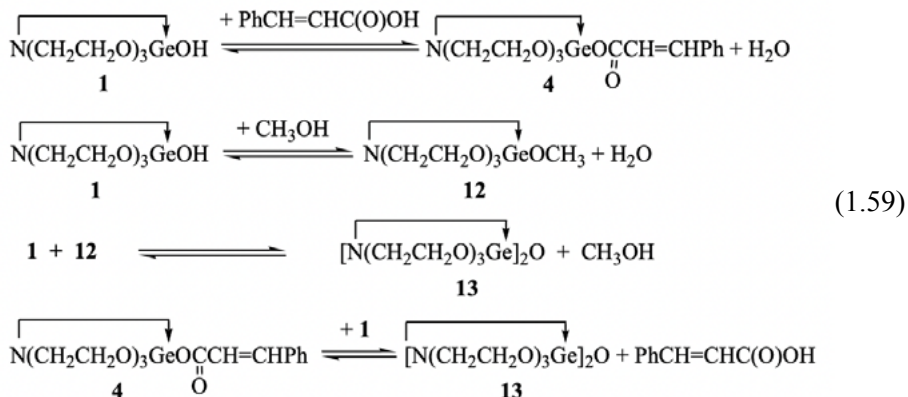
<sup>б</sup> Высушенная реакционная масса, по спектру ПМР в ДМСО-d<sub>6</sub>.

<sup>в</sup> Высушенная реакционная масса, дополнительно выдержанная при 100 °C в вакууме 2 мм рт. ст.

Как видно из таблицы 1.1, использование в качестве растворителя изоамилового спирта в реакции **1** с бензойной кислотой приводит к 1-бензоилоксигерматрану **5**, а не к 1-изоамилоксигерматрану N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>GeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **11**, который, как известно, почти количественно образуется в реакции **1** с избытком изоамилового спирта.

Вследствие обратимости реакции гидрата 1-герматранола **1** с карбоновыми кислотами, её осуществление в ксилоле и изопентаноле с азеотропной отгонкой воды должно было бы давать лучшие результаты по сравнению с процессом без удаления воды из реакционной зоны. Однако, реакция в среде ацетонитрила приводит к большим выходам 1-ацилоксигерматранов.

Взаимодействие 1-герматранола **1** и коричной кислоты в полярном протонном растворителе – метаноле приводит к 1-(бензилиденацетато)герматрану **4** с низким выходом (11.3%). Наряду с **4** образуются 1-метоксигерматран **12** и бис(герматран-1-ил)оксан **13** с выходами 7.6 и 4.2% соответственно по реакции 2а-г (1.59):



В среде метанол-вода (9 : 1 об.) выход **4** почти вдвое ниже. Наполовину снижается также выход бис(герматран-1-ил)оксана **13** (2.0%). При этом 1-метоксигерматран **12** в сухом реакционном остатке отсутствует. Очевидно, в безводном метаноле как реагенте, взятом в избытке, обратимая реакция этерификации 1-герматранола метанолом смещена вправо значительно, чем реакция с коричной кислотой. Однако, увеличение содержания воды за счёт её присутствия в растворителе сильнее смещает влево равновесие реакции этерификации **1** метанолом. Напротив, 1-алкоксисилатраны, гидролитически устойчивее 1-ацилоксисилатранов.

Выдерживание в вакууме 2 мм рт. ст. при 40–50 °С (до постоянной массы) твёрдой реакционной смеси, полученной при взаимодействии 1-герматранола с коричной кислотой в водном метаноле, более чем вчетверо повышает выход **4**, как показано выше, в таблице 1. Это также указывает на протекание реакции в твёрдой фазе. Движущей силой этой – топохимической – реакции является отщепление молекул воды от ориентированных соответствующим образом реакционных центров соседних компонентов реакционной смеси. Автор полагает, что вследствие наличия водородных связей с метанолом расположение компонентов в твёрдой фазе после удаления растворителя менее благоприятно для топохимических реакций, чем при использовании ацетонитрила в качестве растворителя.

Бис(герматран-1-ил)оксан **13** из гидрата 1-герматранола **1** ранее получен в довольно жёстких условиях: при нагревании до 160–220 °С в вакууме. В присутствии влаги он превращается вновь в гидрат 1-герматранола. Вероятно, его появление среди продуктов реакции **1** с коричной кислотой в относительно мягких условиях обусловлено взаимодействием 1-герматранола

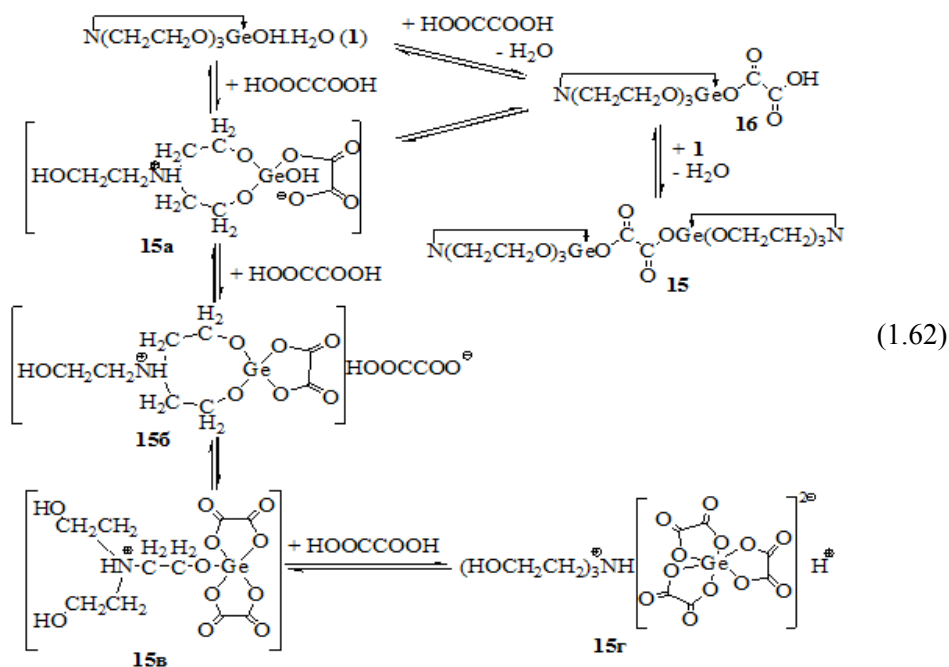


Очевидно, что при 130 °С большая часть кислоты декарбоксилируется и дегидратируется, и в качестве второго реагента выступает растворитель – изоамиловый спирт. Вероятно, в апротонном растворителе расщепление 1-герматранола может осуществляться непосредственно кислотой (схема 1.62).

Выход продукта Ge-карбоксилирования 1-герматранола – бис(герматран-1-ил)оксалата  $[N(CH_2CH_2O)_3GeOC(O)_2]_2$  **15** оказался очень низким (2.2%).

Реакция, представленная на представленной схеме (1.62) между гидратом 1-герматранола **1** и щавелевой кислотой в растворе ДМСО- $d_6$  при 80 °С в течение часа без удаления образующейся воды приводит к моно- **16** и дигерматранилзамещённому **15** оксалатам с выходами соответственно 26.4 и 2.6%. Однако, преимущественно образуются продукты, в которых атом азота кватернизирован (выход 45.0%). В спектре ЯМР  $^1H$  этих продуктов резонанс протонов групп  $N^+CH_2$  представлен двумя триплетными сигналами равной интенсивности при 3.29 и 3.30 м.д., а групп  $OCH_2$  единственным триплетом при 3.75 м.д. В спектре ЯМР  $^1H$  в ДМСО- $d_6$  оксалата триэтанолламмония  $[HN(CH_2CH_2OH)_3]^+[HO_2C-CO_2]^-$  **17** этим группам соответствуют триплетные сигналы при 3.27 и 3.74 м.д.

При взаимодействии **1** со щавелевой кислотой в ацетонитриле при 45 °С (2 ч) с последующим высушиванием реакционного остатка при 50 °С и остаточном давлении 2 мм рт. ст. в реакцию вступает менее половины **1**. При этом образуются как полный (**15**), так и кислый (**16**) эфиры щавелевой кислоты.



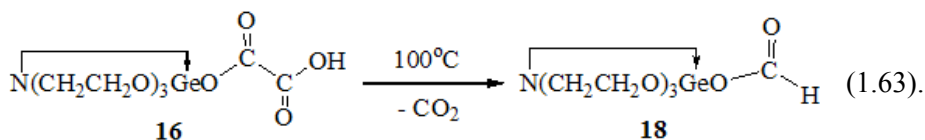
Выход **15** и **16** составляет 8.4 и 21.3% соответственно. Продукты, в которых атом азота кватернизирован, также образуются (выход 15.4%).

Реакция между гидратом 1-герматранола **1** и щавелевой кислотой в водном растворе представляет собой кислотный гидролиз **1**. Методом ЯМР  $^1\text{H}$  установлено, что при нагревании раствора этих реагентов в  $\text{D}_2\text{O}$  до  $80^\circ\text{C}$  в течение часа, в нём не образуется никаких других протон-содержащих веществ, кроме оксалата триэтаноламмония **17** (50%).

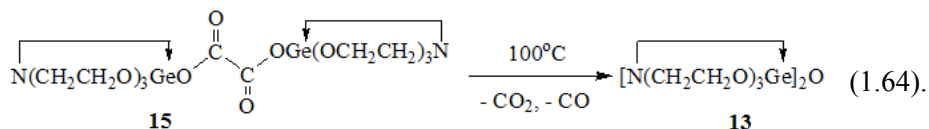
Завершение реакции **1** со щавелевой кислотой в воде при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 ч последующим упариванием раствора и выдерживанием твёрдого остатка до постоянной массы в вакууме при  $50^\circ\text{C}$  приводит к карбоксизамещённым 1-герматранола **15** и **16** (схема 5) с выходом соответственно 8.8 и 29.0% и смеси соединений с ониевым атомом азота **15а-в** (37.1%).

При растворении этой реакционной смеси в  $\text{D}_2\text{O}$  ( $24^\circ\text{C}$ ) продукты реакции и большая часть непрореагировавшего 1-герматранола гидролизуются, и в растворе присутствуют 1-герматранол и оксалат триэтаноламмония **17** в мольном отношении 1 : 10. В этих условиях комплексы, содержащие двухзарядный анион *трис*(оксалат-*O,O'*)германата (**15 г**, схема 5), вероятно, не образуются.

В тоже время дополнительное нагревание до  $100^\circ\text{C}$  в вакууме 2 мм рт. ст. выдержанной лишь при  $50^\circ\text{C}$  реакционной смеси приводит к увеличению более, чем в два раза доли *бис*(герматран-1-ил)оксалата **15** и, напротив, уменьшению вдвое содержания 1-герматранола и (герматран-1-ил)оксалата **16**. Кроме того, появляются новые побочные продукты: *бис*(герматран-1-ил)оксан  $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{Ge}]_2\text{O}$  **13** (0.4%) и (герматран-1-ил)-формиат  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{GeOC}(\text{O})\text{H}$  **18** (12.6%). Возможно, снижение доли **16** до 14.8% и образование формиата **18** обусловлено одним и тем же – процессом декарбоксилирования **16** (схема 1.63).

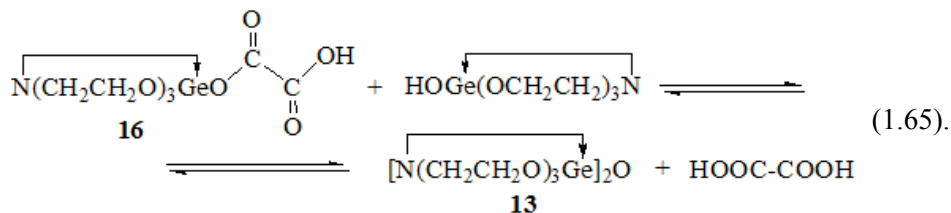


Соединение **13** может образовываться в твёрдой фазе как вследствие термолитиза **15** (схема 1.64):



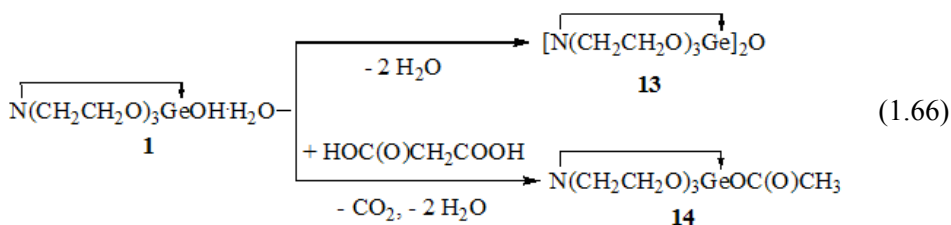


так и замещения кислотного фрагмента в **16** герматранильным радикалом (схема 1.65):



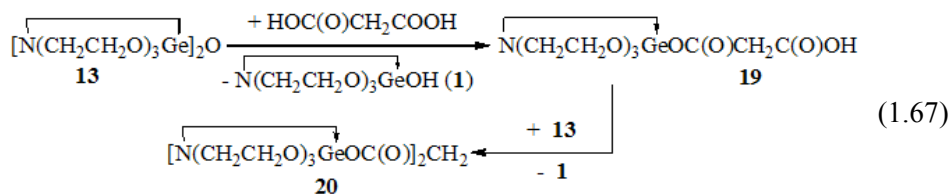
Таким образом, реакция гидрата 1-герматранола **1** со щавелевой кислотой в ДМСО и  $\text{CH}_3\text{CN}$  осуществляется как по пути замещения гидроксильной группы в 1-герматраноле, так и в направлении распада его герматранового цикла, а в водной среде приводит к полному кислотному гидролизу **1** и образованию триэтаноламмониевой соли.

*Реакции 1-герматранола с малоновой кислотой* в среде *o*-ксилола с азеотропной отгонкой образующейся воды протекает по схеме 1.66:



и за 6 ч приводит к бис(герматран-1-ил)оксану **13** и 1-ацетоксигерматрану **14** с выходами 22.0 и 2.5% соответственно.

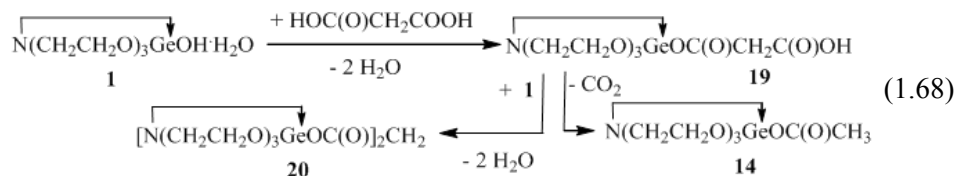
Взаимодействие бис(герматран-1-ил)оксана **13** с малоновой кислотой в *o*-ксилоле за 20 ч приводит к (герматран-1-ил)оксикарбонилуксусной кислоте **19** и 1,2- бис(герматран-1- оксикарбонил)метану **20** с низкими выходами (6.5 и 2.3%, соответственно), 1-герматранолу **1** – продукту расщепления **13** малоновой кислотой (35%) (схема 1.67).



В этом случае также наблюдается декарбоксилирование малоновой кислоты и в малом количестве образуется 1-ацетоксигерматран **14** (2.0%).

## Протатраны

Основными продуктами реакции гидрата 1-герматранола и малоновой кислоты при 2-х часовом кипячении в ацетонитриле являются **19** и **20** (выходы 46.8 и 30.5% соответственно). При этом, несмотря на относительно низкую температуру реакции по сравнению с процессом в ксилоле, 1-ацетоксигерматрана **14** образуется втрое больше (6.4%, схема 1.68):

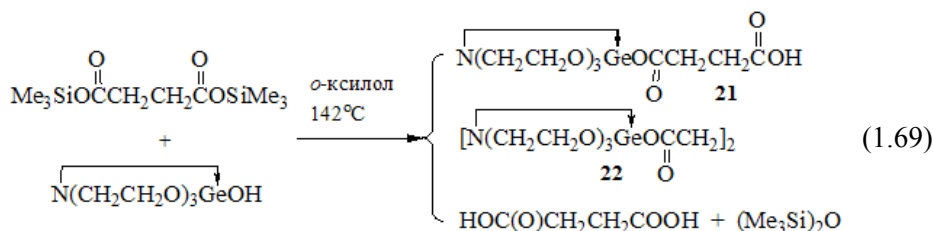


Реакция между гидратом 1-герматранола **1** и малоновой кислотой в водной среде с последующим выдерживанием при 50 °С или над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в вакууме также приводит к продуктам карбоксилирования 1-герматранола, хотя и с гораздо меньшими выходами, чем в ацетонитриле (**19**: 10.8–24.2%, **20**: 2.8–10.1%). Реакционная масса, полученная не только в высококипящем растворителе *o*-ксилоле, но также из водных растворов после выдерживания в вакууме, содержит *бис*(герматран-1-ил)оксан **13** (0.4–3.4%). Примечательно, что, в отличие от реакции гидрата 1-герматранола **1** со щавелевой кислотой в воде, при его взаимодействии с малоновой кислотой соединения триэтаноламмония преобладают над продуктами Ge-карбоксилирования лишь в случае четырёхкратного избытка малоновой кислоты к гидрату 1-герматранола (31%).

**Взаимодействие 1-герматранола, бис(герматран-1-ил)оксана с янтарной кислотой и её триметилсилиловым эфиром.** Степень превращения гидрата 1-герматранола **1** в реакции с янтарной кислотой HOOCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH в кипящем изоамиловом спирте за 3 ч составляет 10%. При этом образуются 6.2% β-(герматран-1-оксикарбонил)пропионовой кислоты **21** и около 4.0% *бис*(герматран-1-ил)оксана **13**. Подобно монокарбоновым, щавелевой и малоновой кислотам, янтарная кислота более энергично реагирует с 1-герматранолом в среде ацетонитрила. Проведение реакции в среде кипящего CD<sub>3</sub>CN за 2 ч приводит к образованию в растворе 39.0 и 6.5% **21** и 1,2-*бис*(1-герматраноксикарбонил)этана [N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>GeOC(O)CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, **22**, соответственно. После упаривания досуха реакционной смеси, полученной в CH<sub>3</sub>CN в этих условиях, превращение 1-герматранола в карбоксизамещённые **21** и **22** составляет уже 75.9%.

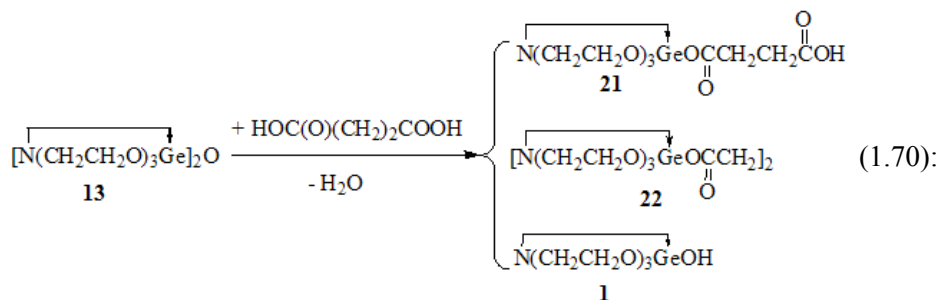
Янтарная кислота в водной среде приводит к гидролизу 1-герматранола до сукцината триэтаноламмония [HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>[OOCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH]<sup>-</sup> **23** и ортогерманиевой кислоты Ge(OH)<sub>4</sub>. Степень гидролиза зависит от его продолжительности, температуры и соотношения 1-герматранола с янтарной кислотой. Повышение содержания исходного гидрата 1-герматранола

**1** относительно янтарной кислоты способствует образованию *бис*(герматран-1-ил)оксана **13**. Повторное растворение реакционных смесей в воде приводит к полному гидролизу карбоксилированных продуктов **21** и **22**, а также *бис*(герматран-1-ил)оксана **13** и частичному – исходного 1-герматранола **1** до сукцината триэтаноламмония и ортогерманиевой кислоты. Так, при мольном соотношении 1-герматранола и янтарной кислоты, равном 1 : 4, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  раствора реакционной смеси в  $\text{D}_2\text{O}$  кроме избытка янтарной кислоты наблюдаются лишь 1-герматранол **1** и сукцинат триэтаноламмония **24** в мольном соотношении 1 : 3.9. Взаимодействие безводного 1-герматранола **1а** и *бис*(триметилсилил)сукцината в мольном соотношении 2 : 1 в этом растворителе приводит к моно- и дигерматранилзамещённому сукцинатам **21**, **22** (схема 1.69).



Выходы **21** (16.5-29.0%) близки к полученным из гидрата 1-герматранола и янтарной кислоты в водной среде и последующей топомхимической реакции. Однако реакция между 1-герматранолом и *бис*(триметилсилил) сукцинатом в кипящем *o*-ксилоле в течение 21 ч отличается существенно более высоким выходом симметричного продукта **22** (37.8%).

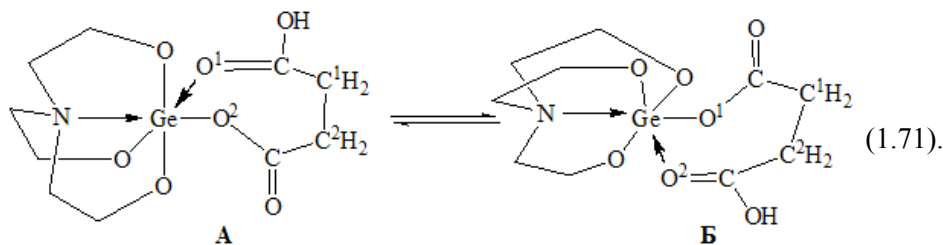
Янтарная кислота расщепляет гермоксановую связь в *бис*(герматран-1-ил)оксана **13** с образованием продуктов карбоксилирования **21**, **22** и 1-герматранола **1** (схема 1.70):



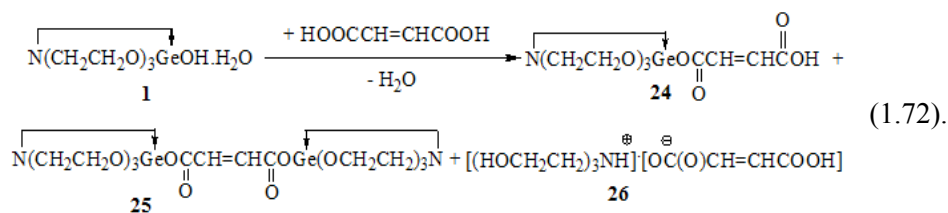
На соотношение продуктов этой реакции влияет относительное содержание реагентов и природа растворителя. После кипячения в *o*-ксилоле смеси *бис*(герматран-1-ил)оксана и янтарной кислоты в течение 5 ч в мольном соотношении 2 : 1 содержание **21** составляет менее 2.0%, а **22** – достигает 24.0%, а при соотношении 1 : 1 выход **21** и **22** составляет соответственно 13.4 и 78.1%. В реакции *бис*(герматран-1-ил)оксана с янтарной кислотой в

среде ДМСО при нагревании до 100 °С в течение 6 ч преимущественно образуется 1-герматранол, а соотношение продуктов карбоксилирования **21**, **22** становится обратным – 29.4 и 10.0%, соответственно.

Совпадение химических сдвигов <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С групп С<sup>1</sup>Н<sub>2</sub> и С<sup>2</sup>Н<sub>2</sub> для 1-заместителя в несимметричном Ge-замещённом сукцинате N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>GeOC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH **21** может быть обусловлено быстрым (в шкале времени ЯМР) динамическим равновесием между структурами **A** и **B** в растворе с попеременным отщеплением-присоединением карбоксильных групп (схема 1.71):



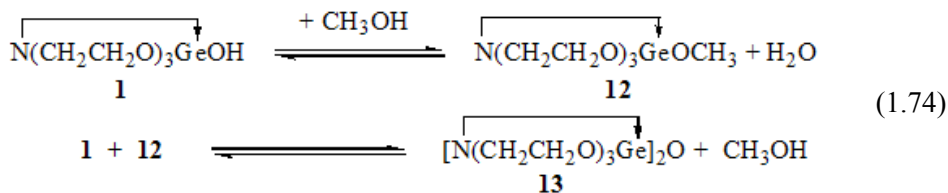
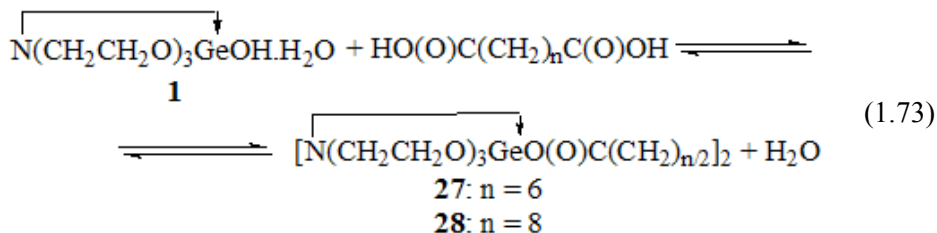
**Взаимодействие 1-герматранола с малеиновой кислотой.** При взаимодействии гидрата 1-герматранола **1** с малеиновой кислотой в среде ацетонитрила с последующим выдерживанием твёрдого реакционного остатка при 50 °С в вакууме образуется до 41% продукта монокарбоксилирования **24** (схема 1.72):



Выход бис(герматран-1-ил)малеината **25** втрое ниже (12.8%). В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н (в ДМСО-d<sub>6</sub>) наблюдаются также широкие синглетные сигналы при 3.30 и 3.74 м.д. соответственно групп N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub> и OCH<sub>2</sub>. Эти значения практически соответствуют центрам триплетных сигналов соответствующих групп в спектре малеината триэтаноламмония **26**. По интегральной интенсивности его выход составляет 8.6%.

Реакция между гидратом 1-герматранола **1** и малеиновой кислотой в водной среде с последующим выдерживанием при 50 °С в вакууме приводит к продукту **24** со вчетверо меньшим выходом, чем в ацетонитриле. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н этой реакционной смеси, вновь растворённой в воде (D<sub>2</sub>O), наблюдаются только химические сдвиги, принадлежащие 1-герматранолу и триэтаноламмониевой соли малеиновой кислоты **26**.

**Взаимодействие 1-герматранола с пробковой и себаценовой кислотами.** Взаимодействие гидрата 1-герматранола **1** с пробковой и себаценовой кислотами в среде метанола с последующим удалением растворителя и выдерживанием реакционного остатка при 50 °С в вакууме, так же, как в случае реакции 1-герматранола с коричной кислотой, приводит к образованию 1-метоксигерматрана **12**, полному герматранильному эфиру  $[N(CH_2CH_2O)_3GeOC(O)(CH_2)_{n/2}]_2$  (**27**: n = 6, **28**: n = 8) и бис(герматран-1-ил)оксану **13** (схемы 1.73, 1.74):



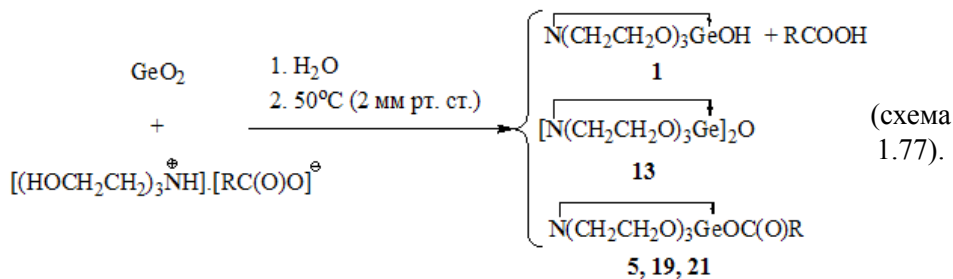
Хотя химические свойства пробковой и себаценовой кислот различаются незначительно, выход бис(герматран-1-ил)себацата **28** в сравнении с бис(герматран-1-ил)субиратом **27** почти вдвое ниже (2.4 и 9.1%, соответственно). При осуществлении реакции 1-герматранола с пробковой кислотой в водном метаноле (соотношение MeOH / H<sub>2</sub>O 9 : 1 об.) выход карбоксизамещённого герматрана **27** снижается почти вчетверо (2.4%), а 1-метоксигерматрана **12** – в 10 раз. Однако выдерживание реакционной смеси из водного метанола в вакууме при 50 °С приводит к увеличению выхода **27** до 17.7%, а **12** – до 6.7%. При этом, даже после реакции в водном метаноле в реакционной смеси отсутствуют продукты гидролитического распада герматранового остова. Это подтверждает схему 1.62, согласно которой экваториальные связи Ge-O в 1-герматраноле расщепляются кислотами, и доля продуктов расщепления возрастает с увеличением силы кислоты и ионизирующей способности растворителя. Если щавелевая и малеиновая кислоты (pK<sub>a</sub>(I) 1.27 и 1.92, соответственно) расщепляют экваториальные связи Ge-O в протонных (H<sub>2</sub>O) и апротонных растворителях (DMCO, CH<sub>3</sub>CN), малоновая (pK<sub>a</sub>(I) 2.86) – лишь в протонных (H<sub>2</sub>O). Янтарная кислота (pK<sub>a</sub>(I) 4.21), по-видимому, не расщепляет эти связи непосредственно или промежуточные соединения с её участием малоустойчивы.



Вероятно, неидентифицированные соединения с ониевым атомом азота являются промежуточными продуктами расщепления герматранового остова, аналогичными образующимся в реакции 1-герматранола и щавелевой кислоты таким же образом, как представлено выше, на схеме 1.62.

**Реакция алканоатов триэтаноламмония с диоксидом германия.** Как показано выше, при растворении в воде смеси продуктов после топохимической реакции 1-герматранола с карбоновыми и дикарбоновыми кислотами или при взаимодействии 1-герматранола в водном растворе с этими кислотами происходит гидролиз части молекул 1-герматранола с полным разрушением герматранового остова и образованием германиевой кислоты, диоксида германия и триэтаноламмониевой соли соответствующей карбоновой кислоты. В тоже время обезвоживание гидролизата даже при 25 °С приводит к восстановлению герматранового остова и образованию не только 1-герматранола, но и 1-окси-карбонилзамещённых герматрана.

Исследована также реакция диоксида германия с триэтаноламмониевыми солями бензойной, малоновой и янтарной кислот. Смесь этих реагентов нагревали до кипения в воде до получения гомогенного раствора, затем испаряли воду в вакууме 2 мм рт. ст., повышали температуру до 50 °С и выдерживали сухой остаток до постоянной массы. В результате (схема 1.77) образуются преимущественно 1-замещённые герматраны и соответствующие моно- или дикарбоновые кислоты, а исходные соли последних среди продуктов реакции практически отсутствуют (табл. 1.2). Значительный суммарный выход герматранов (> 50%), вероятно, свидетельствует о координационных контактах атома германия и оксиэтильных звеньев триэтанолamina, формирующихся при нагревании в воде, и, тем самым, обеспечивающих образование герматранового остова в топохимическом процессе.



R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (5), CH<sub>2</sub>COOH (19), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH (21).

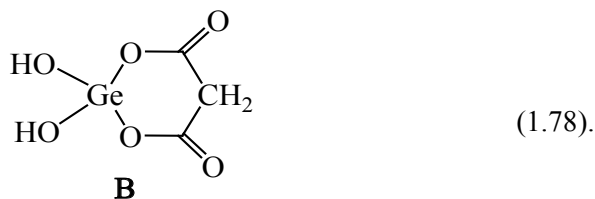
Табл. 1.2. Продукты реакции диоксида германия с триэтаноламмониевыми солями бензойной, малоновой и янтарной кислот (% мол.)

R	Компоненты реакционной смеси			
	$N(CH_2CH_2O)_3GeOC(O)R$	<b>1</b>	$[N(CH_2CH_2O)_3Ge]_2O$ ( <b>13</b> )	RCOOH
$C_6H_5$	11.7 ( <b>5</b> )	51.6	3.2	33.5
$CH_2COOH$	30.3 ( <b>19</b> ) 9.8 <sup>a</sup>	16.3	1.7	31.1 10.8 <sup>b</sup>
$CH_2CH_2COOH$	6.9 ( <b>21</b> )	44.7	1.2	47.2

<sup>a</sup> R =  $CH_2COOGe(OCH_2CH_2)_3N$ .

<sup>b</sup> Неидентифицированные вещества, содержащие группу  $N^+CH_2$ .

Более высокая селективность реакции Ge-карбоксилирования с малонатом триэтаноламмония по сравнению с бензоатом и сукцинатом обусловлена, по-видимому, образованием в водном растворе шестичленных хелатных циклов с ортогерманиевой кислотой  $Ge(OH)_4$  (**B**), способствующих сохранению большей доли связей Ge-OC(O) при последующей топохимической реакции (схема 1.78).



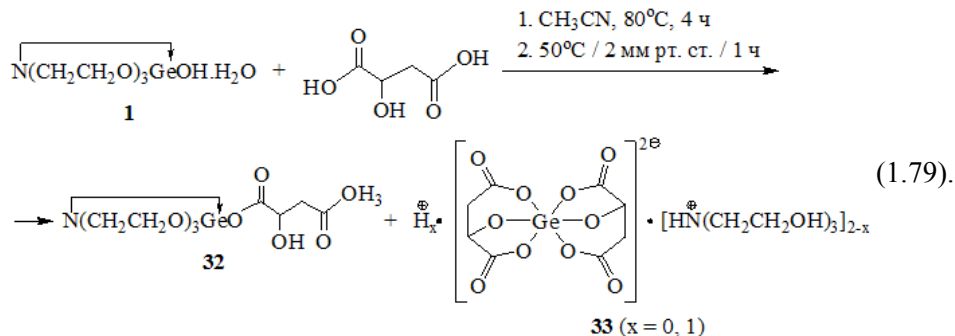
**Реакции 1-герматранола с яблочной, лимонной и винной кислотами.**

Выявлено[23], что характер реакции 1-герматранола **1** с дикарбоновыми кислотами зависит от их силы и способности к хелатообразованию тех из них, которые могут выступать в качестве бидентатных лигандов при комплексообразовании. Такие оксикарбоновые кислоты, как яблочная и лимонная, в комплексах пента- и гексакоординированного кремния и германия являются тридентатными лигандами, а винная – тетрадентатным лигандом.

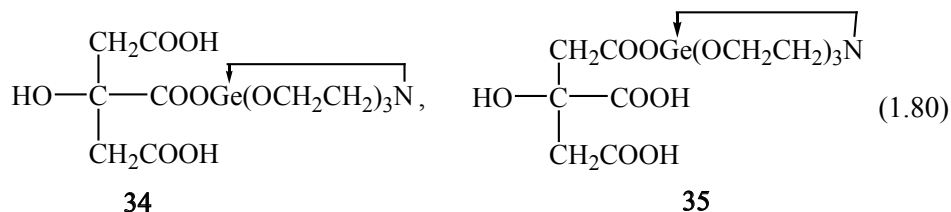
Реакция гидрата 1-герматранола **1** с *D,L*-яблочной кислотой в ацетонитриле при нагревании до кипения в течение 4 ч приводит к (герматран-1-ил) малату **32** с выходом 16.1%. Однако, основными продуктами являются соединения с ониевым атомом азота, представленные структурой **33** (71.8%). Химические сдвиги протонов группы  $N^+CH_2$  в спектре ЯМР  $^1H$  проявляются в более слабом поле, чем для малата триэтаноламмония  $[(HOCH_2CH_2)_3NH]^+ [HOC(O)CH(OH)CH_2COO]^-$ . Эта же реакция в воде при кипячении в течение часа даёт немного иной результат: выходы герматрана **32** и соединения **33** составляют 20.5 и 49.0% соответственно.



Вероятно, соединения с ониевыми атомами азота, образующиеся в реакции 1-герматранола с *D,L*-яблочной кислотой, представляют собой смесь комплексных солей бис(малато)германиевой кислоты, в которых содержатся один или два иона триэтаноламмония (**33**, схема 1.79):



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси (в ДМСО- $d_6$ ), полученной при нагревании до кипения водного раствора гидрата 1-герматранола **1** и лимонной кислоты в мольном отношении 1 : 1 в течение 1 ч с последующим испарением воды в вакууме 2 мм рт. ст. и выдерживанием реакционного остатка в вакууме 2 мм рт. ст. при 50 °С, регистрируются химические сдвиги исходного 1-герматранола **1** (17.2%), карбоксизамещённых герматрана **34** и **35** (с выходами соответственно 11.9 и 9.1%), как представлено на схеме 1.80:



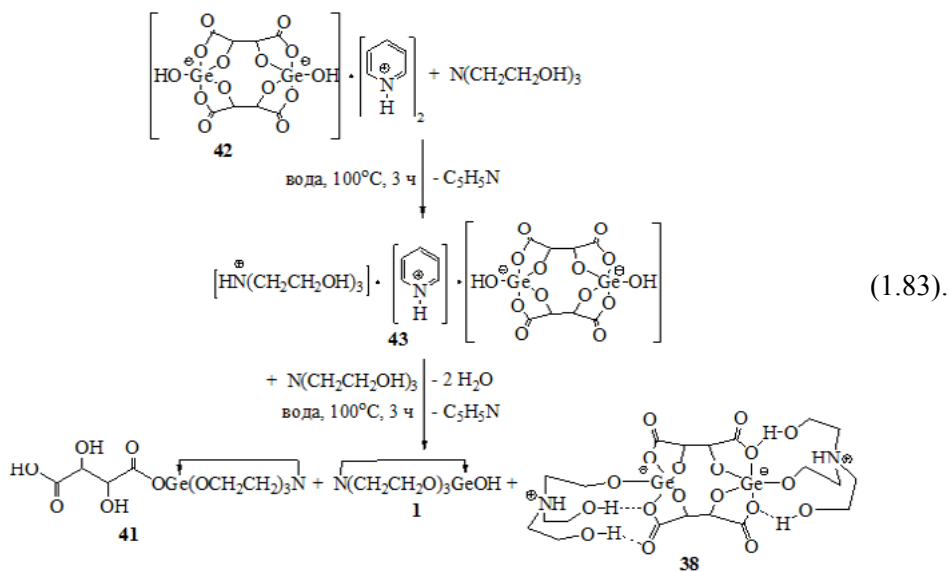
Однако, основными продуктами реакции являются соединения с ониевым атомом азота с предполагаемой обобщённой структурой **36**, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  которых (в ДМСО- $d_6$ ) резонансные сигналы протонов групп  $^+\text{NCH}_2$  представлены двумя триплетами при 3.29 и 3.30 м.д., а протонов  $\text{OCH}_2$  единственным триплетом при 3.75 м.д. (выход 61.8%). В тоже время сигналы этих групп в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  цитрата триэтаноламмония  $[\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]^+[\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{COOH})_2]^-$  **37** наблюдаются при 3.15 и 3.68 м.д. соответственно. Различаются также химические сдвиги протонов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в группировке  $(\text{CH}_2)_2\text{C}$  цитратных фрагментов. По аналогии с триэтаноламмониевыми комплексами яблочной кислоты (структура **33**, схема 1.81) можно предположить, что продукты взаимодействия 1-герматранола



1-герматранола **1** (1.1%), химические сдвиги протонов групп  $^+NCH_2$  смещаются в слабое поле на 0.09 м.д. и имеют форму «размытого» триплета, а химические сдвиги фрагмента  $CHCH$  тетрадентатного лиганда винной кислоты представлены четырьмя уширенными синглетами в диапазоне 4.06–4.21 м.д.

Для встречного синтеза соединения **38** реакцией *бис*( $\mu$ -тарtrato) дигидрокси-дигерманиевой кислоты с двумя эквивалентами пиридина нами получен *бис*( $\mu$ -тарtrato)дигидроксодигерманат(IV) дипиридиния **42**. Химические сдвиги в спектре ЯМР  $^1H$  (в ДМСО- $d_6$ ) фрагмента  $CHCH$  лиганда винной кислоты в комплексе **42**, так же, как в тарtrato триэтаноламмония **39**, представлены синглетом при 4.11 м.д.

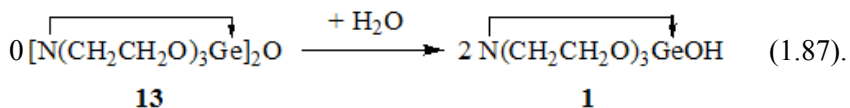
Взаимодействие пиридиниевого комплекса **42** с триэтаноломином в соотношении 1 : 1 приводит к замещению одного из внешнесферных катионов пиридиния триэтаноламмониевым, а в соотношении 1 : 2 – к удалению на 98.5% пиридина из комплекса **42**, появлению (герматран-1-ил)тарtrato **41** и 1-герматранола **1** (схема 1.83).



Спектры ЯМР  $^1H$  продуктов реакции замещения ионов пиридиния триэтаноламмониевыми и нейтрализации *бис*( $\mu$ -тарtrato) дигидроксодигерманиевой кислоты непосредственно триэтаноломином оказались совершенно идентичными. В этих спектрах химические сдвиги фрагмента  $CHCH$  тетрадентатного лиганда винной кислоты представлены четырьмя уширенными синглетами в диапазоне 4.06–4.21 м.д., что, по-видимому, свидетельствует о конформационной неоднородности *бис*( $\mu$ -тарtrato)дигерманатного комплекса *бис*-триэтаноламмония **38**.



матранола с избытком соответствующего спирта и удалением образующейся воды [4,5]. Вода, образующаяся в процессе метанолиза бис(герматран-1-ил)оксана, может связываться в реакции гидролиза бис(герматран-1-ил)оксана, практически необратимой в условиях процесса (схема 1.87):



Однако, суммарная реакция при этом не изменяется, и её продуктами остаются 1-метоксигерматран **12** и вода в мольном отношении 2:1.

В присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты выход **12** достигает 90.2%, а содержание 1-герматранола снижается в 1.64 раза (до 3.6%). Во столько же раз падает доля исходного **13** (с 10.2 до 6.2%).

Нагревание до кипения раствора бис(герматран-1-ил)оксана **13** в метаноле приводит к образованию **12** (выход 50.8 % мол.) и воды по стехиометрическому уравнению 1.87. Очевидно, метанол расщепляет как связь Ge-O-Ge в бис(герматран-1-ил)оксане, так и Ge-OH в 1-герматраноле. Процесс метанолиза бис(герматран-1-ил)оксана **13** включает, по меньшей мере, последовательную реакцию метанола с **13**, а затем – с образующимся 1-герматранолом. Равновесие обратимой реакции этерификации 1-герматранола метанолом смещается в сторону образования 1-метоксигерматрана **12** и воды благодаря избытку метанола. В присутствии *n*-толуолсульфокислоты эти превращения ускоряются, и выход 1-метоксигерматрана **12** возрастает.

Таким образом, 1-герматранол-гидрат  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{GeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  этерифицируется карбоновыми кислотами при нагревании в среде ксилола, спиртов или ацетонитрила. Выходы 1-ацилоксигерматранов составляют 77–97% и зависят от природы карбоновой кислоты, растворителя, продолжительности процесса и схемы его завершения.

## 1.2. Физические свойства протатранов

Данные спектроскопических исследований арилгетероалканкарбоновых кислот, их солей, эфиров и амидов ограничены, а для их кремнийорганических производных они вообще отсутствуют. Ниже обобщаются опубликованные результаты выполненных в этом направлении работ.

**Колебательные и электронные спектры.** В области 200–4000  $\text{cm}^{-1}$  [109] исследованы ИК – спектры феноксиуксусной кислоты и её 2- и 4-хлор и нитропроизводных. Спектры интерпретированы на основе симметрии  $C_s$ . Отнесены групповые частоты колебаний и проанализирована их чувствительность к влиянию заместителей. Отмечена характерность валентных колебаний связей  $\text{C} = \text{C}$ .

Методом наименьших квадратов рассчитаны силовые постоянные плоских колебаний молекул феноксиуксусной и 2- и 4- хлорфеноксиуксусной кислот. Для названных соединений рассчитан набор из 58 силовых постоянных симметрии  $C_s$ , воспроизводящих экспериментальные частоты со среднеквадратичным отклонением  $\pm 10 \text{ см}^{-1}$ . Рассчитано также распределение потенциальной энергии и, с его учетом, проведено отнесение частот фундаментальных колебаний.

С использованием полученных силовых постоянных феноксиуксусной кислоты и ее 2- и 4-хлорпроизводных, проведен расчет в нулевом приближении частот и форм нормальных колебаний 2- и 4- нитрофеноксиуксусных кислот. Силовые постоянные нитрогруппы перенесены из силовых колец моногалогензамещенных нитробензолов. Рассчитано распределение потенциальной энергии по колебательным координатам и детально интерпретированы частоты плоских колебаний; выделены области групповых колебаний.

Методами ИК-спектроскопии (а также другими методами) изучены комплексы ароксиуксусных кислот с солями двухвалентных металлов [140].

Более 40 комплексных солей состава  $ML_2 \cdot 2H_2O$  получены взаимодействием растворов  $MCl_2$  в воде или смесях  $RCH : H_2O$  (1:1:  $R=CH_3, C_2H_5$ ) с водными растворами соответствующих кислот (L) с последующей обработкой водным аммиаком (6:1). Таким путем получены комплексы на следующих HL и  $NCl_2$ :

4-X- $C_6H_4OCH_2COOH$ : X=H, M= Mn (I), Fe(II), Co(III), Ni (IV), Zn (V), Cd (VI), Hg (VII), Pb (VIII); X=Cl (IX – XVI), здесь (и далее в порядке перечисленных выше M); X= $CH_3$  (XVII-XXIV); X= $NO_2$  (XXV-XXXII) и  $ML_2 \cdot n H_2O$  (M= $UO_2$ ), n=2 (XXXIII-XXXVI) в порядке перечисленных выше HL); M=Cu, n=0, HL= $C_6H_5OCH_2COOH$  (XXXVII), n=2, HL=4-Cl $C_6H_4OCH_2COOH$  (XXXVIII), n=3, HL=4- $CH_3C_6H_4OCH_2COOH$  (XXXIX), n=1, HL=4- $NO_2C_6H_4OCH_2COOH$  (XL).

По данным термографии дегидратация комплексов III, IV, XI, XII, XIX, XX, XXVII, XXVIII, XXXVII-XL протекает при 105 °С, а дегидратация I, II, V, X, XIII-XVIII, XXI-XXVI, XXIX-XXXVI- при 120 °С. Комплексы V-VIII, XIII-XVI, XXI-XXIV, XXIX-XXXVI диамагнитны. Величины эффективных магнитных моментов комплексов I-IV, IX-XII, XVII-XX, XXV-XXVIII равны 5,56; 5,02; 4,99; 3,21; 5,48; 5,12; 5,25; 3,42; 5,76; 3,76; 4,85; 3,38; 5,83; 3,27; 4,91; 3,44 V соответственно, что свидетельствует об их октаэдрической конфигурации. Значения эффективных магнитных моментов комплексов XXXVII-XL лежат в интервале 2,05–2,14 V, что указывает на их плоскоквадратную конфигурацию.

В ИК-спектрах указанных комплексов (I-XL) наблюдаются полосы асимметричных и симметричных валентных колебаний группы  $COO$ - при 1645–1540 и 1445–1400  $\text{см}^{-1}$  соответственно. Расстояние между указанными полосами ( $\Delta\nu$ ) в ИК-спектрах I-XXXII составляет 155–207  $\text{см}^{-1}$  XXXIII-

XXXVI – 115–130  $\text{см}^{-1}$ . XXXVII-XL – 200–236  $\text{см}^{-1}$ . В ИК-спектрах I-XXXVI и XXXVIII-XL присутствуют полосы в области 3330–3490  $\text{см}^{-1}$ , обусловленные наличием воды. В ИК-спектрах XXXIII-XXXVI наблюдаются полосы симметричных и асимметричных валентных колебаний  $\text{UO}_2$  при 850 и 335  $\text{см}^{-1}$  соответственно.

В электронных спектрах поглощения комплексов III, XI, XIX, XXXVII присутствуют две полосы при 8300 и 21300  $\text{см}^{-1}$ , а также плечо при 17500  $\text{см}^{-1}$ . В спектрах комплексов II, X, XVIII, XXVI проявляются максимумы при 10650 и 8330  $\text{см}^{-1}$ , отнесенные к переходу  ${}^5\text{N}_6 - {}^5\text{T}_2$ . В спектрах IV, XII, XX, XXVIII наблюдается три полосы поглощения при 10210, 17540, 27700  $\text{см}^{-1}$ . В спектрах комплексов XXXVII-XL присутствует комбинированная полоса переходов  ${}^2\text{A}_{1g} = {}^2\text{B}_{1g}$  и  ${}^2\text{B}_g - {}^2\text{A}_{1g}$  при 15300  $\text{см}^{-1}$ .

Полученные данные свидетельствуют о том, что в комплексах XXXVII-XL лиганды координируются с атомом меди (2+) за счет атомов кислорода фенокси- и карбоксильной групп, в комплексах XXXIII-XXXVII- через два атома кислорода группы  $\text{COO-}$ , а в комплексах I-XXXII атомы  $\text{M}(2+)$  соединены друг с другом двумя мостиковыми группами  $\text{COO-}$ . Атом кислорода фенокси группы в координации с атомом металла в комплексах I-XXXVI не участвует.

С использованием ИК-спектроскопии, методов дипольных моментов и криоскопии изучены [42] арилтиоуксусные кислоты **4- $\text{XC}_6\text{H}_4\text{SCH}_2\text{COOH}$**  ( $\text{X}=\text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{Br}$ ) и **2,4- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{SCH}_2\text{COOH}$** .

Установлено, что арилтиоуксусные кислоты не содержат внутримолекулярной водородной связи и в кристаллическом состоянии находятся в виде циклических димеров. ИК – поглощение, связанное с колебаниями гидроксильной группы, проявляется в виде широкой полосы с рядом более мелких пиков в интервале 3000–2500  $\text{см}^{-1}$ . В спектрах, разбавленных в  $\text{CCl}_4$  растворов, наряду с указанными частотами появляется узкая полоса колебаний свободного гидроксила при 3540–3535  $\text{см}^{-1}$ . В соответствии с этим экспериментальные значения их дипольных моментов не совпадают с рассчитанными для структур с внутримолекулярной водородной связью; это свидетельствует, что они в разбавленном растворе находятся в виде смеси димерных молекул и конформеров. Это подтверждается и криоскопическими измерениями – молекулярные массы кислот в бензоле являются промежуточными между значениями, вычисленными для димерной и мономерной форм.

При измерении колебательный круговой дихроизм – метоксифенилуксусной кислоты и D-  $\alpha$  - фенилглицина в области 3100–2300  $\text{см}^{-1}$  выявлены значительные величины колебательного кругового дихроизма наблюдается в области  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_3$  и  $\text{OH}$  колебаний для соединений, содержащих цикл, образованный внутримолекулярной Н-связью. Возникновение большого магнитного дипольного момента интерпретируется как результат кольцевого электронного тока, вызываемого  $\text{CH-}$  колебаниями, или как результат взаимодействия  $\text{CH}_3$ -группы с -орбиталями ароматического кольца [99].

Изучены ИК- и масс-спектры амидов фенилуксусной кислоты  $C_6H_5CH_2CONHR$  ( $R=C_2H_5, C_3H_7, CH(CH_3)_2, C_4H_9, CH(CH_3)(C_6H_5)$ ). ИК-спектры амидов фенилуксусной кислоты указывают, что они существуют в виде цис- и трансформеров [14]. По данным масс-спектрометрии при фрагментации метастабильных ионов амидов фенилуксусной кислоты образуется осколочный молекулярный ион с  $m/z$  92 ( $m/z$  93 в случае  $C_6H_5CH_2COND_2$ ).

Зависимость ИК-спектров поглощения растворов фенилуксусной кислоты в бензоле в области валентных колебаний ОН мономера ( $3500\text{ см}^{-1}$ ) от их концентрации изучена [15]. Величина  $Q$ , определенная как отношение площади под полосой «свободной» связи **О-Н** к весовой доле растворенного вещества, экстраполированная к нулевой концентрации, дала значение  $Q_0$ . Полученное значение значительно больше по величине, найденного ранее значения диэлектрической поляризации изученной системы. Отношение  $Q/Q_0$ , являющееся эффективной мерой содержания мономера, прямолинейно связано со значениями парциальных молярных поляризаций по всей области концентраций.

ИК-спектры поглощения растворов арилуksусных кислот ( $XC_6H_4CH_2COOH$ ,  $X=H, 4-O_2N, 3-Br, 4-CH_3, 4-CH_3O, 4-Br$ ) в  $CCl_4$  в области валентных колебаний групп  $C=O$  и  $OH$  свидетельствуют, что в случае мономеров электронодонорные заместители понижают частоты  $\nu_{C=O}$  и повышают  $\nu_{OH}$ . В тоже время электроноакцепторные заместители производят обратный эффект. Значения  $\nu_{C=O}$  и  $\nu_{OH}$  хорошо коррелируют с константами Гаммета [142].

Измерены ИК-спектры оптически активных 2-(1,5- бромнафтил)-пропионовых кислот формулы  $C_{10}H_6BrR$  ( $R=CH(CH_3)COOH(\pm), CH(CH_3)COOH(+)$  и  $CH(CH_3)COOH(-)$ ) в области  $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ .

В области  $300\text{--}600\text{ нм}$  для  $(\pm)$  – изомера и соединения с  $R=CH(CH_3)CONH_2(+), CH(CH_3)COOCH_3C_6H_5N_2(+)$  измерены величина и направление мольного вращения в  $CH_3OH, C_2H_5OH, CH_3COCH_3, CHCl_3$  и диоксане. В ИК-спектре  $(\pm)$  – изомера наблюдается интенсивная полоса  $C=O$  при  $1696\text{ см}^{-1}$ , в спектрах соединений  $(+)$  с  $R=CH(CH_3)COOH$  и  $(-)$  с  $R=CH(CH_3)COOH$  – дублет  $1680, 1713\text{ см}^{-1}$ . В зависимости от природы растворителя величина мольного вращения уменьшается в следующем ряду:

- для  $(+)$  с  $R=CH(CH_3)COOH$  – ацетон, диоксан, хлороформ, этанол, метанол;
- для  $(+)$  с  $R=CH(CH_3)CONH_2$  – диоксан, ацетон, этанол, метанол, хлороформ;
- для  $(+)$  с  $R=CH(CH_3)COOCH_3C_6H_5N_2$  – диоксан, хлороформ, этанол, метанол, ацетон.

На основании полученных данных авторы [115] заключили о рацемической природе  $(\pm)$  с  $R=CH(CH_3)COOH$  и  $S(+)$  конфигурации  $(+)$  с  $R=CH(CH_3)COOH$ . Обсуждено влияние галогенного заместителя на оптические свойства рассмотренных систем.



Отметим также, что С.В. Логиновым и сотрудниками [29] установлено, что стереоэлектронное строение протатрановой структуры трис-(2-гидроксиэтил)аммония малеината отличается от таковой у атранов, а кристаллическая решётка данной соли стабилизирована прямыми электростатическими взаимодействиями величиной 1-1,8 эВ. Также был обнаружен факт преимущественного образования моно- или дизамещённых солей для различных дикарбоновых кислот, вне зависимости от использованного соотношения исходных компонентов реакции.

**Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ .** В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (60мГц) 10% раствора в  $\text{CCl}_4$  бутиловых эфиров 2,4-Д; 2,6-Д; 2,4,5-Т и 2,4,6-Т наблюдается расщепление резонансных линий н-бутильного радикала. Достоверных различий в сдвигах протонов концевой метильной и трех метиленовых групп не замечено. Неожиданным оказалось равенство химических сдвигов протонов метиленовых групп, находящихся у ароксильных и карбоксильных групп во всех исследованных соединениях. Достоверные различия химических сдвигов наблюдаются лишь в части спектров, фиксирующей состояние протонов арильного заместителя. 2,4,6-Т имеет наиболее простой спектр, свидетельствующий о наличии в ядре двух эквивалентных, не взаимодействующих между собой протонов с химическим сдвигом 7,49 м.д. В отличие от 2,4,6-Т в ароматическом ядре 2,4,5-Т имеются два неэквивалентных, слабо взаимодействующих между собой протона, дающих сигналы в спектре с химическим сдвигом 7,23 и 7,81 м.д. Протон у шестого углеродного атома максимально экранирован, а у третьего наиболее разэкранирован [35].

В ароматическом ядре 2,6-Д все протоны почти эквивалентны и имеют близкий по величине химический сдвиг (7,59 м.д.). Спектр 2,4-Д более сложен, чем спектр остальных кислот. Максимальный химический сдвиг 7,9 м.д. дает протон, слабо взаимодействующий с двумя другими протонами и находящийся при третьем углеродном атоме. Сигналы от более сильно взаимодействующих двух протонов характеризуются меньшим химическим сдвигом (7,58 и 7,42 м.д.).

Изучено поведение второго момента ( $S_2$ ) спектра ЯМР  $^1\text{H}$  поликристаллической 2,4,5-Т в зависимости от температуры (77 – 400 °К). Выявлено, что величина  $S_2$  метиленовой группы постоянна  $(11,5 \pm 1) \cdot 10^{-8} \cdot \text{T}^2$  в области 77–170 °К; в диапазоне 172–208 °К  $S_2$  уменьшается до  $(5,8 \pm 1) \cdot 10^{-8} \cdot \text{T}^2$  и остается постоянной при дальнейшем повышении температуры до 400 °К. Теоретическая величина внутримолекулярного вклада (17,7) больше, чем экспериментальное значение  $S_2$  при 77 °К, что свидетельствует о некорректности приведенного в литературе значения межпротонного расстояния в метиленовой группе (1,47 Å). Правильная, расчётная величина должна быть 1,87 Å. Уменьшение  $S_2$  в области 172–208 °К связывают с молекулярным движением, которое отождествлено с переориентацией групп  $\text{CH}_2\text{COOH}$ . Энергия активации этого движения 8,728 кДж/моль. Величина

этой энергии не может указывать на разрыв водородных связей и позволяет считать, что группы  $\text{CH}_2\text{COOH}$  двух молекул димера вращаются совместно без разрыва водородной связи между этими группами.

Выявлено [16], что в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  триметилсилиловых эфиров ароматических кислот химический сдвиг углеродного атома С-1 ароматического ядра, связанного с атомом кислорода, смещён в сторону слабого поля на 20–25 м.д. относительно бензола. Низкопольное расположение области химических сдвигов карбонильного углерода объяснено дезэкранирующим влиянием электроотрицательного атома кислорода, а не анизотропией карбонильной группы.

### 1.3. Методы анализа протатранов

В последние годы придается большое значение определению остаточных количеств ААК в связи с расширением мероприятий по защите окружающей среды от загрязнения пестицидами. При этом определение остаточных количеств пестицидов складывается из следующих операций [40]:

- извлечение пестицидов из анализируемого объекта;
- очистка экстрактов;
- идентификация и конечное определение.

Пестициды извлекают органическими растворителями (ацетонитрил, гексан, хлороформ, бензол, этилацетат и 4-метил-2- диоксолон). После измельчения исследуемого образца пестицид экстрагируют при комнатной температуре или после глубокого замораживания.

Одним из путей очистки экстрактов является сублимация в вакууме и дистилляция в токе азота. Выделение ряда хлорорганических пестицидов проводят молекулярной дистилляцией в вакууме, используя в качестве газоносителя пары *n*-гексана. Перегонку осуществляют при 200 °С и давлении  $5 \times 10^{-4}$  мм ртутного столба. Широко используются очистка экстрактов перераспределением из одной системы растворителей в другую. Хорошими системами растворителей для выделения пестицидов из экстрактов растительных и животных тканей являются системы гексан-ацетонитрил, гексан-петролейный эфир, гексан-диметилсульфоксид, водный ацетон-хлороформ.

Экстракты очищают хроматографией на колонках, заполненных разнообразными сорбентами (флоризил, активированные угли разных марок, смеси сорбентов). Для очистки экстрактов, содержащих жиры и воски, применяют «вымораживание», а содержащих пигменты – тонкослойную хроматографию.

Ранее широко использовались химические методы определения АУК и их производных, которые подробно описаны [33]. К ним относится реакция 2,4-Д с хромотроповой кислотой, позволяющая открыть 0,05γ 2,4-Д в 1 мл раствора. Она может применяться для открытия 2,4-Д в растительном материале и в почве [98].

Взаимодействие 2,4-Д раствора нитрита натрия в серной кислоте позволяет определить ее в присутствии 2М-4Х и 2,4,5-Т [168].

Предложены методы количественного определения 2,4-Д в технических гербицидных препаратах в присутствии масел, мыл, спиртов или мыл, кислот, спиртов и масел. Химический метод определения эфиров и амидов 2,4-Д основан на их переходе в соль действием спиртового раствора едкого калия и последующего ее определения в виде кислоты [168]. Свободная 2,4-Д в концентратах эмульсии бутилового эфира 2,4-Д, определяется титрованием 0,2 н раствором едкого натра в присутствии метилового красного. 2,4-Д и 2,4,5-Т определяются по общему содержанию хлора методом сжигания в бомбе [33]. 2М-4Х в технических продуктах определяется титрованием 0,1 N- едкого натра в присутствии фенолового красного [157].

Для определения гербицидов применяются методы, основанные на измерении светопоглощения в ультрафиолетовом свете. Однако, с помощью этих методов нельзя определять микрограммовые количества гербицидов. Чувствительная цветная проба на АУК основана на нагревании образца с хромотроповой кислотой (4,5-диоски-2,7-нафталиндисульфокислота) в концентрированной серной кислоте [98]. Этот метод используется для количественного определения 2,4-Д в молоке, зерне и семенах [126]. Эти методы ограничены тем, что позволяют определять лишь замещенные АУК (феноксипропионовые кислоты не дают цветной реакции с хромотроповой кислотой). Разработана схема анализа, основанная на расщеплении, эфирной связи, общей для всех фенокси-кислот с помощью гидрохлорида пиридина [151]. Производные фенола, высвобождающиеся при этом расщеплении, определяются колориметрическим путем и служат мерой содержания определяемой АУК. При этом техника экстракции и очистки для каждого вида сырья видоизменяется так же, как колориметрические или иные методы определения образующихся фенолов.

Высокочувствительный флуорометрический метод определения гербицидов применим только к тем соединениям или продуктам их превращения, которые флуоресцируют при облучении УФ-светом с определенной длиной волны. Для регистрации интенсивности флуоресценции применяется простой флуориметр. Поэтому этот метод в свое время широко использовался [134].

Разработан простой способ определения 2,4-Д, 2-нафтоксиуксусной кислоты с помощью низкотемпературной фосфометрии. В качестве растворителя применяется смесь эфир – изопентан – абс. спирт (5:5:2). Минимальное определяемое количество 2,4-Д и 2-нафтоксиуксусной кислоты 0,1 мг/л. Калибровочные кривые строятся в логарифмической системе координат в интервале концентраций 0,3–60 мг/л для 2-нафтоксиуксусной кислоты и 0,5–80 мг/л для 2,4-Д [163, 165, 185].

Определение 2,4-Д в технических препаратах диэтаноламмониевых солей 2,4-Д осуществлялось выделением свободной кислоты подкислением

соляной кислотой и титрованием в ацетоновой среде водным раствором щелочи. Точность анализа 0,7 % [18, 193].

Содержание 2М-4Х в смесях с хлорметилфеноксиуксусной кислотой можно определять дифференциальным рефрактометрическим методом. Он основан на сравнении показателя преломления насыщенного раствора смеси 2М-4х и хлорметилфеноксиуксусной кислоты и стандартного образца [112, 169].

Определение гербицидов методов бумажной хроматографии в последние годы полностью вытеснено хроматографией на тонком слое сорбента, как указано исследованиями [34, 135].

Для определения остатков пестицидов широко используется тонкослойная хроматография [3, 10, 76, 133, 195]. Пестициды обычно определяются на пластинках с закрепленным слоем силикагеля, окиси алюминия, реже целлюлозы или сорбентов. Хроматограммы развивают в различных системах как полярных, так и неполярных растворителей. Для проявления хлорорганических пестицидов используют реактив Митчелла – раствор азотно-кислого серебра и 2-феноксиэтанола в водном этиловом спирте или раствор дифениламина и хлористого цинка в ацетоне. Обработанные хроматограммы нагревают при 130–135 °С в течение 30 мин. При УФ-облучении пестициды проявляются в виде темных пятен на белом фоне. Чувствительность метода 0,05 мкг хлорорганических пестицидов.

Для проведения тонкослойной хроматографии препарат извлекают из исследуемого образца органическим растворителем. При высоком содержании жира и воска очистку ацетонового раствора проводят вымораживанием с последующим перераспределением в н-гексан. Гексановый экстракт очищают насыщенным раствором сульфата натрия в серной кислоте. Хроматограмму развивают в н – гексане, или н – гексане с ацетоном. Для проявления пятен на хроматограммах используют либо азотно-кислое серебро, либо 0,5%-ный раствор с-толуидина. Чувствительность метода в зависимости от объекта- 0,0025–0,02 мг/кг. Остатки хлорорганических пестицидов в жирах, масле, молоке и овощах определяют после очистки гексанового экстракта диметилсульфоксидом хроматографированием на окиси алюминия в н-гексане. Проявление проводят реактивом Митчелла. Чувствительность метода 0,01 мг/кг. Из растительных материалов хлорорганические пестициды экстрагируют смесью петролейного эфира и 2-пропанола (3:1) и без очистки экстракта хроматографируют на слое силикагеля в гексане. Проявитель – реактив Митчелла. Чувствительность метода 1 мкг/кг [144, 148].

Содержание 2М-4Х в техническом препарате может быть определено методом ИК-спектроскопии. Этот метод рекомендован Европейской комиссией методов анализа пестицидов для препаратов, содержащих 6-хлор-2-метил-4,6-дихлор-2-метил- и 2-метилфенокси-уксусных кислот. В присутствии других АУК рекомендуется использовать другие методы. Данный

метод основан на измерении поглощения света при 12,38  $\mu$ ; 12,85  $\mu$ ; 13,04  $\mu$  и 13,24  $\mu$  раствором образца по сравнению с чистым ацетоном. Величины, полученные для ацетона, вычитают из значений, полученных для анализируемых растворов. Величина, полученная для волны 12,38  $\mu$ , характеризует содержание 2М-4Х; при 12,85  $\mu$  – 6-хлор-2-метил-феноксиуксусную кислоту; при 13,04  $\mu$  – 4,6-дихлор-2-метилфеноксиуксусную кислоту; при 13,14  $\mu$  – 2-метилфеноксиуксусную кислоту [145, 146, 147].

Изучены ЯМР, ИК, УФ и масс-спектры метиловых эфиров 9 гербицидных хлорфеноксилканкарбоновых кислот: 2,4-Д, 2-ДМ, 2,4-ДХ, 2М-4Х, 2,4,5-Т, 2,4,5-ТМ, 2,4,5-ТН, метилхлорфеноксимасляной и метилхлорфеноксипропионовой кислот [156, 170, 188]. Метод масс-спектрометрии в сочетании с ГЖХ оказался наиболее пригодным для идентификации микроколичеств гербицидов из-за его большей чувствительности и избирательности.

Газожидкостный и газохроматографический методы в настоящее время получили самое широкое применение для анализа остаточных количеств пестицидов и их метаболитов [81, 87, 101, 110, 121, 130].

Определение 2,4-Д и родственных соединений в молоке и сухих сельскохозяйственных культурах осуществляется газохроматографическим методом с применением внутреннего стандарта [32, 178]. При анализе этим методом молоко подкисляют, и протеины разрушают ферментативным гидролизом с помощью пепсина. Затем АУК и липоидные вещества извлекают экстракцией диэтиловым эфиром в системе: жидкость-жидкость. От липидов АУК отделяют путем распределения в системе: гексан – ацетонитрил. АУК попадают в ацетонитрильный слой. После выпаривания растворителя остаток метилируют метанольным раствором трехфтористого бора или диазометаном. Остаток, полученный после метилирования, вводят в газовый хроматограф и проводят анализ.

При анализе АУК в сухих сельскохозяйственных культурах газохроматографическим методом их сначала увлажняют, затем подвергают экстракции, подкисленной смесью органических растворителей. После экстракции щелочью и выделения кислотой АУК превращают в соответствующие метиловые эфиры диазометаном, которые определяют газовой хроматографией [44, 83, 150]. Так, в соломе и зерне пшеницы определяли свободную и конъюгированную 2,4-Д на хроматографе с  $\text{H}^3$  и  $\text{Ni}^{63}$  детектором электронного захвата, со стеклянной колонкой 150x0,4 см, заполненной ультрабондом (120 меш). Скорость газоносителя 40 мл/мин. Температура колонны – 170 °С [176, 182]. Газохроматографическое определение следовых количеств АУК в почвах и воде проводят после их выделения из исследуемых проб водным раствором едкого калия, концентрирования и очистки экстрактов на твердом сорбенте и превращения в метиловый эфир. Анализы выполняют на колонке (3,7 м x 3 мм) с 3 %  $\text{OV}_{-101}$  на хроматоне (0,125–0,160 мм) при температуре колонны 180°, испарителя 255°, ДИП-200° и расходе азота 30 мл/мин. Порог определения равен менее 1 млн<sup>-1</sup> [117, 153, 194].

Высокая чувствительность метода ГМХ позволяет определять пестициды в количестве 0,01-0,1 мкг/кг анализируемого образца. Этот метод селективен, позволяет из одной пробы дифференцированно определять большую группу пестицидов, не требует тщательной очистки экстрактов. К наиболее чувствительным детекторам, применяемым для определения остаточных количеств пестицидов, относятся электронно-захватывающий (ДЭЗ) [130], термоионный (ТИД), микрокулонометрический (МКМД) [101] и пламенно-фотометрический (ПФД) детекторы [110].

В последнее время широкое применение находит ГЖХ в сочетании с масс – фрагментацией [17, 68, 74, 82, 93, 105, 119, 124, 143, 152] и жидкостная хроматография высокого давления [158, 171]. Так, остаточные количества 2М-4х и двух ее метаболитов – 4- хлоркрезола, и 3-метил-5-хлоркатахина в отмерших побегах, обработанных этим гербицидом кустарников, в почве и овощах определялись на ГЖХ с электронно-захватным детектором с последующей масс – фрагментацией [114]. При анализе жидких гербицидных препаратов, содержащих соли 2,4-Д, 2-(2-метил-4-хлорфеноксипропионовой кислоты, использовалась обращеннофазовая жидкостная хроматография высокого давления [104] (прибор с УФ-детектором,  $\lambda = 280$  нм). Этот метод позволяет в одной хроматограмме разделить три гербицида и технические примеси.

Описаны характеристики различных типов хромато-масс- спектрометров (магнитный, квадрупольный, двухфокусный), с компьютерной системой обработки данных, с различными методами ионизации (электронный удар, химическая ионизация (+) и (-) ионов и выбора внутренних стандартов, а также выделения ауксинов с помощью хромато-масс-спектрометрии в режиме селективного детектирования [162, 189, 190, 191, 192].

Таким образом, основной способ получения ААК сводится к замещению атомов галогенов в 2-галогеналканкарбоновых кислот на ароксигруппу. Для получения функциональных производных ААК используется реакция нитрования, хлорирования, сульфирования исходящих кислот и их производных. Для синтеза производных ААК за счет превращения содержащейся в них карбоксильной группы используют реакции самих кислот, их эфиров и хлорангидридов с различными реагентами, к таким реакциям относятся получение солей, эфиров, амидов ААК и т.д. Наряду с этим отметим, что приведенные сведения относятся к очень широкому классу соединений, дававшему, тем не менее, основание для формулирования нового, магистрального направления, которое можно обозначить как СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОТАТРАНОВ. Это направление было сформулировано академиком М.Г. Воронковым в 60-е годы прошлого столетия и в те же годы были начаты исследования биологических эффектов протатранов, которые продолжаются и в настоящее время.

## Литература

1. Альсинг Т.К., Сморябо Н.А., Сочилин Е.Г., Студенцова В.В. Дифенок-сиуксусные кислоты //Ж.орган. химии.1974.Т.10.№ 6.С.1228-1230.
2. Апуси Г., Эндо К. Сложные эфиры 2,4-дихлор-3-метил-фенокси-пропионовой кислоты / Заявка 62-111979. Япония. МКИ С 07 D 825/00, А 01 N 43/08; опубл. 22.05.87. РЖХ. – 1988. – 10 0 404.
3. Атурян М.М., Котвалян Г.Т.,Довлатян В.В. Тонкослойная хроматография 2,4-Д // Хим. ж. АН Арм. ССР, Ереван. 1971, № 2. С. 10.
4. Бакердон Р., Френцис Б. N(1,1-Замещенные ацетонитрило)-2-(3,5-ди-замещенные фенокси)-алкиламида / Пат. 4087277. США. МКИ А 01 № 9/20; опубл. 2.05.78. РЖХ. 1979. – 3 0 409.
5. Бакиров М.С., Мезенцева А.Г., Смирнова Н.С., Шихова Л.К. Получение эфиров 2,4,5-трихлорфеноксипропионовой кислоты //Хим. промыш-ленность.1983.№ 2.С.77–81.
6. Баклин А., Жоцелин Ж. Эфиры фенокси и фенилтио-алканкарбоновых кислот / Пат. 423102. Австралия. МКИ С 07 С , А 01 N.; опубл. 30.03.72. РЖХ. – 1974. – 2 Н 520.
7. Барданова М.Н., Любушкин В.А. Ароксиуксусные кислоты // Изв. АН СССР., Сер. хим.1976. № 5. С.1170–1172.
8. Боку Н., Ри Х. Производные ароксиуксусной кислоты. Способ их получения /Заявка 62-120357. Япония. МКИ С 07 С 153/09,А 01N 39/04; опу-бл.1.06.87.-РЖХ.-1988.-17 0 364.
9. Вахала И., Шпонар Я. Конденсация фенола и его производных с мо-нохлоруксусной кислотой / Пат.105287.ЧССР. Опубл.15.10. 62 РЖХ.-1964.- 10 Н 366.
10. Вейгенчик Т.Х., Грязнова Е.А. Определение солей 2,3-Д в биологиче-ском материале // В сб.: Гигиена применен., токсикол. пестицидов и клиника отравления. Киев. 1969. Т. 7. С. 515–519.
11. Вильямс Б. Алкаминовые соли 2,4,5-трихлорфенокси-2-пропионовой кислоты / Пат.2745871. США. Опубл.15.05.56.РЖХ.-1958. 4 0 815.
12. Воронков М.Г., Зелчан Г.И., Лукевиц Э.Н. Кремний и жизнь. Рига: Зинатне, 1978, 388 с.
13. Воронков М.Г., Дьяков В.М. Силатраны. Новосибирск: Наука, 1978. 206 с.
14. Воронков М.Г., Шергина Н.И., Фролов Ю.Л., Шерстянникова Л.В., Страшникова Н.В., Ярош О.Г., Мирсков Р.Г., Анисимова И.Л. ИК-спектры этинильных производных кремния, германия и олова. Атлас спектров органических соединений. Новосибирск : Наука, 1984. 165 с.
15. Воронков М.Г., Шергина Н.И., Чипанина Н.Н., Голованова Н.И., Гав-рилова Г.А., Губанова Л.И., Фролов Ю.Л., Анисимова И.Л. ИК-спектры кис-лородсодержащих соединений. Атлас спектров органических соединений. Новосибирск : Наука, 1986. 183 с.

16. Головкин Г.В., Снегирев В.Ф., Атурян М.И., Довлатян В.В. Определение летучести производных 2,4-Д методом ГЖХ // Химия в сельском хозяйстве. 1974. Т.12. № 4. С. 67–70.

17. Гасанов К.Г., Ахмедов В.С., Реджабов Н.Г., Айрапетов З.Г. Синтез и исследования методов <sup>13</sup>С ЯМР некоторых кремийорганических производных ароксикарбоновых кислот // Азерб. Хим. Ж. 1987. Т. 5. С.47.

18. Грибова Е.А., Хмельницкая Е.Ю. Контроль производства 2,4-Д потенциометрическим титрованием// Заводская лаборатория.1965. Т.31. № 7. С. 785–799.

19. Даукс А., Линн К. Синтез 4-хлор-3-метилфеноксиуксусной 2- 14С кислоты // Austral. J. Chem. 1958. Vol.11. N 2. P. 246–248.

20. Дженни Дж. Хлорирование 2-метилфеноксиуксусной кислоты / Пат. 2766279. США. Оpubл. 9.10.56. РЖХ. -1958. -2380.

21. Джонстон Г. Хлорангидриды трифторметилпиридинилокси-фенокси-пропионовой кислоты / Пат. 4628099. США. МКИ. С 07 D 213/64; опубл. 9.12.86. РЖХ. 1987. 19 0 451.

22. Довлатян В.В. Синтез хлориротиловых эфиров ароксикарбоновых кислот // Изв. АН Арм. ССР. Хим. н.1963. Т.16. N 5. С. 471–474.

23. Занг Ле Ньят Тхюи Ge-Карбоксилирование 1-герматранола. Автореф. Дисс. канд. хим. наук. Иркутск, 2014, 24 с.

24. Кацуа Д., Каридзо Б., Тоцуо Я. Эфиры фенокси- или фенилтиоуксусной кислоты / Заявка 58-96004 Япония. МКИ А 01 N 43/08, А 01 N 37/32; опубл. 7.06.83. РЖХ. 1984. 12 0 374.

25. Кедеместрем Б., Стремберг Ж. Получение 2М-4Х / Пат.154441. Швеция. Оpubл.15.05.56.РЖХ.1957.64508.

26. Королев А.И., Быстрицкий Г.И., Боронов А.С. Получение алкиловых эфиров дихлорфеноксиуксусных кислот / А.С. 126499. СССР. Оpubл. 1.03.60. РЖХ. 1961. 1 Л 393.

27. Кох М., Хандте Р. Производные феноксифеноксипропионовой кислоты / Заявка 2617804 ФРГ. МКИ С07 С 69/67, А 01 N 9/303; опубл. 3.11.77. РЖХ.1978.13 0 433.

28. Кубота И., Ота Н. Получение эфиров хлорфеноксиуксусных кислот / Пат.10777. Япония. Оpubл.24.12.56.РЖХ.1959.87523.

29. Логинов С.В. Синтез, свойства и прикладные аспекты физиологически активных соединений кремния // Дисс.докт.хим.наук. М.2012 г.

30. Масахира А., Сайто Д., Итиоми Я.и др. Замещенные фенокси-пропионовые эфиры, способ их синтеза / Заявка 59-172440 Япония. МКИ С 07 С 93/187, С 07 D 213/64; опубл. 29.09.84. РЖХ. 1985. 24 0 534.

31. Мельников Н.Н., Нурадкян К.А., Кузнецова Г.Л. Получение хлорметилфеноксипропионовых кислот / А.С. 170782. МКИ А 01 N, С 07 С; опубл. 10.06.65. РЖХ. 1966. 18 II 536.

32. Мельников И.И.(ред.) Методы анализа пестицидов // перевод с англ., М. 1967. 2,4-дихлорфеноконуксусная кислота – С. 146–162. Ис. 229–230.



33. Мельников Н.Н., Баскаков Ю.А., Бокарев К.С. Химия гербицидов и стимуляторов роста растений. М., 1954. 458 с.

34. Милихевик В. Разделение трихлоруксусной и 2,4 –Д кислот // Гласник хем. Друштва. – 1958-1959. Т. 23–24. № 1–2. С.67–73. РЖХ. 1961. 31–363.

35. Мочалин А.И., Езерка А.А., Стрельцов Р.В., Коломиец А.О. Спектры ЯМР высокого разрешения некоторых производных феноксиуксусной кислоты // Ж. прикл. хим. 1972. Т.16.-6. С. 921–924.

36. Муска Я. Эттел Б. 2-Карбометокси-3,4,5,6- тетрахлорфенокси-уксусная кислота // Collect. Czechosl. Chem. Communs. – 1961. Vol. 26. № 3. P. 895– 899.

37. Нажил Н. Получение эфиров хлорфеноксиуксусных кислот / Пат. 1144288. ФРГ. МКИ С 07 С; опубл. 12.09.63. РЖХ. 1964. – 18 П 351.

38. Нисияма Р., Фудзикава С. Производные феноксифенокси-пропиононовой кислоты / Пат. 52-131539. Япония. МКИ С 07 С 59/25; опубл. 4.11.77. РЖХ.1979.15 0 477.

39. Нисияма Р., Хага Т. Производные пиридилоксифенокси-алканкарбоновых кислот / Заявка 54-119476. Япония. МКИ С 07 D 213/64; опубл. 17.09.79. РЖХ. 1980. 11 0 339.

40. Новикова К.Ф. Определение остаточных количеств пестицидов в продуктах питания, почве и воде // ЖВХО им.Менделеева. 1973. Т.5. – С. 562–569.

41. Оба К. Получение 2М-4Х / Пат.3540 Япония. Опубл.25. 05.55. РЖХ.1957.-19 64509.

42. Осипов О.А., Рустамова С.Н. Водородная связь в ацилмеркаптоуксусных кислотах // Азерб. Хим. Журн. 1974. С. 106. 109.

43. Островский Т., Томашек Б. Получение 2-метил – 4 хлорфеноксиуксусной кислоты / Пат. 48794. ПНР. МКИ С 10 g ; опубл.18.12.64. РЖХ. 1966. – 11 П 535.

44. Перцовский А.Л., Присмотров Ю.А., Буйнова Э.Ф., Яремченко Н.Г. Газохроматографическое определение пестицидов // Гидрорлиз и лесохимическая промышленность. 1989. Т. 2. С. 20–21.

45. Пето Ф. Получение 2М-4Х / Пат.1116266 Франция. Опубл.7.05.56. РЖХ.. 1958.-14 47914.

46. Рёч Р., Грубер М. 0-Галоидфеноксиацетил-N,N-диэтилгидроксиламины / Пат.3598872. США. МКИ С 07 С 97/10; опубл. 10.08. 71. РЖХ. 1972. – 10 Н 594.

47. Саката Г., Макино К., Кавамура Я Простые эфиры гетеро-циклических соединений и феноксиалкилкарбоновых кислот / Пат. 4629493. США. МКИ С 07 D 241/44; А 01 N 43/60; опубл. 16.12.86. РЖХ.-1987.-15 0 447.

48. Салливан Дж. – Пара-галоидирование фенолов / Пат. 2477002. США. Опубл. 8.01.57. РЖХ. 1958. – 23 78918.

49. Седзо К., Тацуо Т. Эфиры  $\alpha$ -феноксифенилуксуеуной кислоты / Заявка 61-271251. Япония. МКИ С 07 С 69/736, А 01 № 39/04; опубл. 1.12.86. РЖХ. 1987. – 24 0 397.

50. Скитерс М. Получение 2М-4Х / Пат.2740810. США. Опубл.3.04. 56. РЖХ.1957.-58081.

51. Сомая Ш., Акахира Р., Нонака Т. Амиды 2-4-(4-цианфенокси)-феноксиалкановых кислот / Пат. 4608081. США. МКИ А 01 N 43/40. А 01 N 37/34; опубл. 26.06.86.РЖХ.1987.-9 0 405.

52. Сомхи С., Касура С. Производные тиолового эфира пропионовой кислоты / Заявка 62-267725. Япония. МКИ С 67 D 277/16, А 01 № 43/78; опубл. 13.11.87. РЖХ. 1 0 422.

53. Станек Я., Зденек Г. Получение эфиров фенокси-алкилкарбоновых кислот / Пат.136172. ЧССР. МКИ А 01N; опубл. 15.04.70. РЖХ. 1072.-2Н 669.

54. Стивенсон Г., Брукс Р. Новые галоидфеноксиалкановые кислоты / Пат.826995. Англия. Опубл.27.01.60.РЖХ.-1961.- 6Л 537. ( 42.)

55. Судауки К., Хасиба К. Способы получения оптически активной 2-(4-гидроксифенокси)- пропионовой кислоты / Заявка 62-16446. Япония. МКИ С 07 С 59/125, С 07 С 51/367; опубл. 24.01.87. РЖХ. 1988. – 3 0 420.

56. Тай Ж., Такэмацу Т. Получение оптически активных 2-[4-(2,4-дигалогенфенокси)фенокси ] пропионовых кислот / Пат. 4757155. США. МКИ4 С 07 С 57/00; опубл.12.07.88. РЖХ. 1989. – 14 0 384.

57. Такахаси Р., Фудзикава К., Исао И. Производные 4-трифтор метилфеноксифеноксиалканкарбоновой кислоты / Заявка 52-87129. Япония. МКИ С 07 С 59/25; опубл. 20.07.77.РЖХ.1978.-14 0 380.

58. Уемацу Т., Хасимото Т., Осиро Х. Способ получения эфиров фенилтиоуксуеуной кислоты / Заявка 55-130954. Япония; опубл. 11.10.80. РЖХ. 1982. – 5 0 459.

59. Уэйл И. Эфиры фенокси кислот / Пат.2769833. США. - Опубл. 6.11.56. РЖХ.1958.-21 71860.

60. Фиксель Л.И., Зарипов Р.К. Получение серосодержащих эфиров 2,4-Д / А. С. 568633. СССР. МКИ С 07 С 69/23, С 07 С 67/14; опубл. 0.09.77. РЖХ. 1979. – 2041.

61. Фокин А.В., Коломиец А.Ф., Студнев Ю.Н., Кузнецова Л.Д. О реакциях о- ацилирования фенола карбоновыми кислотами // Изв. СО АН СССР. 1970. N 2. Сер. Хим. № 1. С. 87–90.

62. Форстер Х., Шмидт Р. 4-(2-хлор-4-нитрофенокси) феноксиалканкарбоновые кислоты / Заявка 2745462. ФРГ. МКИ С 07 С 79/35, С 07 С 93/187; опубл. 12.04.79. РЖХ.1980.-4 0 388.

63. Фудзикава С., Хасиба К., Судзуки К. Получение оптически активной 2-(4-гидрокси-фенокси)пропионовой кислоты / Заявка 61-158947. Япония. МКИ С 07 С 59/125, В 01 J 31/02, С 07 В 53/00; опубл. 18.07.86. РЖХ. 1987.- 15 0 425.

64. Хасиба И., Судзуки Ф., Судзуки К. Способ получения эфира гидроксифеноксилканкарбоновых кислот / Заявка 62-263145. Япония. МКИ С 07 С 69/712; опубл. 16.11.87. РЖХ.1989.-6 0 407.

65. Хаяси И., Комити Х. Производные феноксифенилуксусной и феноксифенилтиоуксусной кислот / Заявка 2430044 Япония. МКИ С 07 С 79/46, А 01 N 37/48; опубл. 3.12.85. РЖХ. 1986. – 24 0 462.

66. Хеденстрем В., Стенберг Ж. Получение 2М-4Х / Пат. 154441. Швеция. Опубл. 15.05.56. РЖХ. 1957. –19 64508.

67. Хыдыров Д.Н., Алиев В.С., Промененко В.К., и др. Производные 2,4-дихлорароксиалканкарбоновой кислоты / А.С. 910608 СССР. МКИ С 07 С 125/067. А 01 N 47/10; опубл. В Б.И.-1982.N 9.РЖХ.1983.-6 0 396.

68. Чмиль В.Д.,Клисенко М.А. Определение гербицидов 2,4-Д и других в воде газожидкостной хроматографии //Ж. анал.хим. 1977.Т.32.№3.С.592-595.

69. Шебер Г.В. Фенил- и нафтилтиоуксусные кислоты // Acta Chem. Scand. 1959. Т.5. С.1036-1037.

70. Штольц Ф., Байер У. Получение 2-метил-4-хлорфенокси-уксусной кислоты и её препаратов /.- Пат.642279. ГДР. НКИ С 07 С; опубл. 20.10.68. РЖХ.1970.-3 Н 709.

71. Экштейн З. Получение эфиров хлор- или бром ароксиалканкарбоновых кислот / Пат. 47958. Польша. МКИ С 07 С; опубл. 10.02.64. РЖХ. 1965. – 5 Н 531.

72. Abraham D.I., Mehanna A.S. Halogenated Benzyloxy and phenoxy acids // J. Med.Chem.-1982.-Vol.25.-N 9.-P.1015-1017.

73. Adaway T. – Методы получения эфиров ароксипропионовой кислоты / Пат. 4681941. США. МКИ С 07 D 213/55, С 07 D 213/64; опубл. 21.06.87. РЖХ. 1988. – 8 0 432.

74. Akerblom M., Lingren B. Simultaneous determination of active indigredient in phenoxy acid herbicide by high-performance liquid chromatography with ultra- violet and electrochemical detection // J. Chromatogr. –1983. – Vol. 258. - P. 302–306.

75. Alfonso L., Levy Ch. Sintesis de derivados nitroso v aso del acido fenoxiacetito // Rev. Cient guim.-1981.- N 1- P. 79–92.

76. Arjmand M., Ramilton R. 2,4,5- T. Synthesis and thin-layer chromatography properties of asid conjugates and gasliquid chromatography and mass spectra of methyl ester // J. Agr. And Food Chem. 1978. Vol. 26. № 4.-P. 898–902.

77. Babu V., Rao G. Intrared spectra of subatituted phenoxyacetic acide // Indian J. Pure and Appl. Phys. 1987. Vol. 25. N 5-6. P. 203–219.

78. Baldrige J. Производные феноксиацетоксибутила-2 / Пат. 3005828. США. Опубл.24.10.61.РЖХ.1963.-3 Н 391.

79. Bohner B., Remptler H. Эфиры и тиоэфиры 2-[4-(5- трифторметилпиридил-2-илокси)-фенокси]-пропионовой кислоты / Пат. 645375. Швейцария. МКИ С 07 D 405/12, А 01 № 43/40; опубл. 28.09.84. РЖХ. 1985. – 14 0462.

80. Brunet M., Badinand A. Sur la preparation de quelques nouveaux derives de e acide diphenoxyacetique //Bull. Soc. Chim. France.1964. N 2. P. 383–387.

81. Cesana A., Grover R. A method the analysis of several herbicides in water // J. Arg. And Food Chem. 1985. Vol. 33. № 3. P. 504–507.

82. Chapman R., Lammert S. Use of MS/MS for analysia of plant growth regulators // Abstr. Pap. Pittsburgh Conf. and Expo. Anal. Chem. and Appl. Spectroscop, Atlantic City. N.J. march. 9-10. 1987.-Pittsburgh., Pa.-1987.-P.1106.

83. Chow C., MontGomery M. Methodology and for residues of MCPY and 2,4,5-T in wheat//Bull. Environ. Contam and Toxicol. 1971. Vol. 6. N 6. –P.576–580.

84. Clarke C., Wain R. Chloromethylphenoxyacetic acids and chloromethylphenylgiycines //Ann. Appl. Biol.-1963.-Vol. 51.-N 3.-P. 453–458.

85. Cochrane W. High pressure liquit chromatographic determination of impurity phenols in 2,4-D // J.Assoc. offic. Anal. Chem.-1983. Vol. 66.-№ 3. P. 804.

86. Clark Donald E. Determination of 2,4-D residues in animal tissues// J. Arg. and Food Chem. – 1967. Vol. 15. № 1. P. 171–173.

87. Cock L. Zach F. Comparison of free and total residues of 2,4-D in millet rasuliting // J. Arg. And Food Chem. 1983. Vol. 31. № 2. P. 268–271.

88. Cooper H. Получение ароксилканкарбоновых кислот/ Пат.2914558. США. Оpubл.17.11.59. РЖХ.-1961. 7Л 451.

89. Demovic S., Hauskreht P., Cipova M.- Способ получения 2М-4Х / А.С.242170 ЧССР. МКИ С 07 С 59/76, А 01 N 39/04;опубл. 15.09. 87. РЖХ.-1988.-14 0 466.

90. Deshmukh J. Synthesis of aryloxyacetic asters //Chem. And Ind.1986. N 5. P. 179–180.

91. Didysz R., Przondo J., Strzyz B. Способ получения 2,4-D феноксиуксусной кислоты / Пат.139896. КНР. МКИ С 07 С 59/133; опубл. 15.05.87. РЖХ. 1988.-10 0 406.

92. Eckstein Z., Klaraynska J. O produktach nitrowania estrow kwasu 2,4-i 2,5-dwuchloro-oraz 2,4-i-2,5-dwubromofenoksyoctowego // Przem.Chem.-1964.-Vol. 43. N 4. P. 216.

93. Farwal S., Bowes F. Determination of chlorophenoxy herbicides in air by gas chromatography mass spectrometry // Anal. Chem.-1976. Vol.48. № 2.- P. 420–426.

94. Forester H. Оптически активный 3-бензилоксипропиловый эфир 2-[4-(3,5-дихлорпиридин-2-илокси) фенокси] пропионовой кислоты / ФРГ. МКИ С 07 D 213/64, А ОI N 43/40; опубл. 11. 08. 88. РЖХ. 1989. 7 0 403.

95. Forster H., Schmidt R. Производные замещенной хиноксалинил-окси-феноксипропионовой кислоты / ФРГ. МКИ С 07 F 7/00, А 01 N 55/00; опубл. 19.11.87. РЖХ. 1988. 14 0 407.

96. Forster H., Yanagi A., Schmidt R. Оптически активные производные феноксипропионовой кислоты / ФРГ. МКИ С 07 D 363/58, С 07 D 277/68; опубл. 7.08.86. РЖХ. 1987. 7 0 513.

97. Fredga A. The storic relations between the optically active naphthoxypropionic acids // *Arkiv Kemi*. 1951. Vol. 3. P. 429–436. (356.)
98. Freed V. H. Qvalitative test for 2,4-D // *Science*. 1948. V. 107 P. 98-99.
99. Freedmen T. Enhanced vibrational circular dichroian via vibrationally generated electronic ring currents // *J. Am. Chem. Soc.* 1985. Vol. 107. N 22. – P 6213–6222.
100. Frega A., Ramshtwicz T. Optically active 2.3.4.6-tetrachlorophenoxyalcanic acid // *Arkiv Kemi*.-1959. vol. 14. N 1.-P. 11–16. (38.)
101. George Y. Determination of herbicides in the oils // *J. Assoc. Offic. Agr. Chem.* 1969. Vol. 47. N 6. P. 1116–1191
102. Ghosh A. Preparation of 2,4-D // *J.Indian. Chem.Soc.* 1951. Vol. 28. N 3. P. 155–158.
103. Gras G. -Способ получения оптически активных соединений, содержащих ароксилкановую группу / Пат. 2486071. Франция. МКИ С 07 С 57/30, 57/22; опубл. 29.11.84. (79.)
104. Grorud R. Liguid chromatography 2,4-D, 2-(2-methyl-4- chlorophenoxy) propionic acid // *J. Assoc. offic. Anal. Chem.* 1983. Vol. 66. № 5. P. 1220–1225.
105. Hajalova J., Pudil F. Gas chromatographic – mass spectrometric investigation of phenoxypropanoic acid derivatives // *J. Chromatogr.*-1988. – Vol. 438. № 1. P. 55–60.
106. Haksar C.N., Sethi R.K. Some new reagents for carbonyl compounds // *Labdev. J.Sci. and Technol.* 1972.-A.10. N 1.-P. 48–49.
107. Haraho X., Иосидо А., Мацумото А. Производные аминофенилтиоуксусной кислоты / Япония. МКИ С 07 С 149/43, С 07 D 269/48; опубл. 9.12.85. РЖХ. – 1986. – 23 0 455.
108. Haskelberg L. The halogenation of aryloxyacetic acids and their homologs // *J. Org. Chem.* – 1977. Vol. 12. № 3. P. 426–433.
109. Hauskrecht P., Marchalin M. - Способ получения 2М-4Х / А.С.240481. ЧССР. МКИ С 07 С 59/70, А 01 N 39/04; Опубл. 15.02.87. РЖХ.-1988.-4 0 419.
110. Henkell Hans G. Gas chromatographie von phenoxyalkan-carbonsauras // *J. Chromatogr.* 1966. Vol. 22. № 2. P. 446–449.
111. Herbrechtsmeier P., Koch M. Получение оптически активных  $\alpha$  - (фенокси) феноксипропионовых кислот / ФРГ. МКИ. С 07 С 59/58; опубл. 2.07.81. РЖХ. – 16 0 340.
112. Hill R. The determination of 4-chloro-2-methylphen-oxyacetic acid in MCPA by a differential refractometric method // *Analyst*. 1956. Vol. 81. № 963. P. 323–329.
113. Hiroshi O., Sanal T., Morita K.- Производные 2-(замещенных фенокси)пропионовых кислот / Пат. 4447259. США. МКИ А 01N 43/40, С 07 D 413/02;опубл. 8.05.84.РЖХ.1985.-3 0 429.
114. Jaakko P., Sattar M. GC and MS analysis of MCPA // *Chemosphere*. 1983. Vol.12. № 3. P. 1277–1289.

115. Janczewski M., Jabtonska T. Effect of molecular structure on optical properties of systems containing carbon chirality Centers // *Ann UMCS.* – 1979/ - A 34. P. 107–125.

116. Jonston H. Пиридилоксилил и пиридилтиофенокси-пропионовые кислоты / Пат. 4678509. США. МКИ А 01 №43/40, С 07 D 213/64; опубли. 7.07.87. РЖХ. – 1988. – 9 0 450.

117. Klement J., Popl M. Determination of 2,4-D in soils // *Sb. VSCHT Prase.*, 1988. Vol. H 22., P. 41–45.

118. Koch H., Horlein G. Способ получения оптически активного эфира 2-анилинопропионовой кислоты / Заявка 3037159 ФРГ. МКИ С 07 С 101/18, С 07 С 99/00; опубли. 15.04.82. РЖХ. 1983. – 60370.

119. Kostowska B., Witek S. Oznaczanie pozostalosci mieszanek chwastobojczych zawierajacych 2,4-D // *Chem. anal.(PRL)-1977.* Vol.22. № 4. P. 711–716.

120. Krassowska B., Markowska U. Reakcje przemiany pochodnych formylowych kwasow fenoksyalokarboksylowych // *Przem. Chem.-1973.* Vol. 52. N 11. P. 741–743.

121. Lee Hing B., Chau A. Analysis of ten acid herbicides in sediment // *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.-1963.* Vol. 66.- № 4.- P. 1033–1038.

122. Lee Cheuk-Man, Plattner Jacob J. [(Aminomethyl)aryloxy] acetic acid esters // *J.Med.Chem.-1987.* Vol. 27. N 12.-P. 1579–1587.

123. Lock M. An improved method for preparing phenoxyacetic acids-1-14C // *J.Labelled compounds and radiopharm.-1978.-*Vol.15.-P. 545.

124. Lopez-Avila V. Determination of dicamba and 2,4-D in water and soil by isotope dilution GC/MC// *J. Arg. and Food Chem.* 1986. Vol. 34. N 3. P. 530–535.

125. Masahiro A., Saito J., Yasui K. и др.- Замещенные феноксипропионаты / Пат. 4441913 США. МКИ С 07 D 213/64, А 01 N 43/40; опубли. 10. 04. 84. РЖХ.-1985.-8 0 451.

126. Marguardt R.P., Luce E. N. Determination of small amounts of 2,4-D in milk // *Anal. Chem.* 1951. Vol. 223. N 10.P. 1484–1486.

127. Matell M. Optically active auxin antagonists // *Arh. Chem.* 1955. Vol. 9. P. 157–162.

128. Matell M. Stereochemical studies on plant-growth Substances // *Kgl. Lantbruke-Hogakolans Ann.* 1953. Vol. 20. P. 205–240.

129. Matell M. Steric connections between optically active (aryloxy) alkylcarboxylic acids // *Arhiv Kemi.* 1953. Vol. 6. P. 355–360.

130. Meagher William R. Determination of 2,4-D in citrus by electron capture gas chromatography // *J. Arg. And Food Chem.* 1966. Vol. 14. № 4. P. 374–377.

131. Mikulski J., Ecsktein Z. Synthetische 2,4-Dichlor und 2,4,5-trichlorphenoxyessigsäure, die mittels <sup>36</sup>Cl markiert sind // *Bull. Acad. Polon. Ser. Chim.* 1959. Bd.7. № 5. P. 285–288.

132. Milciades P. Preparation of the herbicide 2,4-D and derivatives.// *Rev. Fac.Farm.y bioguim. Univ. nacl. Naylor San Marcos (Lima Pery)* 15. N 57/58. 7–18 (1953).

133. Milner M., Holser F. Determination of esters 2,4-D and 2,4,5,-T in pesticide // J. Assoc. Offic. Agric. Chemists.-1963.- Vol. 46.- № 4.- P. 655–659.
134. Minczewski J. Kwas  $\beta$ -Neftokayoctowy – analytical research // Rozn. Chem. 2-1955.- Vol.29. N 2-3. P. 951–953.
135. Mitchell Lloyd C. Separation and identification of chlornated orgnsic pesticides by paper chromatography// J. Assoc. Offic. Agric. Chemists. – 1961. Vol. 44. № 4.P. 720–722.
136. Moriga K. Оптическиактивные производные фенокси-пропионовой кислоты / Заявка 3241930 ФРГ. МКИ С 07 D 213/64, А 01 N 43/40; опубл. 28.06.84. РЖХ. 1985.- 40425.
137. Moszew J. Chloronitrowe pochodne kwasu 1-naftoksyoctowego // Roszn. Chem.- 1960. Vol. 34. N 6. P. 1617–1620.
138. Moszew J., Mirek J. O syntezie kilku izomeryczmvch kwasow chinoliloksyoctowych // Zeez.nauk. Uniw. Jugiell.1959. N 25.-p. 45–52.
139. Myska J., Ettl V. Uber methoxyphenoxyessigsuren and deren ester// Collect. Czechosl.Chem.Communs.-1961-Bd.26. N 3.- p. 902–906.
140. Natarajan C., Rengasam R. Metal complexes of some phenoxyacetic acids // Indian J. Chem. – 1979. – A 18.-N4. – P. 356–358.
141. Nestler H., Horlein G., Honate R., et.al. Производные Д-(+)- $\alpha$ -феноксипропионовой кислоты / Пат. 650493. Швейцария. МКИ С 07 С 59/68, С 07 D 213/64;опубл. 23.05.84.РЖХ.-1986.- 60455.
142. Oehme G., Fischer G. IR-spektroskopische substituierter phenylglyoxyisuren // Chem. Ber. 1967. Vol.100. N 2. P. 425–437.
143. Olson B., Sneath T. Procedures for gas chromatographis analysis of four chlorophenoxy herbicides // 1978. Vol. 26. N 3. P. 640–643.
144. Osborne D., Biackman G. The physiological activity of 2,6-substituted phenoxyacetic acids// Expl.Bot. 1955. Vol. 6. N 18. P. 392–406.
145. Panea T., Morar M., Nicorea D. et.al. Способ получения  $\beta$  – нефтоксисукусной кислоты / Пат.84913. СРР. МКИ С 07 С 63/36; опубл. 30.09.84. РЖХ.-1998.-9 0 432.
146. Pfister T., Forster H., Eul L., et al. – Эфиры фенокси- пропионилоксиалканфосфоновых кислот / Заявка 3402982. ФРГ. МКИ С 07 F 9/58, А 01 N 57/24; опубл. 1.08.85.РЖХ. 1986. – 130458.
147. Pilgram K., Skales R.- 4-(бензтриазол-1-ил) феноксиалкановые кислоты, их соли и эфиры / Пат. 4452626 США. МКИ А 01 N 43/64, С 07 D 249/18;опубл. 5.06.84. РЖХ.-1985.- 90485.
148. Pissiotas G. – Plant growth regulating phenoxyphenoxyalkane carboxylic acid derivatives / Франция. МКИ С 07 С 121/75; опубл. 26.04.79. – С.А. - Vol. 91 № 9. 74359.
149. Poor R., Smida T., Koleda L. Получение 2- метилфенокси-укусной кислоты / А.С. 221186. ЧССР. МКИ С 07 С 59/70; опубл.15.03.86. РЖХ. - 1986.-170337.

150. Popl M., Tatar V. Determination of fenoxycarboxylic acids in water // "Euroanalysis 5:5-th Eur. conf. Anal. Chem. Cracow. 26-31. VIII. 1984. Book Abstr".- Krakow.- 1984.-P. 250.

151. Prey V. Die spaltung von Phenolathern mit Pyridinhydrochlorid // Ber. 1941. Vol. 74. N 6. P. 1219 – 1225.

152. Pribyl J. Fiussigchromatographische Parametr herbicides Wirkstoffgruppen // J. Chromatogr.-1978. – Vol. 153. –№ 2.- P. 399–408.

153. Purkayastha R. Determination of 2,4-D, 2,4,5-T in soil and water by gas chromatography with electron capture detector // J. Arg. and Food Chem. – 1974. Vol. 22. N 3. P. 453–458.

154. Rajamohan K., Rao N. Aluminium nitrates in acetic anhydride or acetic acid as the mononitrating agent // Indian J.Chem.-1973.-Vol.11. N 10.-P. 1076–1077.

155. Ralph E. Феноксиуксусные кислоты/ Пат.2659753. США. Оpubл.17. 11.53. С.А.-1953.Vol. 49. № 1103.

156. Reddy K., Chary K. A nuclear magnetic reconance study of molecular motion in 2, 4,5-T // Austral. J. Chem. – 1982. Vol. 35. n 11. P. 2367–2370.

157. Reetelaar J.A. Improved method for the determinetion 2,4- Dand МСРА // Rec. Trav. Chim. 1952. Vol. 71. P. 497–500.

158. Rehman M., Eduards M. Application of HPLC to phenoxyalkanoic acid // J. Pestic Chem.:hum. Welfare and Environ. Proc.5-th. Int.Cong. Kyoto, 29. VIII.- 4. 1982.-Vol.4-Oxford, 1983. P. 347–352.

159. Remfler H., Förg W. Производные пиридилоксифенокси-пропионо- вой кислоты / Пат. 4325729 США. МКИ А 81 N 43/40, С 07 D 213/64; опубл. 20.04.82. РЖХ. 1983. – 13 0 420.

160. Richard H., Manske F. 2,4-Дихлорфеноксиуксусная кислота / Пат. 2471575. США. Оpubл. 31.05.45. С.А. 1949. Vol. 43. – 7509.

161. Ristic J. Untersuchung von biologisch aktiven Verbindungen in der reihe der phenoxy-Essiqsauen // Bull. sti. Sitehn. Inst. Politehn. Timisara. Ser. Chim.- 1975. Vol. 20. N 1. P. 147–120.

162. Rivier L. Gas ehromatography and mass-spectrometry of tho auxin // J. Gas ehromatogr. mass. Spectrom. Berlin.,1986. P. 146–164.

163. Robert H. Ароксилканкарбоновые кислоты и их эфиры / Пат. 280251. США. Оpubл. 3.09.57. С.А. 1958. Vol. 52. № 2917.

164. Robinson B., Kerby K. Гидразинные соли феноксикарбоновых кис- лот/ Пат. 231235. Австралия. Оpubл. 22.11.60. РЖХ. 1962. 17 Л 346.

165. Rogers R., Gerwcik B. - Фторфеноксифеноксипропионаты и их про- изводные / Пат. 4725683. США. МКИ С 07 С 69/76, С 07 D 295/12. Заявл. 12. 08. 85; опубл. 16.02.88. РЖХ. 1988. – 23 0 415.

166. Rohr O., Böhner B. – Производные фенокси-2-фенокси-алканкарбо- новых кислот / Пат. 623725. Швейцария. МКИ А 01 N 37/38, С 07 С 59/68. Заявл. 21.07.76; опубл. 30.06.81. РЖХ. 1984. – 12 0 374.



167. Rohr O., Bohner B., Burdeska K.- Производные 2-(фенокси фенокси) алканкарбоновых кислот / Пат. 637361 Швейцария. МКИ С 07 С 69/712, С 07 С 103/0; опубл. 29.07.83. РЖХ. 1984.- 6 0 356.
168. Roth H., Schuster Ph. Identification and determinatin of growth substance weed killer // Landwirtsh. Forsch. 1953. Vol. 5. P. 128–133.
169. Ryznerski Z., Gorezyca M. Synteza I wlasciwosci przeciwwzpalne N-(2-karboksyfenylo)-fenoksyacetamidow // Acta pol. pharm. 1979. Vol. 36. N 2. P. 161–166. (331.)
170. Saifutdinov R.G., Larina I.I., Vakul'skaya T.T., Voronkov M.G. Electron paramagnetic resonance in biochemistry and medicine. N.-Y. Kluwer Academic/ Plenum Publichers, 2001, 282 p.
171. Sakata G., Makino K., Takashi I., et.al. Synthesis and herbicidal activity of optically active ethyl-2-4-(6-chloro-2-quinoxalinyloxy)-phenoxy propanoate // J.Pestic. Sci.-1985. Vol. 10. N 1. P. 69–73. (117.)
172. Sakata G., Makino K., Takashi I. Synthesis ethyl-2-4-(3-floure-2-guinoxalinyloxy)phenoxy propionate // J. Flour. Chem. 1987. Vol. 37. № 1. P. 119–124.
173. Schipper E., Levitan P. Основные замещённые алкоксиантранил-амиды их соответствующие нитропроизводные / Пат. 3574839. США. МКИ А 61 V 27/00; опубл.13.04.71. РЖХ. 1972.- 4 Н 371.
174. Schreiber J., Pscheidt J. - Получение ароксиалканкарбоновых кислот / А.С. 229091. ЧССР. МКИ С 07 С 59/66, А 01 N 39/02; опубл. 15.04.86. РЖХ. 1986.-23 0 459.
175. Seasse K., Fue L., Schmidt R. Производные нитроароксиалкан карбоновых кислот. Получение и применение / Заявка 2537201.ФРГ. МКИ С 07 С 69/67, А 01 n 9/20; опубл. 3.03.77.РЖХ.1978.- 6 0 427.
176. Sehman H. Способ получения этоксикарбонилметил 5-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенокси)-2-нитрофеноксипропионата / Пат. 4452992 США. МКИ С 07 С 79/46; опубл. 5.06.84. РЖХ. 1985.-14 0 459.
177. Serban A., Watson G. Производные хинолилзамещенных фенокси(тио)алкиновых кислот / Пат. 541697. Австралия. МКИ С 07 D 215/20, С 07 D 215/36.; опубл. 17.01.85. РЖХ. 1986.- 4 0 410.
178. Shiokawa K. – Замещенные эфиры феноксиалканкарбоновых кислот / Пат. 4747865. США. МКИ С 07 D 277/86, А 01 N 43/76; опубл. 31.05.88. РЖХ. 1989. – 6 0 408 П.
179. Siatro-Papastaicoudi T., Papadopoulou D. Alkylaminoethyl esters of phenylthioisobutyric acid // Chem. Chron., 1 979. Vol. 8. P. 3–8.
180. Sidney B., Grove W. - Трихлорфеноксиалкановые кислоты / Пат. 4326882. США. МКИ С 07 С 59/68, А 01 N 39/02; опубл. 27.04.82. РЖХ. 1983.-3 0 424.
181. Skelly N. Stevens T. Isomer-specific aseay of ester and salt formulation of 2,4-D by high pressure liguid chromatography // J. Assoc. offic. Anal. Chem.- 1977. Vol. 60. № 4. P. 868–872.

182. Smith A. Gas chromatographic method analysis 2,4-D in wheat// J. Assoc. Offic. Anal. Chem.-1984. Vol. 67. N 4. P. 794–798.

183. Spinelly P. Un nuovo estere del cloramfenicolo can 1-acido 3-metossi-4-bromo-fenossiiacetico//Booll.Chim.farmac.-1965.-vol. 104.-N 11., P. 730–734.

184. Takeda A. m-nitro- and m-triflouromethy-aryl acids as plant growth regulators. – Contriibe Boyce Thompson Inst. 1959. Vol. 20. N 3. P. 191–196.

185. Trawtwein N. Determination 2,4-D, 2-naphtoxyacetic acid, and silvex by low temperature phosphorimetry // Mikrochim. Acta. 1983. Vol.1 № 5–6. P. 413–416.

186. Tsudo J., Kawai K., Nakajima S. Glomerella cingulata. Asymmetric reduction of 2-methyl-2-aryloxyacetic acide by Glomerella cingulata // Agr. and Biol. Chem. 1984. Vol. 48. N 5. P. 1373–1374.

187. Tuleja J., Truchlik S. – Получение 4-хлор-2- метилфеноксилкановых кислот / А.С. 226909. ЧССР. МКИ С 07 С 59/68; опубл. 15.05.86. РЖХ. 1987. – 18 0 452.

188. Van Peteghen C. Spectroscopic properties of the methyl esters of chlorophenoxy herbicides // J. Assoc. Offic. Anal. Chem.1975. Vol. 58.-N5.- P. 1001–1012.

189. Voronkov M.G., Mileshkevich V.P., Yuzhelevskii Yu. A. The siloxane bond. Physical properties and chemical transformations. N-Y. – London, Consultants Bureau, 1978, 493 p.

190. Voronkov M.G., Vyazankpn N.S., Deryagina E.N., Nakhmano-vich A.S., Usov V.A. Reaction of sulfur with organic compounds. N-Y. – London, Consultants Bureau, 1987, 421 p.

191. Voronkov M.G., Maletina E.A., Roman V.K. Heterosiloxanes Derivatives of non-biogenic elements. London, Harwood Academic Publishers, 1988, 469 p.

192. Voronkov M.G., Kuznetsov I.G. Silicon in Living Nature. Wakayama, Japanise-Soviet International Company, 1988, 143 p.

193. Vullbranat D., Schingmann M. – Рацемизация оптически активных производных 2-феноксипропионовой кислоты // Заявка 3621835. ФРГ. МКИ С 07 С 69/712, С 07 С 59/68; опубл. 7.01.88. РЖХ. 1988. – 17 0 365П.

194. Waliszewski S. GC- determination MCPA and 2,4-D in weter and Soil // Presenius Z. Anal. Chem. 1987. Vol.329. № 4. P. 489.

195. Zadrozinska J. Oznaczenie pozstasci herbicydow z grupy pochodnych kwasow aromatycznych v materiale roslinnym // Rosz. Panst. Zaki. Hig. –1984. –Т.35. – 5. –P. 423–429.

196. Zawadowska I. Otrzymywanie niektrych kwasow sulfo-fenoksyoctowych //Acta polon. pharmac. 1964. vol. 21.-N 5. P. 451.

## Глава 2.

# БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОТАТРАНОВ

### 2.1. Действие протатранов на растения

Ароксиуксусные кислоты (АУК) можно рассматривать как аналоги природного фитогормона – гетероауксина  $\beta$  –индолил-уксусной кислоты. Сильное действие этих соединений на растения было впервые обнаружено Вентом в 1928 году, как указано в работе [51]. Его открытие инициировало лавинообразный поток исследований, посвященных синтезу  $\alpha$ -ароксиалканкарбоновых кислот (ААК) и их производных, и изучению их регулирующего рост (стимулирующего и гербицидного) действия на растения и на их клетки. В этом плане отметим систематические многолетние исследования профессора С.В. Логинова и соавторов [17–19], в которых показана способность ряда ААК и их производных, в частности – силатранов, влиять на рост и развитие различных растений, и позволили рекомендовать их как экологически безвредные средства защиты растений.

Исследование физиологической активности сукцината триэтанолamina и боротрана на семенах и растениях свеклы столовой показало, что боратран снижает количество нитратов в продукции на 18,75%, а их совместное применение до 29,12%. Таким образом, полученные данные открывают большие перспективы для дальнейшего изучения свойств протатранов и квазипротатранов, принципов их образования, а также композиций этих солей с различными атранами для применения в качестве синергетических регуляторов роста растений.

**Силатраны.** Положительное влияние силатранов в умеренных дозах на рост и развитие растений показано для широкого ряда культур. Силатраны представляют собой внутрикомплексные трициклические кремниевые эфиры триэтанолamina с общей формулой  $\text{RSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ . Характер физиологического действия силатранов, главным образом, обусловлен их атрановым гетероциклом, значительный дипольный момент которого придает молекулам силатранов высокую проницаемость в клеточные мембраны, а жесткость повышает устойчивость последних к различным неблагоприятным факторам. Карбофункциональные заместители у атома кремния и в органическом радикале изменяют физико-химические свойства силатранов,

такие как коэффициент распределения в системе липид-вода, а электронно-донорный эффект атранового остова вызывает перераспределение электронной плотности в радикале у атома кремния. Это влияет на внедрение молекулы силатранов в клеточные мембраны, изменяет их взаимодействие с рецепторами, а также возможно скорость и пути метаболических превращений, что соответственно сказывается на направленности и эффективности биологического действия. Некоторые из них обладают настолько широким спектром биологической активности, что нашли применение одновременно в медицине, косметологии, животноводстве, птицеводстве, практической энтомологии и растениеводстве. Силатраны проявляют иммуностимулирующий эффект; интенсифицируют биосинтез белка и нуклеиновых кислот; обладают бактериостатическим и инсектицидным действием [4]. К числу этих БАВ из класса силатранов относятся, как указывалось выше, метил-хлорметил – и этоксисилатраны (соответственно, МС, ХМС, ЭС). Эти кремнийорганические соединения влияют на метаболические процессы в низких концентрациях ( $10^{-7}$ – $10^{-4}$  М) [35].

Действие хлорметилсилатрана (ХМС), имеющего брутто-формулу  $\text{ClCH}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$  на прорастание семян, роста корешков и цитогенетические структуры исследовано на *Crepis capillaris* [4]. Всхожесть семян, обработанных  $10^{-6}$  М раствором ХМС, достоверно выше, чем не обработанных или подвергшихся действию  $10^{-4}$  М раствора. Митотический индекс в меристемных клетках кончиков корешков в динамике их роста, свидетельствует, что в корешках, обработанных  $4,4 \times 10^{-6}$  М ХМС, через 16, 30 и 100 часов роста количество делящихся клеток было достоверно выше, чем у необработанных. Увеличение митотического индекса при действии на семена растворов ХМС может быть обусловлено несколькими факторами:

1. Обработка растворами ХМС способствует вступлению в деление неактивной части клеток корня. Косвенно это подтверждается увеличением всхожести сухих семян, обработанных  $10^{-6}$  М ХМС.

2. ХМС ускоряет прохождение самого митотического цикла за счет укорочения времени протекания отдельных его стадий. В этом случае он должен способствовать активации метаболических процессов, индуцирующих деление клеток. Повышение митотического индекса наступает значительно раньше, чем увеличение длины корешков (через 30 часов). В основе более раннего возрастания митотического индекса опытных корешков и последующей стимуляции их роста может быть стимулирование этим препаратом растяжения клеток и переход в фазу растяжения их большего количества.

Дальнейшие исследования выявили широкий круг культурных растений, на которые силатраны действуют как биостимуляторы. При этом наиболее отзывчивы на обработку ХМС растения интенсивного типа роста. На овощных культурах прибавка урожая от применения ХМС до 20–43% и более, улучшается качество продукции. В продуктивных органах растений повышается содержание сахаров и витаминов, снижается накопление нитратов

и тяжелых металлов. Овощи долго сохраняют товарность, хорошо хранятся и транспортируются. При этом ХМС повышают не только урожайность, но и устойчивость к неблагоприятным факторам среды. Адаптогенное влияние ХМС на устойчивость мембранных структур и функций хлоропластов растительных клеток к действию высоких температур (40–45 °С) изучено на проростках пшеницы методом ЭПР-спиновых зондов. ХМС повышает устойчивость растительных клеток к высокой температуре. ХМС стимулирует синтез галактолипидов у проростков озимой пшеницы, улучшая тем самым структуру фотосинтетического аппарата растительных клеток. Однако, стабилизирующий эффект не сопровождается упрочением белково-липидных контактов и соответственно изменением температуры основных фазовых переходов. Исследование скорости процесса фотосинтеза пшеницы и хлореллы при различных температурных режимах подтвердило, что ХМС препятствует отрицательным структурным изменениям мембранной системы клеток, особенно мембран хлоропластов. ХМС способствует термоустойчивости реакции Хилла – важнейшей стадии фотоллиза воды, восполняющей потери электронов хлорофиллом и обеспечивающей восстановление НАДФ и фосфорилирования АДФ в АТФ [21]. В тоже время криозащитное действие ХМС и ЭС сопровождается изменением соотношения низко- и высокомолекулярных белков и свободных аминокислот в тканях флоэмы побегов винограда [4].

ХМС увеличивает структурную и функциональную устойчивость плазмалеммы клеток проростков пшеницы к действию детергентов. При этом уменьшается потеря ионов  $K^+$  и чувствительность корней проростков к действию дыхательных ядов.

Кроме того, ХМС повышает устойчивость растений к дефициту влаги. ХМС увеличивает резистентность зерновых к воздействию гербицидов, подавляющих реакцию Хилла. Так, предпосевная обработка семян ячменя  $10^{-7}$ – $10^{-6}$  М ХМС повышает устойчивость этой культуры к симазину [4].

Силатраны с разной эффективностью влияют на термотолерантность растений. МС, ХМС существенно ее увеличивают (почти в два раза увеличивают выживаемость проростков гороха при температуре 45 °С в концентрациях  $10^{-3}$ ,  $10^{-7}$  и  $10^{-13}$  М); ТЭА и ЭС увеличивают термотолерантность только в некоторых концентрациях (ТЭА в концентрации  $10^{-8}$  М, ЭС в концентрации  $10^{-3}$  М) [21].

Заметный рост выживаемости проростков при температуре 45 °С свидетельствует в пользу того, что МС и ХМС активируют защитные механизмы растительного организма. Судя по данным иммунохимического анализа, эти механизмы различны: ХМС увеличивает содержание БТШ, стабилизирует дыхательную активность и повышает стабильность мембраны, тогда как МС оказывает влияние только на стабилизацию дыхания, как показано систематическими исследованиями [21]. Далее рассмотрим более подробно перечисленные феномены.

## Протатраны

**Влияние на развитие зерновых культур.** Предпосевное замачивание (3 ч) семян пшеницы сорта Скала в водных 0,01% растворах 1-хлорметилсилатрана (ХМС) и 1-этоксисилатрана (ЭС) усиливает вегетативный рост растений и увеличивает урожай зерна (таблица 2.1).

Табл. 2.1. Влияние ХМС и ЭС на вегетацию и урожайность пшеницы сорта Скала\*

Вариант	Масса 20 растений в фазу вегетации				Масса 100 растений		Урожай зерна с 1 м <sup>2</sup>	
	всходы	3-й лист	выход в трубку	колошение	г	%	г	%
Контроль	1,8	6,0	8,5	13,0	60,2	100	63,6	100,0
ХМС	3,7	11,5	19,5	36,0	155,0	257	75,0	117,9
ЭС	3,7	11,5	19,5	36,0	155,0	257	75,0	117,9

\*Исследования проведены в Иркутской области. Площадь 4 га, норма высева семян 280 кг/га.

Предпосевное замачивание семян пшеницы Лютесценс 758 растворами ХМС в диапазоне концентраций 11–145 мг/л стимулирует развитие зерна главного колоса. При концентрации 11 мг/л повышение веса зерна главного колоса составило 150% (15 г) от контроля.

Урожай семян овса Крупнозерный, обработанных водными растворами ХМС в различных концентрациях из расчета 10 л на 1 т семян за 10 дней до посева, повысился на 12,7% (таблица 2.2).

Табл. 2.2. Влияние ХМС на урожай овса сорта Крупнозерный

Вариант	Урожай по повторностям, ц/га			Средний урожай, ц/га	Отклонения от контроля	
	1	2	3		ц/га	%
Контроль	53,2	47,4	60,5	53,7	-	-
ХМС (200 мг/л)	61,0	54,1	60,1	61,4	7,7	12,7

Предпосевная обработка семян овса растворами ХМС в концентрации 2,5–32 мг/л увеличивала количество жизнеспособных кустов, повышает рост растений и массу главных колосьев, одновременно снижая массу боковых (таблица 2.3).

Табл. 2.3. Влияние ХМС на рост различных зерновых культур

Концентрация ХМС	Число растений, шт.	Число продуктивных стеблей, шт.	Число зерен в колосе	Масса зерен в одном колосе, (г)	Масса 1000 зерен, (г)	Масса зерен с 1 м <sup>2</sup>	Отклонение от контроля, (г)
Пшеница, сорт Лада (1 серия опыта)							
0(Контроль)	458	466	23,5	0,850	35,0	325	-
100 мг/л	580	625	21,6	0,845	35,0	560	+235
Пшеница, сорт Лада (2 серия опыта)							
0(Контроль)	564	654	27,5	1,16	39,2	546	-
200 мг/л	500.5	544,5	25,9	1,21	41,2	550	+4
Ячмень сорта Рассвет							
0(Контроль)	339	433	27,5	0,991	33.5	109,6	-
200 мг/л	326	424	29,0	0,987	34,4	124,5	+14,9
Овес сорта Крупнозерный							
0(Контроль)	375	410	37,9	1,630	45,3	512,0	-
200 мг/л	414	407	32,7	1,720	42,8	583,0	+71,0

Реакция растений различных культур на обработку силатранами семян различается. Так, у пшеницы урожайность повышается за счет увеличения числа продуктивных колосьев, а у ячменя – за счет массы зерен. Однократная обработка семян пшеницы Мироновская-808 и ячменя Одесский-100 водным раствором ХМС в концентрации  $10^{-4}$ – $10^{-2}$  % повышает рост растений.

При снижении концентрации ХМС в растворах до  $10^{-4}$ – $10^{-5}$ % на пшенице проявляется ретардантный эффект. При повышении концентрации ХМС до 0,2–0,5% для замачивания семян ячменя, в проросших зернах по сравнению с контролем на 17,2–10,3% уменьшается количество ростков и на 2,5–3,0% повышается выход солода. ЭС в смеси с микроэлементами и гуматом натрия стимулировал развитие корневой системы проростков пшеницы сортов Айсберг и Альбатрос в большей степени, чем симбионт.

В Забайкалье, предпосевная и в фазу трех листьев, обработка ХМС и ЭС ячменя сорта Агул и овса сорта Метис повышали всхожесть, площадь листовой поверхности, урожайность и качество полученных семян. В первой серии опыта семена ячменя и овса перед посевом обрабатывались ЭС или ХМС (0,01 кг/т) совместно с протравителем фенорамом (3 кг/т) полусухим способом за 10 дней до посева. В контроле использовался только фенорам.

## Протатраны

Посев – по пару. Норма высева 4 млн. всхожих зерен на гектар. Во второй серии опыта растения в фазу 3 листьев опрыскивались водными растворами ХМС и ЭС из расчета 0,0001 кг/га при норме 100 л/га. Контроль – вода из расчета 100 л/га. Урожай собирался в фазу восковой спелости семян.

При обработке ХМС и ЭС семян овса полевая всхожесть по сравнению с контролем повысилась на 5%, ячменя – соответственно на 3 и 6%. У этих растений в фазу молочной спелости повысилась общая кустистость, а масса одного растения увеличилась лишь на культуре овса. Листовая поверхность в фазу колошения ячменя и выметывания овса возросла соответственно в 1,1–1,5 и 1,2–1,8 раза. Масса 1000 зерен, зерна с одного колоса-метелки, натурная масса оказались выше в вариантах с обработкой силатранами как семян, так и в фазу трех листьев. Урожай зерна ячменя и овса в опытных вариантах составлял соответственно 27,1–28,8 ц/га и 15,6–16,9 ц/га, в контрольных – 25,2–23,2 и 11,9–12,7 ц/га. ЭС и ХМС не повлияли на закукливание овса (24–33%), наблюдавшегося в год испытаний и снизившего в целом урожай.

В двухгодичных испытаниях ХМС увеличивал длину стебля и устойчивость к полеганию ярового ячменя, повышал массу и число зерен в колосе и на растении. В 1987–1989 гг. проведены полевые испытания ХМС на озимой, яровой пшенице и кукурузе. При этом климатические условия отличались режимом повышенной температуры и недостатком осадков, особенно в 1989 г. Предпосевная обработка семян яровой пшеницы и опрыскивание растений водными растворами ХМС в фазу кушения – начала трубкования повысили устойчивость растений к засушливым явлениям и достоверно увеличили урожай зерна. Инкрустирование семян озимой пшеницы смесью, содержащей ХМС из расчета 50–15 г/т зерна, повысило зимостойкость культуры на 8–10%. Обработка семян кукурузы ХМС в дозах 10–100 г/т усилила интенсивность начального роста при пониженных температурах, увеличила на 15–25% биомассы растений.

Влияние ЭС и ХМС на рост и урожай зимней пшеницы Мv 17 изучалось в полевом опыте (площадь 4 x 0,4 га). Семена высевались в луговую почву сразу после влажного протравливания совместно с ЭС или ХМС в концентрации 110 мг/л. Также как в мелкоделяночном опыте ЭС стимулировал рост главного колоса, мало влияя на высоту растения. ХМС проявил аналогичное действие (таблица 2.4). Судя по массе 1000 зерен, оба испытанные соединения повышали урожай пшеницы на 11,0 и 13,8% соответственно.

Табл. 2.4. Влияние ЭС и ХМС на урожай пшеницы на площади 1,6 га

Концентрация силатрана, мг/л	Вес главного колоса		Высота растения		Вес 1000 зерен		Длина главного колоса	
	г	%	см	%	г	%	см	%
Контроль	2.24	100.0	92.79	100.0	38.30	100.0	9.24	100.0



Окончание таблицы 2.4

Концентрация силатрана, мг/л	Вес главного колоса		Высота растения		Вес 1000 зерен		Длина главного колоса	
	г	%	см	%	г	%	см	%
ЭС	2.87	128.2	93.66	99.8	42.50	111.0	9.57	103.6
ХМС	2.86	127.8	92.35	99.5	43.60	113.8	9.66	104.0

В качестве стимулятора роста ЭС испытан на рисе сорта Спальчик во ВНИИ риса. Полевые испытания осуществлялись на лугово-черноземной почве Краснодарского края. Площадь делянки – 25 м<sup>2</sup>, повторность четырехкратная, размещение рендомизированное. Предшественник рис. Семена риса замачивались в течение часа в 0,05% растворе ЭС или растения риса опрыскивались в фазу кущения. Растения в контроле обрабатывались аналогично водой. Обработка ЭС семян риса увеличила урожайность зерна на 1,4 ц/га, а опрыскивание раствором ЭС вегетирующих растений – на 1,2 ц/га по сравнению с контролем (**таблица 2.5**).

Табл. 2.5. Влияние ЭС на урожайность риса сорта Спальчик

Вариант	Урожайность риса, ц/га			
	Обработка семян		Некорневая обработка	
	ц/га	+ - %	ц/га	+ - %
Без обработки	64,8	-	73,2	-
ЭС	66,2	1,4	74,4	1,2

В условиях засухи 2007 года в Ростовской области прибавка урожайности пшеницы при применении МФАП составила 2 ц/га, а в Орловской на посевах ячменя 1 ц/га, наблюдалось меньшее полегание культур за счёт усиления стебля и колоса. Предпосевная обработка семян озимой пшеницы сорта «Уманка» (20 г/т) МФАП положительно влияет на перезимовку растений и их сохранность (к уборке 69,7% к 63,2% в контроле). Урожай повышается на 8–15% за счёт увеличения продуктивной кустистости, более активного прохождения процессов накопления сухого вещества и листообразования. Увеличивается на 0,4%–4,9% содержание сырой клейковины, объёмная масса и стекловидность зерна.

**Влияние на рост и развитие люцерны.** Семена за день до посева обрабатывали 0,005–0,8% водными растворами ХМС. Посев производили в середине мая, в середине августа контролировали выход зеленой массы,

а в начале октября – урожаем семян. ХМС повысил урожай семян на 20% и несколько снизил урожай соломы. ХМС стимулировал сопротивляемость люцерны к вредным насекомым – клопам и толстоножке и снизил угнетающее действие на люцерну засоленности почвы.

### *Влияние на масличные растения (хлопок, лен, подсолнечник, соя).*

Предпосевная инкрустация семян подсолнечника составами, содержащими ЭС и ХМС, стимулировала рост и урожайность этой культуры. Семена инкрустировались пленкообразующими составами на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, включающими протравитель (контроль), а также ЭС или ХМС в концентрации 0,002%. Метеорологические условия года исследований – влажные. ЭС и ХМС увеличивали высоту растений на 0–9 см, диаметр стебля – на 0–2 мм и диаметра корзинки на 0–2 см. Урожайность семян, инкрустированных составами, содержащими ЭС и ХМС в сравнении с контролем (20 ц/га) повысилась соответственно на 12 и 5,5%.

Влияние силатранов на рост, содержание волокна в стеблях, урожай семян и соломы льна-долгунца сорта К-6 в условиях Нечерноземной зоны изучалось в течение четырех лет (г. Псков). Растения опрыскивались в фазу елочки ХМС и ЭС в концентрации 0,5–1,0%, в контроле – водой. Расход раствора – 150 мл на делянку. Оба силатрана увеличивали содержание хлорофилла и интенсивность фотосинтеза. ЭС повышал активность каталазы. Растения, обработанные силатранами, лучше выдерживали дефицит влаги в период быстрого роста. Во все годы исследований увеличивался урожай семян и соломы, содержание волокна. По сравнению с контролем прибавка урожая семян при опрыскивании ЭС составила 16–37%, а ХМС – 5,6–35,9%. Урожай соломы увеличивался в среднем на 6,5%. Содержание волокна возрастало на 5%.

Хлопчатник явился одной из первых культур открытого грунта, на которых была выявлена высокая росторегулирующая активность ЭС и ХМС. Влияние силатранов на всхожесть семян, рост, развитие и урожайность хлопчатника сортов исследовано на сортах Ташкент-1, 108-Ф, АзНИХИ-33, 9877-И, С-4880, Таджикистан-4 [39]. На сильно увлажненных участках полей с посевами хлопчатника и при понижении температуры в довсходовый период часть семян загнивает, а всходы поражаются гоммозом и корневой гнилью. Это приводит к необходимости подсева или даже пересева культуры. Семена хлопчатника, замоченные перед посевом водными растворами ЭС или ХМС (в дозах 50–100 мг/л), не загнивали при ухудшении погодных условий, их абсолютная всхожесть оказалась на 15–20% более высокой, а всходы появились на 30–40 ч раньше, чем в контроле. Опрыскивание до поверхностного увлажнения семян хлопчатника сорта Ташкент-1 водным 0,02% раствором ЭС или ХМС по сравнению с контролем (опрыскивание водой) увеличивает всхожесть семян на 80–240% (таблица 2.6).

**Табл. 2.6.** Влияние 6-часового замачивания семян хлопчатника сорта Ташкент-1 водными 0,02% растворами ЭС и ХМС на всхожесть растений.

Вариант	Кол-во засеянных семян	Дата посева	Всхожесть, %			
			26/VI	27/VI	28/VI	% от контроля
Контроль	30	23/VI	0,7	3	10	100
ХМС	30	23/VI	9	23	24	240
ЭС	30	23/VI	1,2	8	18	80

Послевсходовая обработка хлопчатника препаратами ЭС и ХМС в сравнении с контролем повысила урожай хлопка-сырца на 1,3–6,5 ц/га. В American Cyanamid Company (США) исследовано влияние ХМС на рост хлопчатника путем предпосевной обработки семян, внесения препарата в почву или опрыскивания листовой поверхности его растворами до появления всходов, в фазу двух настоящих листочков или начала цветения.

Предпосевное замачивание семян хлопчатника сорта Стоунвилл 213 0,001–0,1%-ными растворами ХМС в хлористом метиле в течение 1 ч, предвсходовое внесение в почву водного раствора (при норме ХМС 0,1–2,0 кг/га) повышало по сравнению с соответствующим контролем (хлористый метилен или вода) количество цветов на растениях на 21,8–28,7% и 29,6–45% соответственно. Оптимальной при довсходовом внесении оказалась доза ХМС 0,1 кг/га. Не менее эффективно увеличивало число цветов на растениях внесение ХМС в почву в гранулированном виде и, особенно, опрыскивание растворами листовой поверхности в фазу двух настоящих листочков. По сравнению с контролем цветов становилось больше соответственно на 21,8–35,9 и 41,1–64,3%. И при этом способе обработки оптимальными из изученных были минимальные дозы – 0,01 мг/сосуд и 0,1 кг/га.

По результатам испытаний в Таджикистане опрыскивание растений средневолокнистого хлопчатника сорта Таджикистан-4 водными растворами ХМС в концентрации 100 и 50 мг/л перед наступлением температур выше оптимальных повысило урожай хлопка-сырца по сравнению с контролем на 1,2 ц/га. При увлажнении и замачивании семян средневолокнистого хлопчатника АзНИХИ-33 0,02% водном растворе ХМС увеличилось число коробочек на 1–2 шт. и ускорилось созревание хлопка на 2–3 дня. При этом урожай первого сбора хлопка-сырца повысился на 1,7 ц/га, а общего сбора – на 2,3 ц/га (при замочке семян) и 2,9 и 4,8 ц/га (при увлажнении семян).

За три года полевых испытаний наибольшая прибавка урожая хлопка-сырца при предпосевной обработке хлопчатника водными растворами ХМС достигалась при его концентрации 200 мг/л (таблица 2.7).

## Протатраны

**Табл. 2.7.** Влияние замачивания в растворах ХМС семян хлопчатника сорта Ташкент-1 на урожай хлопка-сырца

Вариант	Урожай хлопка-сырца по годам, ц/га			
	1976	1977	1978	В среднем в год
Контроль (вода)	35,5	32,4	35,6	34,5
ХМС (100 мг/л)	38,2	37,1	38,1	37,8
ХМС (200 мг/л)	38,6	39,7	39,1	39,1

**Примечание:** НСР<sub>0,5</sub> = 0,75 ц/га; точность опытов ± 1,91%.

Эта же концентрация оказалась оптимальной для ЭС. По результатам шестилетних полевых испытаний замачивание семян хлопчатника сорта Ташкент-1 0,02% водным раствором ЭС повышает урожай хлопка-сырца на 6,3–15,8% [39].

Применение водных растворов ХМС в концентрации 50 и 500 мг/л для опрыскивания растений тонковолокнистого хлопчатника сорта 6249-В в фазу цветения увеличило урожай хлопка-сырца соответственно на 3,6 и 4,0 ц/га (урожай в контроле 36,4 ц/га, НСР<sub>05</sub> = 2,6 ц/га). Обработка посевов сои водным раствором крезацина в фазу массового цветения (20 г/га) приводит к уплотнению и повышению стебля, усилению симбиотической азотфиксации и фотосинтетической активности и к увеличению урожайности [33].

В Воронежской области повышение урожайности сои сорта ВНИИС-1 после обработки водным раствором крезацина в фазе массового цветения составило 0,7 ц/га (2,4%), в фазе начала образования бобов – 4,2 ц/га (14,9%).

Предпосевная обработка семян хлопчатника раствором крезацина ускорила (на 3 дня) появление всходов и повысила урожай хлопка-сырца на 2,5 ц/га (8,9%).

Инкрустация семян подсолнечника (раннеспелый ВНИИМК 8883 улучшенный) крезацином совместно с протравителем ТМТД повысила урожай семян на 36 ц/га (233 ц/га), что составляет 18% от контроля.

**Влияние на развитие овощных культур.** Исследования действия ХМС на картофель в открытом грунте были проведены в 1978–1979 гг. в Восточной Сибири. Введение в посадочную лунку 1 л раствора ХМС в концентрации  $3 \cdot 10^{-3}$  % повысило урожай 50 кустов картофеля на 13,7 кг (на 38,5% в сравнении с контролем).

В Ташкентской области при обработке посадочного картофеля сорта Огонек 0,01% раствором ХМС урожай картофеля вырос с 132 (в контроле) до 200 ц/га или на 41,5%. Норма высадки 3,6 т/га. За месяц до уборки контрольные растения заметно уступали опытному по развитию (3,5 стебля на куст против 6,4) [39].

В производственных испытаниях на площади 4 га в условиях Подмосковья урожайность картофеля сорта Гатчинский, клубни которого перед посадкой смачивали водным раствором ХМС (500 мг/л), составила 350–360 ц/га (в контроле – 260 ц/га). Схема посадки 30 x 60 см<sup>2</sup>, норма посадки – 4 т/га. Агрофон – внесение навоза с нормой 100 т/га (за месяц до посадки). Контроль – припосадочное внесение минеральных удобрений и без удобрений. Растения из обработанных ХМС клубней опережали контрольные по фенофазам развития на ~10 сут. У них раньше и в большем числе завязывались клубни. При уборке урожая на один куст в опыте приходилось в среднем 14 клубней, в контроле – 9. В картофеле опытного варианта преобладали клубни массой 70–80 г без пустот и гнили, в контрольной – масса клубней составляла 180–200 г, из них наиболее крупные – пустотелые.

В Польше максимальное увеличение урожайности клубней и содержания в них крахмала под действием ХМС получено для группы поздних сортов картофеля. ХМС снижал поражаемость картофеля *Phytophthora infestans* (Mont.) de Bary, на 50% уменьшал поражение листьев бляшками болезни и уменьшал темп распространения этого патогена и увеличивал содержание магния в клубнях картофеля.

При опрыскивании растений картофеля сорта Невский ХМС стимулировал биосинтез хлорофилла. В тоже время при обработке клубней содержание пигментов в листьях не изменилось. В среднем за два года испытаний (1988–89 гг.) урожайность культуры при использовании ХМС в 0,01–0,03% концентрациях при обработке клубней и опрыскивании растений в фазу бутонизации по сравнению с контролем повысилась соответственно на 14 и 35%. Прибавка урожая достигалась за счет увеличения числа клубней, в которых содержание нитратов было ниже, чем в контроле [44].

По данным испытаний ЭС на картофеле в Московской и Пермской областях и Беларуси на сортах Невский, Темп, Лошицкий, прибавка урожая клубней составила 125–170% от контроля. Двухлетние наблюдения в условиях Минской и Московской областей (ЦИНАО) показали перспективность применения ЭС в картофелеводстве. Предпосевная обработка водным раствором ЭС из расчета 3 мг/т клубней картофеля сорта Невский увеличила урожай его клубней на 28% по сравнению с контролем (контроль – предпосевная обработка трекрезаном в норме 12 г/т). ЭС снизил также пораженность растений картофеля фитофторозом и черной ножкой.

В климатических и агротехнических условиях Иркутской области проверено действие предпосевной обработки клубней ЭС на урожай, заболеваемость растений в течение вегетации, сохранность клубней после зимнего хранения. Полевые испытания на 4-х сортах картофеля проводились в четырех климатических зонах. Площадь делянок в каждом опыте: общая 26,5 м<sup>2</sup>, учетная 25,5 м<sup>2</sup>. Повторность 4-х кратная. Норма высева 40,8 тыс/га. Предшественник – пар чёрный. Мероприятия по уходу за посевами: прополка, рыхление, окучивание. Опрыскивание посевных клубней водным

раствором ЭС осуществлялось в день посева из расчёта 400 л/га раствора или 17,5 г/га действующего вещества, 98%. В 1992 году ЭС повысил урожай картофеля в трех климатических зонах и сортам в среднем на 13,9%. Наиболее значительная прибавка клубней получена на сорте Тулунский ранний, 42 ц/га. Действие ЭС на картофель сортов Невский и Адретта было выровненным (повышение урожая на 9–10,8%). Из-за более высоких темпов прорастания (по сравнению с контролем), опытные всходы картофеля сорта Тулунский совпали по срокам с заморозками, что снизило урожай в 1992 году (таблица 2.8).

Табл. 2.8. Влияние ЭС на урожай картофеля в Иркутской области

Испытанный сорт	Урожай, ц/га, среднее из 4-х повторностей					
	1992 г.			1993 г.		
	Опыт	Контроль	% от контроля	Опыт	Контроль	% от контроля
Иркутский	289	344	86,3	330	309	107,0
Братский	468	438	109	198	197	100,5
Нижнеилимский	234	192	122	136	127	107
Киренский	216	195	110,8	274	238	115,1

В 1993 г. на картофеле сортов Тулунский и Тулунский ранний в опыте получена прибавка клубней на 7% больше, чем в контроле, а сорта Адретта – вдвое выше (15,1%). В отличие от предыдущего года действие препарата на сорт Невский практически не сказалось. В целом, по результатам двухлетних испытаний в климатических и агротехнических условиях Иркутской области ЭС способствовал повышению урожая картофеля в среднем на 10% [34].

Предпосевная обработка картофеля ЭС повысила среднюю массу клубней на 2,5–5% на всех изученных сортах, кроме Невского, на 3,6–0,5% увеличила товарность клубней.

Дегустационная оценка опытных и контрольных клубней не отличалась. Влияние препарата на пораженность растений картофеля проявилось не достаточно выражено, хотя на общем слабом фоне распространения фитогоры опытные растения (сорт Невский) оказались поражены ею заметно меньше. Повышение сопротивляемости против инфекции в условиях общего низкого фона зараженности болезнями проявили клубни урожая, полученного с применением ЭС, в течение периода зимнего хранения.

Производственные испытания ЭС и крезацина были проведены в хозяйствах Минской и Московской областей, в частности, колхозе «Белая Русь» Пуховичского района, хозяйствах «Слободской» Клинского района,

Рогачевский» Дмитровского района и совхозе им. 22 съезда КПСС Одинцовского района.

В производственном опыте (Одинцовский район Московской обл., площадь испытания 20 га) урожайность клубней картофеля, обработанных ЭС (5 г/т) и МФАП (1,6 г/т), была 110 и 97 ц/га соответственно. Заселение полей в период вегетации колорадским жуком в варианте с ЭС и крезацина произошло позже, по сравнению с фоном (посадки картофеля, не обработанного этими препаратами). В фазе конца цветения в варианте с ЭС и крезацином зафиксировано соответственно 1 и 2 жука на растение, а на фоновых растениях – 9 [27, 28].

Испытания ЭС на картофеле сорта Невский проводились и в Пермском НИИ сельского хозяйства. Почва – дерновсреднеподзолистая тяжелосуглинистая. Содержание гумуса 2,1%; рН солевой вытяжки 5,6; содержание  $P_2O_5$ -20,1;  $K_2O$ -14,8 мг на 100 г почвы.

Агротехника общепринятая для семенных посадок картофеля. Предшественник: овес по обороту пласта клевера. Клубни картофеля смачивались раствором ЭС (5 г/т картофеля) и растения в фазе бутонизации опрыскивались водным раствором ЭС (300 л/га). Посадка картофеля проводилась 01.06.93 г. Густота посадки 45 тыс/га. Уход за посадками: 1 слепое рыхление, 2 междурядные обработки и 1 окучивание. Обработка посадочных клубней увеличила массу ботвы и гнезда соответственно на 31,6 и 9,1%. При двукратном использовании ЭС повысились массы ботвы и гнезда (соответственно на 27,1 и 19,2%), количество клубней увеличилось в среднем на 0,4 на гнездо (**таблица 2.9**).

**Табл. 2.9.** Влияние ЭС на биометрические показатели картофеля

Вариант	К-во стеблей, шт.	Масса ботвы, г	Высота растения, см	Масса гнезда, г	К-во клубней в гнезде, шт.
Контроль	4,2	177	70	426	9
ЭС (предпосевная обработка)	4,1	233	72	465	8,9
ЭС (предпосевная обработка + опрыскивание при бутонизации)	4,1	225	73	508	9,4

Урожайность картофеля повышается также при аналогичной обработке *крезацином*.

Урожай картофеля, выращенный из клубней, обработанных ЭС, превышал контроль на 24 ц/га (**таблица 2.10**).

Табл. 2.10. Влияние ЭС на урожайность картофеля сорта «Невский»

Вариант	Урожайность, ц/га	Прибавка урожайности	
		ц/га	%
Контроль	166	-	-
ЭС (предпосевная обработка)	190	24	14,5
ЭС (предпосевная обработка + опрыскивание при бутонизации)	196	30	18

Дополнительная внекорневая обработка увеличила урожай еще на 6 ц/га. При этом снизилась заболеваемость клубней, в них возросло содержание крахмала и витамина С.

Влияние ХМС на рост и развитие томатов изучено в условиях тепличного хозяйства Восточной Сибири и в открытом грунте на Украине. Обработка томатов (районированный сорт Сибирский скороспелый) в теплице в период цветения водными растворами указанных соединений привела к увеличению количества плодов и заметному сокращению сроков их созревания. Общая масса урожая возростала в 1,5–3 раза, хотя плоды на опытных кустах, в целом, были мельче, чем в контроле. Урожай томатов открытого грунта сорта Заказной и де Варрао после обработки ХМС в фазу цветения составил 146% по сравнению с контролем. Опрыскивание 0,005%-ным р-ром ХМС томатов в фазу 3 листьев повысило урожайность томатов в условиях Херсонской области на 56 ц/га, или 8,3%.

ХМС эффективен и при обработке семян и выращивании рассады томатов сорта Московский осенний в виде добавки к карбамиду. Растения, выращенные из семян, замоченных в 0,4 и 0,8% водных растворах ХМС (0,5 ч), опережали по темпам фенологического развития контрольные на 4–6 сут. Прибавка урожая плодов составила 17,4–23,9%. Аналогичное действие оказало опрыскивание рассады этими же растворами. Предпосевная обработка семян томата крезацином увеличивает энергию прорастания на 10–15%, всхожесть на 7–12%. Рассада имеет более темную окраску листьев и хорошо развитую корневую систему. Опрыскивание растений раствором МФАП в период вегетации на растениях томата (в фазе начала цветения) стимулирует их развитие и плодообразование, накопление сухой массы, содержание хлорофилла и интенсивность фотосинтеза. В результате комплексного действия трекрезана повышается выход ранней продукции на 20–25%, а общей – на 10–15%, снижается поражение болезнями и их развития (таблица 2.11). Плоды более крупные, выровненные, малосеменные, лучше на вкус.



Табл. 2.11. Влияние крезацина на болезни томата

Болезни томата	Контроль (%)		МФАП (%)	
	Поражение	Развитие	Поражение	Развитие
Мучнистая роса	19,2	8,3	7,8	4,3
Фитофтороз	20,2	9,7	16,8	5,1
Серая гниль стебля	43,9	22,1	31,4	13,8

Замачивание семян сахарной свеклы в водном растворе ХМС, ЭС и крезацина в концентрациях  $10^{-7}$ – $10^{-20}$ % увеличивает всхожесть, урожай (до 60%) и сахаристость корнеплодов, снижает поступление в проростки гербицида эптама, внесенного в почву в дозе 5 кг/га, более чем вдвое снижает выход нестандартной продукции. Состав, включающий 20% ХМС в качестве действующего вещества, повышает выживаемость зимующих семенников моркови и урожай семян соответственно на 35 и 80%.

Предпосевная обработка семян огурца крезацином увеличивает энергию прорастания на 10–15%, всхожесть на 7–12%. Рассада имеет более темную окраску листьев и хорошо развитую корневую систему. Опрыскивание растений в фазе трех настоящих листьев раствором крезацина стимулирует их развитие и плодообразование и снижает пораженность растений болезнями. Выход ранней продукции возрастает на 20–25%, а общей на – 10–15%.

Замачивание семян капусты в растворе крезацина увеличивает всхожесть на 8–16%, число листьев и площадь листовой поверхности и завязываемость кочанов на 11% по сравнению с контролем. Двукратная обработка посевов капусты раствором крезацина через две недели и месяц после высадки рассады повышает урожайность капусты на 65 ц/га, снижая пораженность её болезнями (таблица 2.12).

Табл. 2.12. Влияние крезацина на пораженность болезнями капусты

Вариант опыта	Черная ножка	Сосудистый бактериоз	Кила капустная	Степень заболевания
Крезацин	22,4	10,8	33,3	11,2
Контроль	55,9	26,0	42,5	16,0

Предпосевная обработка семян дыни (сорт «Колхозница», хозяйство СПК «Красногорский» Саракташского района Оренбургской области, 2003–2005 гг.) МФАП увеличила полевую всхожесть (на 95,2%), сохранность растений (на 93,7%) и повысила урожайность в среднем за три года на 38%. В плодах дыни кислотность была на уровне 0,09–0,13%, а сахаристость до-

## Протатраны

стигла 9–15%. Повышение сахаристости плодов на 1,6–4,1% и максимальное отношение сахара к кислотности отмечено при использовании регулятора роста крезацин – 140–150.

**Влияние на садовые культуры.** ХМС в сочетании с МФАП повышает урожай абрикосов на 80–100 ц/га за счет предотвращения опадания завязей их плодов. Вымачивание черенков винограда сортов Мускат Янтарный и Совиньон в 0,05–0,2% водных растворах ЭС повысило приживаемость прививок по сравнению с аналогичной обработкой водой и раствором ИУК (табл. 2.13).

**Табл. 2.13.** Влияние ЭС на количество прижившихся прививок; подвой СО<sub>4</sub>, привой – Мускат Янтарный и Совиньон

Вариант	Выход первосортных прививок, %		% прижившихся прививок в школке	% прижившихся прививок	Выход первосортных саженцев
	Общее кол-во, %	Из них с круговым каллусом			
Контроль-1 (вымачивание в воде 3 дня)	81,40	59,55	66,80	54,30	20,68
Контроль-2 (1 день в воде + 2 дня в 0,005% ИУК)	72,50	63,05	72,20	52,30	31,10
ЭС, 0,05%	94,31	64,66	70,90	66,80	26,40
ЭС, 0,1%	82,80	51,72	82,47	67,40	29,90
ЭС, 0,2%	95,90	64,39	63,97	66,10	27,90

У контрольных прививок срастание наблюдалось по периферийному каллусу, язычок подвоя изолирован омертвевшей тканью, имелись трещины и участки омертвевших тканей каллуса. ЭС и ХМС проявляют криопротекторное действие на виноградных растениях при профилактической обработке за 7–8 мес. до наступления повреждающей низкой температуры. У обработанных 0,02 %-ным раствором ХМС растений сорта Ркацители после действия заморозка (-2,5 °С) сохранилось 97% почек, в контроле – 78 %, доля плодоносных побегов соответственно составляла 65%. После промораживания в климатических камерах в течение 6 ч у черенков контрольных растений сорта Мускат гамбургский сохранилось 50% почек, а у обработанных ХМС – 80% почек. Промораживание до -21 °С приводило к гибели всех почек контрольных растений, а у обработанных ХМС – 5% сохраняли жизнеспособность.

В естественных условиях после промораживания при  $-24,4\text{ }^{\circ}\text{C}$  у контрольных растений этого сорта сохранилось 24,5% почек, а при использовании ХМС – 41,7% ( $\text{НСР}_{05} = 14,3\%$ ). Более эффективным криопротектором ХМС оказался для винограда сорта Фетяска белая: доля плодоносных побегов после действия температуры  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ , у контрольных и опытных растений составляла соответственно 44 и 78%.

Урожай винограда сорта Фетяска белая, обработанного ХМС и поврежденного зимой морозом (минус  $24\text{ }^{\circ}\text{C}$  и минус  $27\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) составил 60 ц/га, а обработанного в те же сроки водой – 49,8 ц/га ( $\text{НСР}_{05} = 7,7\text{ ц/га}$ ). При этом возросли масса грозди с 83 г (в контроле) до 102 г ( $\text{НСР}_{05} = 17,7\text{ г}$ ) и количество плодоносных почек: коэффициент плодоносности увеличился соответственно с 0,75 до 1,02 ( $\text{НСР}_{05} = 0,08$ ). Заложенный резерв плодоносности кустов, обработанных ХМС, повысил урожай следующего года с 51,1 (в контроле) до 95,9 ц/га ( $\text{НСР}_{05} = 23,5\text{ ц/га}$ ). Урожай поврежденных заморозком кустов винограда сорта Тербаш ХМС увеличился с 217,9 ц/га до 251 ц/га ( $\text{НСР}_{05} = 7,4\text{ ц/га}$ ).

Криозащитное действие силатранов и их влияние на некоторые физиолого-биохимические процессы при снижении повреждаемости виноградных растений исследовано на сортах Мускат янтарный, Ранний Магарача, Совиньон, Бастардо магарачский низкими температурами в условиях Центральной зоны Молдавии. Гистохимически установлено, что в раннеосенний период (октябрь), в побегах растений сорта Мускат янтарный, обработанных 0,02% ХМС и 0,2% ЭС, по сравнению с контролем значительно больше накапливалось крахмала, четче были выражены признаки вызревания и лучше сформированы ткани, очень плотная структура, глубже заложение феллогена с охватом элементов вторичной флоэмы, что свидетельствует об их более высокой потенциальной устойчивости. В побегах контрольных растений сорта Мускат янтарный сердцевинные лучи ксилемы оказались заполнены крахмалом лишь на 30–40%.

Растения, обработанные ХМС и ЭС, превосходят контрольные как по падевой, так и по потенциальной морозостойкости. Так, сохранность почек в условиях без закаливания в октябре при  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  у контрольных растений сорта Совиньон составила 84,6%, Муската янтарного – 81,5%; при  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  – 32,2 и 7,5% соответственно. У опытных растений эти значения были выше: при  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  – на 3–11% и 7–20%, при  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  – на 10–12 и 6–17% соответственно. В условиях продолжительного закаливания, при  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ , количество живых почек у контрольных растений сорта Совиньон составило 73,2%, Муската янтарного – 70,6%, а у опытных – больше соответственно на 7–10 и 9–12%.

Результаты, полученные в контролируемых и полевых условиях, при учете перезимовки растений совпали. Количество живых почек после промораживания и закаливания в раннеосенний период было выше у растений, обработанных ХМС. При этом значительно больше живых почек сохрани-

лось после суровой зимы (по сорту Мускат янтарный 22–29%, Бастардо магарачский 14–19%, Совиньон 11–24%). Эффект ХМС и ЭС был намного значительнее в годы с неблагоприятными условиями для подготовки растений к перезимовке: отчетливее проявлялась сортоспецифичность их действия и различия между опытными вариантами. Следовательно, ХМС и ЭС интенсифицируют процессы закаливания, повышают морозостойкость винограда и способность к восстановлению поврежденных растений.

Потенциальная и фактическая морозостойкость в осенний период, определенная прямым промораживанием, была выше у обработанных растений. Так, полевая морозостойкость (количество живых почек) контрольных растений сорта Мускат янтарный при  $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$  в раннеосенний период (начало октября) составила 65%, потенциальная – 90,3%, а обработанных 0,02% ХМС и 0,2% ЭС – соответственно 70,0–72,0% и 95,3–98%.

На сортах Карабурну и Бастардо магарачский ЭС повышал не только массу гроздей, но и сахаристость.

Таким образом, ЭС и ХМС оказывают положительное действие на прирост, физиологическую зрелость побегов и морозостойкость (фактическую и потенциальную) растений винограда, а также способствуют повышению количества распускающихся глазков и показателей плодоношения. У растений, обработанных их водными растворами, раньше проходят процессы дифференциации тканей и физиологическое вызревание. Обработка растений способствует также лучшему накоплению крахмала, что в свою очередь повышает морозостойкость. Действие ЭС и ХМС проявляется намного значительнее в годы с неблагоприятными условиями для подготовки растений к перезимовке. Тогда же отчетливее проявляется сортоспецифичность их действия и рельефнее просматривается разница между ними самими.

Действие ХМС и ЭС на водоудерживающую способность виноградной лозы в условиях ее закаливания исследовано на сортах – Ранний Магарача и Мускат янтарный. Водоудерживающая способность определялась на однолетних побегах винограда, отобранных с поля осенью (октябрь) и зимой (январь), параллельно велись исследования в фитотроне. В октябре температуру снижали до  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  (без предварительного закаливания и постепенно), зимой – до  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

По сравнению с контролем, общая оводненность тканей в осенний период падала на 2,2–5,5% интенсивнее, чем у обработанных ХМС растений. Менее всего воды содержалось у растений сорта Ранний Магарача, обработанных раствором ХМС.

В контролируемых условиях в октябре при температуре  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  (без закаливания) оводненность тканей у обработанных растений была ниже контрольных на 1,24–3,28%. В условиях продолжительного закаливания при  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  наибольшей разницей (4%) отличаются растения, обработанные 0,2% р-ром ЭС.

У сортов Ранний Магарача и Мускат янтарный в естественных условиях соотношение связанной воды к свободной было выше у растений, обработанных ЭС и ХМС. Сохранность почек у обработанных ХМС растений сорта Ранний Магарача в полевых условиях составила 99,4%, а контрольных – 95,6%. Это значит, что обработка винограда ХМС и ЭС способствует увеличению и водоудерживающей способности тканей, и отношению связанной воды к свободной в осенне-зимний период. Устойчивость винограда к морозу определяет не абсолютный уровень содержания воды в тканях, а соотношение связанной воды к свободной. Одним из путей депонирования воды растениями в связанном виде может служить накопление низкомолекулярных белков, удлинение цепи которых высвобождает молекулы воды.

У растений, обработанных 0,2% ХМС, содержание таких аминокислот, как аргинин, триптофан,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, лейцин, изолейцин, валин, пролин было значительно выше чем в контроле. Уменьшение содержания свободных аминокислот в раннезимний период (декабрь) как у обработанных ХМС, так и контрольных растений сорта Мускат янтарный, происходило за счет аспарагиновой кислоты, треонина, серина, глутаминовой кислоты и ее амида – глутамина, пролина, валина, фенилаланина,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, триптофана; особенно резко снижалась концентрация лейцина. У лоз этого же сорта при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  содержание свободных аминокислот возрастало, перераспределяясь за счет накопления глутамина, аланина, валина, изолейцина, лейцина, тирозина,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -аминомасляной кислот и аргинина и снижения уровня аспарагиновой кислоты, треонина, глутаминовой кислоты, глицина. При этом в тканях флоэмы побегов растений, обработанных ХМС, накопление глутамина, аланина,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -аминомасляной кислот, валина, цистина, изолейцина, лейцина, тирозина, фенилаланина и гистидина было существенно выше, а темпы снижения уровня аспарагиновой кислоты, треонина и пролина – ниже.

Таким образом, реакции растений винограда на воздействие ХМС включают один из ведущих метаболических процессов – белковый. По аналогии с белками теплового шока, образование и роль которых изучены более детально, новые формы белков, синтезируемые при адаптации к морозу, могут участвовать в образовании скелета протоплазматического матрикса, а также в поддержании функциональной активности клеток при низкой температуре. Следовательно, криозащитный эффект силатранов на растениях обусловлен, в частности, их способностью интенсифицировать биосинтетические процессы. Эффект сопровождается увеличением в растениях связанной воды, более высоким содержанием сахаров, свободных аминокислот и легкорастворимых белков.

ХМС, сохраняя общую направленность изменения содержания общего фосфора и отдельных фракций (органический, неорганический, нуклеотиды, эфирсахара, макроэргический, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды) в естественных и контролируемых условиях осеннезимнего периода, изме-

няет их соотношение у различных сортов винограда. Он стимулирует большее накопление кислоторастворимых соединений фосфора, нуклеиновых кислот в период подготовки к зиме; количественно оно неодинаково в годы исследований, что может быть связано с различным вызреванием лозы.

Таким образом, атраны влияют на ведущие метаболические процессы растений – белковый, фосфорный, липидный. При этом они оказывают на растения полифункциональное действие – интенсифицируют ростовые и репарационные процессы, формирование и вызревание тканей, синтез и резервирование пластических веществ, плодообразование. Проявляя мембранотропный эффект, атраны защищают клетки хлоропластов от повреждающего действия повышенных и низких температур, действия гербицидов и перекисей, снижают поражение при остром гамма-облучении, облегчают транспорт ауксинов через биомембраны. Их применение, в том числе в сверхнизких концентрациях, повышает всхожесть и рост растений, устойчивость к водному дефициту, заболеваниям и вредителям, морозоустойчивость и регенерационную способность тканей, урожай и качество плодов.

**Использование в лесоводстве.** Вымачивание семян кедра и лиственницы в 0,03% водных растворах ЭС, ХМС и крезацина в течение 10–15 ч вдвое повысили полевою всхожесть. Выдерживание черенков дуба в этих растворах увеличило их укореняемость в 2–3 раза. Это позволяет получить дополнительный экономический эффект за счет сокращения срока выращивания на 1 год сеянцев медленно растущих кедра и лиственницы.

Обработка  $10^{-5}$ – $10^{-40}$ % водными растворами ХМС трехлетних саженцев сосны, подвергшихся гамма-облучению в дозах 5 и 10 Гр, задерживало развитие лучевого поражения растений. В течение первого года пострадиационного периода содержание хлорофилла в хвое обработанных препаратом облученных растений мало отличалось от концентрации пигментов у контрольных саженцев. На втором году отмечена тенденция к снижению содержания хлорофилла у облученных и обработанных ХМС растений до уровня, характерного для вариантов радиобиологического контроля. Предполагается, что радиопротекторная активность ХМС обусловлена его способностью ингибировать деградацию клеточных мембран при остром лучевом поражении.

**Гербицидное действие.** Гербицидное действие ААК на однодольные растения проявляется лишь при очень больших нормах расхода. Наиболее активными гербицидами являются 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислоты (2,4-Д) и ее производные, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота (2М-4Х) и 2,4,5-трихлорфеноксиуксусная кислоты (2,4,5-Т). 4-хлорфеноксиуксусная кислота как гербицид менее активна [25].

При обработке посевов злаков препаратом 2,4-Д или 2М-4Х при расходе 0,5–1,0 кг/га количество сорняков уменьшается в 2–3 раза, вследствие чего урожай зерна увеличивается на 2–6 ц/га. При этом качество зерна не

ухудшается, а иногда в нем даже возрастает содержание белков. К действию АУК менее чувствительны пшеница, рожь и рис, а более восприимчивы – просо, овес и кукуруза. С повышением температуры вследствие уменьшения синтеза нуклеиновых кислот и фосфатидов в листьях обработанных растений действие 2,4-Д усиливается. В засушливую погоду на бедных почвах эффект действия ААК оказывается более слабым и в некоторой степени определяется полом растения. 2М-4Х, уничтожающая сорняки хуже, чем 2,4-Д, тем не менее, вызывает больший прирост урожая, так как меньше повреждает зерновые, лен и бобовые растения [50, 60, 77].

Эффектность действия АУК в значительной степени зависит от сохранности действия препарата в полевых условиях, так как растения способны поглощать их из почвы. Токсичность 2,4-Д сохраняется в почве в течение 2–14 недель, причем гербицид обнаруживается во всех наземных частях растений даже через 26 дней после обработки. Токсичное действие гербицида исчезает тем скорее, чем выше температура, влажность и рН почвы. Большое содержание в почве аэробных бактерий также ускоряет разложение АУК. При сильном ветре пары алифатических эфиров АУК способны повреждать растительность на соседних с обработанными участками. Однако алканоламиновые соли АУК и их малолетучие эфиры в этом отношении безопасны. Так, 2,4,5-Т применяется при уничтожении древесной и кустарниковой растительности (норма расхода 5-7 кг/га). 2,4,5-Т в почве более стабильна, чем 2,4-Д и 2М-4Х [25, 65, 70].

В то время как 2-ароксипропионовые кислоты являются активными гербицидами и регулятором роста растений, их изомеры, содержащие ароксигруппу в положении-3, пестицидной активностью не обладают. Например, 2-(2-метил-4-хлорфеноксипропионовая кислота (2М-4ХП) в виде солей со щелочными металлами или аминами применяется для борьбы с подмаренником и мокрицей в посевах хлебных злаков (норма расхода 2–2,5 кг/га). Близка по активности к 2М-4ХП, но отличается от неё по ареалу действия 2-(2,4-дихлорфеноксипропионовая кислота (2,4-ДП).

Примечательно, что гербицидной активностью обладают и 4-ароксимасляные кислоты. Из них практическое значение для сельского хозяйства имеют 4-(2-метил-4-хлорфеноксипропионовая (2М-4ХМ) и 4-(2,4-дихлорфеноксипропионовая (2,4-ДМ) кислоты. 2М-4ХМ используется для борьбы с сорными растениями в посевах бобовых культур (норма расхода 2–3 кг/га). Гербицидом для посевов белого клевера и люцерны является 2,4-ДМ (норма расхода 1,6–3 кг/га).

Действие трис-(2-гидроксиэтил) аммониевых солей 2-метил- и 2,4-дихлорфеноксипропионовых кислот на крепис (*Crepis capillaris*) изучали цитологическим методом. При этом семена креписа обрабатывали в течение 5 часов 10<sup>-4</sup> и 10<sup>-2</sup>% водными раствором названных солей. Морфологически выявлено, что через 50 часов от момента обработки солью 2-метилфеноксипропионовой кислоты в концентрации 10<sup>-4</sup>% почернело и погибло 46,9% корешков, а при

увеличении концентрации до  $10^{-20}\%$  погибло уже 70% корешков. Обработка семян корешков водным раствором соли 2,4-Д в концентрации  $10^{-4}\%$  приводит через 34 часа к гибели 90,6% корешков (приблизительно столько же, сколько погибает при действии  $10^{-2}$  раствора соли 2- метилфеноксиуксусной кислоты). Наблюдаемую гибель меристемных клеток уже ко второму делению и аномалии хромосом в отдельных митозах выживших после действия этих препаратов отдельных корешков связывают с изменением проницаемости клеточной оболочки, приводящей к нарушению ее метаболизма, причем активность трис-(2-гидроксиэтил)-аммониевой соли 2,4-Д выше, чем активность аналогичной соли 2- метилфеноксиуксусной кислоты. Длительное использование отдельных гербицидных препаратов на основе ААК приводит к селекции устойчивых к ним видов сорных растений. В связи с этим до сих пор не ослабевают темпы изыскания препаратов, могущих заменить даже такие важные гербициды, как 2,4-Д. За последние годы среди простейших ААК найдены системные гербициды для борьбы с устойчивыми к 2,4-Д сорняками в злаковых культурах. К ним относятся 2-метилфенокси-2-пропионовая кислота и метиловый эфир  $\beta$ -нафтоксиуксусной кислоты.

Значительный интерес как гербициды для овощеводства представляют амиды ААК. Так, например, N,N-диэтиламид  $\alpha$ -нафтоксипропионовой кислоты в дозе 1-3 кг/га уничтожает однолетние сорняки в посевах табака, картофеля, томатов и цитрусовых. N-метоксиамид 2М-4Х в дозе 0,5–4 кг/га рекомендован для борьбы с сорняками в посадках гороха, фасоли, сои, кукурузы, льна и арахиса. 3,4-дихлорфенокситиоацетамид избирательно уничтожает двудольные сорняки в пшенице, ячмене, рисе, кукурузе, фасоли, арахисе и хлопчатнике. Тем не менее, среди ауксиноподобных препаратов и антиауксинов за последнее время гербициды и регуляторы роста, обладающие оригинальным типом действия, не были найдены [1, 2].

Особый интерес среди ААК приобрели ингибиторы транспорта ауксинов. Они заняли ведущее положение в практике современного сельского хозяйства в качестве послевсходовых гербицидов.

В середине 70-х годов были известны лишь немногочисленные послевсходовые гербициды, уничтожающие сорные травы. Они обладали ограниченными спектрами действия и сроками применения. Однако с появлением в 1972 году дихлофонметила (метиловый эфир 2-4-(2,4-дихлорфенокси)фенокси пропионовой кислоты) появилась возможность избирательного послевсходового подавления большого числа видов сорных трав в основных широколиственных культурах.

После опубликования патента фирмы «Hoeshst» на дихлофопметил, в 1972 году различными фирмами синтезировано и изучена активность около 6 тысяч структурных аналогов этого соединения и заявлено 140 патентов. Ближайший аналог дихлофопметила – этилбромид (этиламид 2-3-(2,4-дихлорфенокси)-6-нитрофенокси пропионовой кислоты) аналогично другим замещенным амидам АУК эффективен лишь при внесении в почву, так как



неспособен проникать в растение через листья. Замена атомов хлора в молекуле дихлофонметила на трифторметильную группу не только усиливает гербицидное действие, но и качественно изменяет его избирательность. Один из наиболее активных гербицидов из ряда фенокси (фенокси) пропионовых кислот – трифторметил (метилловый эфир 2-4-(4- трифторметилфенокси) фенокси пропионовой кислоты), в дозе 0,4 кг/га уничтожает многие виды однолетних сорных трав, а также и некоторые многолетние растения. К действию трифтопметила (в отличие от дихлофопметила) чувствительны все зерновые культуры. Поэтому он может использоваться только в посевах широколиственных растений. Метрифторфен (натриевая соль 2-4-(4-трифторметилфенокси) фенокси пропионовой кислоты) более активен, чем дихлофонметил и натриевая соль соответствующей трифторметилу кислоты. Метрифторфен весьма активен для борьбы с гумаем- сорняком в посевах сои, в особенности при засушливой погоде.

Производное трифтопметила, соответствующее D(+)- – пропионилоксим ацетона трифонсим (2-пропионилоксим-2-4-(4- трифторметилфенокси) фенокси пропионовой кислоты) в дозе 150 г/га избирательно уничтожает однолетние сорняки, при норме расхода 280 г/га при предвсходовом применении подавляет многолетние травы, а в дозе 0,8–1,7 кг/га корневища гумая в посевах сои и хлопчатника.

В ряду арокси-2-пропионовых кислот у всех феноксифенокси – 2 – пропионовых кислот D-энантиомеры в 2 раза активнее L-изомеров по своей гербицидной активности при послевсходовом применении. Однако при внесении в почву L-изомеры столь же активнее вследствие их быстрой рацемизации. Замена в дихлофопе феноксильного заместителя на пиридилокси – группу позволила получить препараты с более разнообразным гербицидным действием.

Хотя аналог дихлофонметила SL-501 (метилловый эфир 2-4-(3,5- дихлорпиридил-2-окси) фенокси пропионовой кислоты) не имеет перед ним никаких преимуществ, одна Na-соль соответствующей SL-501 кислоты – перифенон, нашла применение для послевсходовой борьбы с гумаем, бермудской травой и однолетними сорными травами в широколиственных сельскохозяйственных культурах.

Замена метоксигруппы в SL-501 на  $\beta$ - пропионилокси группировку привела к созданию гербицида топик (пропин  $\Sigma$  2- иловый эфир 2-[4-(3,5- дихлорпиридил- 2 - окси) фенокси] пропионовой кислоты), избирательному и высокоэффективному в дозах 0,25–0,5 кг/га при борьбе со злаковыми сорняками. Введение в молекулу производных пиридилоксифенокси -2- пропионовых кислот трифторметильной группы значительно повышает подвижность гербицидов в растениях. В результате у гербицидов появляется способность подавлять многолетние сорные травы, развивающиеся из корневищ. К ним относятся препараты флуазифопбутил (бутиловый эфир 2- [ 4-(5- трифторметилпиридил – 2 – окси) фенокси] пропионовой кислоты) и галоксифон

(2 – этоксиэтиловый эфир 2 – [4-(5-трифторметил –3 – хлорпиридил –2 – окси) фенокси] пропионовой кислоты). Эффективная доза флуазифопбутила 0,35 кг/га. Он зарегистрирован в качестве гербицида более чем для 60 широколиственных культур в 75 странах мира. Флуазифопбутил, являющийся, как и все гербициды этой группы, ингибитором транспорта ауксинов, при применении в смеси с ауксиноподобными препаратами группы 2,4-Д оказывается их антагонистом. Антагонизма удастся избежать, если обработку препаратами производить отдельно, с интервалом несколько дней. Эффективная доза галоксифопа для однолетних сорных трав 62–125 г/га, для укоренившихся многолетних сорных трав – 0,25–0,5 кг/га. К нему устойчивы все широколиственные культуры. Однако, галоксифон сравнительно высокотоксичен для теплокровных. Пиридильная группа в молекуле производных пиридилоксифенокси – 2 – пропионовой кислоты может быть замещена на разнообразные гетероциклические остатки без потери веществом ценных биологических свойств. Дальнейший поиск гербицидов нового поколения среди этого класса соединений вряд ли перспективен, так как наиболее эффективные на них – гетероциклические производные (флуазифопбутил, галоксифопметил, феноксипропэтил и хизалофопэтил) по избирательности и характеру действия практически идентичны.

Из упомянутых высокоэффективных гербицидов наиболее широко изучены и имеют некоторые преимущества перед остальными флуазифопбутил и хизалофопэтил (2- [4- (6- хлорхиноксалинил –2 – окси) фенокси] пропионовая кислота). Последний в дозах 50Σ250 и 125–500 г/га уничтожает однолетние и многолетние сорные травы соответственно. К этому гербициду устойчивы все широколиственные культуры, в том числе соя, сахарная свекла, подсолнечник, масличный рапс. Хизалофопэтил отличается также высокой скоростью проникновения и, следовательно, повышенным фитотоксическим действием на сорные травы [79, 81].

***Рострегулирующее действие.*** Регуляторы роста и развития растений (РРР) это обширная группа природных и синтетических органических соединений, которые в малых дозах активно влияют на обмен веществ высших растений. Они стимулируют рост и развитие растений путем ускорения деления клеток или их растяжения в длину. Использование РРР является одним из наиболее эффективных путей повышения урожайности, качества сельскохозяйственных культур и повышения их устойчивости к стрессовым воздействиям и патогенам. К природным стимуляторам роста растений относятся фитогормоны – ауксины, гиббереллины, цитокинины и их синтетические аналоги. Применение фитогормонов в сельскохозяйственном производстве встречает ряд трудностей. Это связано с тем, что их получение и очистка от примесей является дорогостоящим процессом, что делает экономически невыгодным применение фитогормонов для практических целей. Более того, фитогормоны являются нестойкими соединениями и легко раз-

рушаются под действием внешних факторов. С этой целью ведется синтез и отбор аналогов природных фитогормонов с заданными свойствами, обеспечивающими предотвращение полегание зерновых культур, ускорение созревания и улучшение завязываемости плодов, облегчение механической уборки урожая, повышение урожайности и качества сельскохозяйственной продукции [41]. Протекторные свойства РРР, вероятно, связаны со снижением генерации АФК митохондриями. Это снижение может быть достигнуто благодаря активации антиоксидантных систем клетки или же иными механизмами, описанными ранее.

Вместе с тем известно, что в качестве ретардантов (замедлителей) синтетические регуляторы роста растений применяют более 30 лет. Их успешно используют для борьбы с полеганием зерновых культур, для задержки роста молодых побегов плодовых деревьев с целью регулирования плодоношения, для предотвращения прорастания клубней картофеля и во многих других случаях, где с их помощью можно управлять развитием хозяйственно-полезных признаков у растений [8]. Периоды наиболее интенсивного опадания завязей и плодов совпадают с наиболее низким содержанием ауксинов в их тканях. Поэтому синтетические ретарданты с ауксинной активностью стали надежными средствами уменьшения опадания плодов. Когда июньское опадение может привести к заметному снижению урожая, предотвратить опадение плодов позволяет их обработка 2,4-Д 2,4,5-Т или 2,4,5-ТП в концентрации 0,0001–0,001 %. При механизированной уборке ягод часто используют препарат этрел. Однако превышение его дозировки может привести к опадению листьев и, как следствие, к ухудшению цветения в следующем году или к солнечному ожогу терминальных побегов. Такие нежелательные эффекты не проявляются при добавлении к раствору этрела физиологического аналога ауксина – 2,4-Д. Регуляторы роста часто ускоряют созревание плодов. Так, при опрыскивании цветущих томатов растворами 2,4,5-трихлор – или 4-хлорфеноксисукусной кислоты, плоды созревают 1–2 недели раньше, чем обычно. Обработка инжира сорта калимирна 4- хлорфеноксисукусной кислотой не только ускоряет созревание, но и приводит к образованию бессемянных плодов. Обработка плодовых деревьев косточковых и семечковых пород 0,002–0,004 %-ными растворами 2,4,5-Т и 2,4,5-ТП ускоряет созревание их плодов. Применение этих рострегулирующих веществ в начале затвердевания косточек способствует ускорению созревания косточковых плодов на 1–2 недели. При предуборочной обработке деревьев раствором 2,4,5-ТП совместно с этрелом, созревание происходит еще быстрее, а плоды приобретают яркую окраску.

Предуборочное опрыскивание лимонов и апельсинов растворами 2,4-Д существенно задерживает созревание – плоды долгое время остаются зелеными. Такие плоды лучше сохраняются и менее подвержены заболеваниям. Предуборочное опрыскивание цитрусовых деревьев 0,0008 %-ным раствором 2,4-Д получило широкое распространение в США. Наряду с этим, вме-

сто предуборочной обработки citrusовых, можно проводить опрыскивание плодов и после сбора урожая. С этой целью плоды отмывают 0,01–0,1% -ным водным раствором 2,4-Д. В результате пожелтение лимонов задерживается и повышается их лёжкость, что позволяет долго хранить плоды и перевозить их на дальние расстояния. Плохая погода в период цветения приводит к недоразвитию плодов ряда культур, в частности томатов, так как затрудняет их опыление и оплодотворение. Создающийся из-за этого дефицит эндогенных регуляторов роста, особенно ауксинов, служит основной причиной мелкоплодности или опадения образовавшихся завязей. В этом случае опрыскивание растворами 4-хлорфеноксиуксусной или β-нафтоксиуксусной кислот в концентрациях 40–50 мг/л способствует плодообразованию, лучшему развитию плодов или полной их бессемянности. С этой же целью можно применять и растворы 2,4-Д и 2,4,5-Т. β-нафтоксиуксусная кислота в концентрации 42 мг/л улучшает плодообразование земляники, ягоды которой иногда испытывают недостаток эндогенных ауксинов.

В качестве регуляторов корнеобразования могут быть использованы 2,4-Д и 2,4-ДМ. Однако обработка их растворами должна производиться особенно тщательно, так как концентрации, при которых эти препараты ведут себя как стимуляторы корнеобразования, очень близки к вызывающим фитотоксическое действие этих веществ. Широкому применению 2,4-Д в качестве регулятора роста мешают ее исключительно высокая физиологическая активность и персистентность (продолжительность сохранения в объектах окружающей среды). Гораздо меньшей, чем 2,4-Д фитотоксичностью обладает 4- хлорфеноксиуксусная кислота, что позволяет использовать ее для улучшения плодообразования томатов.

Длительное время в качестве эффективных регуляторов роста использовали 2,4,5-Т и 2,4,5-ТП. Однако в настоящее время производство и применение 2,4,5-Т и ее производных признано нежелательным, так как эти препараты содержат примесь 2,3,7,8- тетрахлордифензо- пара-диоксина (диоксина), токсичного для теплокровных.

Из новых регуляторов роста – ингибиторов транспорта ауксинов нашел применение пропиловый эфир 3-третичный бутил феноксиуксусной кислоты (ME-25105) [1]. 4 – фтор, 2,4-дихлор-5-фтор и 4-фтор-2, 6- дихлорфеноксиуксусной кислоты применяются в качестве стимуляторов развития гаметоцитов ржи и некоторых других злаковых растений [28].

**Производные триэаноламина.** Из числа БАВ особый интерес для растениеводства могут представлять безвредные для животных организмов некоторые производные триэаноламина (ТЭА). Одним из старейших регуляторов роста и развития растений этого класса является **крезацин** – адаптоген широкого спектра действия. В самом общем виде отметим, что крезацин предотвращает опадание цветов и завязей всех видов растений, ускоряет цветение и повышает товарные характеристики декоративных цветов [11,

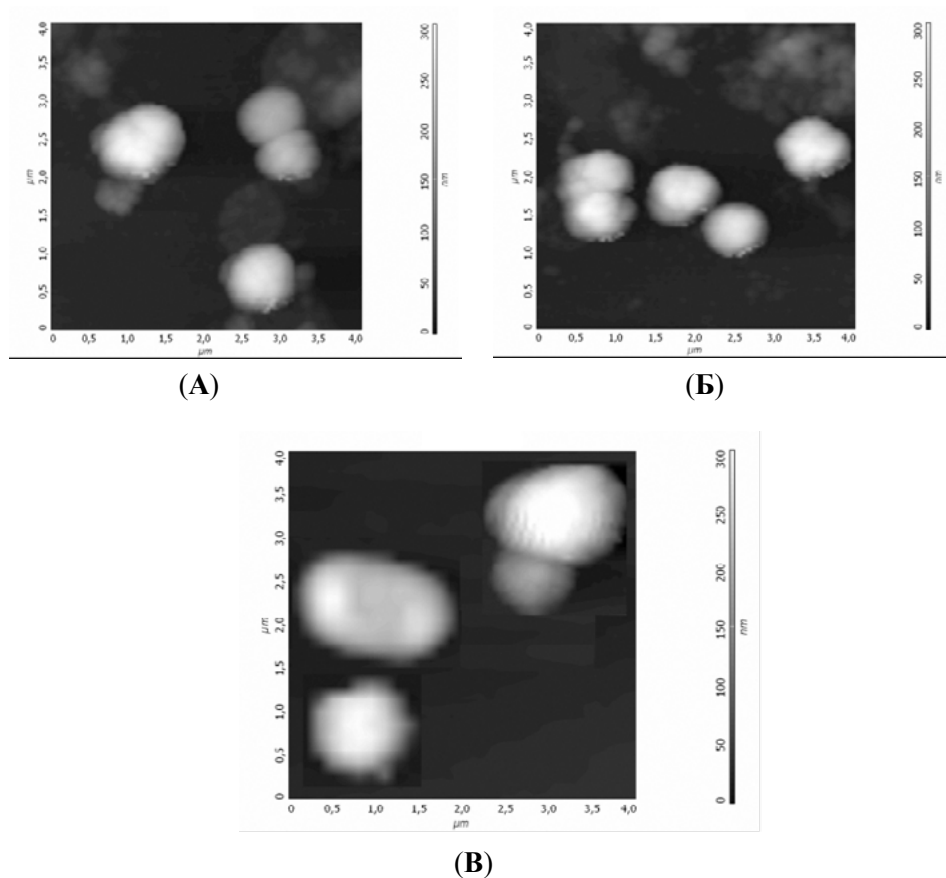
24, 31]. Крезацин снижает пораженность зерновых культур корневыми гнилями на 15–20%, листостебельными пятнистостями на 25–30%, бурой листовой ржавчиной на 10–20% [30]. Крезацин первым из протатранов получил разрешение на применение в медицине, но уже под названием *трекрезан*, и, соответственно, его эффекты изучены сравнительно подробно, поэтому мы сочли целесообразным более полно осветить его эффекты в следующем разделе настоящей книги.

**Герматраны.** Биологическая активность соединений германия была обнаружена еще в 1928 году, но интенсивно исследования их биологической активности начали проводиться лишь с середины 60 годов прошлого столетия, когда были получены первые водорастворимые органические соединения германия – сесквиоксиды германия [66]. В дальнейшем широкую известность получил бис(2-карбоксиэтил-германия) сесквиоксид ( $\text{O}_{1,5}\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ) **n**, известный под названием **Ge-132** и нашедший широкое применение в терапии рака [26]. В это же время, а именно в 60-е годы XX столетия, в лаборатории М.Г. Воронкова впервые было обращено внимание на то, что перевод биологически активных органических кислот в их триэтаноламмониевые соли – протатраны, существенно расширяет спектр их физиологического действия. При этом, сотрудниками М.Г. Воронкова были синтезированы трициклические кремниевые и германиевые эфиры триэтанолamina с общей формулой  $\text{XM}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ , где  $\text{M}=\text{Si}, \text{Ge}$ , и начато исследование их биологической активности. Внутриклеточные трициклические соединения кремния и германия – соответственно силатраны и герматраны, как правило, обладают почти одинаковой биологической активностью [5], что, вероятно, обусловлено сходством элементов **Si** и **Ge** по атомному радиусу электроотрицательности. Однако герматраны, обладая той же или более высокой биологической активностью, являются менее токсичными, чем их кремневые аналоги [5]. В отличие от силатранов, которые нашли широкое применение в медицине и сельском хозяйстве, герматранам было уделено значительно меньше внимания. Тем не менее, на животных показано, что герматраны – это препараты широкого спектра действия, обладающие иммунокорректирующими и биостимулирующими свойствами. Они активируют системы макрофагов и В-клеточного звена иммунитета, а также повышают резистентность организма [20, 47]. Менее изучены свойства этих соединений в качестве регуляторов роста и развития растений (PPP). Хотя показано, что обработка штаммов культуры ткани тропического растения *Polyscias filicifolia* LX-5 и далисиас *Polyscias filicifolia* наиболее изученным герматранолом-1 увеличивает содержание нуклеиновых кислот и внутриклеточного белка, а также повышает активность ферментов-антиоксидантов.

Кроме того, этот препарат проявляет антистрессовые свойства, повышая устойчивость растений (проростков пшеницы) к температурным стрессам [45].

## Прогатраны

Исследование протекторных свойств 1-(герматран-1-ил)-1- оксиэтиламина (брутто формула –  $N(CH_2CH_2O)_3Ge(OCH_2CH_2)NH_2$ ), именуемого в дальнейшем герматраном (ГМ) показало, что он в концентрациях  $10^{-5}$  и  $10^{-11}M$  изменял биоэнергетические характеристики митохондрий проростков гороха. Максимальные скорости окисления НАД-зависимых субстратов возрастали на 27,7% ( $10^{-5}M$ ) – 42,7% ( $10^{-11}M$ ). Поскольку прорастающие семена характеризуются довольно низкими скоростями окисления НАД-зависимых субстратов, то, стимулируя рост активности НАД-зависимых дегидрогеназ, герматран, по-видимому, способствует активации энергетических процессов в клетке и повышает устойчивость проростков к действию стрессовых факторов [9]. Действительно, замачивание семян гороха в  $10^{-5}M$  растворе герматрана предотвращало изменение морфологии митохондрий 6-дневных проростков в условиях дефицита воды и снижения температуры до  $14\text{ }^\circ C$  (НУ+ОХ) [13] (рисунок 5).



**Рис. 5.** АСМ имиджи (Атомно-силовая микроскопия) митохондрий проростков гороха в контроле (А); НУ+ОХЛ+ГМ (Б); НУ+ОХЛ (В). На рисунке представлены двумерные изображения митохондрий (x (мкм), y (мкм), z (нм))

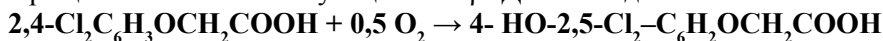
Имиджи митохондрий проростков гороха, при двухдневном воздействии дефицита воды при температуре 14°C, существенно отличались от контрольных образцов. Появлялось большое количество набухших митохондрий (рис. 2 в). Статистический анализ объема предварительно фиксированных глутаровым альдегидом митохондрий свидетельствует о появлении в этой группе проростков одиночных, большего объема митохондрий ( $V_{\text{ср.}} = 115.1(\text{мкм})^2 \times \text{нм}$ ) по сравнению с контрольной группой ( $V_{\text{ср.}} = 80.7(\text{мкм})^2 \times \text{нм}$ ).

**Метаболизм ААК в растениях.** Метаболизм ААК в растениях наиболее обстоятельно изучен на примере 2,4-Д, хотя в некоторых из них этот гербицид почти не изменяется. Метаболизм 2,4-Д обусловлен следующими превращениями [85]:

1) «Декарбоксиметилирование» с образованием 2,4- дихлорфенола, который сразу гликозидируется:  $\text{ArOCH}_2\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ArOH} + \text{CH}_3\text{COOH}$ .

Такие же превращения претерпевают и другие хлорфеноксиуксусные кислоты.

2) «Арилгидроксилирование» со смещением атома хлора в положение – 3 или –5. В результате образуются 4-гидрокси-2,5 и 4- гидрокси-2,3- дихлорфеноксиуксусные кислоты (4-НО-2,5-Д и 4-НО – 2,3-Д) с одновременным превращением в соответствующие 4-0- β -Д гликозиды:



Гидроксилироваться может не только пара-, но и другие положения ароматического ядра 2,4-Д. В глюкозидах гидроксилированных метаболитов 2,4-Д, карбоксильная группа тоже может блокироваться путем образования конъюгатов с аминокислотами или пептидами [29, 40–42]. Глюкозидирование продуктов арилгидроксилирование 2,4-Д протекает в присутствии уридин-фосфат-глюкозы [23].

При метаболизме 3-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты гидроксилируется метильная группа. Далее она подвергается окислению с образованием 4-хлор-2-карбоксифеноксиуксусной кислоты, либо гликозидируется [49, 86]. 2,4-Д, 2,4,5-Т, 2М-4Х, их гидроксилированные производные, а также 4-0- β -Д- глюкозиды 4-гидрокси-2,5-и 4-гидрокси-2,3- дихлорфеноксиуксусных кислот реагируют с аминокислотами (L-аспарагиновая кислота, L- валин, L-аланин, L-лейцин, L-фенилаланин и L- триптофан) с образованием амидов хлорфеноксиуксусных кислот или N - (галогенфеноксиацетил)- аминокислот. 2,4-Д и её гидроксилированные производные могут конъюгировать и с пептидами и полипептидами [10, 29, 42,43]. Предполагается, что 2,4-Д как-то взаимодействует с белком – рецептором ауксина, образуя весьма непрочные, короткоживущие комплексы [43].

Ранее считалось, что в метаболизме 2,4-Д участвуют те же самые ферментные системы, которые ответственны за трансформацию эндогенных ароматических соединений. Однако позднее удалось установить, что арилгидроксилирование осуществляется при участии микросомальной оксидазы со смешанной функцией. Процесс гидроксилирования 2,4-Д протекает

в присутствии НАДФ·Н и  $O_2$ . Авторы допускают, что арилгидроксилирование 2,4-Д обеспечивается НАДФ·Н -зависимой ферментной системой, локализованной на эндоплазматическом ретикулуме и аналогичной системе цитохрома Р-450 печени животных [22].

3) «Конъюгирование» с различными эндогенными соединениями, при котором аминокислоты, пептиды, углеводы взаимодействуют с карбоксильной группой- 2,4-Д, образуя соответствующие амиды или сложные эфиры, ферменты, ответственные за конъюгирование 2,4-Д с углеводами, аминокислотами, пептидами пока еще не изучены.

При первой попытке выяснить особенности внутриклеточной локализации метаболитов 2,4-Д удалось констатировать высокое содержание гидроксилированных 4-ОН-2,5-Д и 4-НО-2,3-Д в вакуолях [23]. В дальнейшем показано, что метаболиты 2,4-Д могут не только встраиваться в вакуоль, но и встраиваться в материал клеточных стенок [81].

В настоящее время установлено, что физиологическая активность при-суца лишь неизменной 2,4-Д, а любые трансформации вызывает инактивацию, детоксикацию или/и иммобилизацию гербицида [14]. Блокирование карбоксильной группы эндогенными соединениями приводит не только к инактивации гербицида, но и его иммобилизации. Установлено, что аминокислотные конъюгаты 2,4-Д в условиях, исключающих их гидролиз, отличаются низкой физиологической активностью и не транспортируются по сосудам флоэмф [78].

Следствием арилгидроксилирования 2,4-Д является утрата её гербицидной активности. Гликозидирование гидроксильной группы способствует транспорту метаболита в вакуоль, чем достигается его иммобилизация. Любые трансформации АУК приводят к снижению их активности и способствуют такой внутриклеточной компартментации, которая приводит к их выведению из сферы обмена веществ и лишает возможности передвигаться в другие органы растения [43].

Таким образом, растения, способные интенсивно трансформировать 2,4-Д, проявляют более высокую устойчивость к гербициду по сравнению с растениями, в которых эти процессы не протекают или протекают медленнее. Однако, от таких категоричных утверждений следует воздержаться из-за отсутствия окончательного доказательства невозможности гидролиза некоторых конъюгатов с высвобождением неизменной 2,4-Д и из-за неодинакового сродства места конечного действия у разных растений.

## 2.2. Связь между строением и рост-модулирующей активностью

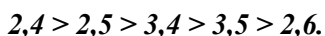
Зависимость биологической активности АУК от их химического строения изучалась весьма широко, так как этот вопрос представляет большой интерес не только для изыскания новых физиологически активных соединений, но и для установления механизма действия регуляторов роста на рас-



тения. Анализ полученных при этом данных [25, 75] позволяет прийти к следующим выводам:

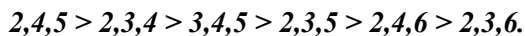
**1.** Физиологическое действие на растения феноксиуксусной кислоты (ФУК) усиливается при введении в ароматическое ядро атомов галогена. Наиболее отчетливо это проявляется в случае фтора и хлора, так как влияние атомов брома и иода менее значительно. При этом активность галогенпроизводного ФУК существенно зависит от положения атома галогена в кольце. Самой высокой активностью обладают 4-галогенфеноксиуксусные кислоты. Так, например, 4-хлорфеноксиуксусная кислота почти в 10 раз более активна, чем 2-изомер. Ее физиологическое действие также значительно превосходит и активность 3-изомера.

**2.** Физиологическая активность изомерных дихлорфеноксиуксусных кислот уменьшается в следующем ряду:



Гербицидная активность 2,5 – и 3,4 – дихлорфеноксиуксусных кислот столь велика, что они предложены для практического использования в сельском хозяйстве. Положительной особенностью 3,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты является большая избирательность действия по сравнению с 2,4-Д. 3,4-Д достаточно безопасна для хлопчатника, люцерны, картофеля, сахарной свеклы, гречихи, овса. Однако, она токсична для подсолнечника и многих двудольных сорных растений.

**3.** Физиологическая активность изомерных трихлорфеноксиуксусных кислот падает в следующем порядке:



Обладающая наибольшей гербицидной активностью 2,4,5-Т, по гербицидному эффекту приближается к 2,4-Д. 2,4,6-трихлор- и 2,4,6-трибромфеноксиуксусная кислоты как гербициды неактивны и являются антагонистами 2,4-Д. В тоже время 2,4-дихлор- 6 – фтор- и 2,4-дибром- 6 – фторфеноксиуксусная кислоты по активности приближаются к 2,4-Д. Высокой гербицидной активностью обладает 2,4,6 – трифторфеноксиуксусная кислота.

**4.** Из трех изомерных тетрахлорфеноксиуксусных кислот определенной физиологической активностью обладает лишь 2,3,4,5- тетрахлорфеноксиуксусная кислота. Совсем неактивны 2,3,4,6 – и 2,3,5,6- тетрахлорфеноксиуксусные кислоты. Практически неактивна и пентахлорфеноксиуксусная кислота, которая предложена в качестве системного фунгицида.

**5.** Введение в молекулу ФУК одного алифатического или ароматического углеводородного радикала незначительно повышает физиологическую активность соответствующей кислоты. При этом 4- алкил – и 4- арилфеноксиуксусные кислоты несколько более активнее их 2-изомеров.  $\beta$  – алкил – 4 – галогенфеноксиуксусные кислоты более активны, чем 2-галоген-4- алкилфеноксиуксусные кислоты. Активность 2-алкил, 4-алкил- и 2-галоген-4-алкилфеноксиуксусных кислот с увеличением размера алкильной груп-

пы понижается. Введение атомов галогена в ароматическое ядро алкил- и арилфеноксиуксусных кислот вызывает повышение гербицидной активности соединения. В качестве гербицидов и их синергистов запатентованы 4-трет.-бутил-2-хлор- и 4-трет.-бутил-4,6 - дихлорфеноксиуксусные кислоты. Введение третьего атома галогена в молекулу последней кислоты резко снижает ее гербицидную активность. Эффективным гербицидом является 2,4-дихлор-5-метилфеноксиуксусная кислота (некоторый аналог 2,4,5-Т). Высокой физиологической активностью обладают также 2-гидроксиметил-4-хлор- и 2-гидроксиметил-4-хлор-5- метилфеноксиуксусные кислоты.

6. Ацетилфеноксиуксусные кислоты практически неактивны.

7. Введение в ароматическое ядро феноксиуксусной кислоты алкокси- группы изменяет физиологическую активность кислоты. Наиболее активны 3- алкокси -, наименее активны – 2- алкоксифеноксиуксусные кислоты. Увеличение размера алкокси группы повышает физиологическую активность до известного предела, после чего она начинает понижаться. Возможно, это связано с уменьшением скорости диффузии вещества в растительной клетке. Введение атома галогена в ароматическое кольцо алкоксиароксиуксусных кислот повышает их активность. Так, 4 – метокси – 2 – хлорфеноксиуксусная кислота стимулирует образование корней у черенков фасоли почти так же, как и 4 – (3 – индол) масляная кислота.

8. Введение в ароматическое ядро ФУК amino -, ациламино-, алкилами- но-, нитро- и сульфо группы приводит к образованию соединений с незначительной физиологической активностью.

9. Введение атома галогена в метиленовую группу 2,4-Д существенно снижает физиологическую активность. Так, 2,4- дихлорфеноксифторуксусная кислота значительно менее активна, чем 2,4-Д. При этом (+) 2,4-дихлорфеноксифторуксусная кислота несколько сильнее стимулирует рост отрезков гистокотилия гороха, чем рацемическая смесь и (-) форма этой кислоты. (+) форма 2,4- дихлорфеноксифторуксусной кислоты более активна и как гербицид. Активность 2,4-дихлорфеноксидифторуксусной кислоты ниже, чем у соответствующего монофторпроизводного.

10. Хлорангидриды и ангидриды по физиологической активности практически не отличаются от соответствующих АУК. Это естественно, так как при гидролизе они быстро превращаются в соответствующие кислоты.

11. Физиологическая активность амидов (в том числе N – замещенных) в большинстве случаев не отличаются от активности соответствующих АУК. Известны, однако, отдельные примеры значительных отклонений от этой закономерности. Высокой физиологической активностью обладают N – (ароксиацетил) аминокислоты. Их активность в большей степени зависит от конфигурации исходной аминокислоты. Надо полагать, что физиологическое действие этих соединений обусловлено способностью растительных ферментов гидролизовать их до соответствующих АУК и аминокислоты.

**12.** Из солей АУК наиболее высокой гербицидной активностью обладают соли, образованные различными органическими основаниями. Их активность в 1,2–1,7 раза выше, чем солей соответствующих АУК с щелочными металлами. Полагают, что одна из причин усиленного гербицидного действия алкиламмониевых солей АУК обусловлена пониженным поверхностным натяжением их водных растворов. В некоторых случаях масляные растворы свободных АУК более активны, чем их алкиламмониевые соли и эфиры этих кислот.

**13.** Эфиры АУК более эффективные гербициды, чем свободные кислоты и их соли. Их гербицидная активность мало зависит от природы эфирного радикала. Однако эфиры тетрагидрофурурилового и высших спиртов менее активны, что, по-видимому, обусловлено их меньшей способностью к диффузии через кутикулу листа.

**14.** При замене гидроксильной группы в АУК на тиольную, физиологическая активность существенно не изменяется. Тем не менее, арокситиоуксусные кислоты и их различные производные запатентованы для применения в качестве активных средств борьбы с сорными растениями. В частности, в качестве гербицидов рекомендованы 2,4-дихлор- и 2-метил-4- хлорфенокситиолуксусные кислоты и их эфиры.

**15.** Ароксиацетилгидроксамовые кислоты по физиологической активности на растениях существенно не отличаются от соответствующих АУК, в которые они легко превращаются при гидролизе.

**16.** Замена эфирного атома кислорода в АУК на атом серы или группы NH и NR существенно снижает физиологическую активность. Ариламино – и арилтио уксусные кислоты по физиологическому действию на растения в 3-5 раз слабее, чем соответствующее АУК. Арилсульфинил – и арилсульфонил уксусные кислоты рострегулирующим действием на растения не обладают.

**17.** 4 – и 2-нафтоксиуксусные кислоты обладают значительно меньшей активностью, чем ФУК. При этом существенной активностью обладает лишь 2-нафтоксиуксусная кислота. Введение в молекулу последней, атома галогена резко снижает её физиологическую активность.

Некоторые отклонения от рассмотренных закономерностей в отдельных случаях существенно не отражаются на общей картине зависимости физиологической активности АУК от их химического строения. Изменения структуры АУК влияют не только на их активность, но и на способность стимулировать рост растений и ферментативное действие.

Широкое практическое использование ААК в качестве гербицидов и рост-регулирующих агентов инициировало многочисленное исследование их токсичного действия на животных. Однако литературные данные о токсичности ААК достаточно противоречивы. Это, прежде всего, по-видимому, обусловлено наличием примесей в исследованных образцах ААК. В случае хлорсодержащих ААК особо опасна даже ничтожная примесь

2,3,7,8-тетрахлордibenз-5,10-диоксина (обычно именуемого «диоксин»). Смертельная доза диоксина для многих видов экспериментальных животных составляет 0,1–0,2 мг/кг. Даже ничтожное его количество (0,01 мг/кг) оказывает тератогенное действие на животных и человека. Примесь 27 мг/кг диоксина к 2,4,5-Т вызывает серьезное поражение кожи человека. Поэтому содержание диоксина в выпускавшихся в последнее время в Англии препаратах 2,4,5-Т было доведено  $5,0 \cdot 10^{-3}$  мг/кг. Имеющиеся значения  $LD_{50}$  ААК для разных видов животных находятся в диапазоне от 315 до 5000 мг/кг. Указывается, что 2,4-Д безвредно для мелких экспериментальных животных при ежедневном получении с пищей в количестве до 200 мг [73]. Патологических явлений у мелкого и крупного рогатого скота, кормившегося на выпасах, обработанных 2,4-Д, не наблюдалось [74]. Ежедневные стимуляции лактирующих коров 5,5 г 2,4-Д в течение 106 дней не вызвало заметных вредных последствий, хотя наличие 2,4-Д в молоке было установлено. Тем не менее, скармливание ее молока в конце этого срока теленку не оказало на него отрицательного влияния. В противоположность этому сообщается о не смертельном отравлении коров, выгнанных на пастбище через 52 часа после обработке посевов бутиловым 2,4-Д в дозе 9 кг/га [37]. Молоко этих коров имело неприятный запах и оказалось непригодным в пищу. Содержание аскорбиновой кислоты в крови этих коров снизилось на 58%. Описано отравление сельскохозяйственных рабочих натриевой солью 2,4-Д при ее использовании в качестве гербицида. При этом наблюдались раздражения кожи, слизистых оболочек, головная боль, слабость, тошнота и рвота. У рабочих, связанных с производством ФУК, появляются изменения в печени, сердечно-сосудистой системе, легких, поражение кожи. В тоже время сообщается, что человек, получавший 2,4-Д по 0,5 г ежедневно в течение 3 недель, не испытывал никаких симптомов отравления. С другой стороны, описаны случаи смерти людей после приема 6 г 2,4-Д и 14 г 2М-4х [66]. 2,4-Д и ее натриевая и аммониевая соли нарушают условно рефлекторную деятельность человека и снижают возбудимость двигательных отделов мозга. Изменения высшей нервной деятельности человека, возникающие при получении 2,4 – Д и её солей в дозах 6–20 мг/кг, являются ранним симптомом интоксикации.

При ежедневном подкожном введении беременным самкам крыс натриевой соли 2,4-Д в дозе  $1/2 LD_{50}$  в течение продолжительного времени все они принесли нормальное потомство [31]. При нанесении на кожу эфиров 2,4-Д у крыс наблюдался парез конечностей, а у людей полиневрит. При аппликации 2,4-Д на кожу лягушек, эти животные погибают [46]. Однократная аппликация 0,6 и 3,1% растворов 2,4-Д в масле или воде на кожу кроликов не вызывает у них существенных изменений [67].

Производство 2,4-Д относительно малотоксично и их  $LD_{50}$  колеблется в пределах от 400 до 2000 мг/кг. Не обнаружено токсическое действие натриевой соли 2,4-Д и на рыб [12].

Дибутиламмониевая соль 2,4-Д токсична для медоносных пчел при введении их в пищу, но безвредна при непосредственном контакте. Бутилгликолевый эфир 2,4-Д для пчел менее токсичен [62]. И другие производные ФУК оказались токсичными для пчел при попадании в их пищеварительный тракт при питании [32].

Введение в пищу крысят гербицида, содержащего 95% 2М-4Х в дозах 200 и 400 мг/кг несколько задерживает их рост, однако не влияет на обмен витамина А [77].

Пероральное введение 2,4,5-Т с низким содержанием диоксина мышам линии СЗНf и XVII/g в дозе 12 мг/кг не снижает продолжительность их жизни за счет общего токсического воздействия. У мышей линии СЗНf применение 2,4,5-Т значительно повышает частоту возникновения опухолей, в том числе не наблюдавшихся в контрольной группе животных. Однако у мышей линии XVII/g это явление не обнаружено [72]. Скармливание 2,4,5-Т крысам вызывает увеличение печени и содержание в ней белка, а также понижение концентрации ДНК и РНК. При этом суммарное количество РНК в печени возрастает, а ДНК – не изменяется. Ответная реакция печени на введение 2,4,5-Т обратима и не связана с синтезом метаболизирующих ферментов [80]. Полагают, что увеличение печени обусловлено процессами клеточной гипертрофии.

При пероральном введении крысам бутилового эфира 2,4,5-Т отчетливо проявляется кумулятивность его действия (коэффициент кумулятивности 0,7–1,0). При нанесении на неповрежденную кожу этот эфир оказывает резко выраженное раздражающее и общее токсическое действие. Однократная аппликация 2,4,5-Т на кожу кроликов в дозах 500–1000 мг/кг приводит их к гибели [15].

У беременных мышей, получивших 2,4,5-Т, наблюдается замедленное развитие активности щелочной фосфатазы в почках эмбрионов. Это объяснено торможением развития функциональной активности органа и морфологического развития эмбриональной почки под воздействием гербицида. В то же время 2,4,5-Т тератогенным эффектом не обладает [63], хотя имеются и противоположные данные [58].

Однократное внутривенное введение собакам 2,4,5-Т в дозе 5 или 10 мг/кг угнетает выведение 1-аминогиннурата. Выведение 2,4,5-Т составляет около 1%. Замедленное выведение 2,4,5-Т из организма обусловлено ее связыванием с белками плазмы [64].

При однократном действии на мышшь 2,4,5-Т и 3-хлор-диоксинами в течение 1–28 дней всасывание D-глюкозы в тонком кишечнике (in vitro) снижается, а D-галактазы, L-аргинина и L-гистидина – не изменяется [71].

Введение в воздушную камеру оплодотворенных куриных яиц на 1-й и 5-й день инкубации раствора 2,4,5-Т в ДМСО или ацетоне в дозах до 100–150 мг/кг вызывало достоверное снижение вылупляемости. При меньших дозах 2,4,5-Т (12,5–75 мг/кг) токсический эффект не наблюдается. В исследованных дозах 2,4,5-Т тератогенного действия не оказывает.

Таким образом, в дозах, обычно применяемых в сельском хозяйстве, 2,4,5-Т вредным действием на развитие куриных зародышей, по-видимому, не обладает [82]. Широкое исследование токсического действия 2,4,5-Т на человека и животных привело к запрещению ее применения в сельском хозяйстве в некоторых странах. Основной причиной этого явилось постоянное содержание в промышленных препаратах 2,4,5-Т диоксина, обладающего канцерогенным и тератогенным действием. В применяемых в США препаратах 2,4,5-Т диоксина в количестве  $10^{-3}$  % обычно признается небезопасным [55].

Применение в Новой Зеландии 2,4,5-Т, содержащей диоксин, распылением в период с 1960 по 1976 г. не привело к возникновению врожденных уродств у людей (анэнцефалия, spina bifida, заячья губа, порок сердца, недоразвитие гениталии), за исключением косолапости [61].

Действие хлорсодержащих ААК в комбинации с диоксином на мышей инбредной линии C5781/G вызывает гипертрофию печени, поражение гепатоцитов, уменьшение веса вилочковой железы и снижение прибавки в весе. При этом токсичное действие приписывается диоксину, а угнетение роста – хлорированным ААК [69].

ААК разнообразно влияет на интенсивность процессов дыхательного метаболизма растений [4, 40]. С одной стороны – это вызываемый гербицидами ускоренный синтез нуклеиновых кислот, деление клеток и пролиферация тканей осевых органов, что повышает потребность этих тканей в питательных веществах и макроэргических соединениях и способствует интенсификации процесса окисления, сопряженного с фосфорилированием. Возрастающие потребности тканей осевых органов в дыхательных субстратах удовлетворяется за счет ускоренного оттока углеводов из листьев. Повышенный расход нуклеозидфосфатов в процессе синтеза нуклеиновых кислот сопровождается активизацией гексозомонофосфатного шунта и глюкуронового путей окисления глюкозы, служащих источниками необходимого для этих синтезов рибозо-5-фосфата.

С другой стороны, гербициды, накапливающиеся в меристемных клетках и клетках, растущих способом растяжения, ингибируют процессы окислительного фосфорилирования, повреждают клеточные мембраны и даже дезинтегрируют митохондрии. По характеру воздействия на процессы окислительного фосфорилирования ААК существенно отличаются от классических разобщителей типа 2,4-динитрофенола. Наряду с торможением синтеза АТФ они оказывают влияние также на реакции в цепи транспорта электронов. Так, изучение влияния 2,4-Д на ферментативную активность изолированных митохондрий позволило заключить, что гербицид ингибирует процессы не только фосфорилирования, но и окисления яблочной или лимонной кислот. Существенно снижая скорость окисления малата и восстановления оксалацетата очищенной малатдегидрогеназой. Поскольку кофакторам малатдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы является НАД,

предполагается возможность непосредственного взаимодействия 2,4-Д с НАД, 2М-4Х и 2М-4 ХМ совершенно не влияют на активность цитохромоксидазы в митохондриях из мицелия *Aspergillus niger*. В тоже время 2М-4 ХМ в концентрации  $5 \cdot 10^{-2}$  м/л существенно и почти в одинаковой степени ингибирует как сукцинат дегидрогиназу, так и НАД·Н<sub>2</sub> –оксидазу или НАД – цитохом-С-редуктазу. Из этого следует, что гербицид действует на участки цепи транспорта электронов между флавопротеинами и цитохромом С. При этом наиболее вероятный механизм действия гербицидов нового поколения из группы дихлофонметила заключается в ингибировании ауксинозависимых процессов в растениях [1]. Для них характерен антагонизм к ауксиноподобным гербицидам, например АУК. Первично атакуется система транспорта ауксинов, что приводит к гипоауксинузу (дефицит ауксинов в растениях) [38]. Этим можно объяснить диаметрально противоположную избирательность действия ароксифенокси –2-пропионовых кислот и гербицидов из ряда ААК.

Избирательность противоовсюгового действия дихлофопметила – родоначальника гербицидов группы ароксифеноксикислот основана на различии в метаболизме в растениях пшеницы и овсяга. После быстрого гидролиза в растениях пшеницы до свободной кислоты дихлофоп гидроксيليруется в ядре с образованием нетоксичного для пшеницы продукта метаболизма. Для растений овсяга характерен другой путь – образование конъюгатов с растительными субстратами, который протекает медленно и имеет обратимый характер [53].

Как известно, оба пути метаболизма в растениях характерны для 2,4-Д и ее аналогов [27]. Для активности оптических изомеров ароксифенокси-2-пропионовых кислот существует также полная аналогия с арокси-2-пропионовыми кислотами – физиологически активными оказываются только изомеры с R – конфигурацией. Так, S- дихлофопметил при нанесении на почву, с помощью микроорганизмов быстро метаболизирует в R-й конформер. S-гетероарилоксифенокси-2- пропионовые производные такому превращению не подвергаются и поэтому являются балластом в гербицидных препаратах.

Вместе с тем отметим, что о действии ауксина на клетки растений выдвинуто много гипотез [6]. К ним относятся:

- А. Хейна – о влиянии ауксина на пластичность клеточных стенок;
- Г. Зединга – о действии на прстеночный слой цитоплазмы;
- Б. Комменера – о роли стимуляции поглощения солей;
- С. Вильдмено – об ауксине как о кофакторе фосфатов и о его роли дыхания;
- М. Леопольда – о взаимодействии ауксина с коэнзимом А;
- Д. Ки – о роли взаимодействия ауксина с синтезом нуклеиновых кислот и белка и об ауксине как эффекторе АТФ-азы, переносчике Н<sup>+</sup> – ионов.

В настоящее время последовательность реакций, происходящих в растягивающихся клетках, в основном, известна. Тем не менее, каждая из пе-

речисленных выше гипотез объясняет одни факты, оставляя без внимания другие, которые противоречат данной гипотезе или ею не учитываются. В результате пока не существует единой гипотезы или теории, полностью объясняющий механизм реакции клеток на ауксин.

Действие фитогормона разделяется на 2 этапа:

- а) образование комплекса с рецептором гормона;
- б) воздействие образовавшегося комплекса на те, или иные системы внутриклеточной регуляции (мембраны, генетическая регуляция синтеза белков, аллостерическая конформация некоторых белков).

Предполагалось, что рецептором и местом действия ауксина могут быть конкретные ферментные белки: фосфатаза, изоцитратлиаза, мембранная АТФаза, аденилатциклаза. Обнаружено связывание ИУК и других ауксинов нуклеиновыми кислотами. Именно такое связывание обуславливает образование активного комплекса, ответственного за биологический эффект ауксина. Поскольку ИУК действительно взаимодействует с полисахаридами и белками, предполагается, что такое связывание ответственно за наблюдаемый физиологический эффект. Однако биологическое значение этих типов взаимодействия до сих пор не доказано. Кроме того, ряд исследователей рассматривает прочное связывание с белком не как образование активного комплекса, а как способ инактивации ауксина, конкурирующий с другими путями его использования. Далее, образовавшийся комплекс изменяет характер, направление и соотношение скоростей метаболических процессов, воздействуя на те или иные системы регуляции этих процессов. Характер метаболизма клетки определяется составом и активностью ферментов, количеством субстратов и степенью доступности субстратов для ферментов. Исходя из этого, важнейшими точками, в которых возможно регулирование, предполагает генетический аппарат синтеза белков и цитоплазматические мембраны. Предполагается, что фитогормоны могут «открывать» или «закрывать» участки ДНК, доступные для транскрипции, регулировать скорость транскрипции (ДНК-РНК) и трансляции (РНК-белок). Это должно изменить количество и соотношение ферментов и, наконец, влиять на проницаемость и другие характеристики мембран. Кроме того, фитогормоны влияют на содержание циклических АМФ и ГМФ, которые, в свою очередь, могут влиять на синтез ферментов, активировать ферменты и изменять проницаемость мембран. Все эти возможности были в той или иной мере проверены и при изучении механизма действия ауксина нашли экспериментальное подтверждение. Многие данные свидетельствуют о том, что изменение состояния и транспортной активности цитоплазматических мембран представляет собой важный компонент реакции клеток на ауксин, особенно когда он вызывает усиление растяжения клеток. Действие его на процессы деления и дифференциации клеток пока не известно. Ауксин не усиливает выделение  $H^+$  из растительных клеток в суспензионной культуре, где он был необходим для размножения клеток. Однако в дальнейшем получены



данные, указывающие, что ауксин действует на плазматическую мембрану – важное звено в индукции деления клеток сои. Обнаружение обратимого связывания ауксина с фракциями мембран позволило предположить, что рецепторы ауксина локализованы в мембранах клеток растений. Тем не менее, считается, что судить о воздействии ауксина на внутриклеточные мембраны трудно, так как нет прямых способов констатации такого воздействия. Однако существует ряд эффектов, которые могут быть интерпретированы как косвенное следствие этого воздействия. К ним относятся изменение свойства цитоплазмы (вязкости, подвижности, устойчивости к коагулирующим воздействиям) и активности протекающих метаболических процессов (например – дыхания) [13].

Изменение активности ферментов и скорости синтеза компонентов клеточной стенки, вероятно, обусловлено действием ауксинов на системы, регулирующие синтез, освобождение и активность этих ферментов, на органоиды, в которых они содержатся и функционируют (ядро, аппарат Гольджи, микротрубочки, лизосомоподобные частицы). Многократно доказано, что механизм действия ауксина можно объяснить изменением активности генетического аппарата клетки. Предполагается, что влияние ауксина на растяжение клеток осуществляется не за счет его действия на синтез нуклеиновых кислот и белков, хотя продолжающийся синтез необходим для сохранения клетками способности растягиваться и реагировать на ауксин.

Рассматривая влияние ауксина на деление клеток, следует заключить, что индукция деления клеток включает в себя в качестве необходимого предварительного этапа усиление синтеза и, вероятно, изменение синтеза синтезируемых РНК и белков. Это доказывается тем, что индукции репликации РНК и делению клеток предшествует активация синтеза РНК и белков; дополнительными аргументами являются высокая чувствительность хроматина к специфическим ингибиторам биосинтеза на начальных этапах индукции, а также обнаруженные изменения в наборе синтезируемых белков и РНК. Эти изменения могут заключаться не только в активации новых участков хроматина, приводящей к появлению новых РНК и белков, но и, возможно, в подавлении активности некоторых участков хроматина, функционировавших до воздействия ауксина. Действие ауксина во время индукции деления клеток может осуществляться как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции. По-видимому, не следует полагать, что изменение характера функционирования генетического аппарата является результатом непосредственного присоединения ауксинов к каким-либо составляющим его компонентом (ДНК, РНК, гистоны, кислые белки). Оно оказывается следствием воздействия на генетический аппарат комплекса ауксина с белковым рецептором. Действие ауксина на процессы дифференциации клеток находится, по-видимому, в такой же зависимости от действия на синтез РНК и белков, как и их влияние на деление. Это связано с тем, что для индукции ауксином новых типов дифференциации клеток необходима предваритель-

ная активация их деления. Следовательно, зависимость характера действия ауксинов на клетки, а также их взаимоотношение синтезом РНК, ДНК и белков, могут быть различными.

Обширные экспериментальные данные о связывании фитогормонов с компонентами мембран клеток привели к следующим основным выводам [16]:

1. При действии фитогормонов на целые органы или ткани изменяется функциональная активность плазмалеммы. Непосредственное взаимодействие этих веществ с поверхностной мембраной клеток в большинстве случаев остается не доказанным. Исключение составляет лишь экспериментально установленное влияние ИУК на активность  $Mg^{2+}$  – зависимой АТФ-азы гипокотилей фасоли и  $\beta$  – глюкансинтетазы из стебля лука.

2. Фитогормоны связываются с клеточными мембранами, причем, по крайней мере, одно из мест связывания локализовано на плазмалемме. Зависимость количества связанного фитогормона от его функциональной роли и физиологического состояния тканей служит косвенным доказательством необходимости подобного взаимодействия для ответной реакции ткани на фитогормон. Однако вопрос о влиянии такого связывания на функционирование мембраны и метаболизм клеток в целом остается совершенно не ясным.

3. Сведения об отделении от плазмалеммы под действием ауксина вещества, стимулирующего синтез РНК в системе «in vitro», при отсутствии сколько-нибудь заметного связывания ауксина с мембранами весьма ограничены.

4. Весьма вероятно, что взаимодействие фитогормонов с поверхностной мембраной клеток не ограничивается только их связыванием. Влияние фитогормонов на фазовое состояние мембранных липидов, антигенную структуру, электростатический потенциал и степень оводнённости поверхностного слоя везикул препарата плазмалеммы позволяют предполагать, что действие этих соединений может осуществляться и путем изменения структурной организации поверхности мембраны. Однако имеющиеся сведения о взаимодействии фитогормонов с цитоплазматической мембраной настолько разрознены и противоречивы, что связать их в единую общую картину можно пока лишь на уровне гипотез.

При постановке вопроса о роли фитогормонов в организме животного, по аналогии с растениями, в первую очередь предполагалась возможность их участия в биохимических процессах, обуславливающих интенсивный рост организма. Результаты опытов изучения влияния фитогормонов на рост головастиков лягушки оказались противоречивыми. Это позволило прийти к заключению, что фитогормоны стимулируют рост лишь организмов, содержащих хлорофил [84]. Однако, сравнительно недавно установлено, что синтетические аналоги фитогормонов, а именно – трис-(2- гидроксизетил) аммониевые соли некоторых АУК стимулируют рост, развитие, жизнеспособность и способность к репродукции у насекомых и животных.

Так, опрыскивание листьев шелковицы растворами гетероауксина (индолилуксусной кислоты) привело к увеличению веса гусениц, питающихся этим листом, и положительно сказывалось на их дальнейшем развитии. В результате уменьшилось отношение веса кокона к весу его оболочки, а бабочки повысили откладку яиц [36].

**Фармакокинетические характеристики ААК.** Эфиры ААК в организме животных подвергаются гидролизу и в виде солей с органическими аминами выводятся с мочой. ААК (в особенности 2,4,5-ТМ) в организме животных частично образуют соединения («конъюгаты») с аминокислотами и глюкуроновой кислотой, частично расщепляются на соответствующий фенол и кислоту. ААК быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и связывается с белками плазмы. Время биологического полураспада 2,4-Д и 2,4,5-Т в плазме крови колеблется от 3 часов у крыс до 10–30 часов у свиней и цыплят. После всасывания в организме человека 65% дозы 2,4,5-Т обнаруживается в плазме крови. В низких дозах ААК выводятся с мочой, не подвергаясь метаболизму и кумуляции в организме [58].

После введения крысам 2,4,5-ТМ в дозе 50 мг/кг перорально, в их моче обнаруживается 2,4,5-трихлорфенол и его конъюгат с глюкуроновой и серной кислотами 2,4,5-Т и незначительные следы неизменной 2,4,5-ТМ [51, 57]. У крыс и мышей, получавших 2,4,5-Т в дозе 50 мг/кг перорально, с мочой выделяется преимущественно неизменная 2,4,5-Т. Метаболитами 2,4,5-Т в моче являются ее конъюгаты с глицином и таурином. Однако их содержание в моче оказывается значительно ниже (1,4%), чем соответствующих конъюгатов 2,4,5-Т у крыс, получавших эту кислоту [59].

После введения крысам 2,4-Д (1–200 мг/кг) через 1–8 ч в спинно-мозговой жидкости содержание 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты возрастает в 2 раза, гомованиловой кислоты – в 2–3 раза и 5-гидроксииндолилуксусной кислоты – в 2,5–5,8 раза. В мозге содержание двух последних метаболитов соответственно повышается в 5 и 1,8–3,2 раза. Инъекция 2,4-Д приводит к недостоверному увеличению уровней серотонина и триптофана в мозге крыс. При инъекции крысам 2,4-Д в дозе 30 или 100 мг/кг концентрация метаболитов повышается, тогда, как 2,4-Д в дозе 10 мг/кг её не изменяет [57, 58].

Исследование с использованием  $^{14}\text{C}$ -2, 4-Д с удельной радиоактивностью 256 мкКюри/мг показало, что при внутривенном введении козам 2,4-Д в низких концентрациях, в плазме крови козы около 97% вещества оказывается связанным с белками. При увеличении концентрации вводимого 2,4-Д, его связывание с белками плазмы уменьшается. В моче подопытных животных какие-либо метаболиты 2,4-Д не обнаружены [76].

Ежедневное скармливание 6-месячным ягнятам 2,4-Д в течение 12 недель (0,006% от веса корма), не влияет на содержание в их кишечном тракте летучих жирных кислот и аммиака, на концентрацию гемоглобина, белково-

го и небелкового азота в крови и на соотношение различных белковых фракций в сыворотке крови. По-видимому, 2,4-Д либо полностью детоксицируется микрофлорой кишечного тракта, либо 96% ее выводятся из организма в неизменном виде [48].

При однократной аппликации на кожу самцов крыс линии Спрэг Доули пропиленгликольбутилового эфира 2,4,5-Т, меченого в кольце  $^{14}\text{C}$  в дозе 5 мг/кг, скорость всасывания эфира кожей оказывается ниже, чем скорость гидролиза 2,4,5-Т и скорость ее экскреции с мочой. Через 6 дней после нанесения радиоактивного 2,4,5-Т на кожу, около 97 % ее выявлено в моче [87].

Хроническое введение крысам 2,4,5-Т в низких дозах не вызывает кумулятивного угнетения транспорта органических анионов в почке. В тоже время длительное введение 2,4,5-ТН значительно снижает транспорт органических анионов и катионов в почке [63].

При изучении транспорта и метаболизма 2,4,5-Т «in vitro» и «in vivo» отмечено, что интенсивность метаболизма препарата в срезах почки у цыплят была во много раз выше, чем у крыс и кроликов. Печень цыпленка обладала способностью накапливать 2,4,5-Т, но не метаболизировать его [68, 76, 83].

Кинетика  $^{14}\text{C}$ -2,4-Д и  $^{14}\text{C}$ -2,4,5-Т у колючей акулы и у некоторых млекопитающих оказывается сходной [54]. Авторами изучена экскреция с мочой и желчью, тканевое распределение и обмен  $^{14}\text{C}$ -2,4-Д и  $^{14}\text{C}$ -2,4,5-Т у колючей акулы. При этом оказалось, что менее 58 %  $^{14}\text{C}$ -2,4-Д и  $^{14}\text{C}$ -2,4,5-Т метаболизируют до соответствующих конъюгатов с таурином и экскретируется преимущественно с мочой. Около 70 % полученного вещества выделяется в течение 4-6 дней после введения. Наиболее высокая концентрация  $^{14}\text{C}$ -2,4-Д и  $^{14}\text{C}$ -2,4,5-Т обнаружена в печени и почках. Их проникновение в центральную нервную систему ограничено.

**Влияние на ферментные системы.** Галогеносодержащие ААК оказывают влияние на ферменты [52]. Так, 2,4-Д ингибирует «in vitro» активность глутатионтрансферазы из микросом печени крыс. Ее ингибирующее действие достигает максимального уровня уже при концентрации 0,1 мМ и не изменяется при последующем увеличении концентрации этого соединения в среде инкубации фермента. 2М-4Х в виде натриевой или калиевой соли в дозе 2 мг на яйцо увеличивает активность каталазы в печени эмбрионов кур на 51%. Увеличение активности данного фермента, по-видимому, обусловлено пролиферацией пероксисом, наблюдаемой у крыс после введения им 2М-4Х [70].

Внесение в сбалансированный пищевой рацион крысят соли 2,4-Д в дозе 1/20000 и 1/2000  $\text{LD}_{50}$  с амином в течение 3 месяцев уменьшает содержание тиамин в органах и моче на 40–50%. В печени крыс, получавших 2,4-Д, содержание НАД уменьшается в два раза. В тоже время содержание АМФ увеличивается. 2,4-Д в меньшей дозе уменьшает выделение рибофлавина с

мочой и угнетает активность сукцинатдегидрогеназы печени. У подопытных животных увеличивается относительная масса надпочечников и содержание в них аскорбиновой кислоты [3].

Трехмесячное кормление крыс 2,4-Д в дозе 30 и 100 мг/кг в день приводит к усилению активности щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, но и к снижению числа эритроцитов и гемоглобина. При семимесячном кормлении крыс 2М-4Х в дозе 400 мг/кг в день количество эритроцитов и гемоглобина в крови уменьшается. При 18–24 месячном кормлении крыс 2,4,5-ТН усиливается активность АЛТ и АСТ сыворотки крови [58].

Ежедневное введение в пищу белым крысам 0,01–0,1% 2,4-Д в течение 90 дней значительно увеличивает активность ответственных за детоксикацию ферментов анилингидроксилазы, глутатионтрансферазы, глутатионредуктазы в изолированной постмитохондриальной супернатантной фракции печени. Во время введения 2,4-Д в течение 180 дней исследуемые ферменты не проявляют заметных отклонений от контрольного уровня активности [54].

Изучено влияние бутилового эфира 2,4-Д на состав липидов мозга и вылупляемость цыплят из яиц [56]. Оплодотворенные куриные яйца перед началом инкубирования прокрашивали бутиловым эфиром 2,4-Д (0,8–12,1 мг). Выявленный токсический эффект зависел от концентрации эфира, но вещество не влияло на вес цыплят и вес их мозга, а также на уровень сухого вещества и воды. Бутиловый эфир 2,4-Д в возрастающих концентрациях снижал содержание белка и суммарных липидов (с 95,87 и 42,61 до 73,6 и 32,28 мг/кг) при дозе эфира равной 6,3 г на яйцо. Предполагают, что бутиловый эфир 2,4-Д нарушает миелинизацию. Не выявлено влияние эфира на активность ацетилхолинэстеразы в мозге цыплят.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что среди большого класса ароксилканкарбоновых кислот, к которым относятся протатраны, в результате систематических исследований установлено, что среди протатранов есть соединения, обладающие активностью на разных уровнях биологической организации. Это определение включает в себя, прежде всего, различия между понятиями «ботаника» и «зоология»; понятиями, находящимися в разных классах биологической систематики. Более того, оно включает в себя и анатомические различия и различия функционального характера. К примеру – митохондрии проростков гороха и митохондрии печени различаются размерами почти на порядок, но электрон-транспортная цепь, определяющая дыхание митохондрий, в обоих случаях функционирует по одному и тому же принципу (лесенка Чанса). Этот факт даёт возможность адекватно моделировать с помощью растений биоэнергетику в клетках животных и проводить соответствующие исследования, приводящие к достаточно корректным выводам о физиологической активности того или иного химического соединения, его перспективах для медицины или/и сельского хозяйства и т.д. В этом плане следует отметить, что одним

из перспективных способов отбора перспективных препаратов является «метод воронки», или иначе – «метод пирамиды», используемый, например, ранее в НИИ по БИХС (Купавна, Моск. обл.), ГНИИХТЭОС, ИрИОХ, и других институтах СССР и России.

В результате такого метода изучения активности большого класса синтезированных химических соединений, а также биологически активных веществ как растительного, так и животного происхождения, выявлялись и продолжают выявляться фармакологически перспективные вещества. В частности, в следующем разделе, мы осветим фармакологическую активность некоторых лекарственных средств синтетического происхождения, в частности – из класса протатранов, а также веществ, претендующих на включение их в фармакопейные разработки. По существу, речь пойдёт о двух веществах, получивших медицинские разрешения (трекрезан и мивал), об одном претенденте на получение разрешения для медицинского применения (цитримин) и одном профилактическом средстве (онкосорб).

## Литература

1. Баскаков Ю.А. Новые синтетические гербициды и регуляторы роста растений // ЖВХО им. Менделеева. – 1988. – Т.33. – № 6 – С. 631–640.
2. Баскаков Ю.А. Новые гербициды и регуляторы роста растений // ЖВХО им. Менделеева. – 1984. – Т.29. № 1. - С. 22–39.
3. Богдан А.С. Влияние малых количеств производных 2,4-Д на обмен тиамина и рибофлавина в животном организме // Воп. питания. – 1983. – Т. 2. – С. 59–62.
4. Воронков М.Г., Барышок В.П. Силатраны в медицине и сельском хозяйстве. 2005, Изд-во СО РАН. 258 с.
5. Воронков М.Г., Барышок В.П. Разработка метода синтеза биологически активных германийорганических соединений на основе хлорпроизводных этилена // Вестник РАН. 2010, 80 (11), С. 985–992.
6. Гамбург К.З. Биохимия ауксина и его действие на клетки растений. – Новосибирск: Наука, 1976. – Раздел 2. Механизм действия ауксина. - С. 175–188.
8. Гамбург К.З., Кулаева С.И. и др. Регуляторы роста растений // Муромцев Г.С. (ред.) – М., 1979, Колос. Гл.VII. Применение регуляторов роста в растениеводстве. – С. 175–212.
9. Генерозова И.П., Шугаев А.Г. Дыхательный метаболизм митохондрий проростков гороха разного возраста в условиях недостатка влаги и реоводнения // Физиология растений, 2013, 59, С. 262–273.
10. Дурмишедзе С.З., Митиашвили Т.И., Кахимашвили Х.А., Угрехелидзе Д.Ш. О роли хлоропластов в процессах этоксикации феноксиуксусных кислот в растениях // Докл. АН СССР. – 1980.- Т. 253. – Вып. 4. – С. 990–993.

11. Дьяков В.М., Гвозденко С.И., Воронков М.Г. Результаты экологической экспертизы биостимуляторов мивал и трекрезан // В сб.: Регуляторы роста и развития растений. - М., 1997, С. 266.
12. Егорова А. Опыты применения бутилового эфира 2,4-Д // Вопросы ихтиологии. - 1955. - № 3. - С. 186.
13. Жигачева И.В., Бинюков В.И., Миль Е.М., Генерозова И.П., Расулов М.М. Влияние германийорганического соединения на функциональное состояние митохондрий растительного и животного происхождения. // Научный альманах (Биологические науки), 2015, 7(9), С. 955–966.
14. Земская В.А., Хилик Л.А., Карнова Г.Я. и др. Проникновение, передвижение и превращение 2,4 – Д в растение лаванды // Физиол. растений. -1983. – Т. 30. - № 4. – С. 709–717.
15. Константинова Т.К. Экспериментальные данные по токсикологии бутилового эфира 2,4,5-Т // Сб. мат. 5-й науч. конф. – Саратов. НИИ сельск. гигиены. – Саратов. – 1974. – С.201–207.
16. Ладыженская Э.П., Кораблева Н.П. Взаимодействие фитогормонов с цитоплазматической мембраной // Успехи современной биологии. – 1985. – Т.99. - № 2. – С. 226–241.
17. Логинов С.В., Туркина О.С. Влияние некорневых обработок микроудобрениями и регуляторами роста на химический состав столовых корнеплодов // Агрехимический вестник, 2011, № 1, с. 29–31.
18. Логинов С.В. Синтез, свойства и прикладные аспекты физиологически активных соединений кремния.// Дисс. докт. хим. наук. М. 2012 г.
19. Логинов С.В., Петриченко В.Н., Стукалов М.Ю. «Энергия-М» в технологии выращивания сахарной свеклы //Ж. «Защита и карантин растений», № 5, 2013 г., С. 51–52.
20. Лукевиц Э.Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М., Миронов В.Ф. Биологическая активность соединений германия. Рига: Зинатне, 1990. 191 с.
21. Макарова Л.Е., Соколова М.Г., Боровский Г.Б., Воронков М.Г., Кузнецова Г.А., Абзаева К.А. Температурная зависимость влияния триэтанолamina и силатранов на рост проростков гороха. // Агрехимия, 2009, 1,. С. 27–32.
22. Макеев А.М., Маковейчук А.Ю., Чкаников Д.И. Микросомальное гидроксילирование 2,4 –Д в растениях // Докл. АН СССР. – 1977. –Т. 233. - № 6. - С. 1222–1225.
23. Маковейчук А.Ю., Макеев А.М., Чкаников Д.И. О компартментации некоторых метоболитов 2,4 – Д в клетках листьев огурца // Физиол. растений. -1978. – Т. 25.- Вып.2. – С. 404–406.
24. Медведев Г.А., Камышанов И.Г. Влияние обработок семян бишофитом, мивалом и трекрезаном на урожайность сортов ярового ячменя на каштановых почвах Волгоградской области.// В сб.: Адаптивные принципы стабилизации экосистем и социальной сферы. Современные тетради.2006, 5. ч 2. М., С. 266–270.

25. Мельников Н.Н. Пестициды. – М., 1987. Химия. – Гл. XIУ. Арилоксисалканкарбоновые кислоты и их производные. – С. 223–248.

26. Менчиков Л.Г., Игнатенко М.А. Биологическая активность органических соединений германия // Хим-фарм. Ж. 2012,46(11), С. 3–6.

27. Муромцев Г.С., Чкаников Д.И., Кулаева О.Н., Гамбург Н.С. Основы химической регуляции роста и продуктивности растений. – М., Агропромиздат. – 1987. – Ч.1. – Гл.1. – Ауксины. – С. 5–33.

28. Муромцев Г.С., Чкаников Д.И., Кулаева С.Н., Гамбург К.В. Использование регуляторов роста в качестве раметоцидов. // В кн.: Основы химической регуляции роста и продуктивности растений. – М., 1987. С. 322.

29. Назарова Т.А., Павлова Н.Н., Макеев А.М., Чкаников Д.И. Аминокислотные конъюгаты 2,4-Д в злаковых растениях // Физиол. растений. – 1980. – Т. 27. – В. 4. – С. 740–745.

30. Немченко В.В. Использование индукторов устойчивости для снижения поражаемости зерновых культур болезнями.// Регуляторы роста и развития растений. 1997, М., 215 с.

31. Никиточкин Д.Н. Влияние синтетических экологически чистых регуляторов роста на рост, урожайность и сохраняемость плодов яблони сорта Антоновка обыкновенная. Автореф. Дисс. Канд. с/х наук, Москва, 2001, 28 с.

32. Островский Н. Техническое действие на медоносную пчелу гербицидов // Докл. ВАСХНИЛ. – 1955. – Т.2. – С. 32.

33. Платонова Р.И., Воронков М.Г., Ольховенко В.И. и др. Влияние трис-(2-оксиэтил) – аммониевых солей ароксисукусных кислот на меристемные клетки // Докл. АН СССР. – 1976. – Т. 226. – 6. – С. 1433–1435.

34. Прусакова Л.Д., Малеванная Н.Н., Белопухов С.Л., Вакуленко В.В. Регуляторы роста растений с антистрессовыми и иммунопротекторными свойствами.// Агрохимия, 2005, 11, С. 76–86.

35. Расулов М.М., Стороженко П.А., Снисаренко Т.А., Барышок В.П., Воронков М.Г., Подгорбунка Т.А., Федорин А.Ю., Оржековский А.П. Герматранол-гидрат, стимулирующий экспрессию матричной РНК триптофанил-тРНК-синтетазы – патент РФ № 2553986 от 26 марта 2014.

36. Савчук Н.А. Влияние условий выкормки тутового шелкопряда на урожай коконов в условиях Одесской области // В сб.: Тр. биол. фак-та Одесского гос. Ун-та. – 1953. – Т. 6. – С. 33.

37. Спутников А. Симптомы отравления хлорфеноксисукусными кислотами // В кн.: Сб. тр. ЛНИ ветеринарного ин-та, Л., 1959. – Т. 8. – С. 259.

38. Федтке К. Биохимия и физиология действия гербицидов. – М.: Агропромиздат. – 1985. – Гл. 9. Гербициды с ауксиноподобной активностью. – С. 182. 199.

39. Ханходжаева Д.А., Воронков М.Г. Влияние трекрезана на рост, развитие и продуктивность растений хлопчатника // Докл. АН СССР, 1993, 331 (1), С. 124–126.



40. Чкаников Д.И., Соколов М.С. Гербицидное действие 2,4 – Д и других галоидфеиоксикислот. – М., 1973. Наука. – Гл. УП. Механизм гербицидного действия. – С. 158–195.

41. Чкаников Д.И., Павлова Н.Н., Макеев А.М. и др. Пути детоксикации и иммобилизации 2,4–Д в растениях огурца // Физиол. растений. – 1977.- Т. 24. – Вып. 3. – С. 566–573.

42. Чкаников Д.И., Макеев А.М., Павлова Н.Н., Назарова Т.А. О метаболизме 2,4- Д в культурных злаках // Физиол. растений. – 1982. –Т. 24. Вып. 3. – С. 542–549.

43. Чкаников Д.И. Метаболизм 2,4 – дихлорфеноксиуксусной кислоты в растениях // Усп. Совр. Биол. – 1985. – Т. 99. – Вып. 2. – С. 212–225.

44. Шакирова Ф.М., Гилязетдинов Ш.Я., Кулаева О.Н. Стратегия использования регуляторов роста растений // Вестник академии наук Республики Башкортостан, 2003, 8 (1), С. 14–21.

45. Шигарова А.М., Боровский Г.Б., Тхюи Занг Ле Ньят, Бартышок В.П. Факторы устойчивости растений в экстремальных природных условиях и техногенной среде.// В сб.: Мат. Всероссийской научной конференции 10-13 июня 2013. Иркутск 2013, С. 294–297.

46. Щурина Р.В. Аппликация 2,4-Д на кожу лягушки // В кн.: Научные работы студентов 2-го ТашМИ. - Ташкент, 1959. – С. 51.

47. Яблонська О. В. Герматранол як імуностимулятор при вирощуванні телят. // В сб.: Вісник Держ.агроек.універ. Житомир: ДАУ, 2002,1, С. 56–62.

48. Akkada A., Naga M. A note on the effect of herbicides on the metabolism and performace of lamba // Anim. Prod. – 1975.-Vol. 20. – N 2. – P. 311–313.

49. Arjmand M., Hamilton R., Mumma R. Metabolism 2,4,5- T. Evidence for aminoacide conjugates in soubean cabean coubean callus tissue// J. Agric. And Food Chem.- 1978. – Vol.28.- P. 1125.

50. Böhme Chr., Grunow W. Uber den stofwechael von 4-(2,4,5 – trichlorphenoxy) – buttersaure bei ratten // Arch. Toxikol.- 1974. – Vol. 32. – N 3. – P. 227–231.

51. Bucher N. Effects of 2,4-D on experimental animals // Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med. – 1946. – Vol. 63. – P. 204.

52. Collado Pilar S., Munoz Marta E. Interaction 2,4- D with microsomal glytation transterase from rat liver // Arch. Int. Physiol. Et biochim. – 1988. – Vol. 96. – N 1. –P. 1–5.

53. Corecka K. Aryl hydroxylation: A selective mechaniam for the herbicides, diclofor methyl and clofor-isobutyl, in grameneous species // Physiol. Planta. – 1981. – Vol. 53.- P. 55–63.

54. Crictea E. Interaction of 2, 4-D with liver detoxification systems // Rev. Roum. Morphol. Embiol. et physiol. Ser. Physiol. – 1981. – Vol. 18. – N 3. – P. 199–203. РЖ биох.-1982. – 5я. - 466.

55. Day Robert D. Tyrbulent times for 2, 4, 5 – T // J. Forest. – 1978. – Vol. 76. – № 5. – P. 270–319.

56. Diffard R., Moro G. Hatching and lipid composition of chicks brain from eggs treated with 2,4,-D butyl ester // *Toxicol.* – 1982. – Vol. 24. – №4. – p. 305–311.

57. Elo H., Macdonald E. Increase in concentrations of acidic metabolites of biogenic amines in rat brain and cerebrospinal fluid by 2,4-D // *Pharmacol. and toxicol. Suppl.* – 1987. – Vol. 60. – N 3. – P. 39.

58. Genring P.I., Betso J.E. Phenoxyacids effects and fate in animals // *Ecom. Bull.* – 1977. – Vol. 27. – P. 122–133

59. Grunov W., Böhme Chr. Über den Stoffwechsel von 2,4,5-T und 2,4-D bei Ratten und Mäusen // *Arch. Toxikol.* – 1974. – Vol. 32. – N 3. – P. 217–225.

60. Guarino A., James M.J. Fate and distribution of the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T // *Xenobiotica.* – 1977. Vol. 7. – N 10. – P. 623–631.

61. Hanify J., Metcalf P. Aerial spraying of 2,4,5, - T and human birth malformations // *Science.* – 1981. – Vol. 212- № 4402. – P. 349–351.

62. Herman D. Ecotoxicologie d'un herbicide 2,4-D sur 1 abeille mellifera // *Meded. Fac. Landbouw wetensch Rijksumiv. Gent.* – 1982. – Vol.47. - № 1. – P. 409–420.

63. Highman B., Gaines T. Retarded development of fetal renal alkaline phosphatase in mice given 2, 4, 5 – T // *J. Toxicol. & Environ Health.* – 1977. – Vol. 2. – № 5.- P. 1007–1018.

64. Hook J., Cardona R. The renal handling of 2,4,5-T in the dog // *Food and cosmet. Toxicol.* – 1976. – Vol. 14- № 1.- P. 19–23.

65. Jones D.I., Knight A.G. Attempted suicide with herbicide containing MCPA // *Arch. environ. Health.* – 1967. – Vol. 14. – P. 363–366.

66. Kaars Sijpesteijn A., Rijkens T., Kerk G.J.M. Antimicrobial Activity of Organogermanium Derivatives. // *Nature*, 1964, 201, P. 736–737.

67. Kay J.H., Palozzolo R.J. Subacute dermal toxicity of 2,4-D // *Arch. Environ. Health.* – 1965. – Vol. 11. – P. 648–651.

68. Koschier F. Renal transport and renal metabolism of 2,4,5- T by the chicken // *J. J. Environ Pathol. and Toxicol.* – 1979.- Vol. 2. - N 3. - P. 927–940.,

69. Lamp J., Marks T. Toxicity of chlorinated phenoxyacids in C 57 BL/6 male mice // *J. Toxicol., Environ. Health.* – 1981. – Vol. 8. – № 5-6. P. 815–824.

70. Maci R., Colleoni M. Effects of MCPA on catalase liver activity of chicken embryos // *Bull. Environ. Toxicol.* – 1988. – Vol. 40. – P. 263–267.

71. Madge David S. Effects of trichlorophenoxyacetic acid and chlorodioxins on small intestinal function // *Gen. Pharmacol.* – 1977. – Vol. 8. – N 5. – P. 319–324.

72. Miranyi-Kovacs I. Bioassay of 2,4,5-T for carcinogenicity in mice // *Brit. J. cancer.* – 1976. – Vol. 33. - № 6. – P. 626–633.

73. Mitchell G. Effects of 2,4-D on the ripening of detached fruit // *Bot. Gaz.* – 1944. – Vol. 5. - № 106. – P. 199.

74. Mitchell G. Tolerance of farm animals to feed containing 2,4-D // *Anim. Sci.* – 1946. - № 5. – P. 226.

75. Nestler H.J., Bieringer H. Synthesis and herbicidal effect of the D – and L- methyl 2- [4-(2,4-dichlorophenoxy) phenoxy] – propionate enantiomers // *Z. Naturforsch. B. Anorg. Chem. Org. Chem.* – 1980. – Vol. 358(3). – P. 366–371.
76. Orberg J. Observations on the 2,4 –D excretion in the goat // *Acta Pharmacol. et toxicol.* – 1980. – Vol. 46. –N 1. –P. 78–80.
77. Phillips W.E.J. The metabolism of carotene and vitamin following ingestion of the herbicide MCPA // *Can. J. Animal. Sci.* – 1964. – Vol. 44. – P. 29–33.
78. Pilmoor J., Gaunt J. In: *Progress in pesticide biochemistry.* Chichester-New York- Brisbane- Toronto: J. Wiley and Son S. – 1981. – P. 147.
79. Plowan R.E., Stonebridge W.C. Fluoizifor butyl – a new selective herbicide // *Proc. Br. Group. Prot. cof. – weds.* - 1980. – Vol. 15(1). - P. 29–37.
80. Rip Jack W. Liver enlargement induced by the herbicide 2,4,5-T // *J. Agr. and Food Chem.* – 1976. – Vol. 24. - № 2. – P. 245–250.
81. Scheel D., Sandermann H. Metabolism of 2,4 – D in cell suspension cultures of soybean and wheat // *Planta.* – 1981. – Vol. 152. – N 3. – P. 253–258.
82. Strange J. Teratogenuk and toxicological effects of 2, 4, 5 – in developing chick embryos // *Bull. Environ. Contam. and Toxicol.* –1976. – Vol. 15. – № 6. – P. 682–688.
83. Stroo W., Hook J. Renal functional effects of 2,4,5-T and silvex after acute and prolonged exposure // *J. Toxicol. and Environ. Health.* – 1979.- Vol. 5. – N 3. –P. 845–854.
84. Sylven B. Effect of heteroauxin on frog tadpoles // *Scand. Arch. Physiol.* –1933. – Vol. 68. – № 4. – P. 129.
85. Thomas E.W., Loughman B.C. Metabolic Fate of some chlorinated fenoxyacetic acids in the stem tiasul of *avena sativa* // *Nature.* – 1964. – Vol. 204. – P. 286.
86. Williams J. Studies on yhe metabolism of MCP in plants: ph. D. thesis. Univ. Wales.- 1976.
87. Young J., Ramsey J. Pharmacokinetice of 2,4,5-T FGBE ester applied dermally to rats // *J. Toxicol. And Environ. Health.* – 1981.- Vol. 8. – N 3. –P. 401–408.

## Глава 3.

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОТАТРАНОВ

### 3.1. Экспериментальные исследования

Протатраны, как показано выше, обладают высокой биологической активностью. В частности, показано, что силатраны стимулируют синтез белков и нуклеиновых кислот, оказывают лечебное действие / усиливают пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани, подавляют развитие язвы желудка. [11–15, 54, 55, 61–63, 111]. Также известно, что кремниевая кислота и 1-(хлорметил) силатран взаимодействуют с биомембранами, оказывая стабилизирующий эффект и ингибируя перекисное окисление липидов (ПОЛ) [70]. В свою очередь, ПОЛ является важным элементом биомембранного метаболизма. Продукты ПОЛ влияют на проницаемость мембран, активность ферментов и митотическую активность клеток [26, 28]. Такие исследования представляют особый интерес, поскольку в них выясняются молекулярные и клеточные механизмы развития аномальных состояний, что способствует лечению больных. Язвенные дефекты должны быть заполнены грануляционно-фиброзной тканью в качестве основы для последующей регенерации эпителия. Это необходимо для правильного восстановления целостности и функции слизистой оболочки желудка при язвенных поражениях [168]. В свою очередь, заживление язвы желудка закономерно и протекает по следующей схеме (рисунок 6).



Рис. 6. Основные закономерности пролиферативно-репаративной функции соединительной ткани

Развитие грануляционной фиброзной ткани является проявлением пролиферативно-репаративной функции соединительной ткани, тогда как эффективность препаратов, назначаемых для лечения язвы желудка, во многом зависит от их стимулирующего действия на эту функцию. Поэтому важно проводить биохимический анализ изменений соединительнотканых компонентов ткани язвы как объективного индикатора прогресса и полноты репаративной реакции при изучении терапевтического эффекта различных препаратов. Далее сообщим о биохимических данных, полученных в результате изучения репаративных процессов, их изменений и сопутствующих реакций на модели экспериментальной язвы желудка и ее лечения 1-(хлорметил) силатраном (ХМС), метилэтил (силатран-1-илметил) сульфоний йодидом (МЭИС), 1-(изопропокси) герматраном (ИПГ).

Ацетатную язву желудка вызывали методом [169] у белых лабораторных крыс, массой около 200г. под эфирным рауш – наркозом. Площадь аппликации 67% уксусной кислотой составляла 1,0 см<sup>2</sup>. Время аппликации – 1 минута.

Начиная с первого дня, сразу после окончания операции животные опытных групп ежедневно получали как препараты сравнения:

- метилурацил (МУ) в дозе 500 мг/кг перорально;
- оксиферрискорбон (ОФ) в дозе 30 мг/кг внутривентриально;
- так и следующие протатраны:
- хлорметилсилатран (ХМС) в дозе 40 мг/кг внутривентриально;
- метилэтил(силатран-1-илметил) сульфоний йодид (МЭСИ) в дозе 5 мг/кг внутривентриально;
- изопропоксигерматран (ИПГ) в дозе 40 мг/кг внутривентриально.

Препараты вводили в течение 10 дней. Животных выводили из эксперимента на 3, 7, 10, 20 и 30-е сутки после операции. Извлекали и вскрывали желудок. Измеряли площадь язвенного дефекта в разные сроки. Участок с тканью язвы вырезали и помещали в жидкий азот для дальнейших исследований.

Контролем служили данные, полученные у нелеченых животных.

Проведенные эксперименты показали, что среди исследованных протатранов наиболее выраженное действие оказывал изопропоксигерматран, под действием которого язвы желудка заживали сравнительно быстро (табл. 3.1).

**Табл. 3.1.** Изменения площади (мм<sup>2</sup>) ацетатной язвы желудка у крыс, получавших разные препараты

Средство	Дни наблюдений				
	3	7	10	20	30
контроль	117,6±9,5	119,8±9,5	36,1±3,5	34,5±4,1	11,0±2,5
МУ	58,2±12,8	93,2±10,4	63,4±6,9	6,5±0,8	0
ОФ	98,1±15,7	87,0±24,0	58,7±14,7	13,5±4,4	4,7±0,8

Средство	Дни наблюдений				
	3	7	10	20	30
контроль	117,6±9,5	119,8±9,5	36,1±3,5	34,5±4,1	11,0±2,5
ХМС	56,1±5,!	66,0±6,0	52,9±4,5	6,5±0,8	0
МЭСЙ	91,0±10,2	53,0±5,7	38,0±3,5	1,0±0,5	0
ИПГ	50,0±4,5	68,0±7,5	13,2±2,1	0	0

Биохимический анализ проводили с помощью известных методик [108, 124, 169].

Кроме того, производилось фракционирование гликозаминогликанов с помощью метода, основанного на различной растворимости в солевых растворах цетилпиридиновых производных отдельных фракций гликозаминогликанов. Исползованная модификация этого метода позволила выделить три фракции:

и) 1-я фракция, растворимая в 0,4М растворе хлористого натрия – гиалуронат;

к) 2-я фракция, растворимая в 1,2М растворе хлористого натрия-хондроитин-сульфаты и дерматан-сульфат;

л) 3-я фракция, растворимая в 2,1М растворе хлористого натрия- гепарин, гепарин- сульфат и гиперсульфатированные хондроитин-сульфаты.

Взвешивали массу образовавшейся грануляционной ткани и сухой остаток. Результаты анализов рассчитывались как концентрация (в г/100 г высушенной обезжиренной ткани) и как абсолютное содержание определяемых компонентов во всей новообразованной ткани. Эталонном служили данные, полученные у интактных животных. В результате установлено следующее.

**Гексуроновые кислоты как показатель содержания в ткани гликозаминогликанов:** общая концентрация гликозаминогликанов (определяемая в пересчете на гексуроновые кислоты) не сильно отличалась от их содержания в ацетатной язве желудка нелеченных животных к 30-му послеоперационному дню во всех сериях экспериментов (таблица 3.2).

Табл. 3.2. Влияние препаратов на содержание гексуроновых кислот (г/100 г высушенной обезжиренной ткани) и их распределение в ткани язвы желудка в процентах от общего содержания гексуроновых кислот на 30-й день лечения

Условия опыта	Общее количество гексуроновых кислот	Фракции, экстрагируемые раствором		
		0,4 М	1,2 М	2,1 М
Интактные	0,66±0,12	35	28	37
контроль	0,85±0,15	445	27	28
МУ	0,51±0,2	31	45	24
ОФ	0,49±0,11	38	24	38
ХМС	0,49±0,11	38	24	38

Условия опыта	Общее количество гексурановых кислот	Фракции, экстрагируемые раствором		
		0,4 М	1,2 М	2,1 М
МЭСЙ	0,42±0,05	37	25	36
ИПГ	0,66±0,05	35	27	36

**Гексозамины как суммарный показатель всех гликопротеидов ткани:** все исследуемые препараты оказывали ингибирующее действие на количество гексозаминсодержащих гликопротеинов (определяемых в терминах гексозамина) в язве желудка, вызванной ацетатом, по сравнению с контролем. Однако ни один из исследованных препаратов не вернул гликопротеины, содержащие гексозамин, к норме к 30-му послеоперационному дню (таблица 3.3).

Табл. 3.3. Содержание гексозамина в ткани ацетатной язвы желудка у крыс, получавших различные препараты (г/100 г высушенной обезжиренной ткани)

Дни	Гексозамины (0,43±0,2)*					
	Контроль	МУ	ОФ	ХМС	МЭСЙ	ИПГ
3	1,15±0,09	0,84±0,14	0,80±0,14	0,80±0,3	0,49±0,13	0,67±0,09
7	0,80±0,3	0,77±0,13	0,70±0,09	0,59±0,15	0,49±0,1	0,70±0,09
10	0,82±0,3	0,76±0,16	0,71±0,17	0,74±0,2	0,65±0,09	0,82±0,1
20	0,85±0,15	0,76±0,07	0,73±0,09	0,67±0,2	0,54±0,1	0,44±0,07
30	0,85±0,3	0,89±0,12	0,58±0,04	0,72±0,2	0,52±0,1	0,57±0,09

Примечание: \* в скобках – нормальный уровень гексозамина в стенке желудка.

**Гексозы как показатель содержания в ткани гликопротеинов:** все исследуемые препараты снижали гиперсекрецию, типичную для язвы желудка и оцениваемую по уровню антрон-положительной гексозы. Однако ни один из используемых препаратов не восстановил нормальный уровень антронположительной гексозы даже к 30-м суткам (таблица 3.4).

Табл. 3.4. Содержание гексоз в ткани ацетатной язвы желудка у крыс, получавших различные препараты (г/100 г высушенной обезжиренной ткани)

Дни	Гексозы (1,78±0,4)*					
	Контроль	МУ	ОФ	ХМС	МЭСЙ	ИПГ
3	2,68±0,04	1,75±0,28	2,03±0,3	2,72±0,55	1,19±0,36	2,57±0,42
7	2,36±0,7	1,78±0,4	2,13±0,29	2,18±0,5	1,12±0,28	1,90±0,4
10	2,86±0,25	1,88±0,03	2,11±0,4	2,17±0,4	1,28±0,4	2,40±0,28
20	3,33±0,7	2,00±0,19	2,19±0,5	2,13±0,49	1,25±0,27	1,42±0,19
30	2,23±0,28	2,10±0,26	2,40±0,36	2,20±0,4	1,31±0,28	1,58±0,27

Примечание: \* в скобках – нормальный уровень гексоз в стенке желудка.

**Сиаловые кислоты как показатель содержания в ткани одного из классов гликопротеинов – сиалогликопротеинов:** по сравнению с контролем ХМС снижала количество сиалогликопротеинов (как определено в отношении сиаловых кислот) в ткани язвы, вызванной ацетатом. В отличие от этого, МЭИС и ИПГ давали более выраженный антиэкссудативный эффект по сравнению с ХМС (таблица 3.5).

Табл. 3.5. Содержание сиаловых кислот в ткани ацетатной язвы желудка у крыс, получавших различные препараты (г /100 г высушенной обезжиренной ткани)

Дни	Сиаловые кислоты (0,37±0,14)*					
	Контроль	МУ	ОФ	ХМС	МЭСИ	ИПГ
3	0,83±0,01	0,56±0,07	0,63±0,14	0,76±0,04	0,65±0,05	0,55±0,05
7	0,89±0,01	0,68±0,08	0,63±0,16	0,64±0,09	0,61±0,02	0,39±0,02
10	0,81±0,1	0,59±0,09	0,78±0,08	0,66±0,07	0,56±0,03	0,59±0,04
20	0,48±0,03	0,62±0,06	0,57±0,04	0,74±0,19	0,57±0,03	0,43±0,03
30	0,57±0,17	0,47±0,05	0,48±0,04	0,67±0,14	0,47±0,04	0,53±0,04

Примечание: \* в скобках – нормальный уровень сиаловых кислот в интактной стенке желудка.

**Гидроксипролин как показатель содержания в ткани главного фибриллярного белка – коллагена:** уровень гидроксипролина в ткани язвы нелеченных животных непрерывно возрастал с 10-го по 30-й день. ХМС вызывал максимальное повышение уровня гидроксипролина к 20-му дню с последующей стабилизацией к 30-му дню (таблица 3.6).

Табл. 3.6. Содержание гидроксипролина в ткани ацетатной язвы желудка у крыс, получавших различные препараты (г /100 г высушенной обезжиренной ткани)

Дни	Гидроксипролин (1,44±0,13)*					
	Контроль	МУ	ОФ	ХМС	МЭСИ	ИПГ
3	1,39±0,22	1,21±0,1	1,44±0,17	1,36±0,16	1,24±0,11	1,47±0,09
7	1,31±0,29	0,70±0,09	1,60±0,12	1,73±0,33	1,78±0,16	2,07±0,12
10	1,37±0,26	1,37±0,24	1,91±0,26	1,97±0,16	1,92±0,24	1,80±0,1
20	2,29±0,12	1,50±0,15	2,14±0,15	2,08±0,2	1,94±0,19	1,40±0,07
30	2,03±0,3	1,66±0,14	2,10±0,37	1,77±0,28	1,38±0,36	1,37±0,08

Примечание: \* в скобках – нормальный уровень тирозина в стенке желудка.

**Тирозин как показатель содержания в ткани белков неколлаговой природы:** количество неколлаговых белков (как определено в отношении тирозина) стабильно снижалось к 20-му дню у необработанных животных и к 10-му дню. ХМС увеличивал уровень неколлаговых белков в ткани язвы желудка, вызванной ацетатом, к 10-му дню, который, однако, снова упал к 20-му дню (таблица 3.7).



Табл. 3.7. Содержание тирозина в ткани ацетатной язвы желудка у крыс, получавших различные препараты (г /100 г высушенной обезжиренной ткани)

Дни	Тирозин (2,75±0,5)*					
	Контроль	МУ	ОФ	ХМС	МЭСЙ	ИПГ
3	2,12±0,26	1,86±0,3	1,44±0,17	2,38±0,28	1,72±0,26	3,40±0,27
7	2,06±0,3	1,63±0,17	2,06±0,14	1,76±0,23	2,24±0,34	3,50±0,33
10	1,92±0,16	1,88±0,17	2,00±0,2	2,03±0,3	1,92±0,17	3,13±0,21
20	1,79±0,16	1,66±0,22	2,11±0,12	1,66±0,11	1,92±0,19	2,12±0,18
30	1,87±0,41	1,66±0,26	2,30±0,4	1,78±0,26	1,66±0,19	2,52±0,2

Примечание: \*в скобках – нормальный уровень тирозина в стенке желудка.

В следующих экспериментах изучено влияние препаратов на изменение хемилюминесценции (ХЛ) как непосредственно в очаге язвы желудка, так и в плазме крови животных с индуцированной язвой [107, 135, 170]. Выявлено, что интенсивность ХЛ в гомогенатах ткани желудка увеличивалась (о чем свидетельствуют данные сверхслабого свечения) на начальной стадии развития язвы. В течение первых 72 послеоперационных часов, но затем снизилась и не достигла нормальных значений даже к 30-м суткам после операции.

Исследования ХЛ в плазме крови показали, что ХЛ была активирована, особенно в течение первых 2 часов после операции у нелеченных крыс с язвами, вызванными ацетатом. В дальнейшем уровень сверхслабой люминесценции снизился. Интенсивность ХЛ у обработанных животных снижалась в первые же послеоперационные часы.

Эксперименты *in vitro* также продемонстрировали лекарственное действие на параметры ХЛ. При добавлении препаратов к суспензии липосом ХЛ, индуцированная  $Fe^{++}$ , заметно подавлялась.

Логично предположить, что в течение первых 72 часов после операции на фоне воспаления стенки желудка катаболические процессы преобладали над анаболическими: слизистая оболочка желудка постепенно разрушалась с образованием дефектов определенного размера. После этого этот процесс мог на некоторое время стабилизироваться, после чего регенеративные процессы стали играть ведущую роль, т.е. язва уменьшилась в размерах. Введение 1-(изопропокси) герматрана ускоряет эту последовательность событий, которую интерпретировали в рамках концепции Селье [163, 164] как генерализованный адаптационный синдром (ГАС), переходящий в местный (локальный) адаптационный синдром (МАС). После этого некоторые животные выздоравливали, а в других случаях процесс МАС стабилизировался, и язва становилась хронической. При этом отмечено, что центральное место среди биохимических показателей грануляционно-фиброзной ткани занимает концентрация коллагена (определяемая в терминах: гидроксипролин, аминокислота, специфичная для этого

фиброзного белка). Если на стадии формирования язва желудка остается необработанной, то коллаген подвергается деструкции, после чего к 20-му дню после операции он интенсивно накапливается, что является признаком фиброза тканей. Разрушение было еще более выраженным в неколлагеновых белках, уровень которых прогрессировал к концу эксперимента у нелеченых животных. В результате развивающаяся рубцовая ткань характеризовалась не только избытком коллагена, но и недостатком неколлагеновых белков (о чем свидетельствует уровень тирозина) [10, 161, 178]. Общая концентрация гликозаминогликанов не сильно отличалась от таковой у нелеченых животных во всех сериях экспериментов. Однако при введении ХМС нормальное соотношение между ионами гликозаминогликановой фракции, присущими неповрежденной стенке желудка, восстанавливается в ткани язвы к тому времени, когда видимая язва слизистой оболочки желудка очищается. Эти нормальные соотношения характеризуются высоким содержанием III фракции, содержащей гепарансульфат, гепарин и гиперсульфатированные хондриотинсульфаты.

*Сульфатированные гликопротеины* представляют особый интерес, поскольку предполагается [75], что они играют защитную роль по отношению к слизистой оболочке желудка. Они были обнаружены в слизистой оболочке и в желудочном соке, их концентрация зависит от продукции соляной кислоты в обоих этих субстратах.

Фракционное разделение гликозаминогликанов в слизистой оболочке желудка выявило существенные видовые различия [128]. Однако в количественном отношении гепарансульфат обычно преобладает. В порядке их количества в слизистой оболочке желудка человека имеют место следующие гликозаминогликаны: гепарансульфат, дерматансульфат, гиалуронат, хондриотин-4-сульфат, хондриотин-6-сульфат [145].

Все определяемые углеводные компоненты, включая гексуриновые кислоты, концентрация которых указывает на содержание гликозаминогликанов, при анализе в нормальной и аномальной стенке желудка, могут рассматриваться как разновидность соединительной ткани и рассматриваться как количественные показатели этой реакции только произвольно. При этом следует отметить, что ХМС более выражено, оказывает действие на гексозаминсодержащие гликопротеины в ткани язвы. Это свидетельствует о некотором подавлении аномальных изменений секреторной активности желудочной деятельности во время развития язвы.

Согласно литературным данным [148], высокий уровень гепарансульфата является характерной особенностью соотношения фракций гликозаминогликанов в ткани стенки желудка. Таким образом, пониженное содержание фракции III, в состав которой входит гепарансульфат, особенно при наиболее сильном эффекте лечения ИПГ, наряду с избытком гиалуроната свидетельствует о неполном восстановлении надмолекулярной структур-

ной организации в формирующейся грануляционной фиброзной ткани. Это неполное восстановление наблюдается, несмотря на индуцированную ИПГ нормализацию соотношения коллагена и неколлагеновых белков.

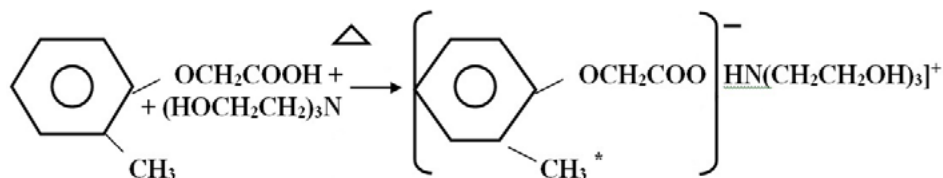
Считается, что спонтанная ХЛ является составной частью гомеостаза организма [129, 162]. Сверхслабое свечение свидетельствует о состоянии систем гомеостаза и прежде всего нейрогуморальной системы. Показано, что интенсивность ХЛ в крови и моче увеличивается в несколько раз при стрессах, например, температурные стрессы, боль, «холестериновая нагрузка» и др. [56, 130]. В этом отношении экспериментальная ацетат-индуцированная язва в наших экспериментах является своеобразным «зеркалом», отражающим стрессовое состояние животных. Известно, что это состояние характеризуется повышенным выбросом в кровь различных гормонов – катехоламинов и кортикостероидов, основная их функция – мобилизация биоэнергетических ресурсов. Это происходит за счет высвобождения неэтерифицированных жирных кислот, а не гликогена из жировой ткани в кровь. Таким образом, биоэнергетические и, в частности, окислительно – восстановительные реакции протекают в основном на липидном субстрате. При контакте липидов с кислородом активируется свободнорадикальное окисление, которое сопровождается усиленной сверхслабой люминесценцией. Следовательно, при стрессе биоэнергетика приобретает более высокий уровень, поскольку липиды и сахара имеют разную теплотворную способность. Полученные данные свидетельствуют о том, что каждый из препаратов ингибировал процессы ХЛ в большей или меньшей степени. В течение первых часов образования язвы, а затем на 3-й, 7-й, 10-й, 20-й и 30-й день, когда система стресс-определяющих и лимитирующих реакций была «ослаблена», т.е. приобрела больший градиент амплитуды, эффект количества лекарств и атранов сводился к выравниванию квазиравновесного уровня. Другими словами, исследуемые препараты снижали амплитуду этих квазиравновесных переходов на всех этапах ulcerogenesis. Возникал естественный вопрос: что лежит в основе этого явления? На него можно ответить, используя измерения фотодинамического эффекта в суспензии липосом. Полученные данные показывают, что все исследуемые препараты в той или иной степени снижали интенсивность ХЛ; это происходило на стадии медленной вспышки сверхслабой люминесценции. Его кинетика хорошо изучена [43, 44]. В этих рамках, каждая стадия ХЛ ограничена определенными факторами и реакциями. В частности, стадия медленной вспышки ХЛ сопровождается цепной реакцией свободных радикалов типа  $RO_2^{\cdot}$ . На этой фазе лавинообразно увеличивается количество этих радикалов, воздействующих на различные биологические субстраты и меняющих их структуру. В этом отношении стоит отметить, что перекисное окисление мембранных фосфолипидов с ненасыщенной цепью является одним из основных компонентов механизма нарушения барьерных и матричных функций в

биомембранах. Таким образом, липидные радикалы легко связываются с тиоловыми и амидозольными ферментами, образуя внутри- и межмолекулярные связи. Радикалы могут легко разрушать различные антиоксидантные вещества и нарушать избирательную проницаемость мембран и митохондриальное дыхание. В результате катаболические процессы начинают преобладать над анаболическими. Это означает, что резкая активация ХЛ на ранней стадии формирования язвы лежит в основе дальнейшего развития деструктивных процессов в ткани желудка на более поздней стадии развития язвы. Стоит отметить, что некоторые продукты разрушения сами по себе могут быть ингибиторами регенеративных процессов, что создает «порочный круг». Исследуемые препараты предотвращают образование этого порочного круга и активируют регенеративные процессы в очаге язвы. Можно предположить, что свободнорадикальное окисление играет значительную, если не решающую роль в развитии экспериментальной язвы. Отсюда следует, что ингибирование радикалов имеет противоязвенный эффект. Ингибирование свободнорадикального окисления – это независимый процесс, определяемый эндогенной антиоксидантной системой. Другими словами, предполагается, что кинетика ХЛ свидетельствует о взаимодействии между окислителем и антиоксидантной системой на всех этапах ульцерогенеза. Активация ХЛ на очень ранней стадии (в течение 2 часов) развития язвы желудка может лежать в основе дальнейших изменений пролиферативных и деструктивных процессов в желудке на более поздней стадии формирования и развития язвенного очага. Это позволяет предположить, что антиульцерогенное действие исследуемых препаратов и антранов определяется их способностью подавлять ХЛ на ранней стадии развития язвы и нормализовать ЛП на более поздней стадии. Следовательно, если лекарственное ингибирование ХЛ происходит на стадии разнобразных цепных реакций, можно предположить, что антиоксидантный эффект препарата, вероятно, является одним из компонентов механизма его язвенного действия.

Кинетика ХЛ свидетельствует о снижении образования свободных радикалов, индуцированного исследуемыми препаратами, и этот эффект может быть достигнут как за счет предотвращения (ингибирования иона) их образования, так и за счет инактивации образующихся радикалов (тушение), то кажется вполне возможно, что различия в паттернах ХЛ указывают на различия в механизмах действия исследуемых препаратов. Стоит отметить, что гипотеза «армирования мембран» дает готовое объяснение относительного снижения уровня ХЛ под действием атранов у исследованных образцов. Действительно, если белок-липидный комплекс в биомембранах становится более «жестким» за счет металлов, мембрана может частично отражать «атаки» свободных радикалов, кислорода или других агрессивных комплексов. Тот же принцип применим к объяснению кинетики ХЛ в плазме крови, поскольку она также содержит белки и липиды.

Рассмотрим далее фармакологические эффекты протатранов, разрешённых к медицинскому применению в качестве лекарственных средств. В этом плане «главным» является трис-(2-гидроксиэтил)-аммоний-орто-крезоксиацетат, или, согласно предписанию МЗ РФ – препарат **трекрезан**. Именно трекрезан получил разрешение МЗ РФ первым, и именно трекрезан (*иркутин, крезацин*), считается родоначальником этого класса химических соединений.

**Способ получения** трекрезана многократно защищен авторскими свидетельствами и зарубежными патентами Франции, Англии, ФРГ и др., а также приведен в ряде монографий. Метод синтеза **трекрезана** прост, не требует специального аппаратурного оформления и основан на выпускаемом в России доступном сырье, он позволяет получать препарат, содержащий более 99% основного вещества. **Трекрезан** получают смешением эквимольярных количеств триэаноламина и ортокрезосиуксусной кислоты в среде полярных растворителей (этанол, ацетон, и др.) по следующей схеме:



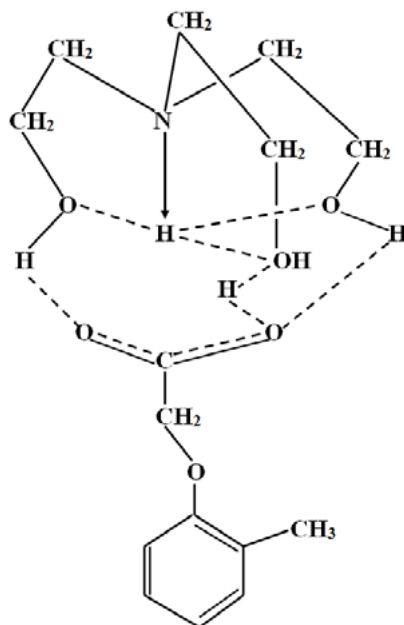
Охлаждение реакционной смеси производят медленно, а высаживание осадка ведут максимально быстро в зависимости от объема реактора и реакционной смеси. При этом обеспечивается получение трекрезана фармакопейной чистоты. Получение такого трекрезана возможно осуществить только при условии предварительной очистки от остатков орто-крезола, хлоридов, орто – крезоксиуксусной кислоты, для чего ее смешивают с водным раствором изопропилового (этилового) спирта в присутствии активированного угля, а полученную реакционную массу подвергают горячей фильтрации при 70–80 °С. Это позволяет получать трекрезан с повышенной фармакопейной чистотой без побочных продуктов, аминного запаха и нежелательного желтого или кремового цвета. При получении трекрезана осаждение смеси можно вести в присутствии гексана, ацетона и изопропанола в соотношении 1: 0,3: 0,2, что снижает себестоимость продукта [11, 13, 16, 171, 172, 174–176, 179].

Брутто – формула трекрезана:



## Протатраны

Молекулярная структура трекрезана установлена методом рентгено-структурного анализа и может быть представлена в следующем виде:



Температура плавления 83–85 °С, легко растворим в воде и этаноле, труднее в ацетоне и хлороформе, не растворим в эфире. В водных растворах ведет себя как поверхностно-активное вещество ионного типа. Спектральные характеристики трекрезана представлены в **таблице 3.1**.

**Табл. 3.1.** Спектральные характеристики трекрезана

Растворитель	Длина волны максимального поглощения, $\lambda_{\text{макс}}$ (нм)
Вода	212±2; 270±1; 276±1
Метанол	212±2; 272±1; 278±1
Этанол	214±2; 272±1; 278±1
Буфер фосфатный (рН 7,4)	212±2; 270±1; 274±1
0,2 н, HCl	210±2; 268±1; 274±1
0,025 н, NaOH	214±2; 270±1; 276±1

**Экспериментальные данные.** Как указывалось в первой части книги, у ряда производных алканкарбоновых кислот изучались первичные биологические эффекты. Установлено, что среди солей изомерных метилзамещенных ФУК наиболее эффективна орто-замещенная (**трекрезан**).

Так, трис-(2-гидроксиэтил)-амоний-(2-метилфенокси)-ацетат (трекрезан) в концентрации 0,0001; 0,001; 0,01% испытывался на сортах винограда раннего срока созревания Мускат янтарный, ранний Магарача, Жемчуг Сабо и Кардинал. Результаты исследований показали, что трекрезан можно отнести к полифункциональным препаратам: он оказывает положительное влияние на рост побегов, формирование и вызревание их тканей ускоряет физиолого – биохимические процессы, определяющие устойчивость к отрицательным температурам, повышает продуктивность растений и улучшает качество урожая. Так, прибавка урожая по отношению контроля составила по сортам: Жемчуг Сабо 88,3%, Кардинал-36,9%. Установлено также, что применение трекрезана способствует снижению поражаемости ягод серой гнилью в среднем на 18–26 % [48].

Трекрезан проявляет фотодинамический эффект на ранних стадиях онтогенеза растений. Проклюнувшиеся семена ячменя сорта БУТАБС – 22 и эректоидные, полукарликовые формы: Кшен, Луч, Проктор, Меидас, обрабатывали  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  и  $10^{-2}$ % -ными водными растворами трис-(2-гидроксиэтил) аммония (4-бром-фенокси) ацетата (бромфеноцина) в течение 5 ч в темноте при 25 °С и установили понижение роста ячменя под влиянием бромфеноцина. Объясняется это изменением концентрации экзогенных ростовых гормонов, изменением клеточной проницаемости или фотосенсибилизирующими свойствами данного соединения. Все эти нарушения приводят к сдвигу метаболических процессов клетки, которые индуцируют ответные реакции ростовых процессов [105].

Исследовано действие трекрезана на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы собак и кур [18]. Эксперименты проводились на 5 фистульных собаках и 10 курах. Трекрезан давался один раз в сутки в виде водного раствора с кормом. Активность амилазы у кур увеличивалась на 60, а у собак на 37,7%. Наибольшее стимулирование внешнесекреторной функции поджелудочной железы у кур наблюдалось при введении 2 мг трекрезана. При этом объем выделяемого панкреатического сока увеличивался на 15%. Амилолитическая активность его возрастала на 28%, активность протеаз повышалась на 45%, активность липазы возрастала на 52%.

Введение собакам трекрезана в дозе 2 мг/кг изменяло внешнесекреторную деятельность железы незначительно. Использование трекрезана в дозе 5 мг/кг увеличивало внешнесекреторную функцию поджелудочной железы собак. Объем панкреатического сока возрастал на 46%, амилолитическая активность его повышалась на 21%, а активность липазы на 59%.

Живая масса петушков, которым в производственных условиях ежедневно скармливался трекрезан в дозе 5 мг/кг, в течение 45 дней повысилась на 7,8%, а в дозе 10 мг/кг – на 6,1% по сравнению с контролем. У цыплят-курочек в аналогичных условиях живая масса возросла на 5,6 и 3,8% соответственно. При этом под влиянием трекрезана на 1,2 и 0,4% увеличилась сохранность цыплят петушков и кур за счет снижения падежа [46, 47].

Ежедневное скармливание трекрезана и 2,4-дихлорфеноксиацетата три-с(2-гидроксиэтил)аммония в дозе 6 мг/кг курам в течение 30 суток повышает их яйценоскость на 10–20% в предкладковый и начальный периоды яйцекладки и на 20–35% в период интенсивной яйцекладки [1].

Трекрезан скармливали норкам в дозе 2,5; 5,0; 7,5 и 10 мг на норку в течение 5 месяцев курсами по 10 дней с 10-дневными перерывами. Все норки к моменту забоя имели лучшее качество опушения и при сортировке шкурок было получено 43% особо крупных А, 53% особо крупных Б, и 4% крупных норок. При кормлении норок трекрезаном в дозе 5 мг на норку в течение 2 месяцев с интервалами 5–7 дней между 10-дневной дачей препарата падеж щенят сократился на 5,84%, а количество шкурок особо крупных размеров увеличилось на 35,2% по сравнению с контролем. При скармливании норкам трекрезана в дозе 5 мг за 10 дней до начала гона и 7 дней после оплодотворения, рождаемость увеличилась на 12% [12, 71].

Трекрезан в дозе 5 и 10 мг/кг живой массы в сутки скармливали быкам в смеси с концентратами ежесуточно в течение 60 дней. К концу опытного периода у быков увеличился объем эякулята на 12,8–15,5%. Концентрация спермиев в эякуляте также возросла по сравнению с исходной на 31,1 и 19% соответственно. Значительно повысилась у быков и активность спермиев. Разница с контролем составляла 34,9 и 30%. Резистентность спермиев возросла и превысила контрольную на 73,6 и 68,3%. Активность ферментов, характеризующая жизнедеятельность спермиев, также возрастает. В частности, активность дегидрогеназы на 56,4 и 46,1%, цитохромоксидазы на 25,3 и 20,7% соответственно. Оплодотворяющая способность спермы повысилась на 20,6 и 17,3 % [119].

Полученные результаты привлекли особое внимание к трекрезану и дали основание для проведения его масштабных исследований медицинского плана, необходимых для получения лекарственного средства. Далее мы приведём результаты этих исследований.

**Изучение токсичности трекрезана.** Начальным этапом медицинских исследований биологической активности трекрезана являлось изучение его токсических свойств. Сведения о полулетальной дозе трекрезана ( $LD_{50}$ ) для мышей и крыс в острых опытах представлены в **таблице 3.2**.

**Табл. 3.2.** Полулетальные дозы ( $LD_{50}$ ) трекрезана (мг/кг)

Пути введения	Мыши		Крысы	
	Самки	Самцы	Самки	Самцы
Перорально	3600+320	3200+210	6570+150	6300+220
Внутрибрюшинно	2500+120	2000+90	3900+130	3700+125



Из таблицы 3.2 видно, что чувствительность к **острому** отравлению самцов и самок практически одинакова.

Следующим этапом являлись исследования «**хронической**» токсичности трекрезана. Изучение действия трекрезана при пероральном введении в дозах 1/10 и 1/20 ЛД<sub>50</sub> крысам выполнено в Ангарском НИИ гигиены труда и профзаболеваний. Эти эксперименты длились 6 недель. В таблицах 3.3 и 3.4 представлены данные о динамике поведенческих реакций и некоторых гематологических показателях у крыс в проведенных опытах.

Данные, представленные в **таблицах 3.3 и 3.4**, указывают, что трекрезан оказывает незначительное влияние на поведенческие реакции животных и их биохимические показатели крови.

**Табл. 3.3.** Поведенческие реакции и гематологические показатели белых крыс при «хроническом» пероральном применении трекрезана

Показатели	ЛД <sub>50</sub>	До введения	После введения, недели			
			1	2	3	4
"Норковый" рефлекс	1/10	3,3±0,5	2,4±0,4	2,9±0,5	2,0±0,4	2,6±0,6
	1/20	3,1±0,6	2,6±0,5	2,2±0,4	1,8±0,6	2,3±0,5
	К	3,6±0,6	2,4±0,8	3,0±0,5	1,9±0,5	2,5±0,8
"Тест вставание"	1/10	2,4±0,5	1,4±0,6	1,3±0,6	1,7±0,6	1,2±0,4
	1/20	1,8±0,6	1,5±0,6	1,5±0,6	1,3±0,5	1,2±0,5
	К	1,8±0,6	2,0±0,3	2,3±0,8	2,1±0,5	1,2±0,5
Гемоглобин, г/%	1/10	16±0,4	16±0,3	16,1±0,5	16,7±0,5	13,8±0,4
	1/20	16±0,6	16±0,4	15,9±0,4	17,5±0,3	15,4±0,4
	К	16,1±0,4	16,3±0,3	16,4±0,3	17,1±0,4	14,0±0,5
Эритроциты, х 10 <sup>9</sup> /л	1/10	5,6±0,3	5,5±0,1	5,4±0,2	5,5±0,3	5,6±0,1
	1/20	5,4±0,2	5,6±0,2	5,8±0,3	5,5±0,3	6±0,2
	К	5,5±0,2	5,9±0,3	6,0±0,2	5,5±0,2	6,3±0,2
Белок в моче, мг %	1/10	66,8±5,5	43,1±3,8	51,8±2,3	41,4±4,5	67,5±2,1
	1/20	69,5±5,7	49,2±2,5	59,1±3,8	48,8±5,4	53,5±4,0
	К	68,1±7,6	49,5±2,6	57,9±3,4	51,2±5,4	58,7±4,5

**Примечание** – К-контроль

## Протатраны

**Табл. 3.4.** Биохимические показатели крови крыс после длительного перорального применения трекрезана

Показатели	1/10 ЛД <sub>50</sub>	1/20 ЛД <sub>50</sub>	Контроль
Общий белок, г %	7,4±0,3	80,0±0,2	7,7±0,2
Холестерин, мг %	86,4±6,3	80,7±8,5	78,0±6,3
Сахар, мг %	107,7±8,9	116,1±6,2	120,7±4,9

Весовые коэффициенты внутренних органов крыс представлены в **таблице 3.5**, и их анализ позволяет сделать заключение о несущественном влиянии трекрезана на внутренние органы.

**Табл. 3.5.** Динамика весовых коэффициентов внутренних органов белых крыс при длительном применении трекрезана

Доза	Весовые коэффициенты, %				
	Печень	Легкие	Почки	Сердце	Селезенка
1/10 ЛД <sub>50</sub>	2,8±0,06	0,76±0,04	0,74±0,02	0,39±0,02	0,46±0,03
1/20 ЛД <sub>50</sub>	3,1±0,11	0,76±0,03	0,69±0,02	0,37±0,01	0,47±0,01
Контроль	3,0±0,07	0,72±0,03	0,69±0,01	0,36±0,01	0,47±0,02

Микроскопический анализ внутренних органов животных в группе опыта выявил изменения только в почках при введении 1/10 ЛД<sub>50</sub>. В этом случае имело место значительное расширение дистального отдела нефрона и собирательных трубочек, в просвете канальцев выявились гомогенные зоинофильные массы.

В следующих опытах изучали действие трекрезана на собак. Препарат применялся в течение трех месяцев перорально в дозе 100 мг/кг ежедневно. В результате установлено, что трекрезан не влияет на общее состояние и поведение животных. Собаки, получавшие трекрезан, имели гладкий шерстный покров, сохраняли обычную двигательную активность и массу тела, т.е. не отличались от контроля. Среди животных, принимавших трекрезана, отмечено умеренное увеличение уровня общего белка сыворотки крови во все периоды наблюдения (**таблица 3.6**). Уровень общего холестерина не изменялся.

**Табл. 3.6.** Уровень белка и холестерина сыворотки крови собак при длительном применении трекрезана

Периоды наблюдения	Группы животных	
	Контроль	трекрезан 100 мг/кг
Общий белок (г %)		
4 недели	6,3±0,3	7,0±0,2
8 недель	6,2±0,3	7,1±0,4
12 недель	6,4±0,2	7,1±0,2
Общий холестерин (мг %)		
4 недели	57,0±4,5	51,6±4,4
8 недель	55,2±4,1	52,4±3,7
12 недель	54,8±3,9	56,8±4,7

Активности аланин – и аспартаттрансаминаз, фруктозо-1,6-дифосфат альдолазы, лактатдегидрогеназы – ферментов сыворотки крови, изменение уровня которых является одним из наиболее ранних и надежных показателей паренхиматозного повреждения печени, на протяжении всего периода наблюдения не отличались от контроля и были характерными для данного вида лабораторных животных и не выходили за пределы нормы (таблица 3.7).

**Табл. 3.7.** Активность ферментов сыворотки крови собак при введении трекрезана в дозе 100 мг/кг в течение трех месяцев перорально

Группы животных	Периоды наблюдения		
	4 недели	8 недель	12 недель
Аланинтрансаминаза, ЕД			
Контроль	70,0±4,5	70,0±4,5	68,0±3,7
трекрезан	62,0±3,6	60,0±4,5	60,0±4,5
Аспартаттрансаминаза, ЕД			
Контроль	70,0±4,5	64,0±2,5	70,0±4,5
трекрезан	66,0±9,0	50,0±4,5	54,0±6,8
Фруктозо-1, 6-дифосфат альдолаза, ЕД			
Контроль	11,4±1,0	16,2±2,0	13,0±1,6
трекрезан	12,2±1,3	16,2±3,5	16,0±2,0

Группы животных	Периоды наблюдения		
	4 недели	8 недель	12 недель
Лактатдегидрогеназа, ЕД			
Контроль	62,0±5,8	52,0±7,4	64,0±4,0
трекрезана	61,0±7,5	62,0±5,6	58,0±3,7

При морфологическом анализе периферической крови собак, получавших трекрезан, не удалось выявить различий исследуемых показателей по сравнению с контролем. Однако отметим, что показатели количества эритроцитов и уровня гемоглобина в крови животных группы опыта на протяжении всего эксперимента имели тенденцию к повышению по сравнению с контролем. Лейкоцитарная формула не отличалась от нормы.

Для оценки влияния длительного введения трекрезана в дозе 100 мг/кг на экскреторную функцию печени собак в конце эксперимента была проведена бромсульфалеиновая проба, которая является чувствительным и специфическим тестом для обнаружения начальных повреждений печени. Нагрузка бромсульфалеином составляла 10 мг/кг при внутривенном введении (10% раствор в физиологическом растворе). Через 2 мин. после введения бромсульфалеина его концентрация в крови составляла 11,9±1,4 мг% (контроль) и 11,3±2,3 мг% (опыт). Через 10 мин. уровень бромсульфалеина в крови снизился и составлял 4,7±0,9 мг% в контрольной группе и 3,9±1,3 мг% в опытной группе. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния трекрезана на экскреторную функцию печени. Последующие макро- и микроскопические исследования внутренних органов не выявили токсического эффекта трекрезана в этом эксперименте.

Поскольку одним из обязательных токсикологических тестов является определение ЛД<sub>50</sub> для собак, были проведены и такого рода исследования. В результате установлено, что ЛД<sub>50</sub> составила 2500±320 мг/кг. При этом было отмечено, угнетение центральной нервной системы, повышение тонуса периферической парасимпатической нервной системы, выраженное холиномиметическое действие трекрезана.

Таким образом, представленные результаты позволили заключить, что трекрезан является малотоксичным веществом с высоким индексом безопасности применения.

***Изучение психотропной активности трекрезана.*** В соответствии с предписанием МЗ РФ при проведении доклинических испытаний любого препарата необходимо оценить его психотропное действие. Поэтому проведена следующая серия исследований на мышах. Результаты сведены в таблицу 3.8.

Табл. 3.8. Влияние трекрезана на психотропную активность

Группы животных	Гексеналовый сон, мин	Апоморфиновая стереотипия, мин	Ареколиновый гиперкинез, мин	Коразол – длит. жизни, мин.
Интактные	57±16,3	47±0,08	10±0,02	3,0±0,04
трекрезан 0,5 мг/кг	68±10,6	47±0,06	10±0,02	3,0±0,04
трекрезан 5,0 мг/кг	66±11,7	45±0,05	11±0,04	2,5±0,02

Как видно из таблицы 3.8, трекрезан не обладает психотропным действием, в отличие от других производных феноксиуксусной кислоты, о которых упоминалось выше.

**Изучение антистрессорной активности.** Одной из наиболее распространенных общебиологических универсальных реакций организма в ответ на чрезвычайные раздражители является стресс – реакция или адаптационный синдром (по терминологии Г. Селье, 1960). Как известно, стресс является неспецифической защитной реакцией, которая возникает в ответ на действие повреждений самой различной природы. В эксперименте эта реакция морфологически выражается гипертрофией надпочечников, уменьшением тимуса, изъятиями в желудочно-кишечном тракте («триада Селье»). Известно, что решающее значение в развитии «триады Селье» имеет активация системы гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников и возбуждение симпатической нервной системы. В результате этого в кровь выделяются катехоламины и формируется стресс-реакция. Поэтому целью следующих серий экспериментов являлось выяснение вопроса – обладает ли трекрезан стресс – протекторным действием. Принимая во внимание факт, что состояние стресс возникает при воздействии на организм разнообразных факторов, исследованы эффективности трекрезана при различных моделях стресса. Результаты проведенных экспериментов приведены ниже.

**Иммобилизационный стресс.** Исследования проведены на белых крысах – самцах, массой 180–200 г. В опытах использовали модель жесткого иммобилизационного стресса по Селье – 6 час. Через 2 часа после окончания стрессового воздействия проводили оценку активности адренергической и гипофизарно-адреналовой систем. Концентрацию кортикостероидов в плазме крови и адреналина в надпочечниках определяли хроматографически на колонках с силикагелем и флюорометрическим триоксииндольным методом. Антистрессорный эффект препарата оценивали также по наличию язвенных поражений слизистой желудка. Определялось число животных с поражениями слизистой желудка, а также количество язв и их средняя длина.

Среди крыс, не получавших трекрезан, жесткая иммобилизация вызывала повышение содержания кортикостероидов в плазме крови в 2,5 раза и в 2 раза в надпочечниках. Концентрация адреналина в надпочечниках снижается. Язвенные поражения слизистой желудка, возникающие вследствие адренергической вазоконстрикции и ишемии, отмечены у всех животных: количество их на один желудок составило  $3,5 \pm 0,6$ , а длина –  $4,63 \pm 0,58$  мм.

В 1-й серии опытов установлено, что внутрибрюшинное введение трекрезана в дозе 5 мг/кг однократно через 1 час после начала иммобилизации не вызывает у крыс существенных изменений исследуемых показателей.

Во 2-й серии наблюдений выявлено, что предварительное (за 1 час до начала эксперимента) введение препарата в дозе 5 мг/кг и последующее стрессовое воздействие приводит к снижению количества язв до  $1,1 \pm 0,3$ , а их длины до  $0,57 \pm 0,11$  мм. Следовательно, трекрезан предупредил стрессорную активацию адренергической и гипофизарно-адреналовой систем.

**Болевой гиподинамический стресс.** Тестом антистрессового действия служило подвешивание крыс на сутки за кожную шейную складку по методике И.И. Брехмана. Эксперименты проводились на беспородных крысах-самках массой 80–100 г. Трекрезан вводился однократно в дозах 5 и 0,5 мг/кг внутрибрюшинно.

Выявлено, что трекрезан в дозе уже 0,5 мг/кг предотвращает увеличение веса надпочечников, препятствует инволюции вилочковой железы у стрессированных животных. Язвы на слизистой желудка не наблюдались. Рассчитанный по формуле Ю.И. Добрякова коэффициент антистрессовой активности ( $K_{AA}$ ) трекрезана в дозе 0,5 мг/кг = 6 (таблица 3.9). Для сравнения: дибазол – 2,1; элеутерококк – 2,3.

**Табл. 3.9.** Антистрессовая активность трекрезана при длительной болевой гиподинамии

Группы и дозы	Надпочечники		Тимус		Селезенка		Язвы		Общий балл	K AA
	%	балл	%	балл	%	балл	К-во	балл		
Стресс	154,1	5	108	0	57,1	4	0,4	1	10	
Тк 0,5 мг/кг+стресс	130,3	3	107,9	0	62,3	3	0,5	1	7	6
Тк 5 мг/кг+стресс	139,1	4	84,8	2	69,1	3	0,9	1	10	0,2
Интактные	100	0	100	0	100	0	0	0	0	0

**Термический стресс.** Гипотермическому действию (10-минутное холодное воздействие, +8 °С) подвергали мышей после 5 дней внутрибрюшинного введения трекрезана (0,5 и 5,0 мг/кг ежедневно). Через 10 и 60 ми-

нут измеряли ректальную температуру. Результаты экспериментов выявили способность препарата поддерживать исходную температуру тела животных, в то время как в контрольной группе её значения были снижены почти на два градуса.

Таким образом, трекрезан в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг способствует поддержанию температурного гомеостаза у лабораторных грызунов.

*Антигипертермическое* действие изучали на крысах (по динамике ректальной температуры) и мышах (продолжительность жизни). Время жизни животных определяли по остановке дыхания. Гипертермию вызывали помещая животных в суховоздушную камеру при температуре +50 °С. В группе контрольных животных ректальная температура увеличивается на  $2,7 \pm 0,04$  °С. Предварительное внутрибрюшинное однократное введение трекрезана (в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг) за 1 час до начала эксперимента снижает этот показатель до  $1,1 \pm 0,02$  °С и  $1,8 \pm 0,03$  °С соответственно. Более высокий антигипертермический эффект отмечен при введении трекрезана в дозе 0,5 мг/кг (**таблица 3.10, п.1**).

**Табл. 3.10.** Антистрессовая активность трекрезана (M±m)

Виды активности		Контроль	0,5 мг/кг	5,0 мг/кг
Устойчивость к повышенной температуре (50 °С); время жизни, мин.		27,3±3,1	35,6±2,7	27,8±2,9
Устойчивость к холоду (+8°, 0 мин.); ректальная температура, °С		35,5±0,2	36,2±0,3	37,0±0,1
Антигипоксическое действие (время жизни, 10.000м), мин.		2,1±0,3	5,5±0,5	6,8±0,7
Устойчивость к гемической гипоксии; выживаемость, %	Нитрат натрия	10	55	80
	Анилин	10	100	40
Актопротекторная активность (длительность плавания), мин.		24,6±2,3	42,1±64	84,3±4,2
Скоростная физическая работоспособность (длительность бега), мин.		73,7±8,1	171,3±28,8	76,2±13,3
Антигипоксическое действие; (углекислый свинец 12 г/кг) время жизни, час		16,2±2,1	21,6±1,3	22,5±1,1

**Стресс при гипоксии.** Противогипоксическое действие трекрезана изучали на моделях острой гипобарической гипоксии и гемической гипоксии, вызванной метгемоглобинообразователями.

Острую гипобарическую гипоксию у беспородных белых мышей весом 18–22 г создавали в специальной «проточно-вытяжной» барокамере. Животных «поднимали на высоту 6000 метров» при скорости подъема 20 м/сек. На

данной высоте животных выдерживали в течение 2 мин, а затем с той же скоростью «поднимали» на высоту 10000 м, где они и пребывали до летального исхода (остановка дыхания). Критерием оценки эффективности препарата при острой гипобарической гипоксии служила продолжительность жизни животных. Трекрезан вводили внутрибрюшинно в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг массы за 30 мин до опыта (**таблица 2.9, п.3**). Защитный противогипоксический эффект сохраняется в течение 6 часов после введения препарата.

Гемическую гипоксию у мышей вызывали введением нитрата натрия и анилина. Трекрезан применяли в течение 6 дней в дозе 0,5 и 5,0 мг/кг внутрибрюшинно ежедневно. На седьмой день животным вводили внутрибрюшинно нитрат натрия 180 мг/кг и в течение последующих трех суток учитывали количество погибших мышей. В аналогичных условиях изучена и выносливость животных, которые предварительно получали трекрезан и затем анилин в дозе близкой к ЛД<sub>50</sub>. Трекрезан в дозе 0,5 мг/кг повышал выживаемость мышей до 100% в условиях к гемической гипоксии.

Таким образом, трекрезан в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг оказывает отчётливое противогипоксическое действие.

**Локомоторный стресс.** Известно, что повышенная двигательная активность при невозможности ликвидировать утомление является мощным стрессором, приводящим к гибели животных. Поэтому, в следующих экспериментах мы исследовали возможность использования трекрезана в качестве актопротекторного препарата. Были выбраны следующие две модели.

**Общая физическая выносливость (аэробный режим).** Актопротекторная активность оценивалась по времени плавания до полного утопления с грузом 8% от массы тела в специальной ванне при температуре воды 28–30 °С. Препарат вводили в дозе 0,5 и 5,0 мг/кг за 30 минут до начала опыта однократно и многократно (10 дней). Установлено, что трекрезан обладает эффективным актопротекторным действием и особенно в дозе 5 мг/кг. Многократное введение препарата 0,5 мг/кг в течение 10 дней также отразилось на максимальной длительности плавания мышей – опытная группа животных обладала более значимой актопротекторной активностью по сравнению с контрольной группой: 220±17 мин и 127±14 мин, соответственно.

**Скоростная выносливость (анаэробный режим).** Скоростная физическая работоспособность изучена методом принудительного бега мышей в тредбане при скорости движения полотна 40 м/мин. Выносливость определялась по времени от начала эксперимента до момента наступления такой степени утомления, что животные, подвергшиеся действию электрического тока (90В), не могут оторваться от проводов с электротоком. Трекрезан в дозе 0,5 мг/кг почти в 2,5 раза увеличивает длительность бега мышей в тредбане по сравнению с контрольной группой животных (**табл. 3.10, п.6**).

Таким образом, и общая физическая и скоростная выносливость животных достоверно увеличивается под влиянием трекрезана в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг.



**Экспериментальные неврозы.** Эти феномены, о которых много писали более 100 лет назад классики отечественной науки – И.М. Сеченов, И.П. Павлов, В.М. Бехтерев и многие другие, являются узаконенными тестами для всех создаваемых лекарственных средств. Моделей эмоциональных (психоэмоциональных) стрессов в настоящее время известно множество. И даже фармакопейных рекомендаций на этот счёт существует несколько. В этой связи нами проведены исследования эффективности трекрезана в различных условиях формирования экспериментальных неврозов, или в современных терминах – эмоциональных (психоэмоциональных) стрессов. Ниже мы представим полученные результаты.

В первой серии экспериментов использована модель конфликтной ситуации, которая создается столкновением 2-х рефлексов, питьевого и оборонительного путем пропускания электрического тока (80 В) через поилку. Опыт начинается с тренировки у крыс чувства жажды и навыка взятия воды из поилки в камере. Животные содержатся на сухом корме в течение 48 часов, затем в одно и тоже время суток на протяжении трех дней крыс помещают в камеру, где они получают воду из поилки в течение 10 мин. В день опыта, через 5 с после начала питья, крысам наносится электрическое раздражение. В течение 20 минут регистрируются показатели поведения крыс: количество взятия воды, число подходов к поилке и величина общей двигательной активности. Показатели фиксировали ФЭУ-счетчиками. Используются белые беспородные крысы-самцы массой 160–170 г.

Установлено, что в группе животных, принимавших трекрезан в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг, при свободном выпаивании в течение 14 дней, двигательная активность животных отличается от показателей контрольной группы (**таблица 3.11**), из которой видно, что увеличивается число подходов к поилке почти в 1,5 и 2 раза, соответственно дозе, а количество взятий воды возрастает на 23 и 40 % по сравнению с контролем, что свидетельствует о снижении у животных уровня тревоги.

**Табл. 3.11.** Влияние трекрезана на поведение животных в условиях конфликтной ситуации (в % относительно контроля)

Исследуемые группы	Число подходов к поилке	Число взятий воды	Общая двигательная активность
трекрезан, 0,5 мг/кг	143,3±3,7	123,1±2,6	148,4±6,2
трекрезан, 5,0 мг/кг	190,5±6,4	142,7±3,2	164,3±7,0

В следующих опытах изучали действие трекрезана на поведение мыш-шей-самцов массой 18–20 г, получавших препарат в течение 10 дней при свободном выпаивании. В тесте «Открытое поле» стресс-ситуацию создавали включением четырех ламп мощностью 60 Вт. Поведение животных на открытой площадке 40 X 40 см оценивали по параметрам: вертикальная двигатель-

## Протатраны

ная активность (стойки) и горизонтальная двигательная активность (переход с квадрата на квадрат), «норковый рефлекс» (заглядывание в отверстия). Полученные данные свидетельствуют, что ориентировочно – исследовательские реакции в опытных группах мышей не только не уменьшились, но и превалируют над показателями интактных животных (**таблица 3.12**).

**Табл. 3.12.** Влияние трекрезана на поведение мышей в тесте «открытое поле»

Группы животных	Горизонтальная двигательная активность	Стойка	Заглядывание в отверстие
Интактная	29,3±0,7	0,9±0,5	7,2±1,1
Контроль	20,5±2,2*	0,5±0,2	5,4±0,8*
трекрезан, 0,5 мг/кг	28,2±1,1**	0,9±0,4	6,9±1,0
трекрезан, 5,0 мг/кг	31,4±1,3**	1,3±0,6**	10,3±0,9**

**Примечания:** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с интактными;

\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

В следующих опытах оценивалась способность трекрезана устранять ранние симптомы невроза по Павлову у собак. У последних моделировался невроз человека путем действия на мозг нагрузки на аналитико-синтетическую деятельность в условиях хронического дефицита времени, отведенного на такую работу мозга и высокого уровня мотивации. Такой невроз, классифицируемый по этиологическому признаку, получил название информационного. Нагрузка на аналитико-синтетическую деятельность мозга создавалась выработкой 3-х двигательных-пищевых условных рефлексов, подкрепляемых из трех разных кормушек с последующим определением максимума времени удержания в памяти следа условного сигнала (время отсрочки), что используется как тест на краткосрочную память.

Дефицит времени создавался сокращением интервалов между применением отдельных условных сигналов, используемых для отсрочки, т.е. интервалов между пробами по определению максимума краткосрочной памяти. Высокий уровень мотивации создавался регуляцией уровня голода.

До невротизации у всех животных максимум отсрочки (максимум удержания следа краткосрочной памяти) колебался в пределах 2–5 минут. Интервал между отдельными тестами составлял 2–3 минуты, а уровень голода у всех собак создавался суточным голоданием. Невротизации подвергалась 21 собака. С этой целью сокращался интервал между отдельными тестами до 10–15 секунд. Прочие условия эксперимента не менялись.

Первая группа подвергалась невротизации без фармакологического воздействия. Ранняя стадия невроза характеризовалась циркулярным течением: изменялось нормальное соотношение возбужденного и тормозного процесса в мозгу, вследствие чего возбужденное состояние животного

через некоторое время (2–5 дней) сменялось тормозным, подавленным состоянием. И так повторялось несколько раз. Отмечалась высокая эмоциональная возбудимость (визг, лай, скуление), удлинение времени возвращения на стартовую площадку (клетку), интенсивное выпадение шерсти, чесание, потеря веса, изменение сердечного ритма (тахикардия), одышка, ослабление краткосрочной памяти, что выражалось в уменьшении максимума отсроченной реакции, хотя на этой стадии наблюдались периоды нормальной высшей нервной деятельности и вегетативные нарушения носили нестабильный характер. Спустя 1–3 месяца отклонения от нормальной деятельности приобрели стабильный характер, т.е. они чередовались с промежутками нормальной деятельности. Одновременно наблюдалось резкое снижение функции краткосрочной памяти вплоть до ее полного угнетения, появления гиперкинезов, трофических язв. При этом возникали грубые нарушения сердечного ритма ЭКГ и регуляции кровяного давления (стадия стабильного невроза).

Вторая группа собак получала трекрезан сразу после возникновения ранних (нестабильных) проявлений экспериментального невроза в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 20 дней. Через 20 дней после введения препарата исчезли симптомы экспериментального невроза: животные успокоились, прибавили в весе в среднем на 10%, прекратилось выпадение шерсти и появился новый волосяной покров, исчезла одышка, тахикардия, в три раза уменьшилось время возвращения на стартовую площадку. Этот эффект был стабильным в течение всего периода введения препарата и после прекращения приема трекрезана и удерживался в течение 3-х месяцев (таблица 3.13).

**Табл. 3.13.** Изменение массы тела, частоты сердечных сокращений и времени возвращения на стартовую площадку (ВВ) после применения трекрезана у собак при неврозе

Тесты	Группа	До невроза	Сроки исследования, дни	
			Предневротическое состояние	Через 20 дней после лечения
Масса, кг	Опыт	12,3±2,7	11,2±3,1	12,4±3,0
	К*	14,6±1,7	13,7±1,3	12,7±1,3
ЧСС	Опыт	72±2	87±1	72±2
	К*	70±2	83±1	86±2
ВВ, с	Опыт	10	50	16
	К	12	56	64

**Примечание:** К- контроль

Приведенные данные свидетельствуют, что трекрезан устраняет начальные нестабилизировавшиеся проявления невроза.

**Стресс в условиях групповой изоляции.** Эти исследования преследовали две цели. Во-первых, важно было изучить действие трекрезана на взрослых особей в условиях стресса, а во-вторых, выяснить – как сказывается стресс, основанный на срыве половой мотивации, на росте и развитии потомства, и как при этом действует трекрезан.

Эксперименты по исследованию повышения устойчивости животных к стрессирующим воздействиям с помощью трекрезана выполнены с использованием модели длительной (в течение 3 месяцев) групповой изоляции крыс Вистар. Секс-конфликтную ситуацию создавали, размещая группы животных в специально сконструированные клетки, разделенные на три отсека сетчатой перегородкой. В каждом отсеке размещались по отдельности: самцы, семейная колония, самки. В этих условиях у животных развивается стрессовое состояние с изменениями в поведении, гормональном статусе и гематологических показателях.

Водный раствор трекрезана изолированные животные получали через поилку, из расчета 5 мг/кг в сутки, в течение всего периода пребывания в условиях конфликтной ситуации.

В результате установлено, что в условиях конфликтной ситуации в крови у взрослых контрольных животных, не получавших трекрезан, снижается количество эозинофилов, а в поведении преобладают подьёмы на задние лапки, и увеличивается время сна, одновременно нарушается эстральный цикл. Спаивание крысам групп опытов трекрезана способствует удержанию уровня эозинофилов на исходном уровне, двигательная активность у этих животных сохраняется в пределах нормы, эстральный цикл и гемограмма не изменяются.

Для выяснения вопроса об изменениях в репродуктивной функции животных, находившихся в секс – конфликтной ситуации, из стрессированных крыс искусственно создавались семейные колонии. Контрольная группа находилась в дальнейшем на стандартном рационе, а животные группы опыта получали водный раствор трекрезана. По мере появления в таких семьях потомства, крысята забирались для проведения исследований. Помимо изучения стандартных соматических характеристик, у крысят регистрировали вызванные потенциалы в соматосенсорной коре мозга в ответ на электростимуляцию контролатерального седалищного нерва. Параметры вызванного потенциала у крысят характеризуют степень развития их нервной системы в определенном возрасте – степень миелинизации нервных волокон и степень формирования синаптических образований.

В результате обнаружено, что в семейной колонии, созданной из стрессированных крыс, уменьшается приплод, а крысята, рожденные в условиях нелеченного стресса родителей, по показателям своего физического развития и срокам достижения половой зрелости существенно отличаются от потомства, рождённого в интактной группе крыс. Также выявлено, что по длительности подсосного периода и возрасту половой зрелости представи-

тели потомства от родителей, получавших трекрезан (группа опытов), даже несколько опережают «сверстников» из группы интактных. Электрофизиологические исследования нервной системы у крысят показали, что крысята из группы «опыт» рождаются с нервной системой, опережающей в развитии таковую у потомства от животных интактной группы (**таблица 3.14**).

Таким образом, в условиях конфликтной ситуации у крыс возникает стрессовое состояние, которое отражается на репродуктивной системе и наследственных признаках. Крысята рождаются с неоформленной нервной системой и число рожденных животных значительно меньше, чем в интактной группе. Трекрезан оказывает защитное действие на взрослых особей, что сказывается в дальнейшем на параметрах функциональной активности нервной системы крысят. Животные рождаются с более развитыми синаптическими образованиями и повышенной миелинизацией нервов.

**Табл. 3.14.** Основные показатели вызванных потенциалов в сенсомоторной коре мозга крысят Вистар

Группы животных	Возраст крысят дней	Характеристика вызванных потенциалов		
		Латентный период негативной волны, мс	Длительность негативной волны, мс	Амплитуда негативной волны, мкВ
Интактные	10	62±2	67±5	52±1
	15	42±1	62±3	65±3
	25	38±1	57±2	72±6
Контроль (стресс)	10	0	0	0
	15	67±4	73±6	48±1
	25	43±2	62±2	62±3
Опыт (стресс+трекрезан)	10	43±2	61±3	57±2
	15	39±1	55±2	67±3
	25	37±1	47±1	60±2

**Общая дегидратация организма.** Экстремальные условия вызывают существенные расстройства в регуляции водно-солевого гомеостаза. Общее обезвоживание организма сопровождается развитием характерных признаков общего адаптационного синдрома. Для коррекции нарушений при дегидратации организма использовали трекрезан в дозе 20 мг/кг. Опыты проведены на морских свинках. Общую дегидратацию вызывали путем содержания животных на полностью обезвоженной диете. Материал для гистологических исследований брали на 3, 6 и 12 сутки периода обезвоживания, что соответствует легкой, средней и тяжелой степени дегидратации, и по окончании 1, 3 и 6 недель периода реадaptации.

На 3 сутки дегидратации изменения в коре надпочечников носят компенсаторно-приспособительный характер: увеличивается на 3 % общая ширина коры, в эндокриноцитах активируются ядра, отмечается гипертрофия агранулярной эндоплазматической сети и комплекса Гольджи. Увеличивается объем митохондрий и уменьшается объем липидных включений. На 6 сутки дегидратации отмечаются признаки деструкции гормонообразующих клеток и стенок гемокапилляров. Отмечена гипертрофия ультраструктур. На 12 сутки обезвоживания отмечается углубление дистрофических и деструктивных изменений в микроструктуре желез: потеря четкости межклеточных границ и плазматических мембран, вакуолизация цитоплазмы.

Животные, получавшие трекрезан, легко переносили дегидратацию 6 суток, оставаясь подвижными и сохраняя аппетит. Свинки контрольной группы в этот срок были уже вялыми и плохо поедали корм. Однако, к концу эксперимента, на 12 сутки, состояние обеих групп животных выровнялось, и было тяжелым.

У животных опытной группы на 3 сутки лучше выражены гиперпластические процессы в adrenokortikoцитатах, сохраняется архитектура пучковой зоны. Гистохимически отмечено повышение активности щелочной фосфатазы, в контроле – снижение. На 6-е сутки опыта проявляется протективное действие трекрезана: отсутствие очаговой гиперплазии клеток, четко определяется клубочковая зона, митохондрии сохранили мембраны. Относительно высокой остаётся активность щелочной фосфатазы. В условиях тяжелой дегидратации (12 день) защитное действие трекрезана проявилось в лучшем сохранении структуры паренхиматозных клеток и стенок синусоидальных капилляров.

При использовании трекрезана в периоде реадaptации активное восстановление микроструктуры надпочечников отмечено уже на первой неделе. Без применения препарата заметное улучшение начинается через три недели.

Заслуживает внимания фактор увеличения относительно объема ультраструктур на 3 и 6 неделях реадaptации. Это обеспечивает высокий уровень внутриклеточной регенерации при использовании трекрезана, что делает возможным равномерное чередование периодов функциональной активности и покоя. Благодаря этому сохраняется принцип поочередного их включения в работу, что создает необходимые условия для репаративной регенерации и компенсации эндокриноцитов в условиях реадaptации.

Таким образом, трекрезан ограничивает уровень повреждения мембранных компонентов стероидсинтезирующих клеток и стенок гемокапилляров. Применение препарата ускоряло начало и интенсивность процесса регенерации клеточных структур в период реадaptации, что сказывается непосредственно на обеспеченности организма кортикостероидами. Следовательно, препарат целесообразно использовать для увеличения сопротивляемости организма к экстремальным воздействиям, а также для более быстрого и полного восстановления в периоде реадaptации.

**Стимулирующие эффекты на процессы регенерации.** Соединительная ткань в живом организме определяет главную адаптационную характеристику реактивности организма – скорость и темп мобилизации материальных ресурсов для адаптации. Соединительная ткань является центральным и главным местом действия, своеобразной «мишенью» нейроэндокринных и других регуляторных воздействий, направленных на регуляцию гомеостаза. Реализация адаптационного синдрома при стрессе невозможна без включения соединительной ткани, как конечного звена его реализации.

**Действие на соединительную ткань.** Исследования проведены на белых лабораторных крысах, массой около 200 г. В межлопаточной области у наркотизированной крысы производился разрез кожи до подлежащей фасции (диаметр разреза 15 мм). В образовавшийся дефект вводили кольцо из оргстекла диаметром 20 мм, край которого выступал над кожей и предотвращал эпителизацию дефекта. На 7 день, когда грануляционно-фиброзная ткань в дефекте достигает максимального развития, проводили эвтаназию животного, и извлекали вновь образовавшуюся ткань для комплексного биохимического анализа, который включал и фракционирование ГАГ вышеописанным методом. По этой системе определялись следующие компоненты ткани: а) ДНК как показатель количества клеточных элементов; б) РНК как показатель биосинтетической активности клеток; в) оксипролин как показатель содержания в ткани главного фибриллярного белка – коллагена; также определяли концентрацию тирозина, гексуроновых кислот, гексоз, и сиаловых кислот.

При аппликации ланолин – вазелиновой мазевой основы, содержащей 1% трекрезана, примерно у 50% животных происходило преждевременное (4–5 день после имплантации) выпадение колец, которые выталкивались интенсивно образующейся грануляционно-фиброзной тканью. Привес ткани составил 40%. Трекрезан вызывал повышение в ткани ДНК (таблица 3.15).

**Табл. 3.15.** Биохимические показатели грануляционно-фиброзной ткани (линимент-ланолин-вазелин,2;3) под воздействием трекрезана

Показатели	Контроль	Линимент	Трекрезан, 1%
Масса ткани(г)	0,82±0,03	1,12±0,06	1,15±0,07
ДНК*	2,48±0,07	3,07±0,20	3,65±0,17
РНК*	1,47±0,14	2,66±0,18	2,54±0,22
Оксипролин*	1,37±0,09	1,99±0,15	1,80±0,14
Тирозин*	3,24±0,16	3,55±0,11	3,21±0,09
Гексозамины*	1,47±0,07	1,38±0,08	0,83±0,06
Гексуроновые кислоты*	0,38±0,02	0,59±0,03	0,72±0,04

Показатели	Контроль	Линимент	Трекрезан, 1%
Гексозы*	1,61±0,08	2,45±0,10	1,75±0,11
Сиаловые кислоты*	0,85±0,03	0,73±0,03	0,73±0,04
ГАГ **			
«0,4М»	50±2,5	54±2,1	54±1,9
«1,2М»	38±1,8	38±2,1	40±1,2
«2,1М»	11±2,4	7±2,8	6±3,0

**Примечания:** \* – г/100 г высушенной обезжиренной ткани

\*\* – % к общему количеству гликозаминогликанов (ГАГ)

Это свидетельствует об интенсификации пролиферации клеток. Отношение оксипролин/ тирозин не претерпевает изменений ( $K_{\text{линимент}} = 0,56$ ;  $K_{\text{трекрезан}} = 0,56$ ) по отношению к данным группы животных «линимент», что существенно выше показаний коэффициента контрольной группы – 0,42. Повышение отношения гексуроновых кислот/гексозамины в группе «трекрезан» – 0,86 (контроль – 0,26; «линимент» – 0,43) указывает на увеличение доли гликозаминогликанов в общей массе гликопротеидов, которые особенно важны для нормального фибриллогенеза. Содержание сиаловых кислот в ткани находится на одном уровне с группой «линимент». Отмечаются изменения и в распределении фракций гликозаминогликанов по сравнению с данными контрольной группы. Имеет место нарастание фракции, основным компонентом которой является гиалуронат («0,4М») и уменьшение фракции «2,1», состоящей из гепарина, гепаран-сульфата и гиперсульфатированных хондроитин-сульфатов. Эти изменения указывают «омоложение» грануляционно-фиброзной ткани, так как накопление гликозаминогликанов в очаге репарации начинается с накопления гиалуроната.

В следующих экспериментах исследовали действие трекрезана на показатели соединительной ткани в линименте ланолин/касторовое масло (1:2).

Установлено, что препарат в концентрациях 0,1 и 0,5% вызывает увеличение массы грануляционно-фиброзной ткани, особенно ее сухого остатка. Он вызывает значительную интенсификацию пролиферации клеточных элементов, о чем свидетельствует увеличенное накопление ДНК. Препарат повышает также и содержание гликозаминогликанов (гексуроновых кислот) в грануляционно-фиброзной ткани. Этот сдвиг представляет благоприятный фон для наблюдаемого умеренного увеличения содержания коллагена (оксипролина). При фракционировании гликозаминогликанов отмечено, что накопление последних происходит в значительной мере за счет сульфатированной и гиперсульфатированной фракций, способствующих фибриллогенезу. Высокие концентрации трекрезана (5,0%) в линименте вызывают обратный эффект – снижение гликозаминогликанов (таблица 3.16).



Следует отметить, что трекрезан оказывает противовоспалительное действие, на что указывает уменьшение концентрации сиаловых кислот. Содержание сиалогликопротеинов в грануляционно-фиброзной ткани пропорционально интенсивности воспалительной реакции.

**Табл. 3.16.** Влияние трекрезана (линимент ланолин/касторовое масло, 1:2) на показатели грануляционно-фиброзной ткани

Показатели	Концентрация трекрезана			Линимент
	0,1%	0,5%	5,0%	
Масса ткани *	0,99±0,18	1,21±0,3	1,04±0,15	1,1±0,13
ДНК**	3,4±0,33	3,23±0,4	3,3±0,19	3,17±0,6
РНК**	2,5±0,2	2,46±0,26	2,29±0,38	2,96±0,42
Оксипролин**	2,16±0,14	1,4±0,47	2,77±0,36	1,86±0,05
Тирозин**	2,56±0,16	2,34±0,27	2,53±0,17	2,31±0,29
Гексозамины**	1,04±0,08	1,22±0,09	1,29±0,08	1,5±0,21
Гексуриновые К-ты**	0,69±0,04	0,59±0,05	0,55±0,04	0,61±0,08
Гексозы**	1,62±0,16	1,52±0,11	1,75±0,1	1,83±0,56
Сиаловые к-ты**	0,61±0,04	0,52±0,03	0,64±0,07	0,87±0,11
Фракции ГАГ ***	–			
«0,4М»		60±2,7	48±2,7	54±2,1
«1,2М»		34± 2,0	36±2,3	38±2,0
«2,1М»		6±2,2	16±1,9	8±2,4

**Примечания:** \* – в граммах;

\*\* – в г/100 г высушенной обезжиренной ткани;

\*\*\* – в % к общему количеству гликозаминогликанов (ГАГ).

В таблице 3.17 представлены данные биохимического анализа кожи из раневого дефекта.

**Табл. 3.17.** Компоненты кожи с раневым дефектом на 7-й день после операции (г/100 г высушенной обезжиренной кожи) при действии трекрезана.

Компоненты	Концентрация трекрезана			Линимент
	0,1%	0,5%	5,0%	
ДНК	2,25±0,18	2,64±0,3	2,0±0,22	2,63±0,08
РНК	1,52±0,14	1,6±0,19	1,5±0,28	1,11±0,06
Оксипролин	3,72±0,17	3,62±0,21	4,67±0,34	2,48±0,34

Компоненты	Концентрация трекрезана			Линимент
	0,1%	0,5%	5,0%	
Тирозин	1,64±0,11	1,76±0,09	1,71±0,17	2,75±0,12
Гексоамины	0,74±0,07	0,8±0,06	0,79±0,07	1,08±0,03
Гексуроновые кислоты	–	–	–	0,61±0,08
Сиаловые кислоты	0,3±0,03	0,35±0,04	0,35±0,04	0,86±0,01

**Примечания:** \* – линимент ланолин/кастовое масло 1:2

И на этой модели трекрезан, как выяснилось, оказывает благоприятное действие. Ускоряется заживление раны, о чем свидетельствует значительное повышение содержания оксипролина. Этому повышению соответствует снижение концентрации неколлагеновых компонентов – тирозина и гексоаминов. Отмечается также выраженное снижение уровня сиалогликопротеинов; ослабление воспалительных явлений заметно и при визуальном наблюдении за раневым дефектом.

Полученные данные позволили предположить возможность использования трекрезана в качестве средства стимуляции эпителизации раневого эффекта.

Таким образом, при действии трекрезана отмечено ускорение заживления ран, а образующийся регенерат существенно не отличается от нормальной кожи. Наблюдается повышение концентрации наиболее важных для супрамолекулярной организации ткани биополимеров коллагена и гликозаминогликанов.

**Регуляция резистентности мембран клеток крови.** Клетки крови одними из первых реагируют на неблагоприятные условия, в которых может оказаться организм под воздействием внешних и внутренних факторов. Изменения интегральной целостности и функциональной активности, в частности мембран эритроцитов, наблюдается при гипоксии, температурных воздействиях, повышенной радиации, стрессах, иммунных конфликтах, сердечно-сосудистых заболеваниях, хирургических вмешательствах. Альтерирующее действие на клеточные элементы крови оказывает и внедрение в организм бактериальной микрофлоры и продуктов ее распада. Нарушение структурно-функциональных свойств элементов крови вызывает активацию гемокоагуляции, расстройство процессов микроциркуляции и, как следствие этого, гемодинамические изменения.

**Противоанемическое действие.** Изучение динамики процессов деградации эритроцитарных мембран, инкубированных с трекрезаном, про-

водилось с использованием метода кислотных эритрограмм. В качестве дестабилизирующего воздействия на эритроцитарные мембраны использовалась соляная кислота (0,002 н), азотно-кислый таллий ( $10^{-4}$  М) и поле СВЧ при мощности потока 10 мвт/см.

Мембранстабилизирующее действие трекрезана оценивалось по коэффициенту деструкции (КД), характеризующего отношение времени полураспада - лизиса 50% клеточной взвеси, инкубированной с веществом, к времени 50% лизиса интактных эритроцитов. Получены следующие результаты воздействия трекрезана в различных дозах на этот показатель (М):

**КД  $10^{-3}$  - 0,9;  $10^{-4}$  - 1,7;  $10^{-5}$  - 1,9;  $10^{-6}$  - 2,0;  $10^{-7}$  - 2,1;  $10^{-8}$  - 2,3;  $10^{-9}$  - 2,1**

При усилении интенсивности деструкции эритроцитарных мембран, вызванной совместным применением соляной кислоты и азотно-кислого таллия, защитный эффект трекрезана ( $10^{-8}$  М) выразился в увеличении времени полного распада клеточной популяции до 420 сек. (в пробах сравнения – 240с)

Использование в качестве деструктирующего эритроциты агента поля СВЧ (3 часа, *in vitro*) дало возможность выявить протективное действие трекрезана и в этом случае происходит смещение пика дифференциальных эритрограмм в зону повышено стойких клеток, а время полной альтерации эритроцитарных мембран удваивается по сравнению с контролем.

В дальнейших исследованиях мембранстабилизирующий эффект трекрезана подтвержден в опытах *in vivo* на модели фенилгидразиновой анемии (2,5% раствора, 0,6 мл крысе 200 г), при этом фиксировались следующие параметры: количество эритроцитов, содержание гемоглобина, динамика колебаний уровня ретикулоцитов, цветной показатель, тельца Гейнца, величина и форма эритроцитов. Для определения интенсивности процессов метаболизма, определяющих устойчивость мембран эритроцитов, определяли уровень АТФ и 2,3 – ДФГ (дифосфоглициериновой кислоты) и малоновый диальдегид.

Анализ действия трекрезана проведен в четырех экспериментальных группах: профилактический прием препарата (1 мг/кг) белыми крысами *per os* в течение 6 дней – группа профилактика; лечебное действие трекрезана исследовали при скармлинии препарата через сутки после инъекции гидрохлорида фенилгидразина (ГФГ) – группа лечение; контрольным животным вводили только ГФГ – группа анемия и группа интактных животных.

На внезапно усиленный эритро-диурез в сосудистом русле после введения фенилгидразина костный мозг животных отвечает усиленным эритропозом – поступление в кровь значительного количества ретикулоцитов.

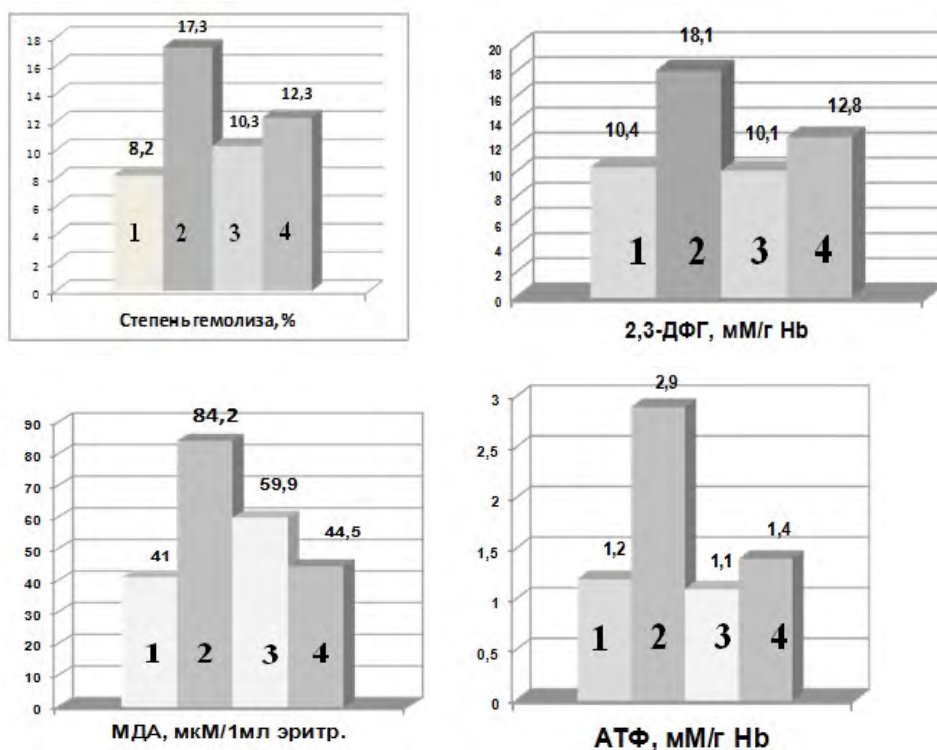
Применение трекрезана для профилактики и лечения экспериментальной гемолитической анемии способствует предотвращению пойкилоцитоза и массовому появлению телец Гейнца (**таблица 3.18**).

## Протатраны

**Табл. 3.18.** Воздействие трекрезана на гематологические показатели при экспериментальной гемолитической анемии (8 сутки)

Группы животных	Число эритроцитов (млн.)	Уровень гемоглобина (%)	Число ретикулоцитов (%)
Интактная	4,66±0,6	14,8±1,5	24,0±2,1
Анемия	2,7±0,4	7,8±1,2	224±13,3
Профилактика	4,2±0,5	12,4±1,5	108±9,2
Лечение	4,8±0,3	12,9±1,3	64±7,5

На 8-е сутки после введения ГФГ наступает максимальное развитие гемолитического процесса. При использовании трекрезана для коррекции этого процесса такие показатели как гемоглобин и количество эритроцитов сохраняются в кровотоке на уровне исходных значений по сравнению с данными животных в группе «анемия». В этот же период (8 сутки) в группе анемии существенно повышается уровень АТФ и 2,3 – ДФГ (рисунок 7).



**Рис. 7.** Изменение биохимических показателей крови под действием трекрезана при экспериментальной гемолитической анемии (8 сутки). Исследуемые группы животных: 1 – интактная, 2 – анемия, 3 – профилактика, 4 – лечение

Подъем уровня 2,3 – ДФГ при развитии гемолитических процессов носит адаптивный характер и способствует лучшему насыщению тканей кислородом. В группах леченых животных и при профилактическом приеме трекрезана компенсаторные реакции на введение гемолитического яда снижаются, поскольку препарат защищает мембраны эритроцитов от дезинтегрирующего действия ГФГ. Явлением гемолиза при развитии гемолитических анемий сопутствует выход переокислительных реакций из стационарного режима. Так, на 8-е сутки моделирования анемии уровень малонового диальдегида в 2 раза выше, чем в группе интактных животных. Профилактический прием трекрезана и лечение крыс этим препаратом сопровождается ингибированием ПОЛ эритроцитарных мембран, активированного введением животным ГФГ.

Таким образом, стабилизация мембран эритроцитов трекрезаном повышает устойчивость организма животных к действию гемолитического яда, способствуя нормализации процессов эритропоэза и развитию клинико-гематологической ремиссии.

***СВЧ – протекторное действие.*** Широкое использование электромагнитных полей в различных отраслях народного хозяйства (радиосвязь, телевидение, радиолокация, медицина и т.д.) сделало их одним из экстремальных факторов. Трекрезан, обладая мембранстабилизирующей активностью, оказался перспективным средством защиты мембраны тромбоцитов от повреждающего действия электромагнитного излучения сверхвысокочастотного (СВЧ) радиодиапазона.

Интенсивность облучения  $10 \text{ мВт/см}^2$  приводит к отчетливым изменениям в системе гемокоагуляции: повышение числа тромбоцитов и их адгезивности, активации фактора Хагемана, замедление скорости тромбопластин тромбоинообразования. Такой же эффект нарушений в системе гемостаза имеет место при хроническом воздействии СВЧ интенсивностью в  $1 \text{ мВт/см}^2$ . Ежедневный прием животными (кролики) трекрезана в дозе  $5 \text{ мг/кг}$  позволяет полностью нивелировать эффект воздействия на организм электромагнитного поля СВЧ диапазона. Так, имевшие место изменения в активности системы свертывания крови (торможение процесса тромбопластинообразования, увеличение индекса контактной активации почти в два раза, тромбоцитоз, повышение адгезивной способности тромбоцитов, возрастание концентрации фибриногена и появление фибриногена Б, торможение фибринолиза) в группах животных, где с профилактической и лечебной целью применялся препарат, отсутствуют.

***Антиромботическое действие.*** Влияние трекрезана на электрофоретическую подвижность тромбоцитов изучено в диапазоне концентраций  $10^{-3} - 10^{-12} \text{ М}$ . Максимальное изменение электрокинетического потенциала тромбоцитов отмечено при инкубации с трекрезаном в концентрации  $10^{-7} \text{ М}$  на  $32,4 \pm 3,7 \%$ .

Для моделирования функциональной нагрузки на тромбоциты использовали АДФ (200 мкг/мл), серотонин (160 мкг/мл), адреналин (100 мкг/мл) и тромбин (5 ЕД/мл). Введение в пробы плазмы крови, обогащенных тромбоцитами, биогенных аминов и тромбина резко снизило их катофоретическую подвижность до  $0,4 - 0,66 \text{ мкм} \cdot \text{сек}^{-1} \cdot \text{V} \cdot \text{см}^{-1}$ , интактные –  $0,86 \pm 0,03 \text{ мкм} \cdot \text{сек}^{-1} \cdot \text{V} \cdot \text{сек}^{-1}$ .

Предварительная инкубация тромбоцитов с трекрезаном оказывает защитный эффект при действии индукторов агрегации. И этот эффект не является избирательным по отношению к тому или иному биогенному амину, что свидетельствует о неспецифическом характере защиты тромбоцитов от повреждающих агентов. Протекторное действие трекрезана на функциональную активность тромбоцитов в дальнейших экспериментах подтверждено в тесте «агрегация тромбоцитов». Так, при дезинтегрирующем действии индукторов (биогенные амины и тромбин) препарат оказывает антиагрегационное действие. Значение критерия Стьюдента  $>3,25$  при числе опытов, равных 10 с вероятностью 0,99 указывает на статистически значимую разность между опытными и контрольными пробами.

Представило интерес выяснить влияние трекрезана на простациклиноподобную активность сосудистой стенки. Внутривенное введение трекрезана (5 мг/кг) крысам сопровождалось повышением антиагрегационной активности ткани стенки аорты на  $27 \pm 3,2\%$  по отношению к интактным образцам сосудистой стенки. Аналогичные результаты получены нами и при пероральном применении трекрезана по схеме – 5 мг/кг в течение 7 дней. В данном опыте отмечено также ингибирование активности фактора Хагемана – индекс контактной активации к концу опыта уменьшился на  $52 \pm 4,1\%$  по отношению к исходным данным.

Таким образом, трекрезан обладает способностью снижать функциональную активность тромбоцитов, усиливать антитромбогенные свойства стенки сосудов, блокировать пероксидацию липидов и замедлять процесс трансформации фибриногена, что представляет интерес в плане использования препарата как самостоятельно, так и в комплексной терапии для регуляции процесса тромбообразования при патологии.

На простейших и ракообразных воздействовали хлорофосом и в качестве антидота использовали трекрезан. Для сравнения использовали аскорбиновую кислоту, янтарную кислоту. Выявлено, что трекрезан является эффективным антиоксидантным средством в оптимальной концентрации 0,001-0,1 мг/л. При отравлении пестицидами угнетается активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Определение активности АХЭ мозга у рыб под действием трекрезана 5 мг/л выявило повышение активности фермента.

*Действие на иммунную систему.* Для первичной оценки иммунной системы использовали метод локального гемолиза, позволяющий количественно определить клетки, образующие антитела, – безгелевый вариант

локального гемолиза. Эксперименты выполнены на мышах (белых, лабораторных) массой 18–21 грамм. Трекрезан вводили внутривенно в дозе 1,0 мг/кг. Антигенная нагрузка – эритроциты барана  $2 \cdot 10^8$ . Животные в течение 3 дней получали препарат, декапитировали их на 5 сут, извлекали селезенку и из нее готовили гомогенат. Подсчет АОК на  $10^6$  спленоцитов выявил, что трекрезан стимулирует гуморальный иммунный ответ на 70%.

Для изучения действия трекрезана на реакцию преципитации препарат вводили *per os* в течение 7 дней 1,0 мг/кг. После этого животных иммунизировали внутривенным введением 0,25 мл 1,0% раствора эритроцитов барана. О выраженности гуморального иммунного ответа судили на основании обнаружения в сыворотке мышей гемагглютининов. Реакцию ставили на 7, 14 и 21 сутки после иммунизации (коэффициент рассчитали из значений  $\log$  титра). Иммунодепрессивное состояние моделировали введением 40 мг/кг аллоксана внутривенно за трое суток до забоя. Исследуемые группы обозначены: Т – трекрезан, Т + А – трекрезан + аллоксан, К – контроль, А – аллоксан. Полученные данные могут быть представлены в следующем виде:

<b>7 сутки</b>		
<b>Т/К = 1,6</b>	<b>Т + А/К = 1,3</b>	<b>А/К = 0,73</b>
<b>14 сутки</b>		
<b>Т/К = 3,87</b>	<b>Т + А/К = 3,31</b>	<b>А/К = 0,93</b>
<b>21 сутки</b>		
<b>Т/К = 3,61</b>	<b>Т + А/К = 3,38</b>	<b>А/К = 1,09</b>

Следует отметить, что нарастание титра антител в группе животных, получавших трекрезан, достигает максимума на 14-е сутки – 3,87. На фоне умеренной депрессии иммунной системы в группе животных с экспериментальным диабетом (0,73) предварительное введение животным препарата сопровождается увеличением титра антител на 14 сутки – 3,31.

Методом иммунного гемолиза при длительном (14 дней) свободном выпавании раствора трекрезан (доза 1 мг/кг) крысам установлено наличие в сыворотке крови эффекта задержки гемолиза эритроцитов барана по сравнению с контрольной сывороткой. Гемолиз эритроцитов барана (5 сутки после окончания приема препарата) – величина  $T_{50}$  (время гемолиза 50% эритроцитов) увеличен на  $123 \pm 11\%$  по отношению к показателю контрольной группы –  $6,5 \pm 0,7$  мин.

Перечисленные факты указывают на иммуностимулирующие свойства трекрезана, выраженные усилением пролиферативной активности  $\beta$ -лимфоцитов.

Углубленное экспериментальное изучение иммуноактивных свойств трекрезана проводили в модельных системах, характеризующих влияние

препарата на основные звенья иммунитета – колониобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток костного мозга и селезенки, антителогенез с учетом генного контроля силы иммунного ответа, реакции клеточного иммунитета гиперчувствительности замедленного типа. Использовали животных с такими иммунопатологическими состояниями, как прогрессирующий иммунодефицит и иммунокомплексный гломерулонефрит. Однократное введение трекрезана (внутрибрюшинно) за 1 сутки до иммунизации приводит к дозозависимой стимуляции IgM – анти-телообразования на Т – зависимый антиген у высоко- и низкоотвечающих мышей. Максимальный двукратный эффект наблюдается при использовании трекрезана в дозе 20 мг/кг. Не выявлено влияния препарата на индуктивную и эффекторную фазы гиперчувствительности замедленного типа. Крезацин значительно угнетает колониобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток.

Препарат эффективен у мышей BalB/c с прогрессирующим иммунодефицитом, характеризующимся подавлением гемо- и лимфопоэза. В дозе 5 мг/кг в течение 1 месяца (12 инъекций) препарат увеличивает количество ядерных клеток в крови сразу после окончания курса инъекций: у контрольных животных  $9,24 \cdot 10^6$  ядросодержащих клеток в 1 мл, после курса лечения –  $17,4 \cdot 10^6$  клеток в 1 мл. Через 4 месяца у леченных животных количество ядросодержащих клеток снизилось до  $6,96 \cdot 10^6$  в 1 мл, у леченных трекрезаном составило  $13,6 \cdot 10^6$  в 1 мл, что свидетельствует о стойком иммуностимулирующем эффекте трекрезана.

У мышей с иммунокомплексным гломерулонефритом, сопровождающимся протеинурией от 2 до 15 г/л, после курса лечения трекрезаном в 80% случаев наблюдается снижение протеинурии.

Изучение иммунофармакодинамики трекрезана проводили в культуральных системах *in vitro* у доноров и больных ревматоидным артритом. В культурах обогащенной популяции В-лимфоцитов трекрезан стимулирует спонтанную и активированную митогеном лаконоса пролиферацию в 2,3 – 3 раза. У доноров трекрезан стимулирует спонтанную пролиферацию мононуклеарных клеток приблизительно в 2 раза, индуцированную фитогеммагглютинином в 1,5 раза, а митогеном лаконоса в 1,9 раза.

С целью уточнения характера влияния трекрезана на моноциты и Т-лимфоциты была протестирована активность супернатантов клеток доноров и больных ревматоидным артритом. Интенсивность процессов пролиферации находится под контролем секретируемых Т- и В- клеточных ростовых факторов. Эти данные позволяют предполагать, что под влиянием трекрезана в супернатантах образуются вещества с ростстимулирующей активностью. Препарат усиливает продукцию В- клеточных ростовых лимфокинов.

Таким образом, применение трекрезана угнетает колониобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток, увеличивает количество ядросодержащих клеток и стимулирует пролиферацию моно-



нуклеарных клеток, т.е. препарат действует на разных этапах образования лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки. Препарат стимулирует дифференцировку и функциональную активность более зрелых лимфоцитов и снижает наработку лимфоидных клеток «de novo».

Выгодной особенностью трекрезана является его усиливающее влияние на функции существующих лимфоцитов, а не на стимуляцию появления новых, незрелых лимфоидных клеток. Иммуностимулирующее влияние трекрезана заключается в усилении гуморального иммунного ответа – прямое стимулирующее влияние на пролиферацию В-лимфоцитов и усиление продукции лимфокинов и монокинов.

Интересные исследования по действию трекрезана на иммунную систему выполнены на индюшатах. Под влиянием трекрезана (5 мг/кг) наблюдалось уменьшение доли альбуминов и увеличение глобулинов. Уровень глобулинов увеличивался за счет  $\gamma$ -глобулинов. Возрастали лизоцимная активность и бактерицидная активность сыворотки крови, что свидетельствует о стимулирующем действии на выработку факторов неспецифической защиты. Фагоцитарная активность лейкоцитов (в %) также увеличивается при скармливании трекрезана индюшатам и результаты этого опыта имеют следующий вид (таблица 3.19).

**Табл. 3.19.** Влияние трекрезана на фагоцитарную активность лейкоцитов

Группы	Сроки наблюдений			
	1 день	15 день	30 день	50 день
Контроль	28,5±26	23,4±2,3	34,6±1,8	43,2±3,1
Опыт	27,8±2,8	31,0±1,9*	45,2±1,9*	59,0±6,9*

Использованная модель депрессии иммунной системы при введении аллоксана представляет состояние средней тяжести поражения иммунокомпетентных клеток. Для моделирования глубокого иммунодефицитного состояния использовали циклофосфан. Внутривентрикулярные инъекции циклофосфана (60 мг/кг) тормозят гуморальный иммунный ответ и оказывают иммуносупрессивное действие в течение пролиферативной и непролиферативной фаз иммунного ответа.

Индекс стимуляции 2,13 достигается при профилактическом приеме препарата трекрезан 10 мг/кг до введения антигена. При введении иммунодепрессанта при различных вариантах сочетания с трекрезаном эффект стимуляции отсутствует, а наступает так называемая поликлональная толерантность.

При использовании трекрезана в дозе 1 мг/кг индекс стимуляции составил 4,8 (контроль 1,1 – число АОК в селезенке). При моделировании иммунодефицитного состояния индекс стимуляции составил 6,9 на фоне профи-

лактического приема трекрезана, по отношению к данным АОК в группе животных с циклофосфаном, где отмечалась иммуносупрессия – индекс стимуляции – 0,3.

Выявлено значительное нарастание титра гемагглютинации у животных: через 5 суток после иммунизации титр антител составил  $234,6 \pm 2,1$  (в контроле –  $19,3 \pm 0,4$ ), через 10 суток –  $492 \pm 2,6$  (контроль  $32,8 \pm 1,0$ ). Крезацин в этом случае вводился мышам в дозе 1 мг/кг в течение недели.

Препарат является, таким образом, и стимулятором антителопродуцентов и может быть использован для получения высоких титров антител.

***Гепатопротекторное действие.*** Исследование стимуляции регенерации печени – органа с огромным спектром физиологических функций, представлялось актуальным. В свою очередь, регенерация клеток неразрывно связана с окислительно-восстановительными процессами, протекающими на различных уровнях – от органелл до цитоплазматической мембраны.

В проведенных нами экспериментах на крысах с удаленной частью печени изучено действие трекрезана на регенерацию гепатоцитов, а также на системы окисления и энергетического сопряжения в печени. У белых беспородных крыс-самцов массой 150–180 г удаляли 2/3 массы печени. После операции животным в опытной группе однократно внутривентриально вводили трекрезан в дозе 25 мг/кг, а через 24 часа инъекцию повторяли. Эвтаназию крыс проводили через 48 часов после окончания операции. В качестве тканевых препаратов использовали гомогенаты митохондрий гепатоцитов.

В группе животных, получавших трекрезан, электронно-микроскопически выявлено, что большинство паренхиматозных клеток печени не несут признаков деструктивных процессов вне зависимости от их локализации по длине балки. Количество митохондрий в гепатоцитах весьма значительно. В гепатоцитах животных контрольной группы наблюдается выраженный отек цитоплазмы, сопровождаемый значительными деструктивными процессами. Между гидратированными зонами редко располагаются участки с эндоплазматическим ретикуломом и округлыми мелкими митохондриями.

Суммарное количество клеток в различных фазах митоза составило у интактных крыс  $0,62 \pm 0,03\%$  от общего количества клеток. Этот показатель в группе контрольных животных составил  $0,71 \pm 0,04\%$ , а в группе опыт –  $1,28 \pm 0,05\%$ . Митотический индекс гепатоцитов в периоде метафаза и анафазы имел следующие значения в группах животных: интактная –  $9,2 \pm 1,7$ , контрольная –  $10,5 \pm 2,1$ , опыт  $22,0 \pm 2,1$  (**таблица 3.20**).

**Табл. 3.20.** Данные морфометрических исследований гепатоцитов при регенерации и действии трекрезана

Показатели	Группы животных		
	Интактные	Контроль	Опыт
Площадь гепатоцитов, мкм <sup>2</sup>	450 ± 20	460 ± 25	660 ± 30
Суммарное количество клеток в фазе митоза, %	0,62 ± 0,03	0,71 ± 0,04	1,28 ± 0,005
«Удельный вес» клеток в период метафазы и анафазы, %	41 ± 2	44 ± 2	64 ± 3
Митотический индекс гепатоцитов	9,2 ± 1,7	10,5 ± 2,1	22 ± 2,1

Морфологический анализ указывал на развитие деструктивных процессов в гепатоцитах при удалении 2/3 печени у животных, причем страдают в основном ламеллярные и белоксинтезирующие структуры клеток. В печени опытных животных наблюдали значительную активацию всех анаболических процессов, реально обеспечивающих компенсацию на микроструктурном уровне утраченной части паренхимы печени.

В следующих экспериментах нами установлено, что введение животным солянокислого гидразина на фоне сосудосуживающего средства мезатона вызывает в организме изменения, которые свойственны тяжелому поражению печени, адекватному острому гепатиту. Об этом свидетельствует повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, увеличение количества продуктов ПОЛ, истощение системы антиоксидантной защиты. Электронно-микроскопически установлены некроз гепатоцитов, явления жировой и белковой дистрофии, периферического цитолиза, просветление матрикса митохондрий, дезориентация и деструкция их крист.

В качестве антиоксиданта крысы получали трекрезан в дозах 5 мг/кг – I группа; 7,5 мг/кг – II группа; 10 мг/кг – III группа. Установлено, что трекрезан положительно влиял на общее состояние животных с пораженной печенью лишь в дозах 7,5 и 10 мг/кг. Белые крысы, получавшие препарат в этих дозах, становились активными, подвижными, у них восстанавливался аппетит, шерсть становилась блестящей.

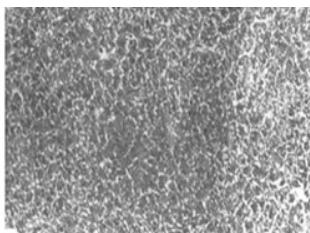
Введение трекрезана положительно влияло на активность сывороточных энзимов. Так, содержание щелочной фосфатазы (ЩФ) во II и III группах уменьшилось на 20–26 %, аланин-аминотрансфераза (АлАТ) – на 24 и 38% соответственно.

Динамика восстановления этих показателей свидетельствует о том, что в дозах 7,5 и 10 мг/кг трекрезан осуществляет антиоксидантную защиту организма. Параллельно с этим наблюдалось уменьшение количества продуктов ПОЛ мембран гепатоцитов. Так, уровень малонового диальдегида

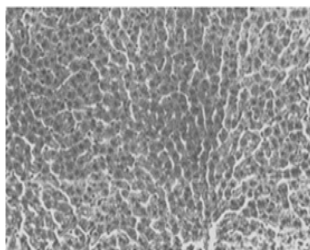
(МДА) снизился на 21 и 28% (II и III группы), а диеновые конъюгаты (ДК) – на 20 и 30%.

Данные гепатометрии показали наиболее четкие изменения в III группе (10 мг/кг). Почти аналогичная динамика морфометрических показателей печени отмечена и во II группе, в которой препарат вводили по 7,5 мг/кг. В то же время в I группе (5 мг/кг) эти показатели мало отличались от таковых у нелеченных животных. Так, у крыс III группы диаметр гепатоцитов составлял  $13,80 \pm 0,42$  мкм, что не отличалось от аналогичного показателя у интактных животных. Размеры ядра гепатоцитов при этом были изменены, но ядерно-цитоплазматические соотношения в гепатоцитах экспериментальных крыс этой группы существенно не отличались от интактных. Трекрезан в дозе 10 мг/кг и 7,5 мг/кг) влияет на функцию и структуру пораженных гепатоцитов. Особенно демонстративным морфометрическим показателем был относительный объем очаговых поражений гепатоцитов. Так, если в I группе он составлял  $44,80 \pm 1,12\%$ , то в II –  $30,48 \pm 1,32\%$  и  $35,2 \pm 1,21\%$  во второй группе, количество пораженных гепатоцитов существенно уменьшалось.

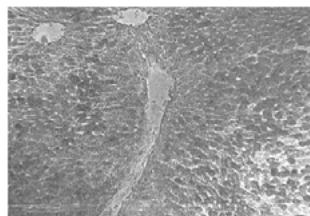
Микроскопическое исследование гистологических препаратов печени показало, что у опытных животных II и III групп интенсивность и выраженность патологических процессов была существенно меньшей по сравнению с нелечеными животными (рисунки 8–10).



**Рис. 8.** Выраженное нарушение структуры печени дистрофические и некробиотические изменения гепатоцитов белой крысы при остром токсическом гепатите. Гематоксилин-эозин,  $\times 140$ .



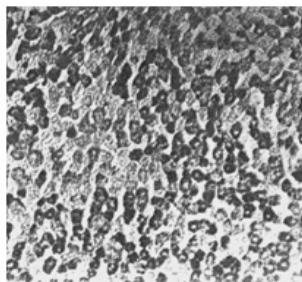
**Рис. 9.** Уменьшение количества дистрофически и некротически измененных гепатоцитов при токсическом гепатите. Лечение трекрезаном в дозе 10 мг/кг. Гематоксилин, эозин,  $\times 100$ .



**Рис. 10.** Неравномерная локализация значительное уменьшение содержания гликогена в гепатоцитах при экспериментальном остром токсическом гепатите. Шик-реакция  $\times 140$ .

Электронно-микроскопически установлено, что у животных, получавших трекрезан, существенно уменьшались деструктивные изменения ультраструктур, увеличивалось количество полноценных митохондрий, улучшались регенераторные процессы.

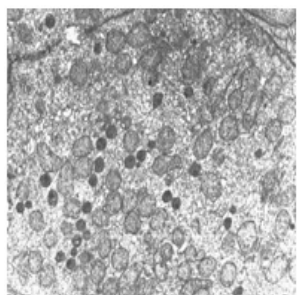
Минимальные структурные повреждения зафиксированы в 3 опытной группе, где животные получали трекрезан в дозе 10 мг/кг (рисунки 11–13).



**Рис. 11.** Увеличение гликогена в гепатоцитах, более равномерное его распределение при остром токсическом гепатите. При лечении трекрезаном в суточной дозе 10 мг/кг. Шик-реакция,  $\times 200$ .



**Рис. 12.** Увеличение числа митохондрий, улучшение их структуры в гепатоците белой крысы при экспериментальном гепатите. При лечении трекрезаном в суточной дозе 10 мг/кг,  $\times 17000$ .



**Рис. 13.** Увеличение количества липосом, улучшение структуры митохондрий, повышение их числа и мозаичности форм в гепатоцитах при гепатите. При лечении трекрезаном в суточной дозе 10 мг/кг,  $\times 17000$ .

Трекрезан проявил высокую эффективность в лечении острого гидратинового гепатита у белых крыс. В процессе лечения улучшалось функциональное состояние печени, снижалась интенсивность ПОЛ-мембран гепатоцитов, улучшалась активность АОС, ограничивались структурные повреждения стромы, сосудов и паренхимы исследуемого органа. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у трекрезана выраженных гепатопротекторных и антиоксидантных свойств. Препарат целесообразно рекомендовать для лечения токсических поражений печени ксенобиотиками.

Галактозаминовая модель гепатита по морфобиохимической характеристике максимально приближается к патологической картине вирусного гепатита человека. Взвесь изолированных гепатоцитов ( $2 \times 10^7$  клеток) вводили

внутрибрюшинно через 15–20 минут после интоксикации животных. Опытной группе животных дополнительно на протяжении всего эксперимента вводили липосомы с трекрезаном (75 мг лецитина + 20 мг/кг трекрезана).

На 1-е сутки опыта интенсивность хемилюминесценции плазмы крови крыс, подвергнутых комбинированному лечению, была в 1,8 раза ниже, чем аналогичный показатель в группе животных, которым лечение не проводилось – контроль. Интенсивность спонтанного излучения тканей печени при этом была вдвое ниже уровня у животных контрольной группы через 24 часа с момента интоксикации и в 1,3 раза – через 7 дней.

Гепатопротекторное действие трекрезана обусловлено наличием у него уникальной комбинации фармакологических свойств. Это антиоксидантные, антигипоксантные, репаратные, антитоксические, адаптогенные, иммуностимулирующие, гемостимулирующие, противовоспалительные, желчегонные, гонадотропные, антибластомные. Действие трекрезана при гепатите обусловлено, прежде всего, его мембрано-стабилизирующим эффектом, что в свою очередь, сопряжено с его антиоксидантными свойствами. В опытах *in vitro*, как было показано ранее, препарат тормозит скорость образования вторичных продуктов липопероксидации в процессе инкубации изолированных клеток печени, а также достоверно ингибировал НАДФ•Н и аскорбатзависимое ПОЛ в микросомах гепатоцитов.

Показатели активности антиоксидантных ферментов также свидетельствуют об эффективности комплексного лечения галактазаминового гепатита, включающего сочетание трекрезана с липосомами. Ингибирование свободнорадикальных реакций экзогенно введенным препаратом предотвращает истощение эндогенных антиоксидантов.

Предотвращением усиленного расхода супероксиддисмутазы, вступающей в конкурентные взаимоотношения с трекрезаном за супероксиданионрадикалы, можно объяснить достоверное увеличение ее активности в печени животных с экспериментальным гепатитом, леченных трекрезаном. Уменьшение в гепатоцитах под воздействием трекрезана количества активных радикалов, которые способны вызывать деградацию молекул ферментов, привело к активации каталазы.

Отмечено также восстановление под влиянием трекрезана уровня активности глутатион-пероксидазы, что, возможно, обусловлено его способностью защищать от окисления селен в активных центрах фермента, или же усилению функции митохондриальных мембран. Эта ситуация способствует усиленному образованию АТФ, необходимой для синтеза ферментов антиоксидантной системы.

На 1 и 7 сутки с момента интоксикации выделяли митохондрии печени и полярографическим методом изучали скорость поглощения ими кислорода. Определяли содержание АТФ, АДФ, АМФ в тканях печени. Терапия токсического гепатита чистыми липосомами достоверного эффекта на функцию и выживание дыхательной цепи митохондрий не оказала. Введение больным

животным липосом с включенным в них трекрезаном вызывало повышение интенсивности клеточного дыхания в полтора раза. При добавлении в систему АДФ скорость поглощения кислорода митохондриями гепатоцитов леченых липосомами животных повышалось по сравнению с нелечеными в 1,5 раза как в 1-е, так и на 7-е сутки эксперимента (**таблица 3.21**).

**Табл. 3.21.** Изменение показателей интенсивности поглощения кислорода микросомами печени животных с экспериментальным гепатитом при действии трекрезана (НГ ат. O<sub>2</sub>/ мг белка за мин)

Группа животных	Сроки наблюдений (сутки)	ВЭНД	ВНАДФН	ВНАДФН/ВЭНД
Интактная		9,70 ± 0,40	15,20 ± 0,50	1,60 ± 0,03
Контрольная	1	7,40 ± 0,22	11,50 ± 0,33	1,55 ± 0,02
	7	9,28 ± 0,52	13,35 ± 0,30	1,44 ± 0,04
Липосомы	1	8,28 ± 0,56	11,99 ± 0,63	1,45 ± 0,04
	7	9,50 ± 0,45	15,15 ± 0,13	1,59 ± 0,03
Липосомы+ трекрезан	1	8,63 ± 0,55	12,80 ± 0,24	1,48 ± 0,04
	7	9,65 ± 0,25	15,35 ± 0,20	1,59 ± 0,02

Введение животным с гепатитом липосом частично предотвращает снижение содержания АТФ в гепатоцитах, а применение комбинированного препарата улучшает показатели содержания АТФ и АДФ (**таблица 3.22**).

Для оценки влияния комплексной терапии (липосомы+трекрезан) на функциональное состояние системы микросомальных оксигеназ использован гексеналовый тест (гексенал 60 мл/кг однократно). Показатели обеих опытных групп существенно отличаются от данных контрольной группы на 7 сутки, что свидетельствует о более высоком уровне микросомальных оксигеназ.

**Табл. 3.22.** Изменение показателей содержания макроэргов в печени животных с экспериментальным гепатитом при действии трекрезана (нМ/мг белка)

Группа животных	Сроки наблюдений (сутки)	АТФ	АДФ	АМФ
Интактная		3,76 ± 0,12	0,75 ± 0,05	0,38 ± 0,02
Контроль	1	2,51 ± 0,15	0,60 ± 0,02	0,31 ± 0,01
	7	3,55 ± 0,18	0,76 ± 0,06	0,36 ± 0,03
Липосомы	1	2,95 ± 0,07	0,62 ± 0,02	0,31 ± 0,01

Группа животных	Сроки наблюдений (сутки)	АТФ	АДФ	АМФ
	7	$3,75 \pm 0,13$	$0,75 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,007$
Липосомы+трекрезан	1	$3,38 \pm 0,07$	$0,70 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,008$
	7	$3,70 \pm 0,10$	$0,73 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,01$

Таким образом, ингибирование свободнорадикальных реакций экзогенно введенным препаратом предотвращает истощение эндогенных антиоксидантов, что и может быть одной из причин улучшения функционального состояния системы антиоксидантной защиты организма. У животных с галактозаминовым гепатитом, которым вводили трекрезан с липосомами, достоверно улучшались показатели транспорта электронов по дыхательной цепи митохондрий и усиливалось образование АТФ, что отражает взаимосвязь между тканевым дыханием и фосфорилированием АДФ.

Стабилизацией мембран эндоплазматического ретикулизма можно объяснить и факт улучшения микросомального окисления при лечении гепатита трекрезаном. Степень поглощения кислорода микросомами и митохондриями печени резко возрастает при включении в липосомы препарата. За счет этих изменений происходит уменьшение токсической нагрузки на печень и, как следствие, улучшение функционального состояния органа – активизация анаболических процессов в гепатоцитах. Ускорение синтеза белков и липидов, повышение скорости этерификации свободных жирных кислот и угнетение катаболических реакций.

Преимущество липосом, как фармакологической формы, заключается в их тропности к печени и целенаправленности транспорта лекарственного средства к пораженным клеткам. Включение трекрезана в липосомы приводило к тому, что новый комплексный препарат нормализовал большинство исследуемых показателей более значительно, чем каждый из них в отдельности.

В свою очередь, анаболические процессы сопряжены с потреблением энергии и, в частности, с окислительно – восстановительными реакциями. Поэтому естественно было ожидать изменения дыхания в микросомах, в особенности – митохондрий, которые являются основным «энергетическим пунктом» или «электростанцией» внутриклеточных превращений. Эти феномены будут освещены в следующем разделе.

**Противоязвенное действие.** Трекрезан защищает организм от негативных последствий стресса, расслабляет кровеносные сосуды, сокращенные повышенным количеством адреналина и норадреналина, выбросом которых в кровяное русло сопровождается стресс. Таким образом, предохраняется организм от появления язвенных поражений в желудке, кишечнике. Неменьший вклад в процесс предупреждения образования язв трекрезан



привносит и за счет своего антигистаминного действия, обусловленного стабилизацией мембраны тучных клеток.

Профилактическое действие трекрезана на развитие экспериментальных язв, вызываемых внутрибрюшинным введением резерпина или серотонина, изучали на белых беспородных крысах. Животных на двое суток лишали пищи, не ограничивая потребление воды, затем *per os* вводили трекрезан в дозе 5 мг/кг. Через 30 минут крысам вводили резерпин – 5 мг/кг и серотонин – 20 мг/кг.

Через сутки животных декапитировали, вскрывали желудок по малой кривизне и изучали макроскопически. Учитывали состояние слизистой оболочки желудка (отечность, окраска, складчатость) и подсчитывали количество язв. Среднее количество язв на одно животное имеет последующие значения:

<i>Резерпин</i>	$7,3 \pm 0,6$	<i>трекрезан + Резерпин</i>	$1,3 \pm 0,1$
<i>Серотонин</i>	$8,1 \pm 0,9$	<i>трекрезан + Серотонин</i>	$1,1 \pm 0,1$

При приеме трекрезана не только снижается среднее количество язв на одно животное, но и уменьшается количество животных с язвенными поражениями, а именно: в случае с введением резерпина 4 крысы не имели язв, в случае с серотонином – 3.

Антиульцерогенный эффект трекрезана подтвержден и в эксперименте со стресс-ситуацией при сочетании двух факторов. Крыс помещали в домики для ограничения движения и выдерживали в течение двух часов при температуре  $+2^\circ\text{C}$ . Учет количества язв у этих животных (в расчете на 1 животное) выявил следующие результаты: стресс –  $21,2 \pm 0,5$  язва образовалась, профилактический прием трекрезана (5 мг/кг) снизил их количество до  $4,2 \pm 0,4$ .

Следующая серия экспериментов включила изучение не только количества язв, а и учет активности пепсиногена и пепсина при воздействии стресса (различные способы введения трекрезана). Опыты выполнены на белых крысах-самцах весом 180–200 г. Использованы две модели стресса: жесткая иммобилизация 3 часа на спине; 30-суточная гипокинезия в специальных клетках, ограничивающих подвижность животных. Крезацин в дозе 25 мг/кг в первой серии опытов вводился однократно внутрибрюшинно за 30 минут до иммобилизации, во второй серии опытов по схеме – 1 раз в 5 дней перорально. Изучали активность пепсина в слизистой оболочке желудка и уровень пепсиногена в крови. Протеолитическую активность выражали в «казеиновых единицах» – КЕ, за одну КЕ принимали 1 мг гидролизованного казеина. Пепсиноген в плазме крови определяли по его способности расщеплять белки плазмы крови в кислой среде и выражали в мг %.

Иммобилизация животных вызвала достоверное увеличение активности пепсина в гомогенате слизистой оболочки желудка и увеличение уровня его профермента в крови. Крезацин оказал выраженное противоязвенное действие, а также нормализовал пепсиновыделение. 30-суточное ограничение

подвижности у крыс вызвало более существенные по сравнению с 3-часовой иммобилизацией функциональные изменения. Эти изменения выразились более значительным увеличением активности пепсина и усилением процесса выделения пепсиногена в кровь. И в этой серии опытов установлен четкий защитный эффект трекрезана от стресс-факторов.

Поджелудочная железа является одним из центральных органов пищеварительной системы. Для изучения внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы собак использована Y-образная фистула. Крезацин в дозе 2 и 5 мг/кг скармливали животным с кормом. Активность амилазы выражалась в мг гидролизованного крахмала одним мл сока в течение 1 минуты. Протеолитическая активность – количеством расщепленного казеина – мг/мл мин.

Введение препарата собакам в дозе 2 мг/кг изменяло внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы незначительно.

Амилолитическая активность панкреатического сока повышается на 21%, а активность липазы на 59%. Использование препарата в дозе 5 мг/кг увеличивало функцию поджелудочной железы. Объем панкреатического сока возрастал на 46%.

Таким образом, трекрезан в дозе 5 мг/кг оказывает выраженное стимулирующее действие на функцию пищеварительной железы, что свидетельствует о наиболее полном расщеплении питательных веществ и последующем их всасывании.

***Защитное действие от алкогольной интоксикации.*** Хроническую алкогольную интоксикацию вызывали содержанием опытных крыс в течение 9 месяцев с использованием в качестве единственного источника питья 10% раствор этанола. Исследовали активность глутаматдекарбоксилазы (ГДК) – фермента, ответственного за образование  $\gamma$ -аминомасляной кислоты в тканях головного и спинного мозга животных. В качестве физической нагрузки служило плавание в воде индифферентной температуры с грузом 10% от массы тела. Крезацин в дозе 5 мг/кг вводили подкожно за 30 минут до опыта. Исследования вели в динамике: в состоянии покоя после 15 минутного плавания (стадия вработывания), спустя 1 час плавания (стадия адаптации) и до утомления.

При плавании интактных животных наблюдали следующую динамику глутаматдекарбоксилазы (ГДК). В стадии вработывания активность ГДК увеличивалась в головном мозгу до 222% от исходной, в спинном мозге – до 237%. В состоянии адаптации активность ГДК снижалась почти до исходных величин (составляя соответственно субстрату 118 и 97%), а при утомлении возрастала до 543% и 480% соответственно. Хроническая алкогольная интоксикация приводит к резкому повышению активности ГДК и дальнейшая физическая нагрузка значительно увеличивала этот показатель. Предварительное введение трекрезана животным в стадии алко-

гольной интоксикации сказывается на активности ГДК: уже в состоянии физиологического покоя она падает в головном мозгу до 43%, а спинном – до 36%.

При выполнении животными этой группы плавания, динамика изменений активности фермента имела такую же тенденцию, что и в контрольной группе, но сдвиги имели менее выраженный характер – активность ГДК остается низкой. Время наступления утомления значительно удлинилось, а отказ от работы наступал уже при явлениях истощения ЦНС, что сопровождалось катастрофическим снижением активности ГДК до 25 % уровня, обнаруженного у животных с хронической алкогольной интоксикацией.

Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация приводит к резкому нарушению метаболических взаимоотношений в системе ГАМК-ГДК и выполнение физической нагрузки животными усугубляет эти нарушения. Предварительное введение трекрезана благоприятно сказывается на состоянии работоспособности и на функционировании системы ГАМК-ГДК, благодаря чему высокий уровень ГАМК обеспечивается сравнительно меньшим повышением активности глутаматдекарбоксилазы, и утомление наступает до появления необратимых функциональных изменений.

**Защитное действие от микотоксинов.** Афлатоксин  $B_1$  [ $A_\phi B_1$ ] – один из широко распространенных микотоксинов, широко контаминирующих основные пищевые продукты (рис, кукуруза, арахис и др.) при их неправильном хранении. Этот микотоксин способен вызывать у человека и животных различные пищевые отравления с поражением печени. Установлено также, что  $A_\phi B_1$  вызывает у обезьян макак-резусов хромосомные аберрации в клетках костного мозга. Указанный мутагенный эффект в соматических клетках сохраняется свыше 2 лет. У обезьян, иннокулированных  $A_\phi B_1$  (0,1 мг/кг), развивается синдром гипокоагуляции. В их селезенке и лимфоузлах отмечалось понижение числа В-клеток в популяции лимфоцитов, при нормальном числе Т-клеток. У многих подопытных обезьян наблюдалось понижение уровня катионных белков в гранулоцитах крови – одного из показателей естественной резистентности организма.

Исследования проведены на макаках-резус и павианах гамадрилах. Выбраны три группы животных: первая группа – клинически здоровые макаки (12 особей), вторая группа – ослабленные с явлениями гиподинамии и легкого истощения и анемии (4 павиана), третья группа, получавшая микродозу (0,1 мг/кг афлатоксина В (2 макаки и 1 павиан). Использовали трекрезан в виде инъекции 5%-ного водного раствора под кожу и внутримышечно из расчета 3–5–10 мг/кг веса в течение 1–4 недель.

Использовались цитохимические методы. Определяли динамику содержания катионного белка в гранулоцитах крови, миелопероксидазы в лейкоцитах, активность сукцинатдегидрогеназы по общепринятым методам.

## Протатраны

В первой группе животных через 7 дней после приема препарата в дозе 5 мг/кг веса наблюдалась активная поедаемость корма, но вес оставался стабильным в течение 1,5–2 месяцев.

В крови через 2 часа после введения отмечалось увеличение числа лейкоцитов, эритроцитов и тенденция к увеличению реакции оседания эритроцитов (СОЭ) (таблица 3.23). Через сутки эти показатели нормализовывались. При многократном введении в течение 15 дней повышалось количество эритроцитов и содержание гемоглобина. Эти сдвиги в красной крови сохранялись на протяжении 15–17 дней после окончания приема. При морфологическом анализе мазков крови не было выявлено каких-либо токсических эффектов трекрезана.

Во второй группе (ослабленных) животных прием препарата в дозе 5 мг/кг веса в течение 3 недель сопровождался также повышением физической активности и поедаемости корма. Кроме того, у некоторых особей тусклый волосяной покров приобрел блеск, а конъюктива стала более розовой. В картине крови более значительно повысился гемоглобин и количество эритроцитов, и это состояние наблюдалось в течение двух недель после приема препарата.

Табл. 3.23. Динамика показателей крови после приема трекрезана у самок павианов гимадрилов

Показатели крови	Фон	Крезацин (ежедневно с 1.12)					
	30.11	3.12	7.12	10.12	14.12	17.12	24.12
Гемоглобин	67	72	71	72	78	78	79
Эритроциты $\times 10^6$	5,3	5	4,6	4,8	5,5	4,8	5,1
Гемоглобин	61	69	69	72	78	79	78
Эритроциты $\times 10^6$	5,2	5,2	4,9	5,1	5,5	5,5	5,35
Гемоглобин	69	72	69	72	78	78	78
Эритроциты $\times 10^6$	3,5	3,5	3,9	4	5,2	5,3	5,3
Гемоглобин	67	67	67	70	78	78	78
Эритроциты $\times 10^6$	5,2	4,95	4,7	4,8	5,6	5,5	5,5

На двух половозрелых павианах и двух макаках проверялось действие трекрезана в дозе 10 мг/кг веса (4 дня) на частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга. Препарат не оказал влияния на комплементарную активность сыворотки крови и на процент аутогемолизиннов. Содержание общего белка при этом существенно не менялось. Подкожное введение трекрезана в дозе 5 мг/кг обезьянам (макаки-резусы и павианы гамадрилы,

обоего пола, половозрелые весом 5–7 кг, в течение 25 дней) сопровождается некоторой активацией мегакариоцитарного ростка костного мозга с преобладанием зрелых, функционально активных мегакариоцитов, увеличением выброса кровяных пластинок в периферическую кровь. Наряду с этим, снижалась активность 3-фактора тромбоцитов и повышалась антикоагулянтная способность крови – увеличивалось тромбиновое время и индекс активации тромбина. При сочетанном введении трекрезана и  $A_{\Phi}B_1$  в костном мозге подопытных животных происходило снижение активности мегакариоцитарного ростка с параллельным снижением в периферической крови как общего количества кровяных пластинок, так и их функциональных свойств. В плазменном гемостазе прослеживается тенденция к гиперкоагуляции.

Комплексное изучение динамики факторов неспецифического иммунитета (содержание лизосомальных катионных белков гранулоцитов крови, сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов и миелопероксидазы гранулоцитов, выявило защитное действие трекрезана на факторы неспецифического иммунитета обезьян, получивших  $A_{\Phi}B_1$ ). Протективного действия трекрезан не оказал только от мутагенного эффекта  $A_{\Phi}B_1$ .

Таким образом, можно резюмировать, что при действии микотоксинов на организм обезьян трекрезан оказывает защитное действие и в последующие сроки у животных не развивается состояние гипокоагуляции и не снижается активность факторов неспецифического иммунитета.

**Защитное действие от микобактерий туберкулеза.** Эксперимент выполнен на морских свинках весом 300 г, часть из которых была заражена подкожно микобактериями туберкулеза штамма  $H_{37}RV$  в дозе 0,0001 мг. Одновременно животные ежедневно получали трекрезан в дозе 30 мг/кг per os. Длительность опытов составила 2 месяца. У туберкулезных животных макроскопически подсчитывали зоны поражения, а затем рассчитывали индекс поражения легких. Гистологический материал помещали в целлоидин и в дальнейшем срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Через 1 месяц у морских свинок, зараженных туберкулезом, индекс поражения составлял  $16,1 \pm 0,2$ . В гистологических срезах легких встречается множество туберкулезных очагов, состоящих преимущественно из лимфоидно-макрофагальных скоплений. Отмечена значительная лимфоидноклеточная инфильтрация в расширенных межальвеолярных перегородках и вокруг сосудов и бронхов. В бронхах имеют место явления катарального эндобронхита.

При лечении трекрезаном морских свинок, зараженных туберкулезом, индекс поражения составлял  $15,3 \pm 0,2$ . В легких специфических очагов было меньше, чем в контроле, и они в основном состояли из эпителиоидных клеток, хотя и встречались лимфоидномакрофагальные скопления. Особенно заметна лимфоидная инфильтрация легочной ткани.

Через 2 месяца наблюдения индекс поражения у туберкулезных животных составил  $20,2 \pm 0,5$ . Крупнее и более многочисленными стали очаги в легких. Они состояли преимущественно из эпителиоидных клеток с центральным некрозом. Лимфоидноклеточная инфильтрация была значительней.

У животных опытной группы индекс поражения составили в этот период  $18,4 \pm 0,3$ . Очаги в легких были более мелкими, чем в контроле. Лимфоидная инфильтрация была наиболее заметной по периферии туберкулезных очагов и по ходу лимфатических сосудов.

В селезенке очаги обнаруживались в большом количестве, но в сохранившихся участках отмечена усиленная пролиферация лимфоидных элементов. Фолликулы были мелкими, но с крупными центрами размножения, состоящими из бласт-клеток. Заметна пролиферация макрофагальных элементов. В этот же срок наблюдения в контрольной группе животных отмечено увеличение размеров туберкулезных очагов в селезенке с центральными участками некроза.

Полученные данные позволяют предположить перспективность использования трекрезана в комплексном лечении туберкулеза, что в дальнейшем нашло подтверждение в клинических испытаниях препарата в Кустанайском противотуберкулезном диспансере.

### ***Снижение побочного действия химиотерапевтических препаратов.***

Поскольку трекрезан стимулирует гуморальный иммунный ответ, действуя на столовые элементы лимфо – и гемопоэза, представляло интерес исследовать его эффекты в ситуациях, где эти процессы существенно нарушены. Так, известно, что противоопухолевые препараты, используемые для химиотерапии – цитостатики, даже в терапевтических дозах оказывают токсическое влияние на гемопоэз и вызывают депрессию иммунной системы, нередко случаи возникновения необратимого подавления гемопоэза. К примеру, сарколизин, 5-фторурацил, фторафур, дегранол, циклофосфан, винбластин, 6-меркаптопурин, имифос поражают эритроцитарный росток кроветворения. Использование антибиотиков, таких как карминомицин, вызывает развитие гипопластической анемии. Нами установлено, что тиофосфамид (8 мг/кг) вызывает резкое снижение содержания эритроцитов в крови мышей. Одновременный прием трекрезана в дозе 5 мг/кг и тиофосфамида позволяет получить защитный эффект препарата по уровню эритроцитов в крови. Крезацин в дозе 0,5 мг/кг способствует даже некоторому увеличению содержания эритроцитов. Аналогичные изменения отмечены и в содержании гемоглобина в периферической крови.

Сарколизин (5 мг/кг) также способствует снижению содержания гемоглобина и количества эритроцитов. Комбинированное введение химиотерапевтического препарата и трекрезана не сопровождается снижением уровня этих показателей.

При даче мышам сарколизина 20 мг/кг выживало 20% животных. При сочетанном введении сарколизина и трекрезана в дозе 0,5 мг/кг осталось в живых 34% мышей. Крезацин в дозе 5, мг/кг снизил гибель животных более, чем в 3 раза.

**Радиопротекторное действие.** Учитывая факт, что в комплексном лечении онкологических больных используется облучение гамма – квантами, угнетающее активность иммунной система и гемопоэза, представляло интерес изучить противолучевой эффект трекрезана.

Лабораторным мышам-самцам весом 18–22 г за 15 мин до облучения вводили внутривентриально растворенный в физиологическом растворе трекрезан в дозе 1 мг/кг массы. Животным в контрольной группе за такое же время вводили физиологический раствор (5 мл/кг).

Радиозащитное действие исследовали при общей дозе облучения 650 р на РУМе – II. Показателем эффективности трекрезана служила выживаемость животных к 30 дню после облучения и средняя продолжительность жизни (СПЖ). Результаты опытов могут быть представлены следующим образом: в контрольной группе отмечена 100% гибель животных при продолжительности жизни 14,8 суток. Крезацин повышает выживаемость животных на 40% и удлиняет продолжительности жизни до 17,3 суток, что свидетельствует об умеренном радиозащитном эффекте препарата в дозе 1 мг/кг.

Таким образом, трекрезан проявляет защитное действие при интоксикационных воздействиях различного происхождения.

**Торможение развития опухолей.** Соединения, имеющие иммуномодулирующее действие, как правило, сочетают в себе следующие фармакологические эффекты: противоопухолевый, радиопротекторный, противовоспалительный, антибактериальный, регенерационный, поскольку имеют один ведущий механизм – регуляцию пролиферации субпопуляции лимфоцитов, которая, вероятно, может осуществляться и через изменение уровня нейромедиаторов.

Для исследования возможной антибластомогенной активности выбраны две дозы трекрезана: минимальная –  $1/20$  ЛД<sub>50</sub> и максимально переносимая доза  $1/4$  от ЛД<sub>50</sub>. Эксперименты выполнены на белых беспородных мышях и крысах обоего пола с перевитыми опухолями. Препарат скармливали с пищей. Длительность наблюдений 35 месяцев. Эвтаназию животных проводили по ходу эксперимента, подвергали патологоанатомическому вскрытию, а ткани и органы гистологическому исследованию. При оценке результатов возможного антиканцерогенного действия трекрезана на развитие опухолей учитывалось время появления первой опухоли, минимальный и средний латентные периоды, эффективное число животных, переживших срок появления опухоли, и максимальное процентное отношение числа животных с

## Протатраны

новообразованиями к эффективному числу. Полученные результаты иллюстрирует **таблица 3.24**.

**Табл. 3.24.** Действие трекрезана на бластомогенную активность

Группы животных	Эффективное число, %	Латентный период, мес.	Выживаемость (период 35 мес.), %	Число опухолей на животные (относит. эф. числа)
Мыши				
Интактная	83	22,6±1,4	1,0	0,12
Крезацин, 1/20 ЛД <sub>50</sub>	80	22,3±2,2	1,6	0,08
Крезацин, 1/4 ЛД <sub>50</sub>	81	23,2±2,1	1,8	0,13
Крысы				
Интактная	53	26,7±0,8	10,0	0,53
Крезацин 1/4 ЛД <sub>50</sub>	61	27,9±1,2	11,2	0,42

Лечебная эффективность трекрезана проверена на животных через 10–18 дней после перевивки опухоли, в момент ее интенсивного развития. Контрольные группы животных с перевитыми опухолями лечению не подвергались. Препарат вводился перорально в дозе 400 мг/кг ежедневно до момента полного рассасывания опухоли у большинства животных группы.

В период лечения через определенные сроки отдельные животные забивались. Производились гистологические исследования опухолей в процесс лечения (**таблица 3.25**).

В контрольных группах с перевитыми опухолями без лечения вес животных падал, несмотря на развивающиеся большие опухоли. Самопроизвольно рассасывания не наступало. Через 20–35 дней все животные контрольных групп погибали. Полное рассасывание опухолей у всех животных наступило в период 30–45 дней лечения. В течение 2–4 месяцев рецидивов развития опухоли не наблюдалось, что подтверждено гистологическим анализом.

**Табл. 3.25.** Антибластомное действие трекрезана

Штамм опухоли	Вид животных	Период, дни	Исходный вес, г	Вес после лечения, г	Число животных с опухолями, %
Спонтанная опухоль	мыши	35	27	32	25
Саркома-180	мыши	30	25	30	0



Окончание таблицы 3.25

Штамм опухоли	Вид животных	Период, дни	Исходный вес, г	Вес после лечения, г	Число животных с опухолями, %
Саркома-45	крысы	35	190	210	0
ЛИО-1	крысы	30	230	242	0
Опухоль Броун-Пирс	кролики	45	2550	2620	0

Клетки при трансформации в злокачественные меняют антигенный фенотип, который выявляется иммунологически; при этом отмечается выраженный дисбаланс иммунорегуляторных клеток. Учитывая, что иммунный ответ организма неэффективен против антигенноотличающейся опухоли, понятна актуальность создания средств коррекции иммунной реактивности организма. Успешно эта задача реализовалась созданием препарата трекрезан. Многочисленные клинические испытания в дальнейшем лишь подтвердили перспективность этого фармакологического направления.

**Влияние на гипофиз-адреналовую систему и минеральный обмен.** О влиянии трекрезана на гипофиз-адреналовую систему судили по его действию на содержание сахара в крови и гликогена в печени, массу тимуса и надпочечников, уровень аскорбиновой кислоты. О действии препарата на минеральный обмен судили по диурезу и экскреции с мочой ионов натрия и калия у интактных и адреналэктомированных крыс-самцов.

В экспериментах использовали беспородных крыс. Крезацин вводили внутрижелудочно 0,5 и 5,0 мг/кг и подкожно. Адреналэктомированным животным препарат вводили через 24 часа после операции. Дезоксикортикостерон ацетат (ДОКА) 0,5 мг/кг вводили также подкожно непосредственно после трекрезана. Антиминералкортикоидная активность определялась по блокаде минералкортикоидного действия ДОКА у адреналэктомированных крыс. Адренкортикотропный эффект оценивался по изменению содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках.

Результаты изучения действия трекрезана на содержание сахара в плазме крови свидетельствуют об отсутствии действия при однократном введении, но повторное введение препарата вызывает гипогликемическое действие - снижение уровня сахара в крови на 20%.

При сравнительной оценке двух способов введения трекрезана установлена идентичность действия. В условиях сахарной нагрузки (глюкоза 2 г/кг) предварительное трехкратное введение трекрезана 5,0 мг/кг существенно тормозит нарастание уровня сахара в крови.

Проведена оценка действия трекрезана на гипогликемический эффект инсулина. Инсулин инъецировали подкожно 0,5 ед/кг. Крезацин вводили

внутрижелудочно 5,0 мг/кг в течение трех дней. Установлено, что препарат не изменяет гипогликемическую активность инсулина, т.е. не усиливает его сахароснижающий эффект.

При изучении влияния трекрезана на содержание гликогена в печени и аскорбиновой кислоты в надпочечниках найдено, что при 4-х дневном внутрижелудочном введении (5 мг/кг) содержание гликогена в печени как самцов, так и у самок снижается примерно на 30%. При введении препарата в дозе 0,5 мг/кг не отмечено изменений уровня гликогена в печени.

Уровень аскорбиновой кислоты в надпочечниках при применении препарата существенно не изменяется.

При исследовании влияния трекрезана на диурез и экскрецию с мочой ионов натрия и калия установлено, что при однократном подкожном введении препарата крысам в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг у интактных, но не у адреналэктомированных животных усиливается диурез и экскреция с мочой ионов натрия. При совместном введении с ДОКА адреналэктомированным крысам трекрезана не выявлено влияния на минералокортикоидное действие ДОКА.

Проводя итог результатам этой серии экспериментов, следует отметить способность трекрезана проявлять диуретическое и натрийуретическое действие, а также гипогликемическое.

***Действие на гипофиз-гонадную систему и репродуктивную активность.*** Действие трекрезана на гипофиз-гонадную систему оценивали по следующим показателям:

- исследовали влияние препарата на массу матки, яичников, семенных пузырьков, вентральной простаты, семенников, мышц levator ani, гипофиза, а также содержание суммарных гонадотропинов, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов у инфантильных крыс;
- определяли андрогенную и анаболическую активность трекрезана;
- оценивали влияние препарата на андрогенный и анаболический эффекты тестостерона пропионата и эстрогенное действие эстрона.

О суммарном содержании гонадотропинов в гипофизах инфантильных крыс (самцы, самки) судили по изменению массы матки и яичников, срока открытия вагины и наступления эструса, а также по наличию зрелых фолликулов в яичниках у крыс реципиентов, которым подкожно вводили гомогенаты гипофизов крыс доноров, получавших трекрезан (в общей дозе 1,5 гипофиза крысы донора самца и 0,5 гипофиза крысы донора самки на 1 животное реципиента). Гомогенаты гипофизов вводили крысам реципиентам в течение 3 дней 2 раза в сутки в объеме 0,5 мл. Контрольные крысы реципиенты получали гомогенаты гипофизов животных доноров, которым вводили физиологический раствор.

Фолликулостимулирующую активность гипофиза оценивали по степени усиления действия хорионического гонадотропина на массу яичников

инфантильных крыс после введения гипофизарных гомогенатов. Последние готовили из гипофизов инфантильных крыс-самцов (доноров), которые предварительно получали трекрезан. Инфантильным крысам-самкам (реципиентам) вводили подкожно смесь хорионического гонадотропина (в общей дозе 40 МЕ на 1 животное) и гипофизарного гомогената (в общей дозе 1,5 гипофиза крысы донора на 1 реципиента). Общую дозу гонадотропина и гомогената делили на 9 частей, которые вводили подкожно 3 раза в сутки в течение 3-х дней. Животных забивали через 72 часа после первой инъекции. Контролем служила масса яичников, полученных от крыс, которым вводили одновременно хорионический гонадотропин и гипофизарный гомогенат крыс доноров, получавших плацебо.

Лютеинизирующую активность гипофизов оценивали по способности вызывать овуляцию у инфантильных крыс. Животным реципиентам предварительно (за 51–56 часов) вводили СЖК в дозе 40 м.е., затем внутрибрюшинно инъекцировали гомогенат гипофизов опытных (получавших физиологический раствор) животных из расчета 1/3 гипофиза крысы донора на 1 крысу реципиента в объеме 1 мл. Через 21–24 часа после введения гомогенатов у крыс регистрировали наличие или отсутствие овуляции, подсчитывали число яйцеклеток в каждом яйцевом.

Андрогенную активность оценивали по увеличению массы семенных пузырьков и вентральной простаты, анаболическую – по увеличению массы мышцы *levator ani* у инфантильных орхидэктомированных крыс.

Влияние препарата на андрогенный и анаболический эффекты тестостерона пропионата изучали по способности вещества влиять на повышение массы семенных пузырьков, вентральной простаты и мышцы *levator ani* у гонадэктомированных крыс самцов, вызываемое одновременно введенным тестостероном пропионатом в дозе 2,0 мг/кг в день. О действии трекрезана на эстрогенную активность эстрона судили по способности препарата при введении в течение 3-х дней влиять на увеличение массы матки и накопление в ней влаги у инфантильных мышей, вызываемое одновременно введенным эстроном в дозе 10 мкг/кг.

При изучении влияния трекрезана на гипофиз-гонадную систему инфантильных самцов установлено, что в условиях подкожного применения препарата в дозе 5,0 мг/кг в течение 4-х дней масса семенников повышается приблизительно на 20%. При этом суммарная гонадотропная и лютеинизирующая активности гипофиза у этих животных повышаются.

При введении трекрезана в дозе 0,5 мг/кг суммарная гонадотропная, фолликулостимулирующая и лютеинизирующая активность гипофиза у инфантильных самцов, напротив, снижается. Препарат не проявляет андрогенного и анаболического действия и не влияет на специфические эффекты тестостерона пропионата.

У инфантильных самок при подкожном введении трекрезана в течение 4 дней в дозах 0,5 мг/кг и 5,0 мг/кг не отмечено каких-либо изменений из-

учавшихся показателей, характеризующих состояние гипофизо-гонадной системы, кроме лютеинизирующей активности гипофиза, которая так же, как у самцов, снижается при введении препарата в дозе 0,5 мг/кг. Крезацин не обнаруживает эстрогенной активности и не изменяет специфические эффекты эстрогена.

Материалы проведенных исследований свидетельствуют о том, что трекрезан при повторном подкожном введении в дозе 5,0 мг/кг стимулирует у инфантильных крыс-самцов синтез и секрецию гонадотропинов. У инфантильных крыс-самок стимулирующее гонатропное действие препарата выражено в меньшей степени, чем у самцов, и проявляется в увеличении содержания лютеинизирующего гормона в гипофизе, а при повторном введении трекрезана в дозе 0,5 мг/кг у животных обоего пола наблюдается его снижение. Воздействие препарата на сперматозоиды можно рассматривать как на различных этапах сперматогенеза, так и на тех этапах, когда эти клетки представлены в основной своей массе зрелыми сперматозоидами, уже находящимися за пределами организма. В качестве критерия жизнеспособности сперматозоидов могут быть использованы характеристики подвижности. Клеточная подвижность является одним из наиболее интегративных показателей общего состояния клетки. В качестве тест-объекта использовались спермии вьюна, регистрация подвижности – фотографическая, с помощью темнопольной микроскопии. Определялся коэффициент подвижности на 1 минуте после активации спермы, предварительно инкубированной с тестируемым трекрезаном. Стандартный коэффициент подвижности  $K=0,72\pm 0,09$ . Эффективность оплодотворения при этом близка к 90% и снижается до 40-50% при  $K=0,4-0,3$ .

Для трекрезана установлен активирующий эффект для спермиев вьюна –  $K=0,91\pm 0,11$ . При этом установлено, что препарат повышает устойчивость тест-объектов по отношению к повреждающим факторам. Полученные результаты совпали и с данными, полученными на сперме быка.

Исследование действия трекрезана на время жизни спермиев морского ежа методом спектроскопии оптического смешения выявило также его активирующее действие.

Стимулирующее действие трекрезана на репродуктивную активность нашло свое подтверждение в испытаниях на сельскохозяйственных животных.

Трекрезан вызывает почти полное осеменение свиней случного периода, повышает приплод более чем на 20%. Среднее количество созревающих фолликул на свиноматку повышается, при этом снижается предимплантационная гибель зародышей. Гибель развивающихся эмбрионов уменьшается с 29,9 до 17,5%.

Трекрезан снижает яловость коров на 50–80%, а у быков существенно улучшает качество спермы и их половую активность: увеличивает объем эякуляции на 11%, активность спермы – на 35%, концентрацию спермиев в эякуляте – на 31%. При введении препарата в корм овцам приплод уве-

личивается более чем на 30%, а число двоен возрастает в 2,5 раза. Средняя рождаемость у норок возрастает на 12%, при этом гибель приплода снижается на 6%.

Полученные результаты указывают на возможность применения трекрезана в клинике при задержке полового развития, связанного с гипофизарной недостаточностью, и о необходимости контроля состояния репродуктивной функции у пациентов, длительно получающих препарат.

***Действие трекрезана при травме роговицы на регенеративные процессы.*** Глаз является одним из самых чувствительных органов к различным соединительнотканно – метаболическим воздействиям. Основу конъюнктивы, склеры, конъюнктивального мешка составляет соединительная ткань. Основной структурный элемент роговица (строма) состоит из коллагеновых пластин, фибробластов и основного вещества. Поэтому в продолжение наших исследований влияния трекрезана на регенеративные процессы [98–103] выявлено следующее.

Эксперименты проведены на кроликах Шиншилла самцах с массой тела 2,5–3 кг. Всем животным, после 3-х кратного орошения глаза 0,5% водного раствора дикаина, наносилась механическая травма в центральной части роговицы на половину её толщины трепаном с диаметром отверстия 4 мм. Материал для гистологического исследования брался после забоя животных, на 1, 7, 15 и 25-е сутки, по 4 головы (8 глаз) на каждый срок и обрабатывался обычными гистологическими методами. Окрашивали срезы гематоксилин-эозином.

Морфологическое изучение срезов показало, что у 100% контрольных кроликов на следующий день после удаления половины толщины роговицы наблюдается развитие как некротических деструктивных, так и воспалительно-компенсаторных процессов. Дно раны было заполнено воспалительным белково-слизистым выпотом с примесью различных патогенных клеток, преимущественно сегментоядерных нейтрофилов, расположенных, в основном, на границе экссудата и дна раневой полости. Коллагеновые пучки собственного вещества роговицы были отечны и гомогенизированы, между ними встречались единичные лейкоциты. Часть (55%) кератоцитов дегенерировала. Среди оставшихся 45% не разрушенных кератоцитов были видны активные клетки с фигурами клубка профазы; таких активных клеток в поле зрения насчитывалось до 10, что составляло около 15% от общего количества не разрушенных кератоцитов. До 88% клеток заднего эпителия с периферии к центру зоны травмы постепенно дегенерировали. Передний эпителий роговицы с приближением к краю раневого дефекта постепенно утончался, клетки его, уплощаясь, вытягивались, количество клеточных слоев эпителия все более уменьшалось и в виде однослойного эпителиального язычка покрывал поверхность боковых стенок раневого дефекта под раневым струпом.

У стимулированных кроликов группы опыта на данный срок целостность заднего эпителия нигде, в том числе – напротив раневого дефекта, не была нарушена. Щели между коллагеновыми пучками основного вещества собственной оболочки роговицы в зоне травмы, несмотря на наличие отека, были хорошо выражены. Иначе – целостность заднего эпителия у этих животных составляла 100%. Наблюдался интенсивный рост эпителиального регенерата переднего эпителия по краям боковых стенок раневого дефекта. Митозы среди кератоцитов как в области травмы, так и соседней зоны, встречались среди  $52,3 \pm 1,6$  клеток, т.е. в пять – шесть раз чаще, чем в контроле.

На 7-е сутки наблюдений у контрольных кроликов эпителизация раны, в основном, завершалась. Поверхность эпителия в центральных участках травмы становилась волнисто-зазубренной с интенсивно ороговевшими клетками верхних слоев. Местами (до 16% поверхности) дефект был покрыт многослойным плоским эпителием с нарушением вертикальной анизоморфии. Все базальные эпителиоциты и клетки второго слоя эпителиального регенерата были сильно вакуолизированы. Связь эпителия с подлежащей тканью была сильно разрыхлена. Вследствие отека волокон собственной оболочки соседней и периферической зон травмированной области, межволоконистые щели были плохо выражены, коллагеновые пучки разволокнены, отмечалось множество фибробластов, встречались единичные гематогенные клетки и кровеносные сосуды. По сравнению с предыдущим сроком фибриллогенез усиливался, но волокна коллагена располагались хаотично (рис. 14).



**Рис. 14.** Роговица контрольного кролика. Вакуолизация клеток регенерировавшего эпителия на 7-е сутки после операции (x800).

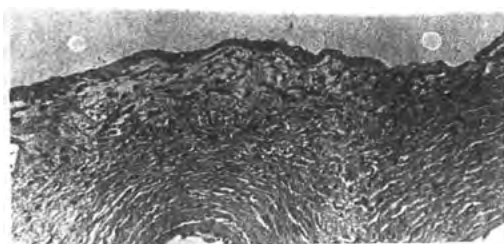
У животных, получивших трекрезан, на 7-е сутки регенерации эпителий периферической зоны травмированного участка отличался от неповрежденных зон меньшей толщиной, а регенерировавшая подлежащая собственная оболочка состояла из сравнительно тонких, но упорядочено расположенных пучков. Межпучковая и внутрипучковая отёчность была выражена слабо, пришлых клеток не выявлялось, но фибробласты и кератобласты обнаруживались в несколько больших количествах, чем в интактных участках. Центральные зоны травмы также были покрыты многослойным плоским, слегка ороговевшим, эпителием. В этих участках фибриллогенез регенерирующей собственной оболочки протекал интенсивнее, а вновь обра-

зованные коллагеновые волокна и их пучки, по сравнению с контролем, располагались более упорядочено. Поверхностные слои регенерирующей собственной оболочки, где протекает интенсивный фибриллогенез, были богаты фибробластами (до 57% случаев) и кератоцитами (до 41% случаев), и бедны гематогенными клетками и некротизированными структурами. В этих участках иногда (до 15% случаев) обнаруживались кровеносные сосуды (**рисунок 15**).



**Рис. 15.** Роговица кролика, получавшего трекрезан. Центральные участки травмированной зоны на 7-е сутки после операции (x800)

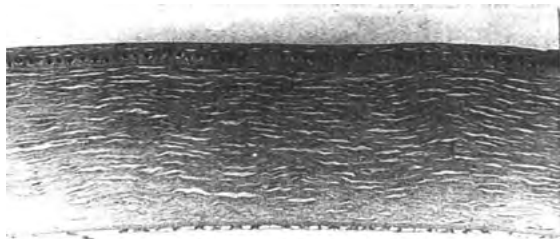
На 15-е сутки после нанесения травмы у контрольных кроликов эпителизация роговицы в основном завершалась. Однако, толщина регенерировавшего эпителиального пласта была неодинаковой на всем протяжении зоны повреждения. Ближе к краю травмы эпителий, утолщаясь, образовывал погружной рост в малодифференцированную подлежащую ткань собственной оболочки. Здесь митозы выявлялись чаще. Установлено, что к середине травмированного участка эпителиальный пласт утончается, а в центре травмы становится двуслойным. В этом участке поверхностные слои собственной оболочки были богаты элементами фибробластического и фагоцитарного ряда. Местами встречались остатки некротизированных структур, эпителий местами дегенерировал, слущивался. Митозы фибробластов встречались чаще. Поверхность всего эпителиального пласта была волнисто-зазубренная, а собственная оболочка была богата капиллярами (**рисунок 16**).



**Рис. 16.** Роговица контрольного кролика. Центральный участок травмы на 15-е сутки регенерации (x300)

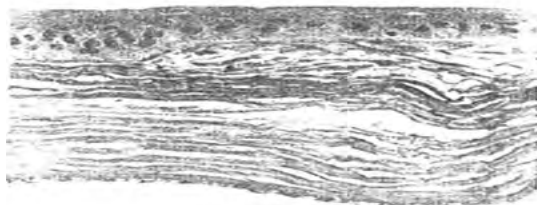
## Протатраны

У животных, получавших трекрезан, на 15-е сутки после операции вся регенерирующая роговица перестраивалась и принимала структуру, мало отличающуюся от нормальной. Только в центральных участках собственной оболочки сохранялась некоторая отечность волокнистых структур (**рисунок 17**).



**Рис. 17.** Роговица кролика, получавшего трекрезан. Регенерировавший участок на 15-е сутки после нанесения травмы (x300)

На 25-е сутки после операции у контрольных кроликов вся травмированная поверхность роговицы была полностью эпителизирована. Эпителиальный пласт был неравной толщины: истонченные участки чередовались с участками значительной толщины, с некоторым погружным ростом в мало дифференцированную регенерирующую собственную оболочку, в которой митозы фибробластов и фибрилlogenез продолжался достаточно интенсивно. В этих участках молодые коллагеновые волокна и их пучки располагались хаотично. Местами связь эпителия с подлежащей соединительнотканной собственной оболочкой была непрочной и при приготовлении срезов легко отслаивалась. Поверхность эпителиального регенерата была зазубренная. К этому сроку наблюдения восстановительные процессы и перестройка тканевых компонентов роговицы продолжались (**рисунок 18**).

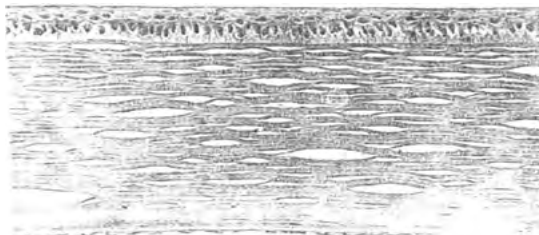


**Рис. 18.** Роговица контрольного кролика. Регенерировавший участок травмированной роговицы на 25-е сутки после операции (x800)

У животных группы опыта, получавших трекрезан, в отличие от контрольных, к 25-му дню наблюдений, основные процессы регенерации и перестройки регенерировавших структур в основном завершались. К этому сроку коллагеновые волокна и их пучки были достаточно упорядочены, а регенерировавший эпителиальный пласт был тонким с гладкой поверхно-



стью. Только у одного кролика продолжались процессы дифференцировки роговицы, что позволило обнаружить едва заметное помутнение в центральном участке роговицы (**рисунок 19**).



**Рис. 19.** Восстановление роговицы кролика, получавшего трекрезан. Завершение процессов перестройки регенерировавших структур (x800)

Статистический анализ показал, что установленные выше морфологические изменения носят достоверный характер; полученные данные представлены в **таблице 3.26**.

**Табл. 3.26.** Характеристики морфологических изменений роговицы при заживлении травмы

Показатель(% к общему количеству исследованных клеток)	Контроль (самозаживление)	Опыт (трекрезан)
<b>Первые сутки наблюдений</b>		
Кератоциты – дегенерация	100	55,1±3,4 *
Кератоциты в профазе	8,5±1,1	52,3±4,6 *
Эпителий задний – дегенерация	86,8±6,5	0 *
<b>Седьмые сутки наблюдений</b>		
Многослойный эпителий	13,9±1,2	84,8±4,4 *
Вакуолизация эпителия	100	8,3±1,1 *
Митозы фибробластов	32,6±3,3	51,4±4,2*
Кератобласты	21,6±2,15	38,8±3,1*
Гематогенные клетки	1,6±0,15	3,8±1,1*
Кровеносные сосуды	1,2±0,1	10,5±1,2 *
<b>Пятнадцатые сутки наблюдений</b>		
Эпителизация роговицы	91,5±4,9	100,0*
Отёчность волокнистых структур	22,4±3,1	6,5±1,2*
Митозы фибробластов	24,4±2,3	39,9±3,1*

Показатель(% к общему количеству исследованных клеток)	Контроль (самозаживление)	Опыт (трекрезан)
Эпителий – дегенерация	15,5±3,7	0*
<b>Двадцать пятые сутки наблюдений</b>		
Эпителизация роговицы	100,0	100
Митозы фибробластов	16,6±2,2	1,0±0,5 *
Хаотичность волокон	100,0	0 *
<b>Общий срок заживления раны (суток)</b>	30,2±2,4	23,7±2,1

**Примечания:** \* –  $p < 0,05$

Подконъюнктивальные инъекции с закапыванием раствора трекрезана после нанесения механической травмы на роговицу активируют процессы ранней элиминации некротических тканей на месте дефекта. Трекрезан ограничивает распространение патологического процесса, ускоряет эпителизацию раны, обеспечивая гистотипичность эпителиального пласта, приводит к упорядоченному расположению волокон собственного вещества роговицы в области раневого дефекта. При этом последовательность протекания фаз воспаления при инъекции трекрезана не изменяется.

Можно полагать, что в основе перечисленных эффектов трекрезана лежит стимуляция активности белоксинтезирующего аппарата клетки и, соответственно, ускорению пролиферативно – репаративных процессов, определяющих заживление поражений роговицы. В этом плане отметим, что ранее нами [76, 77] установлено свойство трекрезана стимулировать экспрессию матричной РНК триптофанил-тРНК-синтетазы – одного из ключевых ферментов сложнейшей цепи метаболических процессов синтеза белка. Можно предполагать, что эти феномены «поведения ТРСаз» позволяют по – новому оценить патогенез поражения роговицы, как при самозаживлении, так и в условиях экспериментальной терапии препаратом трекрезан.

Так как в проведенных экспериментах использован раствор трекрезана, следует полагать, что его можно использовать и в офтальмологической практике как препарат в новой (жидкой) лекарственной форме – для местного лечения травматических поражений роговицы. Это расширяет область применения препарата трекрезан.

**Изучение фармакокинетики и биодоступности трекрезана.** Изучение фармакокинетики и биодоступности трекрезана выполнено с использованием таблеток, содержащих 0,1 и 0,2 г препарата при приеме внутрь и субстанции препарата при внутривенном введении.

Для количественного анализа трекрезана в биологических пробах использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрической детекцией. При выборе метода анализа трекрезана исходили из его химической структуры, которая должна обладать светопоглощением в ультрафиолетовой области спектра и флуоресцировать. УФ-спектр трекрезана характеризуется наличием трех полос поглощения с максимумами при 210–214, 270–272, 274–245 нм. Полярность растворителей незначительно влияет на характер УФ-спектров трекрезана.

Рассчитаны коэффициенты молярного поглощения трекрезана в метаноле: при  $\lambda_{\text{макс}} = 212$  нм  $E_{\text{мол}}$  составляет 8750, при  $\lambda_{\text{макс}} = 272$  нм  $E_{\text{мол}}$  составляет 1850. Поскольку коэффициент молярного поглощения трекрезана при 212 нм приблизительно в 5 раз превышает  $E_{\text{мол}}$  при 272 нм, то при использовании для количественного анализа более коротковолновой полосы поглощения предел обнаружения препарата должен быть выше.

Установлено, что трекрезан флуоресцирует. Спектр флуоресценции препарата характеризуется наличием одной полосы с максимумом флуоресценции при 295–297 нм (длина волны возбуждения  $274 \pm 1$  нм).

При разработке методики количественного определения трекрезана в биологических образцах с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии установлено, что элюент, содержащий фосфатный буфер, является более устойчивым, значение его pH должно составлять 3,0, а объемное соотношение метанола и буфера можно варьировать. Наиболее подходящим экстрагентом является этилацетат.

Условия хроматографического анализа: колонка «Ультрасфера-октил», подвижная фаза – 55% метанола: 45% фосфатного буфера pH 3,0, скорость потока 1 мл/мин, аналитические длины волны 212 и 272 нм.

При указанных условиях обработки проб полнота экстракции составляет  $70 \pm 5\%$  при двукратной и  $87 \pm 2\%$  при трехкратной экстракции трекрезана из сыворотки крови кролика. Предел обнаружения трекрезана при 212 нм составляет 0,1 мкг/мл, при 272 нм – 1 мкг/мл. В диапазоне концентраций 1–200 мкг/мл (272 нм) и 0,1–100 мкг/мл (212 нм) площадь под хроматографическими кривыми линейно зависит от концентрации препарата в стандартных образцах, что дает возможность пользоваться методом абсолютной калибровки при расчете концентрации в пробе. Изучение фармакокинетики и биодоступности трекрезана проведено на кроликах-самцах породы «шиншилла», массой тела 2,5–3,0 кг. Таблетки трекрезана вводили перорально в дозах 5 и 15 мг на 1 кг. При внутривенном введении субстанции трекрезан в физиологическом растворе вводили в краевую ушную вену кролика в дозах 5 и 15 мг на 1 кг (объем 1 мл). Отбор проб крови проводили через 15, 30, 45 минут и 1; 1,5; 2; 3; 4 и 5 часов после введения *per os*, при внутривенном введении первая проба проводилась через 5 минут. В результате установлено, что максимальная концентрация препарата в крови определяется через 40–45 минут, затем наблюдается снижение уровня трекрезана в крови в со-

## Протатраны

ответствии с экспоненциальной зависимостью. Такой характер изменения концентрации трекрезана при пероральном введении хорошо описывается биэкспоненциальным уравнением с применением однокастевой фармакокинетической модели с учетом всасывания препарата.

На основании полученных данных можно сказать, что всасывание препарата происходит довольно быстро – в течение 15–20 мин всасывается 5% от общей дозы, достигшей системного кровотока.

Время полувыведения трекрезана составляет 1,77 и 0,851 ч для доз 5 и 15 мг/кг соответственно, и укладывается в средние значения этого параметра. Между дозой и максимальной концентрацией препарата в сыворотке крови наблюдается корреляция: при увеличении дозы в 3 раза максимальная концентрация препарата увеличивается более чем в 3 раза.

Параметры фармакокинетики трекрезана при пероральном введении приведены в таблицах 3.27 и 3.28.

**Табл. 3.27.** Параметры фармакокинетики трекрезана в дозе 5 мг/кг при пероральном введении кроликам

Параметр	Значение
Предэкспонента (A, мкг/мл)	11,5±1,4
Константа скорости элиминации ( $\beta$ , ч <sup>-1</sup> )	0,39±0,064
Константа скорости всасывания ( $K_{abs}$ , ч <sup>-1</sup> )	3,85±0,88
Период полувыведения ( $T_{1/2}^{\beta}$ , ч)	1,77±0,80
Период полуабсорции ( $T_{1/2}^{abs}$ , ч)	1,180±0,041
Кажущаяся начальная концентрация ( $C_0$ , мкг/мл)	10,3±0,8
Максимальная концентрация ( $C_{max}$ , мкг/мл)	7,95±0,22
Время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ , ч)	0,66 ±0,081
Кажущийся объем распределения (Vl, л•кг <sup>-1</sup> )	0,485±0,040
Площадь под кривой концентрация-время ( $AUC_{0-\infty}$ , мкг•ч•мл <sup>-1</sup> )	26,3±2,3

**Табл. 3.28.** Параметры фармакокинетики трекрезана в дозе 15 мг/кг при пероральном введении кроликам

Параметр	Значение
Предэкспонента (A, мкг/мл)	78,6±19,2
Константа скорости элиминации ( $\beta$ , ч <sup>-1</sup> )	0,815±0,076
Константа скорости всасывания ( $K_{abs}$ , ч <sup>-1</sup> )	2,17±0,31
Период полувыведения ( $T_{1/2}^{\beta}$ , ч)	0,851±0,08

Окончание таблицы 3.28

Параметр	Значение
Период полураспада (T <sub>1/2</sub> <sup>abs</sup> , ч)	0,310±0,047
Кажущаяся начальная концентрация (C <sub>0</sub> , мкг/мл)	49,2±4,8
Максимальная концентрация (C <sub>max</sub> , мкг/мл)	27,3±0,4
Время достижения максимальной концентрации (T <sub>max</sub> , ч)	0,722±0,042
Кажущийся объем распределения (V <sub>I</sub> , л•кг <sup>-1</sup> )	0,365±0,327
Площадь под кривой концентрация-время (AUC <sub>∞</sub> , мкг•ч•мл <sup>-1</sup> )	60,3±1,6

В заключение следует отметить, что при пероральном введении максимальная концентрация препарата в сыворотке крови кролика определяется через 40–45 мин. Время полувыведения трекрезана составляет 1,77–0,651 часа, что соответствует средним значениям для этого параметра. Внутривенное введение трекрезана характеризуется средними значениями параметров, описывающих поведение препарата в альфа – и бета фазах. Так, период полураспределения составляет 0,18–0,33 часа, для 5 и 15 мг/кг соответственно, а период полувыведения 1,11–1,33 часа.

Установлено, что после перорального введения трекрезана в моче кроликов обнаружено через 6 часов 10–15%, а через 24 часа – 25–30% препарата от введенной дозы в неизменном виде. Можно предположить, что, наряду с почечным, для трекрезана возможен и другой путь выведения – печеночный, сопровождающийся биотрансформацией препарата в печени.

Изучено связывание трекрезана с белками сыворотки крови кролика. Установлено, что при физиологических концентрациях препарата (1 x 10<sup>-5</sup> М – 1 x 10<sup>-4</sup> М) степень связывания высока и составляет 90±2%. Значение константы ассоциации 3,88 x 10<sup>3</sup>М<sup>-1</sup> – свидетельствует о среднем уровне аффинности препарата.

Поскольку трекрезан характеризуется высокими показателями связывания, он имеет небольшие значения кажущегося объема распределения, в особенности для внутривенного способа введения препарата. Абсолютная биодоступность трекрезана в таблетках невелика и составляет 31,2% при дозе 5 мг/кг и 39,4% при дозе 15 мг/кг.

**В условиях экспериментального эмоционального стресса** трекрезан повышал устойчивость крыс к конфликтной ситуации [74,75]. Это отражалось на поведенческих реакциях (груминг и принятие вертикальной позы, а также их соотношение), которые изменялись при эмоциональном стрессе, но под действием трекрезана этот процесс значительно затормаживался.

Вместе с тем известно, что влияние трекрезана на эмбриональное развитие животных и жизнеспособность потомства в известной мере обусловле-

ны интенсивным развитием иммунных сил у плода и определяются состоянием иммунной системы матери. С другой стороны, процессы адаптации (и дезадаптации) человека и животных к окружающей среде регулируются нервной и эндокринной системами. В связи с этим, продолжая предыдущие исследования [68] было решено выяснить, как влияет трекрезан на развитие иммунной и нервной систем в пренатальном периоде и в первые недели после рождения. Выявлено, что заражение взрослых самок – мышей штаммом *Salmonella typhimurium* 34–96 снижает пренатальный иммуногенез у мышат, а применение трекрезана при вакцинации взрослых мышей предупреждает снижение иммуногенеза и позволяет мышатам развиваться практически нормально.

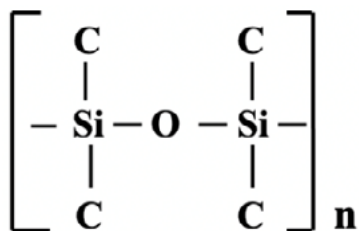
Далее продолжим описание эффектов других представителей протатранов – **силатранов**.

**Силатраны** – это кремнийорганические представители класса протатранов. Именно эти соединения явились основанием для создания М.Г. Воронковым направлений под названиями – «сила-фармака» и «сила-косметика» [35].

Ранее кремний и его соединения считались бесполезными и инертными в мире живого. Однако, в последние годы точно установлено, что кремний относится к числу жизненно важных микроэлементов для животных и человека [11]. Тем не менее, следует отметить, что терапевтическое действие окислов кремния (кремнезем, белая глина) и растений-кремнефилов (крапива, хвощ, бамбук, папоротник и др.) было известно задолго до нашей эры. В древней Индии и Китае издавна используют банзалоган – аморфный кремнезем из междоузлий молодого бамбука. На Руси издавна употребляют белую глину для лечения анемичных детей, немощных стариков, от отравлений и изжоги, от болезней кожи. В этом плане, по эффекту и разнообразию применения «сила-фармака», народная медицина ушла далеко вперед от официальной. Тем не менее, можно считать доказанным, что многие тяжелые болезни (рак, туберкулез, проказа, катаракта, гепатит, дизентерия, ревматизм, артриты и другие), связаны либо с недостатком кремния в тканях (органах), либо с нарушением его обмена. К примеру, процесс старения обусловлен уменьшением содержания кремния в организме. 60% кремнезема, находящегося в крови человека, химически связано с белковыми веществами, 30% – с липидами, и 10% – это водорастворимые соединения кремния. Опыты на животных показали, что понижение содержания кремния с 4,7 до 1,6% SiO<sub>2</sub> на золу приводит к опасности развития вируса гепатита, при понижении до 1,3% – может возникнуть рак, при понижении до 1,2% – возникают инсульты и инфаркты. Кремний и его окислы могут образовывать в живом организме биоэлектрически заряженные системы, влияющие на конфигурацию мембран, их пористость и/или порозность, изменяя, таким образом, их проницаемость.

С другой стороны, инертность и биосовместимость углеродных оксидов кремния – **силиконов**, ученые предложили использовать в пластической

хирургии. Это хрусталики глаза, фторсиликоновые клапаны сердца, протезы женской груди, сухожилий, артерий и т.д. В этих случаях речь идет о **больших** молекулах окислов кремния типа:



Это как бы углеродное обрамление скелета кремнезема. Поэтому силиконы и стали наиболее биосовместимыми материалами для пластической хирургии.

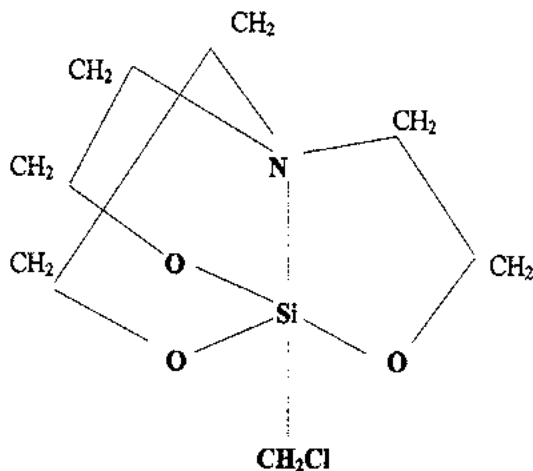
Известный профессор (U. Vannagat) еще в 1975 г. признал, что русские первыми высветили проблему «Кремний и жизнь» [11]. К этому времени были изучены основные свойства органических соединений кремния со связями Si-O-C и C-Si-O, которые, в отличие от инертных высокомолекулярных силиконов, были весьма лабильны и легко подвергались биодеградации в воде, почве и организмах лабораторных животных.

Особенно удивили фармакологов свойства полиэдрических соединений кремния – силатранов [13]. Один из них, 1-(хлорметил) силатран, получивший название «Мивал», по номенклатуре IUPAC это:

1-(хлорметил)-2,8,9-триокса-5-аза-1-силабицикло 3,3,3 ундекан. Мивал подчиняется формуле:



имеет следующий вид:



## Протатраны

Как и другие силатраны, он обладает аномальными физическими свойствами, в частности, необычайно высокие дипольные моменты (7-9D). Наряду с этим, в 70-е годы была получена целая гамма силатранов с атомами фосфора, серы, азота, галогенов. И в эти же годы и были созданы первые мази и бальзамы, о которых пойдет речь далее.

В настоящее время в мире используется более 2000 ингредиентов для производства косметических средств. Это синтетические масла, жиры, витамины, минеральные вещества, эмульгаторы, консерванты, антиоксиданты, ароматические, тонизирующие и успокаивающие вещества. В России и в Европе почти все производители косметики используют стандарты и форму, принятую в США. По американской системе все ингредиенты располагаются по убыванию их доли в массе препарата. Так вот, особую эффективность, оригинальность, практическую ценность косметическому средству могут придать либо новые сочетания старых компонентов, или новые неизвестные ранее ингредиенты. Например, были впервые синтезированы, запатентованы и изучены свойства, биологическое и фармакологическое действие оригинальных новых соединений. Это не только силатраны, но и их моноциклические аналоги [32]:. Это **силоканы**, общий вид которых представлен на **рисунке 20**:

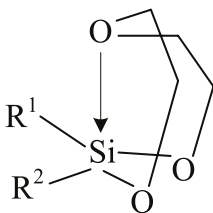


Рис. 20. 1,3,6-триокса-2- силациклооктан

Это и **силоцины**, общий вид которых представлен на **рисунке 21**:

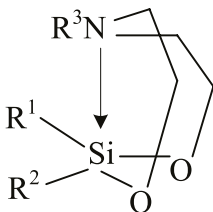
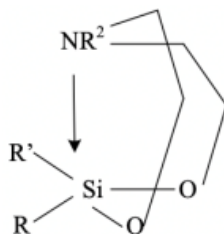


Рис. 21. 1,3-диокса-6-аза-2-силациклооктан

Это и **силоцикланы**, общий вид которых представлен на рисунке 22:

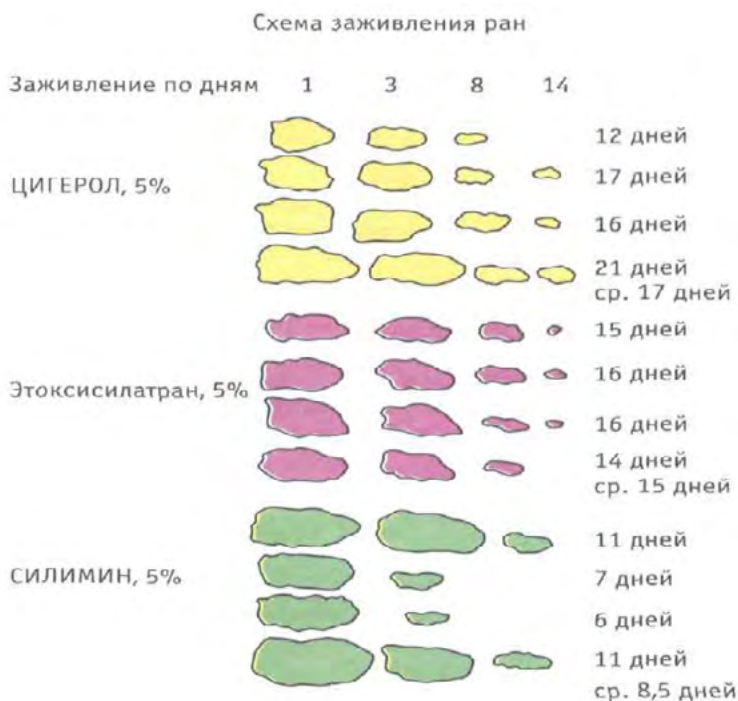




**Рис. 22.** 1,3-диокса-4,8- диметил -6-аза-гидроксиэтил-2,2- диметил-2-силациклоокта =  
**Силациклан**

Все эти новые ингредиенты «сила-фармака» из класса силоканов и силоцинов являются кремнеорганическими эфирами биогенных аминов (триэтаноламин, диэтаноламин) или диэтиленгликоля.

Исследования эффективности силатрановых мазей на заживление ожоговых ран кожи выявили, что этоксисилатран и силимин по действию превосходят эталон – цигерол (**рисунок 23**).



**Рис. 23.** Влияние различных препаратов на скорость заживления ожоговых ран кожи

Вместе с тем отметим и влияние ХМС на заживление роговицы. Эти эксперименты проводились, как и при исследовании эффектов трекрезана на скорость заживления ран роговицы (см.выше). Учитывая перечисленные

выше эффекты воздействия ХМС на процессы регенерации, мы попытались оценить его влияние на процессы восстановления дефектов роговицы, являющейся удивительной разновидностью соединительной ткани.

Щелочной и кислотный ожоги наносили на оба глаза в центральном участке роговицы после обезболивания дикаином (аппликация 30 с) фильтровальной бумагой, пропитанной 5% водными растворами NaOH и HCl соответственно. Раствор 0,8% ХМС (рН 5,5) вводили под конъюнктиву ежедневно (0,5 мм) с последующим двукратным закапыванием. Гистологические исследования выполняли рутинными методами.

Сразу после аппликации зона ожога становилась отечной и приобретала серовато-белую окраску. При гистологическом исследовании материала, взятого в динамике репаративного процесса, в группе кроликов, которым вводили ХМС, обнаружено значительное ускорение процесса стойкой эпителизации дефекта и упорядочение коллагеновых волокон стромы роговицы. Введение ХМС стимулирует восстановление структуры роговицы после кислотного ожога и предупреждает при этом развитие стойкого помутнения (бельма). Применение ХМС ограничивает распространение патологического процесса как вширь, так и вглубь роговицы, ускоряет эпителизацию раны, обеспечивая гистотипичность эпителиального слоя, приводит к упорядочению коллагеновых волокон стромы роговицы. В большинстве случаев повреждения роговицы кислотой завершаются образованием грубого рубца-бельма. Отличительным свойством ХМС является его способность обеспечивать полноценное восстановление ткани без рубца и раневого шва, предупреждая развитие бельма. К сожалению, эти данные неизвестны практикующим хирургам – офтальмологам, хотя они имеют особую практическую ценность.

Применение ХМС после нанесения механической травмы на роговицу активирует процессы ранней элиминации некротических тканей на месте дефекта. При гистологическом исследовании материала, взятого в динамике репаративного процесса, в группе животных с введением ХМС обнаружено значительное ускорение стойкой эпителизации дефекта и восстановление структуры роговицы.

В отличие от кислотного ожога, при щелочном ожоге дегенеративные процессы в эпителии распространяются более глубоко, охватывая обширный участок соседней с травмой зоны. Вся поверхность роговицы лишена эндотелия, а десцеметова оболочка местами подвергается некрозу и разрушена. У кроликов, леченных ХМС, некроз травмированной роговицы ограничивается апплицированным участком, десцеметова оболочка лучше сохранена. Дальнейшее наблюдение в течение месяца за процессом регенерации не отметило принципиальных отличий от такового у контрольных животных.

Таким образом, наибольший эффект воздействия ХМС на репаративные процессы роговицы отмечен при кислотном ожоге и механической травме.

**Костная ткань и биоактивный кремний.** Привлекают интерес и соединительнотканые производные в организме, которые выполняют опорную функцию, и, одновременно, являются основным донором и депо кальция – кости.

В костной ткани кремний выявлен в большей степени вблизи областей активной кальцификации в зонах роста у молодых животных. У цыплят на диете с искусственно ограниченным поступлением кремния в организм развивается недоразвитие отделов костей, и изменение степени минерализации кости. Рентген-микрoанализ остеобластов показал, что кремний концентрируется в цитоплазме и в митохондриях.

Концентрация остеокальцина регулируется уровнем кремния. Участие кремния в супрамолекулярной организации и жизнедеятельности костной ткани сегодня не вызывает особых сомнений. Поэтому было исследовано действие ХМС на остеосинтетические процессы при дистрофических состояниях костной ткани на экспериментальных моделях гиподинамии и гипокинезии. Остеодистрофия при этих состояниях представляла сложный комплекс изменений, характеризующийся потерей костной массы, а также снижением механической прочности кости. ХМС скармливали крысам в дозе 2 мг/кг ежедневно. Гиподинамию создавали путем «подвешивания» животных в специальном стенде, что обеспечивало надежную весовую нагрузку задних конечностей. Срок эксперимента составлял 40 суток.

Совокупность данных изучения биомеханических свойств костной ткани в условиях гиподинамии у нелеченных животных позволила сделать заключение об угнетении всех звеньев процесса ремоделирования костной ткани, включая процессы остеогенеза, резорбции, а также аппозиционного роста кости.

Под действием ХМС происходило повышение концентрации кальция в минеральном компоненте, повышение отношения кальций/фосфор, увеличение максимальной относительной деформации и снижение модуля упругости. Показатели прочности губчатой костной ткани при этом имели статистическую тенденцию к увеличению, что свидетельствует об ускорении процесса ремоделирования. Следовательно, использование ХМС, как средства для профилактики нежелательных изменений костной ткани, позволяет предотвращать потерю кальция из костей скелета и снижения показателей прочности костной ткани.

Гипокинезия (пребывание кроликов 90 суток в пеналах) вызывает в органическом матриксе кости сдвиг фибриллярных белков, гликозаминогликанов и нуклеиновых кислот. Применение ХМС на этом фоне стимулировало синтез белка, синтез коллагена, стимулировало пролиферацию (повышался уровень ДНК) и биосинтетическую активность (РНК) остеобластов.

На основании представленных выше данных представляло интерес исследовать влияние ХМС на заживление открытых переломов костей. Для решения этой задачи была использована стандартная методика – перелом

лучевой кости у кроликов с жесткой фиксацией обломков. У контрольных групп животных (n=15) наблюдали за самозаживлением без лечения, а в группе опыта (n=15) кроликам вводили ХМС в дозе 2 мг/кг per os. Выявлено, что лечение с помощью ХМС достоверно увеличивает клеточную пролиферацию и активацию биосинтетических процессов, а также вызывает оптимальное соотношение биополимеров органического матрикса, что приводит к стимуляции процессов ремоделирования костной ткани при лечении экспериментальных переломов длинных костей.

При исследовании динамики содержания минералов в костной мозоли и распределения минеральных веществ в большой берцовой кости (модель стандартного закрытого перелома длинной кости голени крыс) было выявлено увеличение массы минерала в группе животных, получавших ХМС per os в течение месяца в указанной дозе. Содержание костного минерала определяли методом дихроматической рентгеновской компьютерной денситометрии. В меньшей степени имело место увеличение массы минерала в костной мозоли у крыс, получавших этот препарат 10 мг/кг (per os, 2 раза в неделю, курс лечения – 1 месяц). Инъекционное однократное введение ХМС в область перелома вызывало замедление резорбирования кортикальных отломков диафиза внутри костной мозоли.

Таким образом, ХМС вызывает стимуляцию клеточной пролиферации в ранние сроки, активизирует биосинтетические процессы начальной фазы регенерации, создаёт оптимальное соотношение биополимеров органического матрикса, что приводит к стимуляции процессов ремоделирования и минерализации костной ткани. Проведенные исследования, вероятно, могут быть использованы в разработке методов лечения остеопороза – тяжелого и страшного недуга пожилых людей [57, 73].

Костная соединительнотканная лицевая патология неразрывно связана с патологией зубов, так как дентин зуба тоже является мезенхимальным соединительнотканным производным. Если дентин представляет собой оссифицировавшуюся соединительную ткань, то периодонт – это соединительнотканый связочный аппарат, удерживающий корень зуба в зубной альвеоле челюсти. В этой связи проведено исследование [63, 64, 116] с использованием ХМС для стимуляции контактного остеогенеза при введении в челюсть дентальных имплантатов. При микроскопии костной ткани в экспериментах на кроликах уже на 14 сутки в месте имплантации металлического штифта, покрытого пленкой с ХМС, наблюдался процесс стимуляции репаративного процесса. Поверхность канала выстлана тонким слоем фиброзной ткани, местами переходящей в компактную костную ткань, а местами в участки активного роста остеогенной ткани. Через 2 месяца участки активного роста остеогенной ткани вокруг импланта существенно увеличивались. Это значит, что модифицированный имплантат формирует в окружающей костной ткани оптимальное соотношение биохимических биополимеров органического матрикса и минеральных компонентов, а это

влечет за собой более выраженный остеосинтез ткани, что позволяет добиться более надежной фиксации имплантантов [109, 110, 112]. **Рисунок 24** иллюстрирует развитие основных стадий этого процесса.



**Рис. 24.** Основные закономерности реакции соединительной ткани на имплантат

Перспективные результаты получены авторами и в случае модификации пористых гидроксиапатитовых имплантантов. Модифицированные имплантанты имели сокращенный срок приживления при использовании в клинике. Введение ХМС позволяет в течение 3–4 месяцев получить полноценную остеоинтеграцию, в то время как другие покрытия дают ее через 6–9 месяцев.

Использование ХМС в сочетании с окисью цинка (паста «Сидент») при лечении деструктивных форм верхушечного периодонтита выявило, что препарат обладает противовоспалительной и биосинтетической активностью, способствует скорейшему восстановлению патологических периапикальных очагов и снижает число ближайших осложнений по сравнению с традиционными методами лечения [115].

Представленные результаты, на наш взгляд, ускорили развитие и преобразование концепций имплантации и имплантантов, заложенной в трудах известного патолога, академика А.А. Богомольца [8]. Так, согласно этой концепции, гетеротрансплантат, как правило, организмом отвергался и, крайне редко – осумковывался (инкапсулировался). Подтверждением этого являлся метод штифтования костей при переломах, когда травматологи оперировали пациента дважды: при наложении штифта и гипсовании для более быстрого и правильного сращения костей, и после сращения костей – для удаления

штифта. Это продолжалось примерно до середины 60-х годов прошлого века, пока не внедрились в медицину новые технологии [72, 104, 121, 122], и не появилось новое понимание деятельности клеток, в том числе – остеоцитов [65, 106, 109, 123, 124, 131].

**Иммунотропные эффекты ХМС.** Экспериментальное изучение иммуноактивных свойств ХМС выполнено с использованием метода локального гемолиза и подсчета числа антителообразующих клеток (АОК) в селезенке мышей (18-21 г), определяемое по числу гемолитических бляшек, на четвертые сутки после иммунизации эритроцитами барана. ХМС вводили 7 дней per os в дозе 2–10 мг/кг до иммунизации, что сопровождалось дозозависимой стимуляцией первичного гуморального иммунного ответа у мышей (линия СВА, самцы). Максимальный эффект наблюдался при дозе 2 мг/кг – увеличение количества АОК на 44,3(7,8% по отношению к данным контрольной группы животных).

Усиление иммунного ответа при введении ХМС (per os, 5 дней, 2 мг/кг) выразилось и в увеличении титров гемагглютининов в сыворотке. Так средний титр антител в сыворотке опытной группы мышей составил 0,8 на 7 сутки и 7,5 на 14 сутки обследования. У контрольных животных, подвергшихся иммунизации, эти показатели составили 1,7 и 0,2 соответственно на 7 и 14 сутки исследования.

Титры антител при одноразовом внутрибрюшинном введении ХМС мышам (18–21 г, белые беспородные) в дозе 1 мг/ кг могут быть представлены в следующем виде:

5 сутки:

контроль – 19,3±2,7

опыт – 32,8±3,4

10 сутки:

контроль – 234,6±12,1

опыт – 352,1 + 14,8

Отмечено значительное нарастание титра гемагглютинации у животных после иммунизации, что свидетельствует о способности ХМС стимулировать пролиферативную активность В-лимфоцитов.

Хлорметилсилатран обладает чрезвычайно высоким для органических соединений дипольным моментом (около 9,0 D), что, в принципе, позволяет ему проникать через биомембраны в клетки, минуя транспортные белки и белки-рецепторы. Взаимодействие с микросомами на уровне цитозоля может облегчать и ускорять процессы митоза и регенерации клеток эпидермиса, дермы и коллагена в репаративно-регенерационных процессах соединительной ткани на уровне клеточных процессов. Тем не менее, основным, «классическим» результатом действия силатрана на уровне процессов на

животных и человека является повышение устойчивости к термическим, инфекционным и механическим стрессам и повреждениям.

Таким образом, можно легко понять и объяснить (на уровне макропроцессов живого организма) ускорение заживления ран или ожогов, регенерацию костей или волос.

Вместе с тем, для исследования **биохимических показателей костной ткани** была использована комплексная система количественного биохимического анализа, детально разработанная и обоснованная Л.И. Слущким [113]. Под эфирным наркозом кроликам делали трепанационное отверстие, которое заполняли исследуемыми композициями: гидроксиллапатит, коллаген, полиуретан, пломбирочная паста «сидент», модифицированные ХМС. Костную ткань в области травмы исследовали на 14-е и 40-е сутки (биохимический анализ) и 7-е, 14-е, 21-е и 40-е сутки (гистологический анализ).

Во всех случаях отмечено стимулирующее действие ХМС на процесс регенерации костной ткани. В органическом матриксе возрастала, судя по концентрации кальция и фосфора, степень минерализации. При этом повышалось содержание азотистых веществ, о чем свидетельствует концентрация общего азота. Выявлено увеличение синтеза коллагеновых и неколлагеновых белков гидроксипролин, аргинин, тирозин. В регуляции процессов минерализации важную роль выполняют гликозаминогликаны, количественный и качественный состав которых в значительной степени определяет течение процесса минерализации. В экспериментах отмечена тенденция к увеличению гликозаминогликанов, а также гликопротеинов, которые связывают клеточные элементы и фибриллярные образования внеклеточного матрикса.

Увеличение концентрации нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) свидетельствует об интенсификации пролиферации клеток и биосинтетической деятельности. Уменьшение уровня сиалогликопротеинов свидетельствует о наличии противовоспалительного действия у исследованных композиций.

Биохимические показатели были подтверждены и гистологическими данными. При микроскопическом исследовании костной ткани в опытных группах с модифицированными композициями уже на 14-е сутки наблюдается следующее: поверхность канала выстлана тонким слоем фиброзной ткани, местами переходящей в компактную костную ткань, местами – в участки активного роста остеогенной ткани. В контрольных группах в этот период в полости канала отмечено скопление клеток крови, а поверхность канала покрыта лишь тонким слоем фиброзной ткани, за которой отмечают отдельные остеогенные клетки.

Таким образом, экспериментальное изучение эффектов более 20 силатранов с разными заместителями у атома кремния на соединительную ткань, включавшее моделирование грануляционно-фиброзных реакций на лабораторных животных, контроль динамики заживления ран и комплексный морфологический и количественный биохимический анализ грану-

ляционно-фиброзной ткани, развивающейся в раневых дефектах и вокруг стандартных подкожных имплантантов выявило, что силатраны оказывают стимулирующее действие на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани. Это приводит к ускорению заживления ран, язв и ожогов. При воспроизведении хронической ацетатной язвы у белых беспородных крыс выявлено ульцеростатическое действие ХМС. Эффективность препарата была сравнима с оксиферрискорбоном и превышала действие метилурацила. В начальные сроки развития язвенного процесса происходит резкая активация ПОЛ, которая купировалась введением животным ХМС перорально в дозе 40 мг/кг.

Интерпретацию представленных данных целесообразно провести с точки зрения классических работ академика А.А. Богомольца [7, 8]. Автором установлены две взаимосвязанные функции соединительной ткани: пролиферативно-репаративная и опорно-механическая. Эти функции имеют непосредственное отношение к проблемам хирургии в целом (в том числе – ожоговой), и к проблемам биомеханики и биоматериаловедения. При этом естественно, что нанесенная рана (например – хирургом) в конце концов, заживает, – наступает репарация. Это произойдет при правильном лечении, а зачастую и без него, благодаря пролиферативно-репаративной функции соединительной ткани. Это происходит благодаря развившейся и закрепленной в процессе эволюции и сохраняющейся на протяжении всего онтогенеза способности к активной пролиферации – активации и размножению ее клеточных элементов, соединительная ткань реагирует на гибель и разрушение любых других тканей, восполняя возникший вследствие повреждения дефект и, тем самым, обеспечивает целостность и жизнеспособность организма.

Для того, чтобы результаты заживления были функционально полноценными, необходимо, в частности, чтобы пролиферирующая ткань, репарирующая дефект, приобрела оптимальные, соответствующие локализации повреждения, свойства. Это особенно важно при восстановлении опорных структур организма.

Формообразующая функция обусловлена принципиальным отличием соединительной ткани от всех других тканей: интенсивным развитием внеклеточного (экстрацеллюлярного) матрикса – продукта биосинтетической деятельности соединительнотканых клеток, для которых эта деятельность – производство и последующее поддержание матрикса в состоянии динамического равновесия – является главной задачей.

Среди биополимеров, составляющих внеклеточный матрикс соединительной ткани, ведущая роль в формировании ее биомеханических свойств принадлежит двум фибриллярным белкам – коллагену (в настоящее время следует говорить о «семействе» коллагенов, поскольку уже изолировано около 30 различных коллагеновых полипептидов, каждый из которых, очевидно, является продуктом уникального гена, и достаточно



подробно охарактеризовано 12 типов коллагена; и – в тех разновидностях ткани, которые отличаются значительной эластичностью, например, в стенке артерий, – эластину).

Коллагены, преобладающие в межклеточном матриксе и ответственные за биомеханические свойства соединительной ткани, называют, в отличие от коллагенов базальных мембран и некоторых особых типов коллагена, интерстициальными [126]. Их субмикроскопическая структура своеобразна: макромолекулы представляют собой очень длинные жесткие тройные полипептидные спирали, зафиксированные и скрепленные между собой развитой системой внутри- и межмолекулярных поперечных связей.

Макромолекулы, обозначаемые термином «тропоколлаген», складываются в прочные волокна, определяющие прочность содержащих их тканей на разрыв. Когда происходит заживление раны, восстановление этого биомеханического параметра, характеризующего степень зрелости формирующегося раневого рубца, прямо пропорционально накоплению коллагена в ткани рубца. Отсюда – образная оценка, которую дал коллагену [138]; он назвал его добрым белком, подразумевая под добротой способность к исцелению.

Значение интерстициальных коллагенов в опорно-механической функции соединительной ткани трудно переоценить. Кроме того, определение в тканях и органах общей концентрации коллагена как специфического и количественно преобладающего компонента внеклеточного матрикса соединительной ткани привлекает к себе внимание в качестве объективного критерия интенсивности фиброзно-склеротических процессов, таких, например, как цирроз печени или пневмосклероз.

Но соединительную ткань, в том числе, особенно богатую коллагеном рубцовую (фиброзную) ткань, нельзя отождествлять, как это довольно часто делают, с коллагеном. Кроме фибриллярных белков, внеклеточный матрикс соединительной ткани содержит множество других биополимеров, преимущественно углеводно-белкового характера, объединяемых в классы гликопротеинов и протеогликанов [122]. Все эти вместе взятые гликоконъюгаты объединяют также под общим условным названием «неколлагеновых белков». Эти компоненты межклеточного (межфибриллярного) вещества матрикса отнюдь не пассивны в биомеханическом отношении. Их биомеханическая активность проявляется, по меньшей мере, в двух направлениях.

*Во-первых*, они сами по себе непосредственно участвуют в формировании ряда биомеханических свойств соединительной ткани. Так, входящие в состав агрегатов протеогликанов макромолекулы полимерных углеводов – гликозаминогликанов, – благодаря способности фиксировать молекулы воды, обеспечивают прочность на сжатие. Таково происхождение важнейшей биомеханической особенности хряща [153].

*Во-вторых*, неколлагеновые компоненты действуют опосредованно, создавая и регулируя условия для фибриллогенеза коллагена. После заверше-

ния фибриллогенеза они поддерживают структурную стабильность коллагеновых волокон [167].

Структурная стабилизация коллагеновых волокон неколлагеновыми компонентами межфибриллярной субстанции соединительной ткани не сводится к их механическому скреплению. Она включает в себя и так называемый пластифицирующий эффект, известный из химии синтетических полимеров, оптимизирующий условия для функционирования волокон [151]. Иначе, внеклеточный матрикс соединительной ткани – сложнейшая многокомпонентная система. В последние годы выяснилось, что степень этой сложности гораздо выше, чем считалось еще сравнительно недавно. Была открыта целая серия гликопротеинов, обладающих свойствами нектинов («молекулярных клеев») [143, 150]. Нектины поддерживают строго упорядоченную организацию надмолекулярной архитектоники матрикса, которая соответствует функциям каждой разновидности соединительной ткани. Так, архитектоника матрикса костной ткани отличается такими особенностями (речь идет и об особенностях химического состава, и об особенностях структуры), которые специально приспособлены для развития минерализации и последующей фиксации минеральных кристаллов.

В биохимическом аспекте высокая степень организованности и упорядоченности межклеточного матрикса соединительной ткани выражается специфическими количественными соотношениями образующих его биополимеров. Понятно, что отклонения от этих специфических соотношений не могут не повлечь за собой биохимических нарушений. В этом плане отметим, что приведенная выше схема (**рисунок 24**) полностью относится и к консолидации перелома кости, только в этом случае вместо эпителизации речь шла бы об оссификации (минерализации). Конкретные детали этой схемы, интересующие в первую очередь клиницистов, могут сильно варьировать в зависимости от характера травмы, ее локализации и множества других обстоятельств. Но по своей сути схема универсальна и обязательна. Пролиферативно-репаративная функция соединительной ткани *не включается без гибели клеток* (некроза), и единственный механизм ее включения – воспаление. Эта схема относится к таким разным по своему происхождению патологическим процессам, как, например, различные циррозы печени [158], кониотический и другие пневмофиброзы [137], постинфарктный кардиосклероз [120], атеросклероз [165]. Сколь различна этиология этих процессов и обусловленные ими первичные звенья патогенеза, их объединяет способность вызывать альтерацию и некроз клеток. Дальнейшие этапы развиваются по тем же универсальным закономерностям: они направлены на репарацию повреждения.

В условиях филогенетически оптимизированного процесса репарации воспаление возникает обязательно. В результате биохимических реакций, запускаемых продуктами распада некротизированных клеток, появляется воспалительный экссудат, из гуморальных компонентов которого, а также

из мигрирующих в зону повреждения клеток крови и пролиферирующих клеток окружающей соединительной ткани, образуется очаг воспаления [132]. Если воспаление протекает в нормальных условиях, т.е. не осложняется какими-либо побочными обстоятельствами, оно развивается в строго определенных пределах. Так, при заживлении ран в таких условиях лишь минимально выражены альтеративные и экссудативные проявления воспаления, *оно может быть практически незаметным для клинициста, но оно обязательно имеет место*. Далее, воспаление, с помощью нового каскада биохимических реакций, с участием комплекса продуцируемых клетками воспалительной ткани биологически активных медиаторов [157], обеспечивает пролиферацию и активацию клеток соединительной ткани [127]. Это превращает соединительную ткань в грануляционно-фиброзную.

«Нормальное» воспаление как основа репарации может, – и это нередко случается, – перейти в свою противоположность, стать болезненным явлением, осложнением. При этом альтеративные и экссудативные компоненты процесса выступают на передний план, течение процесса затягивается, продуктивные реакции могут оказаться избыточными. Пролиферативно-репаративная функция соединительной ткани теряет свой оптимизированный характер. По сути дела, вся система асептики и антисептики, без которой нельзя представить себе современную хирургию, предназначена для предупреждения и лечения такого осложняющего воспаления. Но, в принципе, бессмысленно ставить задачу «лечения ран без воспаления». Воспаление как естественная биологическая реакция на травму абсолютно необходимо для заживления; более того, оно должно быть достаточным, его не следует искусственно резко угнетать.

Развитие грануляционно-фиброзной ткани, следующий за воспалением этап репарации. Он специально выделен на **схеме 24**, поскольку главное его содержание составляют, наряду с пролиферацией клеток, биохимические процессы – интенсивный биосинтез макромолекул межклеточного матрикса соединительной ткани, осуществляемый преимущественно фибробластами, и сборка этих макромолекул в надмолекулярные структуры. В результате происходит не только анатомическое, но и биохимическое восполнение дефекта, образовавшегося вследствие повреждения. Однако, практически почти никогда не достижимым вариантом был бы такой, при котором произошло бы полное восстановление архитектоники матрикса, существовавшей до повреждения. В действительности, дело, как правило, заканчивается более или менее удовлетворительной компенсацией, а также воссозданием таких биохимических соотношений, которые в состоянии обеспечить морфогенетические импульсы, необходимые для окончательно завершения репарации, т.е. эпителизации кожной раны или минерализации костного регенерата. В этом смысле в ходе репарации грануляционно-фиброзная стадия (ее можно назвать и пролиферативно-анаболической) столь же обязательна для заживления, как и стадия воспаления, ее нельзя

миновать, хотя клиническая и даже морфологическая ее выраженность может быть минимальной, как это бывает, например, при заживлении резаных ран первичным натяжением [139].

Детальное изучение биохимических закономерностей воспаления и репарации невозможно без использования соответствующих экспериментальных моделей. Одна из таких моделей – полнослойный раневой дефект кожи, в который для предотвращения эпителизации и контракции вводится возвышающееся над краями раны кольцо. Эта экспериментальная модель позволяет получить чистую грануляционно-фиброзную ткань, развитие которой происходит в стандартных условиях, и поэтому особенно пригодна для испытания различных регуляторных влияний – и общих, и местных – на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани. Аналогом этой модели является ацетатная язва желудка (модель Takagi).

Оценивая эти результаты, отметим, что упомянутая филогенетическая оптимизация пролиферативно-репаративной функции соединительной ткани, это феномен, обозначаемый в теоретической биологии термином «трансдетерминация», под которым понимается детерминация патологических процессов. Она обеспечивается сложной системой различных уровней регуляции, начиная от молекулярных взаимодействий и кончая нейрогуморальными влияниями. Поэтому в здоровом организме пролиферативно-репаративная функция чрезвычайно устойчива, темп заживления неосложненных ран для каждого биологического вида весьма постоянен, и всякое вмешательство в естественное течение, если оно приводит к стимуляции какого-либо изолированного звена репаративной реакции, зачастую приводит к отрицательным последствиям. Целостность (генетическая детерминированность) процесса нарушается.

Возможными точками приложения действия экзогенных факторов на репаративный процесс следует считать:

1. Воспалительную реакцию,
2. Пролиферацию и активацию соединительнотканых клеток,
3. Синтез биополимеров экстрацеллюлярного матрикса,
4. Молекулярную структуру биополимеров,
5. Супрамолекулярную структурную организацию экстрацеллюлярного матрикса.

Допустим, что эффективными должны быть преимущественно такие факторы, которые оказывают влияние на участвующие в процессе клетки, направленные на включение их функциональных резервов (п. 2 и 3). Продолжая это рассуждение, можно предположить, что именно таковым является механизм ранозаживляющего эффекта силатранов.

Учитывая принципиальные трудности стимуляции заживления неосложненных ран, обусловленные феноменом трансдетерминации, заслуживают внимания положительные результаты биологических испытаний силатранов, и кажутся оправданными дальнейшие усилия по разработке рацио-

нальных лекарственных форм, которые сделают возможным широкое практическое применение силатранов.

Для моделирования в эксперименте подкожных реакций пролиферации соединительной ткани служат инъекции или имплантации разнообразных ирритантов (раздражающих веществ). В этом плане подчеркнём, что нанесение той или иной мази на поверхность ожогового поражения, на наш взгляд, является образцом применения (имплантации) определённого ирританта. При этом особенностью проявлений пролиферативно-репаративной функции соединительной ткани при имплантации заключаются в следующем. *Во-первых*, пребывание имплантата в организме (даже относительно краткосрочное), пролонгирует травмирующее воздействие, и, *во-вторых*, имплантант, в зависимости от химической природы и физико-химических свойств, оказывает влияние на интенсивность и качественные характеристики воспалительной стадии процесса и, тем самым, влияет на его исход.

В экспериментах с применением силатранов при лечении ацетатной язвы желудка, а также с наложением риминовых швов на резаные раны кожи наблюдалось ускорение заживления. Гистологические исследования показали более полноценное и быстрое (в сравнении с контролем) восстановление упорядоченного расположения коллагеновых волокон в ткани желудка и дерме, ускоренную эпителизацию. Фоном для этих благоприятных сдвигов служило, судя по гистохимическим данным, усиленное накопление гликозаминогликанов в ткани раневого рубца. Модифицируя метаболические процессы в ткани раневого рубца, производные триэтанолamina и римин тем самым определяют его улучшенные биохимические параметры. Очевидным кажется лишь предположение, что главным объектом стимулирующего влияния исследованных средств являются фибробласты – клетки, синтезирующие гликозаминогликаны. В этом контексте отметим ещё один важный момент – «правильность» протекания репаративных процессов и формирование заживления невозможно без поступления внешней энергии и выведения элиминированных веществ. А это обеспечивается «правильным» неоангиогенезом, который, в свою очередь, сопряжён с состоянием стенок сосудов. Естественно, что эффекты медиаторов воспаления присутствующих в межклеточной или/и тканевой жидкости неминуемо затрагивают и стенку прорастающих сосудов, вызывая в них, как минимум, эндотелиит, либо, что ещё хуже – эндотелиоз. Последний же, в свою очередь, может запускать каскад нежелательных процессов с вовлечением фибробластов даже на уровне целого организма [66, 67].

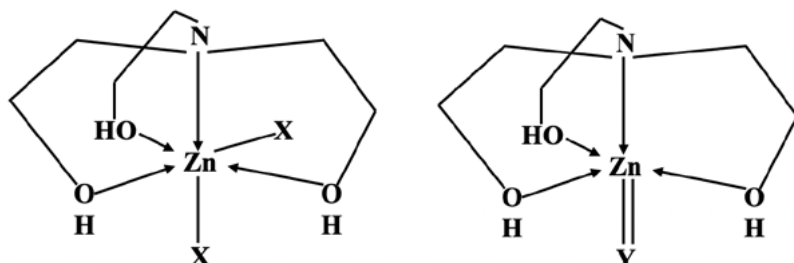
Следует также отметить, что в литературе по проблеме имплантации общепринято понятие «биосовместимости» биоматериалов; фактическим синонимом этого понятия странным образом выступает понятие «биоинертности». Однако, анализ этих понятий показывает, что они неправомерны теоретически и логически, и далеко не всегда имеют реальное практическое

значение. Строго говоря, на наш взгляд, это совершенно разные понятия. Но обсуждение этого вопроса – «совсем другая история».

Таким образом, приведенные выше данные указывают на то, что в итоге многолетнего скрининга значительного количества протатранов, до фармакопейного комитета, дающего окончательное «добро» на клиническое применение и промышленное производство любых лекарств, дошли только два представителя протатранов – хлорметилсилатран и трекрезан, сведения о доклинических эффектах которых написаны выше. Естественно, поэтому, что продолжающиеся исследования выявили и достаточно перспективные для клиники соединения, экспериментальное изучение которых продолжается и в настоящее время. В этом плане считаем целесообразным представить сведения об одном, наиболее перспективном протатране, претендующим на получение статуса лекарственного средства. Это цитримин (цинкатран), представляющий собой комплекс трис-(2-гидроксиэтил)амин с бис-(2-метилфеноксиацетатом) цинка, подчиняющийся следующей брутто-формуле:



Цитримин имеет следующий вид:



Установлено, что с помощью цитримина можно повысить физическую работоспособность животных в тесте принудительного плавания [92]. Этот факт дал основание для привлечения пристального внимания исследователей к цитримину, побудил проведение более широких исследований. Дальнейшими систематическими исследованиями Р.М.Расулова [94, 96, 140] было экспериментально установлено, что цитримин возможно применять в комбустиологии для ускорения заживления термических ожоговых ран кожи. Автором выявлено, что цитримин в виде аппликаций способствует ускорению заживления термических ожоговых ран кожи, сокращает сроки очищения раны. Также обнаружено, что цитримин в в виде аппликаций в сочетании с ИК-облучением вызывает ускорение заживления термических ожоговых ран кожи. Автор заключает, что раствор цитримина в виде аппликаций можно применять для ускорения заживления термических ожогов кожи, что указывает на его перспективность в качестве кандидата в лекарственные средства; при этом совместное действие фотолечения и ап-

пликации цитримина еще более ускоряет заживление ожоговых ран. При этом, как считает автор, в основе механизма действия цитримина лежит стимуляция синтеза белков и, соответственно, ускорение пролиферативно – репаративных процессов, определяющих заживление термических ожогов. Дополнительным основанием для такого заключения служат проведенные ранее эксперименты [83, 93], в которых показано, что цитримин стимулирует экспрессию матричной РНК триптофанил- тРНК- синтетазы, а также повышает цитокинную активность суммарной триптофанил-тРНК-синтетазы. Наряду с этим, представляют интерес исследования эффектов цитримина в качестве гипополипидемического средства в условиях развития экспериментального атеросклероза [90, 95, 97]. При этом, авторами установлено, что цитримин угнетает суммарную активность фосфолипаз А1 и А2. И не только. Как установлено, цитримин угнетает активность холестеролэстеразы [91].

Также представляется необходимым отметить, что субклинический дефицит цинка способствует повышенной восприимчивости к инфекциям верхних дыхательных путей, что, по-видимому, связано с ослаблением противовирусного иммунитета. Последнее можно объяснить расстройством Th1-функции (снижение продукции IL-2, IFN- $\gamma$ ) и уменьшением активности НК. При этом цинк может оказывать прямое антивирусное действие, подавляя репликацию вируса. Влияние цинка на противовирусную защиту связывают с его участием в индукции апоптоза в вирустрасформированных клетках.

Таким образом, приведенные данные указывают на особую перспективность цитримина для проведения полного цикла как доклинических, так и клинических испытаний с целью включения его в список лекарственных средств. Далее приведём сведения о трекрезане и хлорметилсилатране, их фармакологических исследованиях в клинических условиях.

### 3.2. Клинические наблюдения

Препарат **трекрезан** представляет собой мелкокристаллический порошок белого цвета, со слабым характерным «аминным» запахом. Обладает горьковатым вкусом, быстро переходящим в сладкий, устойчивый привкус.

Состав таблеток **трекрезана**: активное вещество – 0,1–0,2 г; сахар молочнокислый, крахмал картофельный, кальций стеариновокислый.

Препарат относится к классу практически нетоксичных соединений. Летальная доза для мышей, крыс, кроликов, собак при различных способах введения (перорально, внурибрюшинно, внутривенно) составляет от 1300 до 4500 мг/кг. Трекрезан быстро инактивируется в организме животных, человека, в почве и воде. Предельно допустимая концентрация в воздухе 10 мг/м<sup>3</sup>, в воде водоемов 0,1 мг/л.

Вместе с тем отметим, что клинические исследования эффектов трекрезана на этом не закончились и ниже мы приведём сведения о дальнейшем применении препарата для лечения лиц с той или иной патологией.

Клинические испытания трекрезана по нашему заданию были проведены в 10 ведущих клиниках страны, где и проверялось его **адаптогенное действие**.

В ВМА имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург) изучено непосредственное и отсроченное влияние трекрезана на различные системы организма военнослужащих, проходящих службу в горно-пустынной местности с жарким климатом. В процессе полевых испытаний наблюдаемые подвергались воздействию высоких физических и эмоциональных нагрузок, больших перепадов температуры воздуха, умеренной гипоксии.

Отмечено снижение содержания в сыворотке крови первичных продуктов ПОЛ (гидроперекиси) и вторичных (МДА), заметно активизированного в данных условиях – прием препарата 20 дней. Возросла и антирадикальная активность плазмы крови у лиц, принимавших трекрезан.

Прием трекрезана оказывал протективный эффект на Т-клеточный иммунитет, сопровождающийся нормализацией сниженной супрессорной активности. При употреблении трекрезана наблюдалась нормализация и В-клеточного иммунитета. Гуморальный иммунитет не изменился. Ряд показателей неспецифической резистентности (ЦИК, общая фагоцитарная активность) при приеме трекрезана не изменялись. Однако функционально-метаболическая активность нейтрофильных гранулоцитов достоверно повышалась. Отмечено увеличение физической и умственной работоспособности.

Следующие наблюдения проводились во Всесоюзном НИИ общей и судебной психиатрии им. Сербского.

Клиническое изучение трекрезана проводилось у больных с психическими нарушениями невротического уровня (астенические расстройства). Возраст пациентов 19–50 лет. Курс лечения – 21 день. В течение первой недели проводилась монотерапия трекрезаном, в дальнейшем назначались транквилизаторы. Терапевтический эффект наблюдался уже на 3–5 дни терапии. Это выражалось в постепенной частичной редукции гипостенических нарушений (уменьшение слабости, утомляемости, дневной сонливости, снятие головных болей, повышение работоспособности). Активирующий эффект нарастал к концу второй недели приема трекрезана. Наблюдалось повышение общего физического тонуса, умственной работоспособности, уменьшение вегетативных нарушений. У больных с тенденцией к гипотонии отмечена стабилизация артериального давления. Заключение: применение трекрезана эффективно в случаях с неглубокими психогенно и соматогенно обусловленными расстройствами. Учитывая неярко выраженную психотропную активность трекрезана при психических нарушениях невротического уровня целесообразно назначение трекрезана в сочетании с транквилизаторами.



На кафедре внутренних болезней № 2 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова изучали действие трекрезана при физическом напряжении, физической и умственной усталости и в комплексной терапии астенических состояний различного генеза – нейтроциркуляторная дистония по гипотоническому типу. Улучшение состояния пациентов отмечено в 100% случаев. Наряду с этим, здесь же, в лаборатории спортивной медицины, исследовали действие препарата на спортсменов. Препарат спортсмены получали 3 недели во время сильных интенсивных тренировок скоростно-силовой направленности в подготовительном периоде. Средний возраст спортсменов 18–21 год. Спортивная классификация – кандидаты в мастера спорта (гребцы) и мастера спорта (конькобежцы).

После курса применения препарата отмечено более быстрое восстановление частоты сердечных сокращений артериального давления и лучшие показатели ортопробы. Выявлены меньшие значения мочевины у спортсменов за 2 недельных макроцикла – 15,3 мг% против 18,2 мг% в контрольной группе спортсменов. Средний уровень мочевины в крови на утро после интенсивной тренировки также был ниже у спортсменов, получавших трекрезан, – 43,3 мг% (контроль 49,6 мг%). Спортсмены отметили улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности лучшую переносимость тренировочных нагрузок, улучшение сна и аппетита, улучшение координации и внимания.

Следующие наблюдения были проведены в клинике неврозов имени Соловьева (Москва). Клиническое изучение трекрезана проведено у пациентов с жалобами астенического круга в рамках невротических расстройств. Курс лечения – 21 день. После приема трекрезана улучшаются показатели ортопробы, отмечено более быстрое восстановление артериального давления и частоты сердечных сокращений. По психологическому тесту (самочувствие, активность, настроение) у пациентов повышается субъективная оценка состояния, возрастает активность в освоении методик саморегуляции, отмечается нормализация эмоционального фона, повышается двигательная активность. Следовательно, трекрезан способствует смягчению астенических расстройств.

Отметим также и работу, проведенную во ВНЦ наркологии (Москва). Показаниями для использования трекрезана в терапии больных алкоголизмом служили астенические и астенодепрессивные состояния, возникающие как в структуре абстинентного синдрома, так и в период длительного воздержания от алкоголя, то есть в ремисии. Применение трекрезана для ликвидации психопатологических и соматических нарушений в абстиненции всегда давало положительный эффект. Отмечена коррекция таких симптомов, как ощущение вялости, апатии, расстройств настроения психогенного характера, т.е. при купировании психопатологических расстройств. Заметным было влияние препарата на такие соматические нарушения – чувство разбитости, тяжесть в голове, головная боль.

*Изучение влияния на качество жизни, психологический и иммунный статус ликвидаторов аварии на ЧАЭС.* Исследования проведены в Государственном научно – исследовательском Центре профилактической медицины Минздрава РФ, отделе массовых обследований.

В исследование было включено 20 ликвидаторов Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). Все обследуемые, возраст которых был в пределах от 30 до 71 года, работали на атомной станции в первые дни после катастрофы. Дозы облучения составили 19–25 рад. В настоящий анализ включены ликвидаторы аварии. Средний возраст – 50 лет. Мужчин было 16, женщин – 4.

После 2-х недельного периода плацебо больным назначался трекрезан в дозе 200 мг, три раза в день в течение 4 недель. Иммунный статус оценивали с помощью лазерной проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител. Для изучения психологического статуса использовали многофакторный опросник исследования личности и тест «самочувствие, активность настроение» – САН. Пациенты заполняли опросники 4 раза: до включения в исследование, в конце периода плацебо, через 2 и 4 недели приема препарата. Данные, полученные на фоне приема трекрезана, сравнивались с данными в конце периода плацебо, что позволяло избежать психологического плацебо-эффекта. У 10 ликвидаторов была произведена оценка иммунного статуса до и после месячного приема препарата.

Через 2 недели приема трекрезана у 56% ликвидаторов суммарный показатель качества жизни (КЖ) увеличился по сравнению с КЖ в конце периода плацебо, через 4 недели приема трекрезана КЖ улучшилось уже у 70% ликвидаторов.

По данным теста САН через 2 недели приема трекрезана отмечается улучшение показателей самочувствия – у 64%, активности – у 79%, настроения – у 64%; к 4-й неделе приема трекрезана показатели еще улучшились. Работоспособность через 2 недели лечения увеличилась у 64% больных через 4 недели – у 67%.

По данным теста СМОЛ через 4 недели приема трекрезана снизилась выраженность ипохондрических проявлений, уменьшились депрессивные тенденции. Показатель 3-й шкалы теста СМОЛ снизился на фоне лечения трекрезаном через 2 недели у 54% пациентов, через 4 недели – у 78%, что свидетельствует о снижении проявлений демонстративности и истеричности у пациентов. Через 2 недели лечения трекрезаном отмечается уменьшение показателя 6-й шкалы теста СМОЛ у 61% пациентов, через 4 недели лечения уже у 77%, что отражает уменьшение интеллектуальной и эмоциональной ригидности.

Уже через две недели лечения пациентов трекрезаном у большинства из них увеличился оптимизм и физическая, психическая, социальная активность. Психологический статус ликвидаторов аварии на ЧАЭС отличался повышенными показателями по шкалам невротической триады с наиболь-

шими значениями таких показателей, как проявление демонстративных черт характера, требование повышенного внимания к себе и к своей болезни на фоне ипохондрического настроения. Лечение трекрезаном оказало благоприятное воздействие на психологический статус пациентов, так как способствовало снижению невротических проявлений и в тоже время повышению активности и оптимизма у них.

При оценке иммунного статуса выявлены нарушения показателей у всех больных (таблица 3.29).

**Табл. 3.29.** Среднегрупповые показатели иммунного статуса ликвидаторов аварии на ЧАЭС до и после лечения трекрезаном

Показатели	Норма	До лечения	После лечения
CD3 (%)	66,9±2,4	69,9±2,86	68,4±2,97
CD4 (%)	38,9±1,5	36,1±1,87	43,7±3,2
CD8 (%)	28,0±2,0	24,±1,8	20,7±2,7
CD4/CD8	1,4±0,2	1,6±0,17	2,4±0,3
CD16 (%)	14,0±2,0	6,8±0,5	6,5±1,0
CD19 (%)	7,3±1,5	3,69±0,5	5,3±0,7
CD25 (%)	2,7±0,3	2,5±0,3	1,6±0,2
HLA-DR	17,9±4,0	8,3±0,7	8,6±1,0
CD71 (%)	1,95±0,4	2,1±0,3	1,8±0,26
ФАН (%)	75,4±1,4	74,6±2,0	72,9±2,5
ФЧ	3,7±0,15	3,5±0,13	3,0±0,2
IgA (г/л)	0,9-4,5	3,17±0,8	2,18±0,35
IgM (г/л)	0,6-2,5	1,87±0,25	0,95±0,1
IgG (г/л)	8,0-20,0	9,2±0,97	12,5±0,7

Это свидетельствует о глубоких нарушениях иммунных защитных механизмов в результате вторичной иммунной недостаточности. Чем выше доза радиации, тем выраженнее нарушение иммунного статуса. После курсового лечения трекрезаном происходило улучшение иммунных показателей клеточного звена. Особенно выражено увеличение **СД 19**, что свидетельствует об усилении противoinфекционной защиты. Отмечено увеличение почти всех показателей, причем прирост показателей CD4/CD8, IgM и IgG был достоверным.

Наиболее ярко действие трекрезана прослеживается при индивидуальном анализе. Так ,зрелые Т-лимфоциты (CD3) исходно были резко сни-

жены у 33% ликвидаторов, а после лечения трекрезаном этот показатель вернулся к норме у 75% больных. Т-хелперы (CD4) до лечения были снижены у 44% ликвидаторов, через 1 месяц терапии трекрезаном у 100% пациентов этот показатель был выше нормы. Иммунная регуляция, которая выражается отношением CD4 к CD8, была резко снижена у 35% ликвидаторов, после лечения у всех больных отмечалось значительное улучшение. Количество В-клеток (CD14) исходно было снижено у всех пациентов, после лечения трекрезаном у 100% ликвидаторов отмечалось увеличение В-клеток.

На основании этих испытаний трекрезана сделаны следующие выводы:

- трекрезан способен восстанавливать иммунитет у ликвидаторов, страдающих вторичным иммунодефицитом;
- трекрезан улучшает КЖ ликвидаторов аварии на ЧАЭС, приводит к улучшению самочувствия, активности и настроения, повышению показателя интегральной работоспособности, а также улучшает психологический статус за счет снижения невротических проявлений, увеличения оптимизма и активности;
- трекрезан практически не вызывает побочных явлений.

***Использование в практике наркологии.*** Исследования действия трекрезана у больных опийной наркоманией выполнены в Кустанайском областном наркологическом диспансере.

С учетом полиморфности клиники наркологической зависимости на практике приходится применять большое количество препаратов, действующих на различные звенья патогенеза. Кроме таких препаратов существуют лекарственные вещества, действующие более широко и охватывающие терапевтически целые синдромы.

Трекрезан использовали в лечении больных, страдающих опийной наркоманией. Он назначался после этапа интенсивной терапии, на фоне выраженного астенического синдрома девяти наркоманам (со 2 стадией). Контрольная группа – 10 человек – получала идентичный объем психофармакотерапии, но без использования трекрезана. Дозировка: 0,2 x 4 раза в день, в течение 7 дней. Критериями были:

У больных, получающих трекрезан, отмечается достаточно выраженный подъем уровня лейкоцитов и лимфоцитов, по отношению к контрольной группе (таблица 3.30).

Клинически имеет место более быстрое заживление постинъекционных абсцессов, которые очень часто встречаются у наркоманов. Субъективно больные, получающие трекрезан, отмечали психо-эмоциональную активность в отличие от контрольной группы, улучшение аппетита и повышение работоспособности.

**Табл. 3.30.** Изменение уровня лейкоцитов и лимфоцитов при применении трекрезана у больных опийной наркоманией

Группа больных	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> л		Лимфоциты, %	
	2 сутки	12 сутки	2 сутки	12 сутки
Опыт	5,34±0,5	6,97±0,4	2,31±3,1	3,9±3,2
Контроль	5,85±0,6	6,70±0,5	21,4±2,7	25,3±2,9

Объективно клинически установлено:

- стабилизация артериального давления в утренние часы, в то время как у контрольной группы была склонность к гипотонии;
- значительно ниже уровень астенизации у больных, получающих трекрезан, хотя заметного влияния на течение абстинентного синдрома не было.

По данным психологического обследования, проведенного в обеих группах, получены следующие результаты (**таблица 3.31**).

**Табл. 3.31.** Данные психологического тестирования больных опийной наркоманией

Тест	Крезацин	Контроль
Таблица Шульце	Психическая устойчивость	
	1,01	1,25
	Врабатываемость	
	0,8	1,15
САН	4,8	3,3
Шкала Спилберга – Ханина	Тревожность	
	32	48

Таким образом, у больных, леченых трекрезаном, получены данные следующего характера:

- интерес и активность в решении различных тестовых задач;
- психическая устойчивость и хорошая врабатываемость;
- улучшение самочувствия, активности и настроения;
- снижение уровня тревожности с 50 баллов (результат, полученный до начала лечения (до 32) в контрольной группе уровень тревожности остался высоким, 51 и 48 соответственно);
- в эмоционально-волевой сфере проективные методики выявляют стремление к позитивному эмоциональному состоянию, желание выйти из неблагоприятной ситуации, надежду на будущее (в контрольной группе присутствует

состояние беспокойства, настороженности, подозрительности, отмечается стремление к покою, желание уйти от активности).

На основании вышеперечисленных данных, можно сделать вывод о том, что применение препарата трекрезан в наркологической практике наиболее эффективно для лечения астенического синдрома. Также, в клинике заболевания видна роль трекрезана как иммуномодулятора, что облегчает течение сопутствующих воспалительных (инфекционных) процессов, тем самым укорачивая срок лечения больного.

***Включение в комплексную терапию анемии у беременных.*** Использование трекрезана в практике лечения анемии у беременных осуществлено в Тернопольском медицинском институте им. Горбачевского.

Железодефицитная анемия беременных (ЖДА) – самое распространенное патологическое состояние у беременных женщин. За последние 10 лет в РФ и Украине частота возникновения ЖДА возросла с 45,1 до 76%. У беременных с анемией в 52,1 % случаев имеет место осложненное течение беременности: гестозы, угроза прерывания, аномалии родовой деятельности. На фоне ЖДА нарушаются адаптационные возможности организма беременных, возникают изменения в иммунной системе, активизируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетается система антиоксидантной защиты. Это, в свою очередь, вызывает осложнение беременности и родов. Возрастает риск возникновения гнойно-воспалительных заболеваний. Для лечения ЖДА, как правило, используются железосодержащие препараты (ферроплекс, фенюльс, ферро-градумет, феринит и др.). Однако ионы железа инициируют процесс ПОЛ.

Обследовано 80 женщин со сроком беременности 29–32 недели. Обследуемые были разделены на три группы:

- I группу составили 30 беременных с ЖДА, которые получали базисную терапию;
- II группу – 30 беременных с ЖДА, которые получали комплексную терапию с включением трекрезана.

Контрольную группу составили 20 беременных с физиологическим течением беременности.

При поступлении беременных в стационар проводилось изучение анамнеза, объективное обследование органов и систем, выяснение акушерского статуса, оценивалось внутриутробное состояние плода (ультразвуковая диагностика, кардиотокаграфия). Состояние перекисного окисления липидов изучали при поступлении и перед выпиской. Полученные ранее данные указывали, что при ЖДА имеет место активация ПОЛ, угнетение антиоксидантной системы, неспецифические изменения иммунного статуса. Это и обусловило использование комплексной терапии с включением трекрезана.

При анализе динамики показателей гемограммы установлено, что общепринятая терапия улучшает показатели гемограммы у беременных с анемией.

ей. Показатели общего анализа крови достоверно отличались от контроля. При использовании комплексной терапии с включением трекрезана имеет место приближение данных показателей к контролю.

При оценке клеточного звена иммунологического состояния организма беременных с анемией, леченных традиционным методом, количество Т-лимфоцитов не изменялось, возросло количество В-лимфоцитов. В гуморальном звене увеличилось количество иммуноглобулина G и уменьшение IgM (таблица 3.32).

**Табл. 3.32.** Влияние разных методов лечения ЖДА на состояние иммунной реактивности организма

Показатель	Контроль	До лечения	После лечения	
			I группа	II группа
Т-лимфоциты (%)	57,42±1,29	49,72±0,56	49,84±0,56	49,94±0,01
В-лимфоциты (%)	12,29±0,16	9,58±0,21	11,01±0,21	11,49±0,21
IgG г/л	3,30±0,04	2,84±0,03	3,01±0,03	3,21±0,01
IgM г/л	1,21±0,02	4,04±0,05	3,81±0,04	2,76±0,02

Таким образом, лечение препаратами железа не приводит к нормализации иммунных нарушений у беременных. Уровень показателей иммунитета достоверно отличается от контроля. При использовании комплексных методов лечения имеет место увеличение количества В-лимфоцитов, нормализуется количество иммуноглобулинов основных классов. Большинство показателей клеточного и гуморального иммунитета не отличались от показателей контрольной группы. Это значит, что разработанная схема лечения ЖДА с включением трекрезана нормализует не только показатели гемограммы, но и оптимизирует показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и иммунного статуса.

**Лечение воспалительных заболеваний репродуктивных органов.** Исследования эффективности трекрезана в лечении острых эндометритов выполнены в Тернопольской медицинской Академии.

Выбор трекрезана для лечения воспалительных заболеваний мотивирован наличием уникального сочетания следующих фармакологических свойств: антиоксидантного, антигипоксанта, репаратного, адаптогенного, иммуностимулирующего, антитоксического. Известно, что существенную роль в механизмах повреждающего действия воспаления играет активация перекисного окисления липидов и нарушение функционального состояния антиоксидантной системы защиты, что приводит к дезинтеграции ферментных систем, связанных с биомембранами. Накопление недо-

окисленных метаболитов и патологических иммунных комплексов еще в большей степени активизирует реакции с участием свободных радикалов. Разорвать этот порочный круг возможно с помощью экзогенных веществ, которые способны заблокировать активные цепи липо-переокисления и восстановить антиокислительную систему защиты организма.

В современном акушерстве кесарево сечение позволяет снизить перинатальную и материнскую заболеваемость и смертность и является одной из наиболее распространенных операций. Соответственно, возрастает число послеоперационных гнойно-септических осложнений (от 15 до 73%). Ситуацию осложняет возникновение антибиотико-резистентных высоковирулентных штаммов микроорганизмов и устойчивость золотистого стафилококка к химико- и физико-терапевтическим методам воздействия. Одним из эффективных путей уменьшения гнойно-септических осложнений является повышение иммунореактивности организма беременных женщин.

Обследовано 30 здоровых небеременных женщин, 30 женщин с нормальным течением беременности (контрольная группа) и 63 беременных группы высокого риска в сроке 38–39 недель. Из них 30 женщин (первая группа) проходили обычную (традиционную) дооперационную подготовку, а 33 женщинам (вторая группа) дополнительно назначили 300 мг трекрезана в сутки на протяжении 7–10 дней. И, наконец, 31 родильница с третьего дня послеоперационного периода по той же схеме. Возраст женщин от 18 до 36 лет. Во время беременности у женщин отмечена следующая патология: анемия – 66,9%; заболевания почек и мочевыделительной системы – 34,0%; заболевания органов матки – 8,5%; эндометриты и другие осложнения в предыдущих кесаревых сечениях – 6,4%; поздние гестозы – 22,3%.

Использование трекрезана для профилактики позволило обеспечить благоприятное протекание послеоперационного периода. Эндометрит не возник ни у одной из обследованных женщин, которые получали общепринятое комплексное лечение с дополнительным назначением трекрезана до плановой операции.

Операции проводили поперечным разрезом в нижнем сегменте. Возмещали кровопотерю. Послеоперационный период протекал у больных гладко. Лишь в течение двух суток наблюдалось небольшое повышение температуры до 37,4 °С, швы снимали на 5-е сутки. Рана заживала первичным натяжением. Больные выписывались на 9–10 сутки в удовлетворительном состоянии. Лабораторные данные без существенных изменений. Количество послеоперационных койко-дней в этой группе составляло  $10,4 \pm 0,5$  дней, тогда как в контрольной (без трекрезана) –  $12,8 \pm 0,8$  дней

Проведенные исследования показали, что применение трекрезана у беременных с факторами риска приводит к значительному увеличению иммунологической реактивности организма. Количество Т-лимфоцитов в этой группе больных составляет  $49,71 \pm 0,94\%$ , Т-хелперов –  $50,29 \pm 0,72\%$ , концентрация В-лимфоцитов –  $12,84 \pm 0,85\%$ , носителей HLA-Dr – антигена –  $19,49 \pm 0,89\%$ .



В группе без применения трекрезана уровень Т-лимфоцитов равнялся лишь  $45,46 \pm 0,73\%$ , Т-хелперов –  $44,58 \pm 0,72\%$ , Т-супрессоров  $45,88 \pm 1,7\%$ , носителей HLA2-антигена  $16,87 \pm 0,01\%$ . По сравнению с группой женщин, где дооперационная подготовка проводилась традиционным методом, в опытной группе отмечалось уменьшение расхождения швов с  $13,7 \pm 2,1\%$  до  $13,0 \pm 2,3\%$ , эндометрита с  $13,3 \pm 2,3\%$  до  $6,8 \pm 2,2\%$ , раневой инфекции с  $7,69\%$  до  $3,7\%$ . Отмечалось также увеличение почти в 2 раза содержания гемоглобина в крови женщин опытной группы до  $106,0 \pm 8,6$  г/л.

Таким образом, препарат нормализует гуморальный и клеточный иммунитет организма и уменьшает количество гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. Применение трекрезана до операции у беременных с факторами риска гнойно-септических осложнений более эффективно по сравнению с использованием его в послеоперационном периоде. Побочного действия на состояние плода не отмечено, что согласуется с ранее полученными данными об отсутствии эмбриотоксического действия трекрезана.

Изучено также действие трекрезана при лечении острых послеродовых и послеабортных эндометритов. Под наблюдением находились 30 больных острым послеабортным и 32 больные острым послеродовым эндометритом. В комплекс лечения был включен трекрезан по 200 мг 3 раза в сутки на протяжении 6 дней. У этих женщин на  $2,8 \pm 0,1$  сутки лечения наступало значительное улучшение самочувствия и нормализация температуры тела. Уменьшалась интенсивность болей внизу живота, которые на  $4,0 \pm 0,2$  сутки исчезали полностью. Нормализация количества лейкоцитов происходила на  $6,2 \pm 0,3$  сутки пребывания в стационаре. Средняя длительность стационарного лечения составила  $8,0 \pm 1,6$  койко-дней.

При бактериологическом исследовании у всех пациенток перед выпиской определялась первая или вторая степень чистоты влагалищного содержимого – при бактериологическом исследовании патогенные микроорганизмы не высевались.

Клиническое выздоровление в группе женщин, дополнительно получавших трекрезан, происходило интенсивнее и полнее, чем при базисной терапии.

В следующих наблюдениях изучали эффективность трекрезана в лечении воспалительных заболеваний придатков матки.

Под наблюдением находились 40 женщин в возрасте от 18 до 36 лет с обострением хронического двухстороннего аднексита. В первую группу входили 20 больных, получавших традиционное лечение, во вторую 20 больных, в комплекс лечения которых дополнительно был включен трекрезан в дозе 200 мг х 3 раза в день в течение 6 дней.

В крови больных до лечения концентрация продуктов ПОЛ превышает аналогичные показатели у здоровых женщин в 2–3 раза, что сопровождалось одновременным истощением системы антиоксидантной защиты.

Светосумма, инициированной перекисью водорода, хемилюминесценции составила 298% в сравнении с контролем. Активность супероксиддисмутазы существенно снижена по сравнению с показателями у здоровых женщин. Уровень активности глутатионпероксидазы и восстановленного глутатиона у больных с обострением хронического аднексита снизился почти в 2 раза при значительном увеличении количества окисленного глутатиона.

Включение трекрезана в комплексную терапию приводит к полной нормализации активности системы антиоксидантной защиты: блокирование супероксиддисмутазы снижается, активность глутатионпероксидазы и ее кофермента восстановленного глутатиона достоверно увеличивается и приближается к показателю здоровых женщин. Содержание малонового диальдегида, конечного продукта ПОЛ, составляло  $4,8 \pm 0,3$  мкмоль/л, что почти соответствовало уровню контроля. Концентрация диеновых конъюгатов в эритроцитах крови пациенток, получавших трекрезан, была в 1,6 раза ниже соответствующего показателя до лечения. При традиционном лечении без трекрезана подобная динамика не отмечалась. Другим положительным фактом применения трекрезана, обусловившим лечебный эффект у больных с хроническими неспецифическими воспалительными процессами придатков матки, является нормализация иммунной системы и гормонального статуса организма.

Определение уровня гонадотропных гормонов лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) и пролактина (ПР), гормонов яичников прогестерона (ПГ) и эстриола в крови проводили радиоиммунным методом с использованием техники двойных антител с помощью радиоиммунологических наборов фирмы "CEA – IRE – SORIN" (Франция). Исследование проводили в середине второй (лютеиновой) фазы менструального цикла.

Установлено, что в результате обострения хронического аднексита среди всех обследованных женщин 46% имели нарушение менструальной функции. После проведенного лечения случаи нормализации цикла имели место в обеих группах. Однако в процентном соотношении эта закономерность была не одинаковой. В 1 группе (традиционное лечение) нормализация цикла отмечена в 46,9% случаев. Это на 15,2% случаев меньше, чем во второй группе (62,1 %), которая получала дополнительное лечение трекрезаном.

Преимущества применения трекрезана в комплексном лечении воспалительных заболеваний наблюдались и при анализе динамики каждого нарушения в частности. Удлинение лютеиновой фазы цикла отмечено в 35,5% случаев, что выше, чем в контроле на 10,5%. После лечения динамика улучшения у больных с недостаточностью обеих фаз цикла была в 1,3 раза интенсивнее, чем в группе сравнения. При монофазном цикле появления овуляции в результате лечения констатировано в 10,3% случаев, что на 40% выше, чем при общепринятом лечении. Нормализация менструального цикла является свидетельством угасания воспалительного процесса, устранения гемодинамических нарушений и дистрофических изменений тазовых

органов, рассасывания перивариальных спаек и повышения гормональной активности нейроэндокринной системы.

Воспалительный процесс придатков матки существенно угнетает активность гипофиза и яичников. Концентрация эстрадиола уменьшается в 1,5 раза, прогестерона – в 1,3 раза, лютеотропного гормона – в 1,4 раза, фолликулостимулирующего – в 1,5 раза и пролактина – в 1,2 раза.

После курса традиционного лечения положительная динамика роста гормонов незначительна. Гипофункция яичников и гипофиза является весомым звеном в патогенетической цепи этой патологии. Некорректируемые в процессе лечения гормональные нарушения являются неблагоприятным прогностическим признаком в плане рецидива заболевания. Достигнутый клинический эффект, как правило, невыраженный и краткосрочный.

Подводя итоги проведенных клинических испытаний, следует отметить, что под влиянием трекрезана клетки крови и плазма больных приобретает мощный резерв антиоксидантной защиты биологических мембран, обеспечивая стабильный клинический эффект и способствует более интенсивному выздоровлению. В результате лечения с использованием трекрезана происходит коррекция основных нарушений в нейроэндокринной системе организма, что проявляется существенным восстановлением секреции гонадотропных и половых гормонов. Механизм этого воздействия, возможно, связан с восстановлением структурных компонентов мембран эпителиоцитов гипофиза, что нормализует функциональные взаимосвязи между органами нейроэндокринной системы. Включение в общую схему лечения трекрезана существенным образом улучшает функциональную активность гипофиза и яичников, что проявляется заметным ростом продуцируемых ими гормонов. Этот факт открывает возможность патогенетического подбора метода лечения в зависимости от преобладания нарушений в нейроэндокринной системе.

Вместе с тем, результаты исследований свидетельствуют о значительных изменениях количества иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови при такой патологии. Так, уровень иммуноглобулина G до лечения достоверно уменьшался до  $7,51 \pm 0,16$  г/л, концентрация иммуноглобулина A при потуплении в стационар составила  $1,70 \pm 0,08$  г/л, что в 1,6 раза ниже, чем у здоровых женщин. Уровень иммуноглобулина M в разгар болезни достоверно увеличивался и составлял  $2,03 \pm 0,04$  г/л., популяция В-лимфоцитов достоверно снижалась и достигала  $12,20 \pm 0,44$  %.

До лечения концентрация лизоцима в сыворотке крови составляла  $5,99 \pm 0,13$  мкг/мл, что в 1,6 раза ниже, чем у здоровых. Уровень ЦИК достоверно возрастал и достиг  $8,4 \pm 0,15$  усл. ед. Приведенные результаты свидетельствуют о снижении неспецифической резистентности организма при обострении хронического аднексита.

В 1,4 раза снижалась популяция Т-лимфоцитов и в разгар заболевания равнялась  $48,50 \pm 1,58$  %. Снижалась и хэлперная активность, но почти в 2 раза возрастала активность Т-супрессоров.

После проведенного лечения с использованием трекрезана констатировано увеличение количества иммуноглобулинов G и Ав сыворотке крови. Концентрация иммуноглобулина G равнялась  $10,11 \pm 0,23$  г/л, иммуноглобулина А –  $2,72 \pm 0,12$  г/л. Уровень иммуноглобулина М достоверно уменьшился и составил  $0,99 \pm 0,77$  г/л. Эти показатели приближались к соответствующим у здоровых женщин.

Концентрация лизоцима в сыворотке крови после проведенного лечения возрастала и достигла  $9,64 \pm 0,28$  мкг/мл, что практически не отличается от контрольных величин. Отмечается также нормализация количества ЦИК.

Популяция Т-лимфоцитов достоверно увеличилась и достигла в этой группе больных после лечения  $67,40 \pm 1,58$  %. Увеличилась и хелперная активность до  $70,50 \pm 1,79$  % и почти в два раза снизилась активность супрессоров.

Таким образом, обострение хронического аднексита приводит к значительному повышению уровня циркулирующих в крови иммунных комплексов, снижению лизосомной активности сыворотки крови, дисбалансу концентрации иммуноглобулинов основных классов и Т-системы иммунитета. Эти изменения, в свою очередь, вызывают снижение иммунологической толерантности организма больных. Предложенный комплексный метод лечения с применением трекрезана оказывает выраженное иммуностропное действие и позволяет существенно корригировать нарушения в системах Т- и В-иммунитета и неспецифической резистентности организма больных. Трекрезан способствует быстрому восстановлению нормальной микрофлоры влагалища, исчезновению патогенных и уменьшению условно-патогенных микроорганизмов. Механизм нормализации влагалищного биосинтеза, очевидно, обусловлен улучшением микроциркуляции, ускорением фаз протекания воспалительного процесса, мембранопротекторным действием на эпителиальную стенку сосудов, клеточные и органоидные мембраны влагалищного эпителия. Включение трекрезана в традиционную схему лечения уменьшает фармакологическую нагрузку на организм, способствует сокращению сроков пребывания в стационаре, улучшает отдаленные результаты лечения.

***Применение в терапии туберкулеза.*** Клинические испытания трекрезана проведены, по нашему заданию, в Кустанайском областном противотуберкулезном диспансере. Республика Казахстан.

В настоящее время методом лечения туберкулеза является химиотерапия, эффективность которой зависит от степени подавления размножения бактериальной популяции и регрессии туберкулезных изменений в пораженных органах. В современных условиях, когда имеются большие возможности для выбора комбинаций химиопрепаратов и патогенетических средств, возрастает значение индивидуализации лечебной тактики. В целях коррекции иммунного статуса, восстановления адаптационных способностей организма в клинической практике определялась эффективность трекрезана в комплексном лечении стационарных больных.

Под наблюдением в областном противотуберкулезном диспансере находились 30 больных туберкулезом в возрасте от 23 до 62 лет. Мужчин было 17, женщин – 13. По локализации туберкулезного процесса больные были распределены следующим образом:

- инфильтративный туберкулез легких – 15 человек;
- фиброзно-кавернозный туберкулез легких – 8;
- посттуберкулезный пиелонефрит – 2;
- туберкулезный спондилит – 1;
- туберкулезный аднексит – 1;
- туберкулез кишечника – 1;
- диссеминированный туберкулез – 1;
- саркоидоз Бека – 1;

С такими же формами туберкулеза была подобрана контрольная группа сравнения, состоящая из 30 больных.

Диагноз ставился на основании данных комплексного клинико-лабораторного обследования и R-диагностики.

Трекрезан в таблетках назначили в комплексе с противотуберкулезной терапией без учета противопоказаний в суточной дозе 0,2 г х 3 раза в день. Курс лечения – от 25 до 90 дней. Критерии эффективности препарата: клинико-лабораторный динамический контроль течения заболевания; R-контроль; объективная и субъективная оценка состояния и самочувствия.

В группе больных с инфильтративным легочным туберкулезом, состоящей из 15 человек, трекрезан назначался совместно с комплексным специфическим лечением в течение 45 дней. В ходе наблюдения выявлено следующее: у 11 больных произошло рубцевание и значительное рассасывание инфильтратов легочной ткани (по рентгенологическим данным); улучшение функции печени, исчезновение проявлений токсического гепатита; улучшение самочувствия; повышение аппетита; нормализация температуры тела; нарастание массы тела, у 4 больных из 15 (26,6%) положительного эффекта не наблюдалось.

Ухудшение состояния, отрицательной рентгеновской динамики, аллергических реакций и токсических проявлений не было отмечено у больных контрольной группы за этот же период наблюдения положительной клинической и рентгенологической динамики не отмечено.

Во второй группе больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, состоящей из 8 человек, трекрезан назначался в комплексе с набором специфических и симптоматических препаратов по 0,2 х 3 раза в день, курс 45 дней. В ходе наблюдения было выявлено следующее:

- положительной рентгенологической динамики не отмечено ни у одного больного;
- исчезновение симптомов токсического гепатита, подтвержденного функциональным пробам печени, произошло у 4 больных (50%);
- у 2 больных нормализовалась температура тела;

- у 2 больных повысился аппетит, появилась активность, снизилось количество выделяемой мокроты;
- у 1 больного наблюдалась отрицательная рентгенодинамика;
- больные контрольной группы положительной клинической и рентгенологической динамики не показали;
- репрезентативность наблюдения снижена наличием негативной социально-общественной установки у пациентов.

В третьей группе больных с туберкулезом внелегочных локализаций для лечения трекрезаном было взято по одному больному с разными локализациями туберкулезного процесса, всего 7.

Трекрезан назначался по 0,2 г х 3 раза в день, курс лечения – 45 дней. Без терапевтического и лабораторного эффекта оказались 2 больных из 7: с туберкулезным спондилитом и с посттуберкулезным пиелонефритом. Остальные больные, пять человек, отметили улучшение самочувствия, повышение аппетита, общего тонуса, нарастание веса тела, исчезновение слабости, утомляемости. В ходе клинического наблюдения выявлена положительная динамика при туберкулезе кишечника. Это уменьшение болей, нормализация функциональных проб печени; при саркоидозе Бека – частичное рассасывание узелков; при туберкулезном аднексите – рассасывание инфильтратов.

В дополнение к проведенным исследованиям следует отметить, что в нашей лаборатории доцентом И.А.Кузнецовым было проведено длительное изучение эффектов трекрезана вкупе со стандартной противотуберкулезной терапией у больных с различными формами туберкулеза лёгких [51–53, 88, 146].

На основании проведенных испытаний сделаны следующие выводы:

- трекрезан впервые назначался в клинической практике противотуберкулезного диспансера 30 стационарным больным, положительный клинический эффект достигнут в 22 случаях (70,3%), что свидетельствует о целесообразности применения трекрезана в лечении больных туберкулезом;
- в ходе применения препарата не было отмечено токсических и аллергических реакций, более того, при совместном назначении специальных средств в комплексе с трекрезаном, ранее отмечавшиеся аллергические реакции отсутствовали;
- трекрезан улучшил переносимость специальных противотуберкулезных препаратов;
- стойкий положительный клинический эффект отмечен при наличии у больных токсико-аллергического гепатита;
- трекрезан эффективно сочетается с применявшимися специальными препаратами и симптоматическими средствами, способствует восстановлению адаптационных механизмов целого организма.

***Лечение больных с вторичной герпетической инфекцией.*** Клиническая апробация трекрезана проведена по нашему заданию на базе областно-

го центра по борьбе и профилактике СПИДа (Кустанайский кожно-венерологический диспансер, Республика Казахстан).

Известно, что герпес – самая распространенная вирусная инфекция человека, длительно существующая в организме преимущественно в латентной форме и проявляющаяся на фоне иммунодефицитных состояний поражениями кожи, слизистых оболочек, глаз, печени и ЦНС. Рецидив герпетической инфекции возникает в тех случаях, когда под воздействием эндогенных или экзогенных факторов снижается активность иммунной системы, особенно Т-клеточного звена. Наиболее часто рецидивирующий герпес развивается на фоне ОРЗ вирусной природы, при тяжелых бактериальных инфекциях. Причинами рецидива могут быть нарушения адаптогенных способностей организма к переохлаждению, перегреванию, избыточное ультрафиолетовое облучение, переутомление, эмоциональные стрессы. К рецидивам приводят и эндокринные изменения, к примеру, у женщин генитальный герпес проявляется перед менструациями.

Причинами длительной персистенции вируса в организме считают несколько факторов:

- а) низкие титры или отсутствие интерферона,
- б) инфицирование иммунными комплексами «вирусы – антитела» слизистых оболочек,
- в) не исключена гипотеза о нахождении ВПГ в организме в виде нуклеиновой кислоты.

Учитывая, что герпес своими рецидивами проявляется на фоне иммунодефицита и при нарушениях адаптационных процессов в организме, представлялось целесообразным применение адаптогена иммуномодулятора трекрезана в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции.

Наблюдались две группы амбулаторных больных:

1 – вторичная герпетическая инфекция, локализованная форма, генитальный герпес – 10 человек,

2 – вторичная герпетическая инфекция, локализованная форма, простой герпес – 28 человек.

Больным в опытных группах назначалась комплексная терапия и трекрезан, контрольные больные получали обычное противовирусное комплексное лечение. Диагноз ставился на основании эпидемиологического анамнеза и данных комплексного клинико-лабораторного обследования, включающего также ИФА на ВПГ и иммунограмму, исследование клеточных факторов периферической крови, абсолютного содержания лейкоцитов, процентного содержания Е1 – РОКпр, Е2 – РОКа, ЕАС и М-лимфоцитов.

*Персистирующий генитальный герпес.* Иммунологически выявлено снижение содержания Т-лимфоцитов и сниженное содержание зрелых В-лимфоцитов. Трекрезан назначался по 0.2 г 3 раза в день в сочетании с симптоматическими и противовирусными средствами курсом 45 дней.

## Протатраны

Максимальный нагрузочный тест с иммуномодуляторами: декарис, тиомалин, Т-активин выявил, что наиболее предпочтительна модулирующая терапия трекрезаном.

При динамическом клиническом контроле уменьшение объективных признаков болезни в основной группе произошло на 5–6 дней раньше, чем в контрольной, то есть полное заживление везикул и эрозий наблюдалось через 7–8 дней от начала лечения. У 9 пациентов рецидивы отодвинулись на 4–5 месяцев и носили abortивный характер.

Больные, получавшие трекрезан, отметили улучшение самочувствия, повышение психоэмоционального тонуса, физической активности, улучшение аппетита, нарастание массы тела. Аллергических и побочных реакций в ходе применения трекрезана не было. Иммунологический контроль выявил увеличение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов, увеличение Т- и В-клеток при включении трекрезана в комплексное лечение больных.

В группе больных опоясывающим лишаем (28 человек) было 13 мужчин и 15 женщин в возрасте от 18 до 54 лет. Клинические высыпания локализовались на лице и голове, груди, руках, ягодицах и сопровождались болями и парестезиями. Трекрезан назначался с первого дня лечения – по 0,2 г 3 раза в день курсом 15 дней вместе с симптоматическими и противовирусными средствами. Контрольная группа в количестве 10 человек в качестве иммуномодулятора и адаптогена получала экстракт элеутерококка.

В основной группе отмечено, что у больных свежих подсыпаний не было со 2-го дня от начала лечения, тогда как в контрольной группе новые элементы сыпи появились на 4-й день. Курс лечения в комплексе с трекрезаном составил  $7,7 \pm 0,3$  дня, тогда как курс лечения больных в контрольной группе составил  $12, \pm 0,7$  дня. Количество лимфоцитов на 12 день в основной группе составило  $32,2 \pm 5,1\%$ , в контрольной –  $27,8\% \pm 3,2$  (таблица 3.33). Анализ выявил, что под влиянием трекрезана изменился состав крови: повысились: уровень гемоглобина, количество эритроцитов и тромбоцитов.

Табл. 3.33. Действие трекрезана на уровень лейкоцитов и лимфоцитов при герпетической инфекции

Группа	Лейкоциты, $10^9$ л		Лимфоциты, %		Срок выздоровления
	1 день	12 день	1 день	12 день	
Контроль	$6,15 \pm 0,7$	$7,72 \pm 0,6$	$20,6 \pm 1,9$	$27,8 \pm 9,2$	$12,6 \pm 0,7$
Опыт	$5,73 \pm 0,5$	$7,74 \pm 0,5$	$18,8 \pm 0,9$	$32,2 \pm 2,9$	$8,3 \pm 0,3^*$

Иммунный статус оценивали путем определения количества основных субпопуляций Т- и В-клеток по реакции розеткообразования, что выявило у всех больных дефицит  $E_1$ ,  $E_2$  и зрелых В-клеток (М) (таблица 3.34).



**Табл. 3.34.** Действие трекрезана на показатели иммунитета у пациентов с герпетической инфекцией

Показатели	Норма, %	До лечения, %	После лечения, %
E <sub>1</sub> -РОК	19–22	+10,1 (15,9–6,9)	+6,5 (18,5–6,5)
E <sub>2</sub> -РОК	41–47	+15,7 (24,3–16,3)	+12,2 (32,8–11,8)
ЕАС	25–28	+9,9 (25,1–11,1)	+5,1 (24,9–9,9)
М	11–14	+2,5 (8,5–4,2)	+1,0 (11–1,0)

Лечение привело к нормализации количества зрелых В-клеток и повышение уровня Т-клеток (**таблица 3.35**).

Далее рассмотрим использование трекрезана (1 таблетка х 3 раза в день) в практике комплексного лечения хронического урогенитального хламидиоза у мужчин. Клиническая и бактериологическая эффективность этиотропной терапии оказалась значительно выше при использовании трекрезана. При лечении больных рокситромицином в сочетании с трезезаном клинический эффект наблюдали у 92% больных, а бактериологический у 89% (в контрольной группе с декарисом: 80% и 76% соответственно).

Побочные эффекты доксициклина (у 28% пациентов) практически снимаются применением трекрезана. Курс лечения составляет от 10 до 30 дней в зависимости от тяжести генитальных и экстрагенитальных поражений.

**Табл. 3.35.** Иммунный статус у больных герпетической инфекцией

Группы больных	Популяции клеток					
	Т-клетки	Т-хелперы	Т-супрессоры.	Регуляторный индекс	В-клетки	НК
	СД3	СД4	СД8	СД4/СД8	СД20	СД16
<b>Опыт</b>						
До лечения	71,3±5,2	50,2±4,5	5,1±1,1	9,8	17,9±2,6	14,1±1,4
После лечения	67,5±6,8	37,3±3,1	20,1±5,3	1,85	24,3±5,2	17,3±2,8
<b>Контроль</b>						
До лечения	72,6±5,5	53,6±4,9	5,6±1,2	9,57	18,5±2,8	14,2±1,5
После лечения	66,4±4,5	51,9±3,8	8,9±4,3	5,83	17,8±4,5	15,8±1,7
Средние	63,0-79,8	33,2-51,6	21,6-35,2	0,9-2,3	6,5±20,7	7,8-20,4

При осложненных формах герпеса эффективность трекрезана составила 97,5%, и лишь у 2,5% состояние осталось без изменений. При назначении циклоферона клиническая эффективность (КЭ) была у 96% больных, бактериологическая эффективность у 95% и у 4% пациентов без изменений. При приеме декариса клиническая эффективность наблюдалась у 90% больных, бактериологическая – у 86,7%, без изменений у 10%. Особенно эффективным трекрезан оказался при осложненных формах герпеса у мужчин, где КЭ составила 92,8 %, БЭ – 89,6%, не было изменений у 7,2% больных. При приеме циклоферона КЭ была у 92,9% больных, БЭ – у 89%, без изменений – у 7,8%. При назначении декариеса КЭ составила лишь 75,5%, а БЭ – 71,9%, без изменений – у 24,5%.

Таким образом, в комплексном лечении мужчин с герпесом трекрезан оказывает значительный клинический и бактериологический эффект, особенно при осложненных формах болезни, не уступая одному из наиболее современных иммунокорректоров – циклоферону.

На основании полученных клинических и лабораторных данных были сделаны следующие выводы:

- введение препарата трекрезан в комплексную терапию вторичной герпетической инфекции способствует существенному улучшению клинического течения болезни и наступлению длительной ремиссии;

- показаниями к применению трекрезана у больных герпетической инфекцией являются наличие иммунодефицита, рецидивирующее течение заболевания и нарушения адаптационных способностей организма;

- применение препарата трекрезан больным с генитальным герпесом показано как в остром, так и в межрецидивном периодах;

- трекрезан обеспечивает коррекцию иммунного статуса при вторичной герпетической инфекции, вызванной ВПГ – 1 и ВПГ – 2.

В отделении «Семья и брак» трекрезан был использован при лечении трех групп больных:

- хронические воспалительные заболевания мужских половых органов – 12 чел.;

- болезнь Рейтера (хронический хламидиоз) – 12 чел.;

- сексуальные расстройства различной этиологии – 8 чел.

Трекрезан назначался в дозе 0,2 г 3 раза в день от 14-ти до 30-ти дней.

В I группе (хронический простатит, хронический уретро-простатит в стадии обострения) трекрезан назначался в дозе 0,2 г два раза в день в течение 14 дней в сочетании с комплексной антибактериальной терапией. По сравнению с контрольной группой (то же лечение, но без трекрезана), клиническое улучшение с восстановлением трудоспособности наступало на 4–5 дней раньше, что подтверждалось лабораторными данными: нормализация анализа крови, сока простаты, мазков из уретры, и простаты. В контрольной группе нормализация анализов проходила в более поздние сроки.

Все больные отметили улучшение самочувствия, повышение физической активности, улучшение половой функции. Один больной, страдающий головными болями, отметил их исчезновение.

Необходимо отметить, что в группе больных не выявлено побочных действий от применения антибиотиков, в контрольной группе – у 4-х человек.

Во второй группе больных с хроническим хламидиозом трекрезан принимали в дозе 0,2 г три раза в день в течение 20 дней в сочетании с общепринятым антибактериальным лечением.

Как известно, при хронической хламидийной инфекции всегда имеет место иммунодефицит. Поэтому в лечении необходимы иммуномодуляторы. В контрольной группе в качестве иммуномодулятора применяли левамизол по общепринятым методикам.

Излечение по данным лабораторных анализов в опытной группе после 1 курса (21 день) наступило у 10 человек из 12, в контрольной группе лишь у 6 человек. Побочное действие от антибиотиков тетрациклинового ряда в опытной группе наблюдалось лишь у 1 больного (кожные высыпания и тошнота), в контрольной группе – у 5 человек от тошноты, рвоты до аллергической кожной реакции и отека Квинке.

11 человек из 12 в опытной группе отмечали улучшение аппетита, сна, повышение физической и умственной активности, улучшение половой функции.

В III группе трекрезан назначался в дозе 0,2 г три раза в день в течение 30 дней.

У 4 человек наступило улучшение сексуального состояния: повышение либидо, увеличение времени эрекции; у 2 человек – небольшое, временное улучшение; у 2 человек (больные со стойкой импотенцией на фоне сахарного диабета) эффекта от приема препарата не было. В контрольной группе улучшение отмечено у 4 человек, у 4 – без эффекта.

Результаты позволили сделать следующие выводы:

- трекрезан эффективен в качестве иммуномодулятора при лечении хронической хламидийной инфекции;
- трекрезан в сочетании с патогенетической терапией значительно сокращает сроки лечения при хронических воспалительных заболеваниях половой сферы;
- практически у всех больных, принимавших трекрезан, повышается физическая и умственная активность, аппетит, улучшается половая функция.

**Комплексное лечение больных вирусными гепатитами.** Первичная апробация препарата трекрезан в комплексном лечении больных острыми вирусными гепатитами (ОВГ) выполнена в инфекционном отделении Кустанайской областной больницы. В связи с тем, что вопрос об этиотропной терапии острого вирусного гепатита остается нерешенным, а патогенетическая терапия не всегда способствует благоприятному исходу, т.е. не предот-

вращает развитие осложнений, в том числе острой печеночной недостаточности, показано применение адаптогенов с широким спектром действия и иммуностимуляторов.

При затяжном хроническом течении острого вирусного гепатита В наблюдается изменение активности естественных киллеров, количества Т-хелперов и интерпродуцирующей способности лейкоцитов.

Были обследованы следующие группы больных:

– ОВГ **A** – 54 человек,

– ОВГ **B** – 12 человек (из них 3 человека имели сопутствующие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, хронический холецистит).

Суточная доза препарата трекрезан – 0,2 г три раза в день. Курс лечения от 10 до 30 дней.

Трекрезан совместно с дезинтоксикационной терапией с первого дня лечения получали 7 больных ОВГ **B** и 5 больных ОВГ **A**, 3 больных начали прием трекрезанас 4-го дня от начала лечения и 2 больных принимали трекрезан после недельной базисной терапии.

В ходе комплексного клинико-лабораторного наблюдения было выявлено следующее:

В основной группе:

– все больные с 3–4 дня лечения препаратом трекрезан отмечали повышение аппетита, психоэмоциональный подъем, повышение физической активности;

– у 7 больных отмечено исчезновение диспептических проявлений: тошноты, рвоты, чувства тяжести в эпигастрии и в правом подреберье на 5–6 день приема препарата трекрезан;

– после 7 дней лечения с трекрезаном в контрольных биохимических анализах крови отмечено снижение общего билирубина в два раза у 15 больных; в двух случаях ОВГ **B** снижение билирубина в два раза зафиксировано через 10 дней от начала приема препарата;

– уменьшение размеров печени началось с 4–5 дня у 5 больных ОВГ **A**, а у 9 больных ОВГ **B** – с 6–7 дня;

– нормализация клинико-биохимических показателей произошла у всех больных ОВГ **A** на 18–20 день нахождения в стационаре, у больных ОВГ **B** – на 28–29 день и 7 больных ОВГ **B** – на 25–26 день от начала лечения с препаратом трекрезан.

В контрольной группе:

– улучшение самочувствия, исчезновение симптомов интоксикации отмечено на 7–10 день лечения, у 3-х больных терапия была расширена назначением гормонов, т.к. наблюдалась отрицательная динамика инфекционного процесса;

– снижение билирубина началось с 5–6 дня у больных с ОВГ **A** и с 12–14 дня у больных с ОВГ **B**;

– курс лечения до нормализации клинико-биохимических показателей составил у больных с ОВГ **A** 23–25 дней, с ОВГ **B** 35–38 дней.

*Следующий этап апробации* включал клинические исследования эффективности трекрезана на базе госпиталя им. Бурденко ГВМУ МО РФ. В качестве плацебо использовались таблетки, по внешнему виду не отличавшиеся от изучаемого препарата (аскорутин).

Контрольная группа получала стандартный набор лечебных мероприятий (режим, диета № 5 по Певзнеру, внутривенное введение физиологических растворов глюкозы с контрикалом, перорально рибоксин, холосас, комплекс витаминов). При тяжелых формах и формах средней тяжести с факторами риска развития осложнений добавляли преднизолон, антибиотики и антациды, ГБО в режиме 1,7–1,8 ата (7–8 сеансов на курс).

В группе больных острым вирусным гепатитом «**B**» трекрезан назначался при удовлетворительном общем самочувствии больных (отсутствие тошноты, рвоты, выраженных диспепсических явлений) на 2–5 день от начала лечения. При этом, если больной поступал с выраженным синдромом общей интоксикации, интенсивной или быстро прогрессирующей желтухой, то, наряду с дезинтоксикационной терапией, с первого дня ему назначались глюкокортикостероиды в терапевтических дозах.

Обследовано 19 больных в возрасте от 29 до 43 лет со среднетяжелым течением ОВГ **A**. Из этого количества таблетки трекрезана в дозе 0,2 x 3 раза в день в течение 7 дней получали 10 человек, 9 больным проводилось базисная терапия с плацебо. Характеристика преджелтушного периода у этой группы больных может быть представлена в следующем виде: диспептический вариант – 41,7%, гриппоподобный вариант – 30,0%, астеновегетативный вариант – 15%, смешанный вариант – 13,3%. Длительность преджелтушного периода составила  $5,7 \pm 0,12$  дней (**таблица 3.36**). Данные, представленные в **таблице 3.36**, свидетельствуют о положительной динамике клинических показателей у больных, получавших базисную терапию в сочетании с трекрезаном. Отмечалось снижение койко-дня на 3,6 дня. Нормализация размеров печени у больных, получавших трекрезан, наступила быстрее, длительность желтушного периода сокращалась на 6,5 дней.

**Табл. 3.36.** Показатели клинической эффективности у больных со среднетяжелым течением острого вирусного гепатита **A**

Показатели	Группы больных	
	Базисная терапия с плацебо	трекрезан
Слабость	7,11±0,31	4,91±0,03*
Снижение аппетита	6,14±0,22	4,85±0,01*
Тошнота	3,43±0,19	1,73±0,01*

Показатели	Группы больных	
	Базисная терапия с плацебо	трекрезан
Длительность желтушного периода	20,93±1,0	14,42±0,18*
Увеличение печени	19,60±1,8	15,4±0,6*
Средний койко-день	23,4±1,4	19,8±0,8*

**Примечание:** \* – достоверно при  $p < 0,05$

У больных, получавших таблетки трекрезана, наблюдалась более быстрая нормализация показателей пигментного обмена, активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) по сравнению с группой больных, получавших базисную терапию в сочетании с плацебо.

Вторую группу составили 39 больных в возрасте от 16 до 52 лет, со среднетяжелым течением ОВГ В. Трекрезан получали 20 человек, плацебо – 19. Характеристика преджелтушного периода: диспепсический вариант – 20%, гриппоподобный – 18%, астеновегетативный – 28%, арталгический – 21% и смешанный вариант – 13%. Длительность преджелтушного периода составила  $7,9 \pm 0,14$  дня. Только в 5 случаях после назначения трекрезана удалось обойтись без назначения глюкокортикостероидной терапии, в остальных 75% случаев пришлось прибегнуть к назначению преднизолонa, так как при удовлетворительном самочувствии больных показатели цитолиза продолжали нарастать.

На основании проведения открытого клинического исследования с использованием плацебо на фоне базисной терапии трекрезан может быть рекомендован в комплексной терапии ОВГ А, при ОВГ В использование трекрезана нецелесообразно.

Третий этап апробации проводился в клинике инфекционных заболеваний.

Обследовано 169 больных, из них 88 – инфекционным ОВГ (А) и 81 – сывороточным ОВГ (В). Возраст больных – от 18 до 60 лет. Среди испытуемых было 98 мужчин (58%) и 71 женщина (42%). Все больные были разделены на две группы:

I – получавшая общепринятое лечение;

II – получавшие дополнительно таблетки трекрезана в дозе 400 мг/сутки в течение 7 суток, начиная со 2 дня поступления в клинику.

Кроме того, в каждой группе выделялись больные со среднетяжелым и тяжелым течением ОВГ А и ОВГ В. Группы сравнения составляли 25 здоровых лиц (доноры крови). ОВГ В диагностировали на основании анамнеза, клинической симптоматики, биохимических и иммунологических исследований крови. Исследование больных в стационаре проводилось троекратно: при поступлении в отделение (практически в период максимального про-

явления клинических и биохимических изменений); через две недели лечения; в период ранней реконвалесценции (перед выпиской).

Анализ динамики клинических проявлений у больных ОВГ А и ОВГ В, которые кроме общепринятого лечения получали трекрезан, показал положительное влияние его на длительность и степень проявления ряда симптомов заболевания. Так, после 12–14 дней приема препарата большинство пациентов отметили улучшение самочувствия, повышение аппетита, уменьшение абдоминальных болей, общей слабости. Более выраженная регрессия симптомов наблюдалась у больных средней степени тяжести независимо от вида гепатита. Добавление трекрезана способствовало существенному сокращению средней продолжительности желтушного периода.

У больных ОВГ В при получении трекрезана также сократилась длительность отдельных симптомов заболевания: общей слабости, боли, ощущения тяжести в подреберье, желтухи.

В период ранней реконвалесценции больные ОВГ А средней тяжести жалоб не имели. Увеличение размеров печени на 0,5–1,5 см ниже реберной дуги сохранилось у 16,4% больных I и у 10,7% больных II сравниваемых групп.

Динамика биохимических показателей при лечении трекрезаном зависела от тяжести и вида гепатита. Так, в период ранней реконвалесценции, уровень билирубина был существенно ниже в крови пациентов II группы со среднетяжелым ОВГ А, ОВГ В и тяжелым ОВГ А. При тяжелом течении ОВГ В уровень билирубина в крови не зависел от способа лечения. Терапия с применением трекрезана положительно влияла на динамику активности ферментов в сыворотке крови. Достоверное уменьшение активности маркера цитолиза АлАТ наблюдалось при обоих видах гепатита у больных средней тяжести.

Длительность стационарного лечения больных, получавших трекрезан, составляла  $24,1 \pm 1,6$  дня  $32,7 \pm 1,4$  дня при ОВГ А в зависимости от тяжести, и  $27,4 \pm 1,65$  и  $35,1 \pm 2,5$  дня при ОВГ В.

Лечение больных с применением трекрезана эффективнее способствовало регрессии клинических симптомов по сравнению с группой больных, получавших только традиционное лечение. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности назначения трекрезана в комплексном лечении больных ОВГ А и ОВГ В.

Таким образом, лечебный эффект трекрезана обусловлен его способностью угнетать процессы свободнорадикального окисления липидов и активизировать антиоксидантную систему защиты.

**Лечение больных язвенной болезнью.** Исследования эффективности трекрезана проводились на базе клиники гастроэнтерологии.

Известно, что в настоящее время широко распространён способ лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, включа-

ющий лечебное питание, введение блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, антацидов, репаративов, витаминов, антихеликобактерных препаратов.

Больным назначали лечебное питание (например – стол № 1), ранитидин по 150 мг 2 раза в день, альмагель по 2 дозировочных ложки 4 раза в день, гастрофарм по 1 таблетке 3 раза в день, поливитамины по 1 драже 2 раза в день, де-нол по 1 таблетке 4 раза в день и одновременно трекрезан в таблетках по 0,2 г 3 раза в день за 30–40 мин до еды, на протяжении 19–21 дней. Этим способом лечились 84 больных в возрасте от 22 до 59 лет с язвенной болезнью (26 – желудка, 58 – двенадцатиперстной кишки). Длительность заболевания составляла от 1,5 до 12 лет. Женщин было 17, мужчин – 67 человек. Контрольную группу составили 30 больных язвенной болезнью, сопоставимых по полу, возрасту, а также длительности и характеру течения заболевания. Они получали такое же лечение, но без трекрезана.

Анализ результатов показал, что улучшение общего состояния больных, получавших таблетки трекрезана, наступало в среднем в течение первых 4–6 дней пребывания в стационаре, тогда как у больных, получавших традиционное противовоспалительное лечение, такое улучшение отмечалось на 6–8 день. Болевой синдром был купирован у пациентов, получавших трекрезан в среднем через  $6,3 \pm 0,6$  дня, а у лечившихся известным способом – через  $7,1 \pm 0,9$  и  $9,4 \pm 0,5$  дней ( $p < 0,05$ ), диспептические явления соответственно через  $7,1 \pm 0,9$  и  $9,4 \pm 0,5$  дней ( $p < 0,05$ ). Средний срок рубцевания язвы у больных, получавших трекрезан составлял  $20,3 \pm 1,1$  дня, а среди больных контрольной группы –  $24,9 \pm 1,3$  дня ( $p < 0,01$ ). Следовательно, применение трекрезана в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки приводит к ускорению рубцевания язвы, улучшению состояния больных и сокращению сроков их лечения.

*Лечение больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями.* Систематическими и многолетними исследованиями эффектов трекрезана [4, 6, 21–25, 75, 78–82, 84–87, 89, 154–156, 159, 160, 177], проведенными сотрудниками нашей лаборатории, выявлено следующее. Так, на фоне приема Тк около 45% больных ИБС субъективно отмечали повышение толерантности к физической нагрузке, что подтверждалось проведением в динамике ВЭМ – пробы. Анализ ФЗР при проведении ВЭМ выявил, что в процессе лечения наблюдалось достоверное увеличение показателей ВЭМ – пробы. У таможенников, получавших только базисную терапию и стандартные физические нагрузки, не выявлено изменений по всем показателям.

При включении в терапию мисклерона и флогэнзима достоверных изменений показателей ФЗР не выявлено.

При добавлении к базисной терапии океанола отмечались положительные изменения ФЗР. Выраженное улучшение функциональных возможностей сердечно – сосудистой системы было у 38 больных, в состав лечения которых входил трекрезан с океанолом (таблицы 3.37 и 3.38).



Табл. 3.37. Показатели АД и ЧСС у больных ИБС до и после лечения при проведении ВЭМ пробы (n = 38 в каждой группе)

Способ лечения	САД, мм рт.ст.		ДАД, мм рт.ст.		ЧСС, уд/мин	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Тк+базис	136±10,3	122,2±11,2*	83,5±8,7	74,3±6,9*	71,7±10,2	67,3±11,4
Окенол+базис	135,6±10,2	118,4±10,5*	87,5±8,4	76,3±5,7*	72,7±9,3	66,5±10,2
Тк+океанол	135,1±7,5	114,7±10,1*	83,2±6,5	72,4±5,3*	77,5±9,5	66,1±10,5

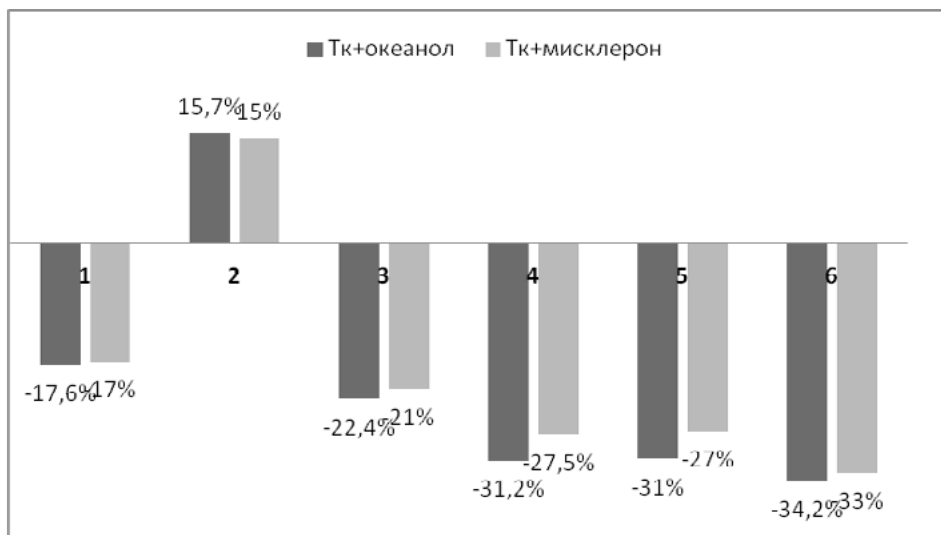
Примечание: \* – p < 0,05

Табл. 3.38. Показатели ВЭМ пробы у больных ИБС

Показатели		Тк+базис	Окенол+базис	Тк+океанол
ПМ нагрузки, Вт	До лечения	100,0±25,7	104,2±24,8	101,0±25,3
	После лечения	123,4±13,2*	119,7±11,4*	125,2±11,3*
ВН работы, мин	До лечения	7,0±2,0	7,1±2,21	7,1±2,5
	После лечения	9,3±2,1*	9,4±1,8*	10,3±2,2*
МПК (л/мин/кг)	До лечения	2,8±1,1	2,7±0,9	2,8±0,7
	После лечения	3,3±0,5*	3,1±0,7*	3,5±0,9*
Восстановление ЧСС (мин)	До лечения	13,5±1,2	13,8±3,2	13,7±1,4
	После лечения	13,5±1,2	12,4±2,4	11,4±2,3
Время ВЭМ пробы (мин)	До лечения	11,5±2,3	11,5±2,3	11,6±1,3
	После лечения	13,6±2,2*	13,6±2,2*	14,5±2,1*
ДП, усл.ед.	До лечения	96,0±38,8	98,6±13,7	104,6±4,1
	После лечения	82,1±28,5*	78,7±12,3*	75,8±5,3*

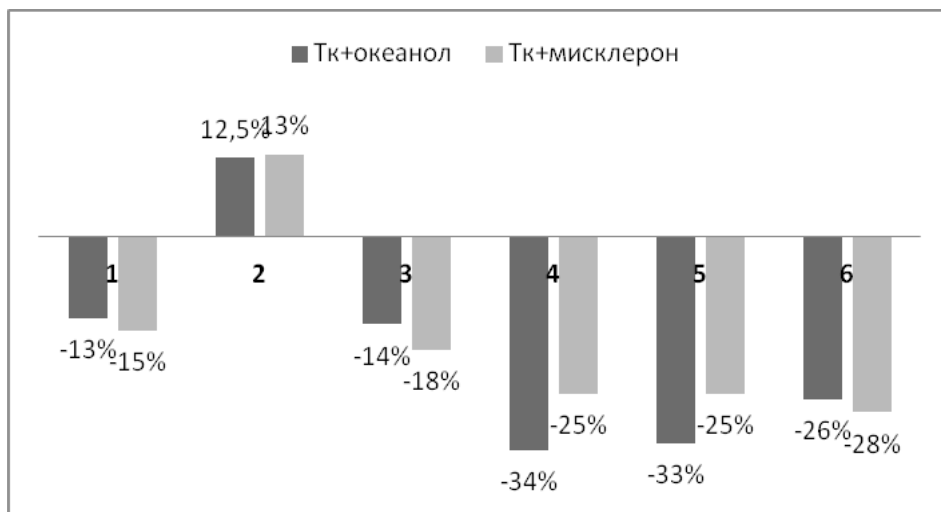
Примечание: \* – p < 0,05

Установлено, что изменения гемостазиологических параметров могут корректироваться у нетренированных людей путем предварительного приема адаптогенов. Наиболее выраженная положительная динамика показателей липидного обмена отмечалась в группах, получавших Тк+океанол и Тк+мисклерон (рисунки 25–27).



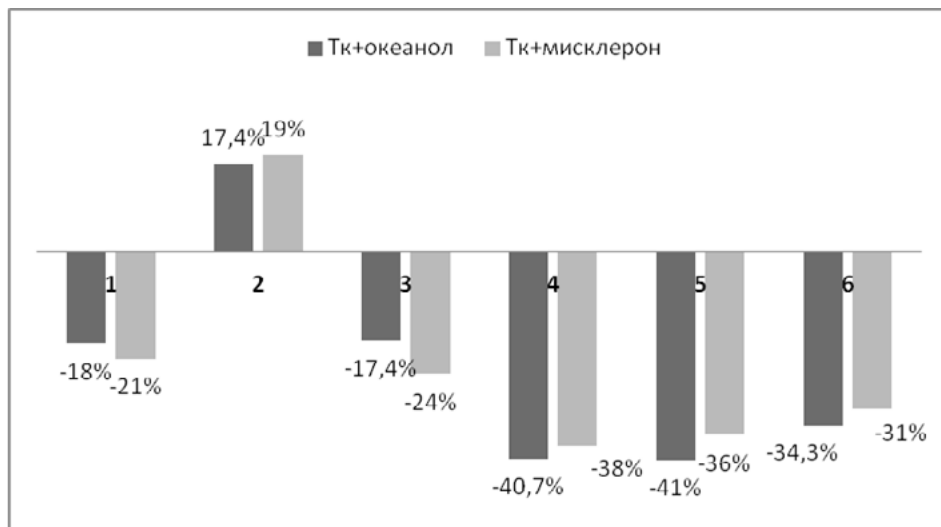
**Рис. 25.** Изменения (в процентах к исходному состоянию) липидного обмена у больных ИБС после курса терапии.

Обозначения: 1 – ОХС; 2 – ХСЛПВП; 3 – ХСЛПНП; 4 – ХСЛПОНП; 5 – ТГ; 6 – ИА



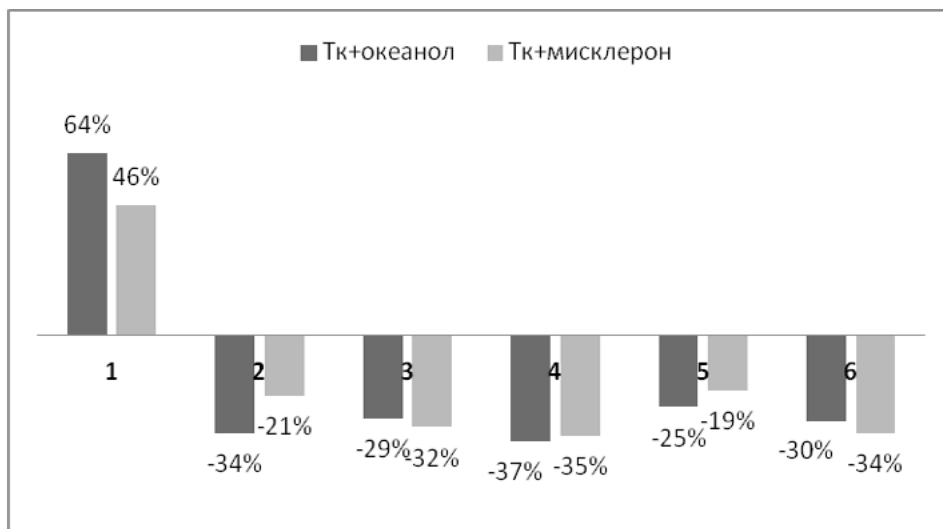
**Рис. 26.** Изменения (% к исходному состоянию) липидного обмена у больных ГЛП IIa после курса терапии.

Обозначения: 1 – ОХС; 2 – ХСЛПВП; 3 – ХСЛПНП; 4 – ХСЛПОНП; 5 – ТГ; 6 – ИА

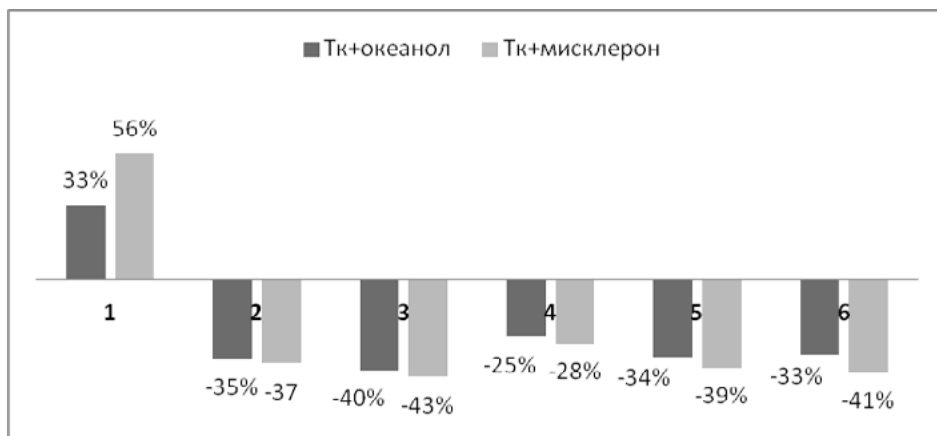


**Рис. 27.** Изменения (% к исходному состоянию) липидного обмена у больных ГЛП Пб.  
 Обозначения: 1 – ОХС; 2 – ХСЛВПП; 3 – ХСЛПНП; 4 –ХСЛПОНП; 5 – ТГ; 6 – ИА

Все препараты оказывали достоверное положительное влияние на состояние активности лизосомальных ферментов в тромбоцитах (**рисунки 28–30**).



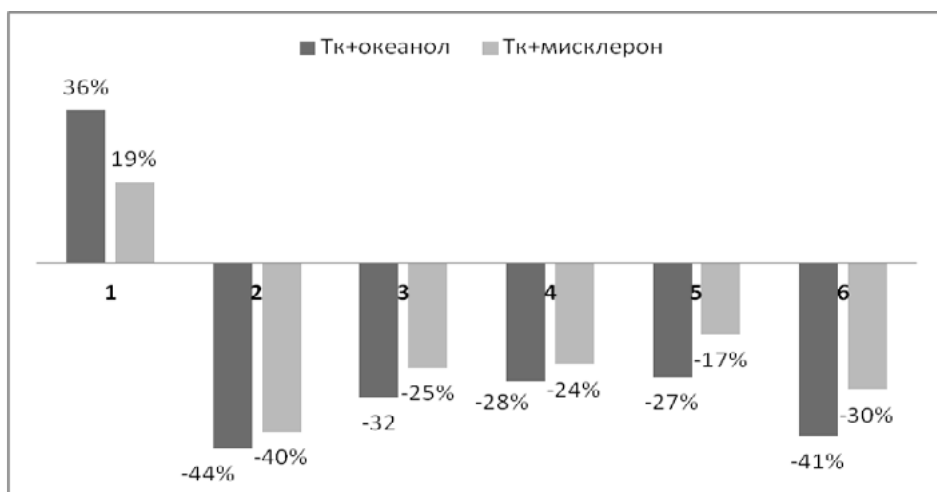
**Рис. 28.** Изменения активности лизосомальных липолитических ферментов (% к исходному состоянию) в тромбоцитах у больных ИБС.  
 Обозначения: 1 - КЛ; 2 – КХЭ; 3 – ФЛА1к; 4 – ФЛА2к; 5 – ФЛА1ш; 6 – ФЛА2ш.



**Рис. 29.** Активность лизосомальных липолитических ферментов (% к исходному состоянию) в тромбоцитах у больных ГЛП IIa.

Обозначения: 1 – КЛ; 2 – КХЭ; 3 – ФЛА1к; 4 – ФЛА2к; 5 – ФЛА1ш; 6 – ФЛА2ш

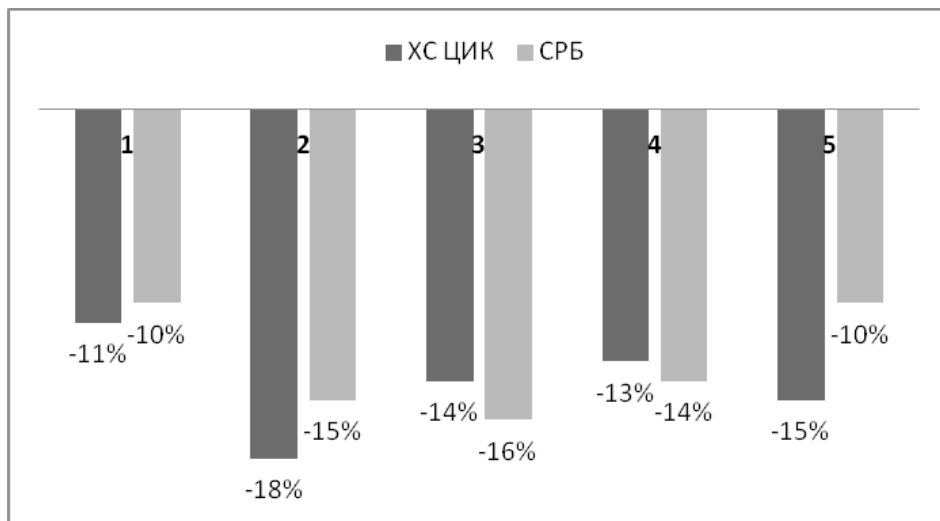
Изменение активности лизосомальных липолитических ферментов отмечалось во всех группах, наиболее выраженная динамика наблюдалась при применении Тк+океанол, Тк+мисклерон. Следует отметить, что изменения активности лизосомальных липолитических ферментов так же, как и изменения в липидном спектре крови, при ГЛП различных типов выражены в большей степени, чем при ИБС. Обращает на себя внимание высокая активность КХЭ в Тц при ГЛП IIa и IIb типов, что может быть связано с изменениями в липидном спектре крови, характерном для ГЛП различных типов.



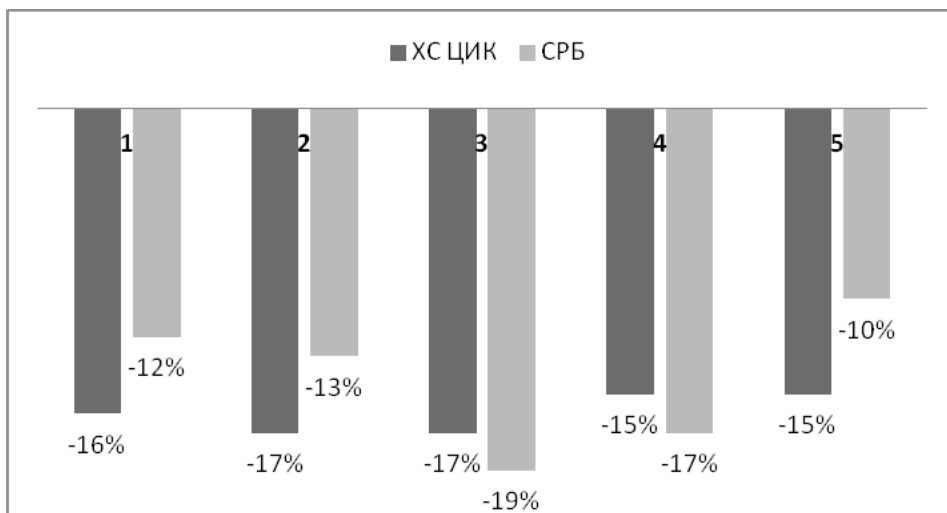
**Рис. 30.** Изменения активности лизосомальных липолитических ферментов (% к исходному состоянию) в тромбоцитах у больных ГЛП IIб.

Обозначения: 1 – КЛ; 2 – КХЭ; 3 – ФЛА1к; 4 – ФЛА2к; 5 – ФЛА1ш; 6 – ФЛА2ш

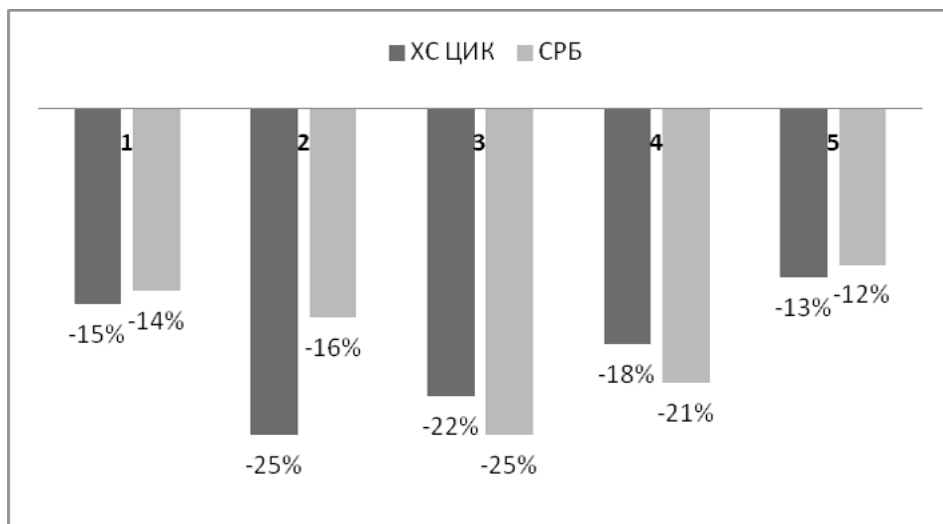
Показатели ХС ЦИК и СРБ снижались во всех группах. Максимальная динамика отмечена при приеме Тк+океанол и Тк+мисклерон (рисунки 31–33).



**Рис. 31.** Изменения ХС ЦИК и СРБ (% к исходному состоянию) у больных ИБС.  
Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+липостабил, 5 – Тк+флогэнзим



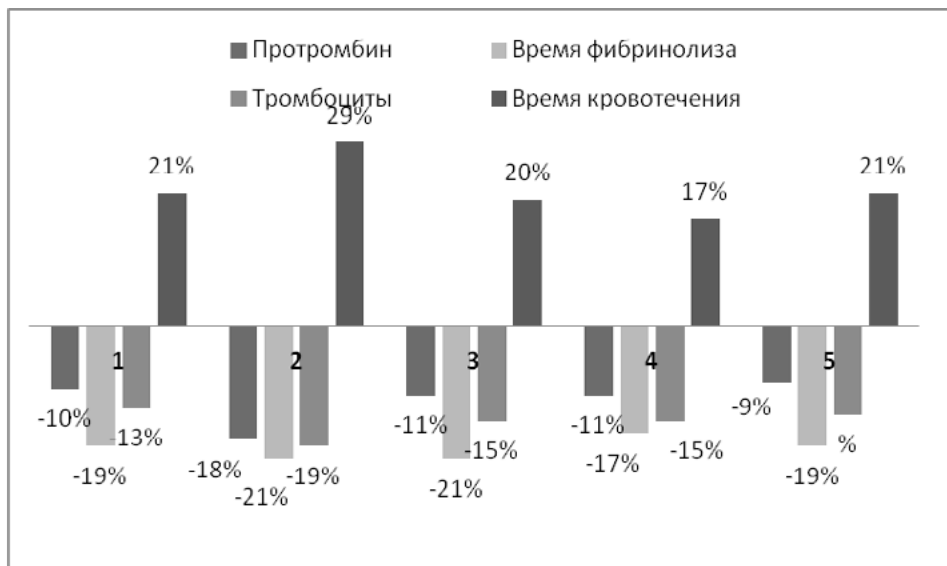
**Рис. 32.** Изменения ХС ЦИК и СРБ (% к исходному состоянию) у больных ГЛП IIa.  
Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+липостабил, 5 – Тк+флогэнзим.



**Рис. 33.** Изменения ХС ЦИК и СРБ (% к исходному состоянию) у больных ГЛП IIб.  
 Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+липостабил,  
 5 – Тк+ флогэнзим

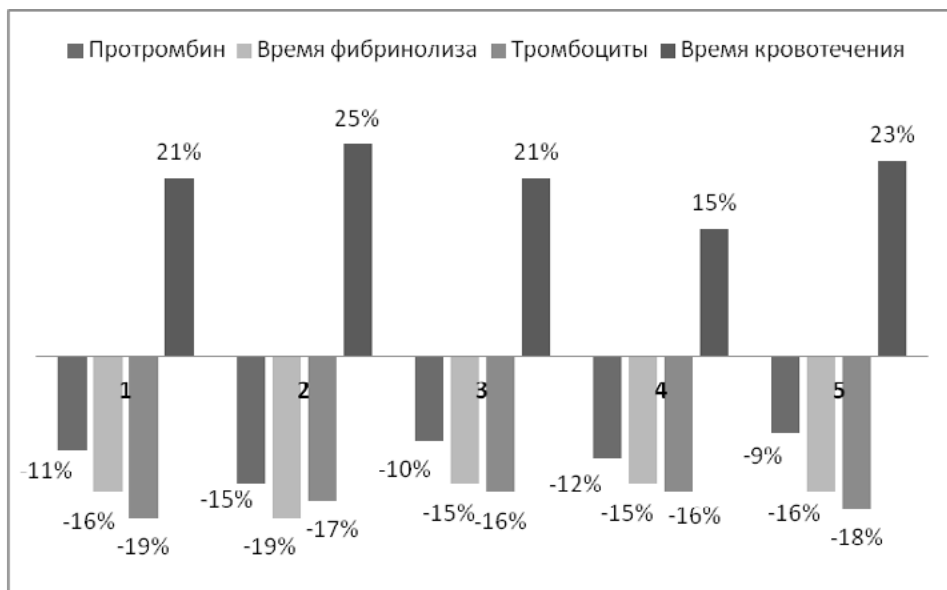
Тк оказывает противовоспалительное действие и положительно влияет на активность гуморального иммунитета при атеросклерозе. СРБ активирует моноциты, регулирует функцию нейтрофилов по принципу обратной связи, усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез антагониста ИЛ-1, наконец, модулирует высвобождение молекул адгезии, принимающих участие в прилипанию и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в зону воспаления.

У большинства пациентов до комплексной терапии с добавлением Тк отмечалось повышение уровня протромбина, фибриногена; практически у всех больных ИБС – удлинение времени фибринолиза, что свидетельствовало о снижении фибринолитической активности крови. Это находится в соответствии с литературными данными (Schäfer A., 2008, Sima A.V., 2009). Положительная динамика показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови отмечалась во всех группах больных с ГЛП и ИБС, в состав лечения которых был включен Тк. Наиболее выраженные изменения со стороны системы гемостаза были выявлены при назначении Тк+океанол в дополнение к базисным препаратам (**рисунки 34–36**). Наряду с этим, исследование системы гемостаза при физических нагрузках у крыс показало, что однократное двухчасовое плавание и принудительный бег в тредбане сопровождаются гиперкоагуляционными сдвигами с признаками тромбемии. Это, согласно представлениям на фоне снижения антикоагулянтной и фибринолитической активности, создает угрозу развития внутрисосудистого свертывания крови.



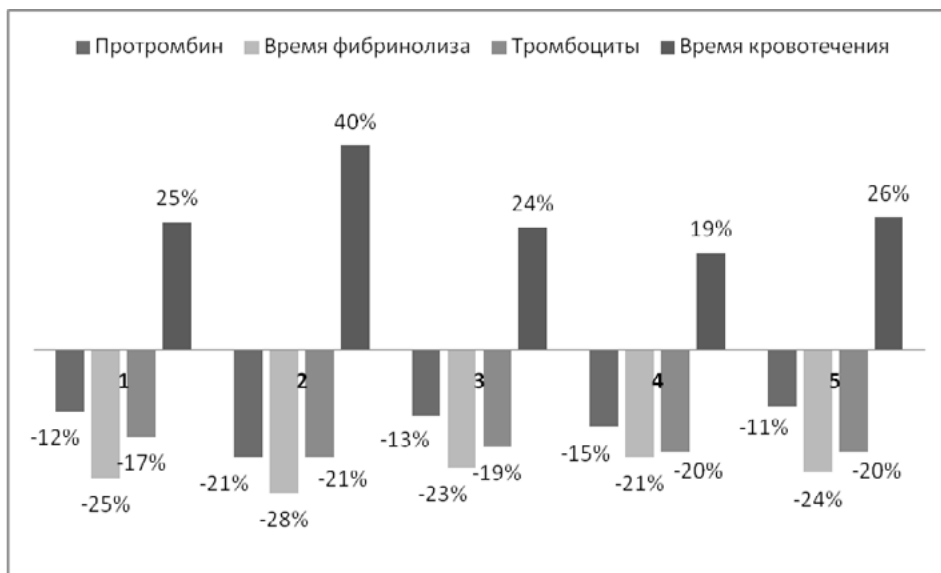
**Рис. 34.** Изменение свертывающей и противосвертывающей систем крови (% к исходному состоянию) у больных ИБС.

Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+липостабил, 5 – Тк+флогэнзим



**Рис. 35.** Изменение свертывающей и противосвертывающей систем крови (% к исходному состоянию) у больных ГЛП IIa.

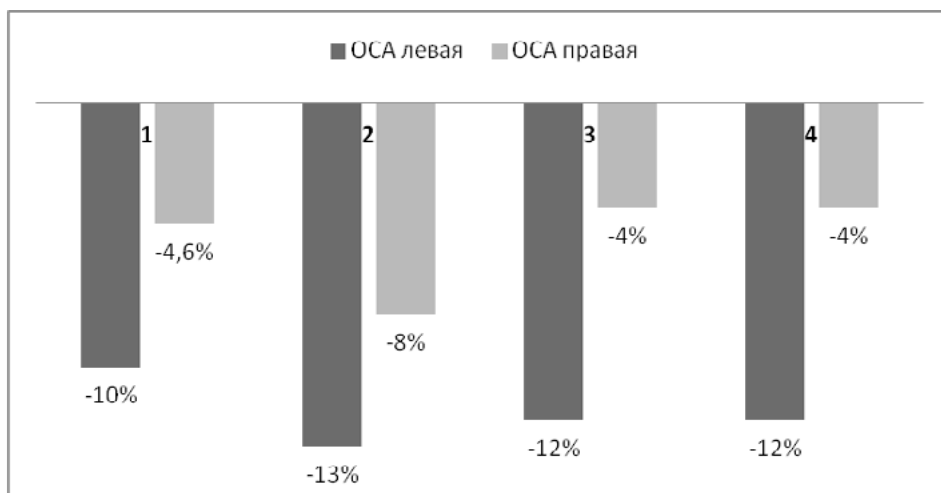
Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+липостабил, 5 – Тк+флогэнзим



**Рис. 36.** Изменение свертывающей и противосвертывающей систем крови (% к исходному состоянию) у больных ГЛП ПБ.

Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+липостабил, 5 – Тк+флогэнзим;

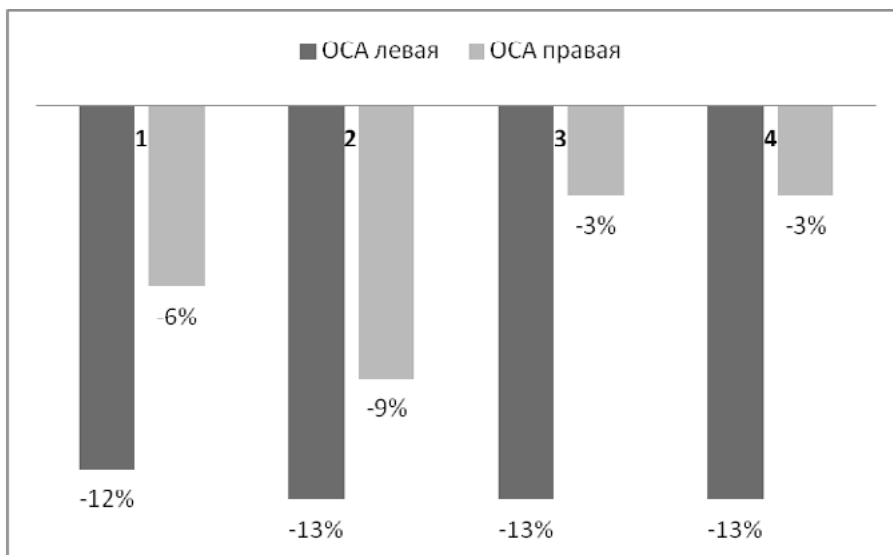
Как видно из **рисунков 37–39**, все препараты и их комбинации, кроме флогензима, оказывали достоверное положительное влияние на ТКИМ в ОСА у всех больных. При этом наилучшее лечебное действие оказывала копозиция *Тк+океанол*.



**Рис. 37.** Изменение показателей ТКИМ на ОСА (% к исходному состоянию) у больных ИБС.

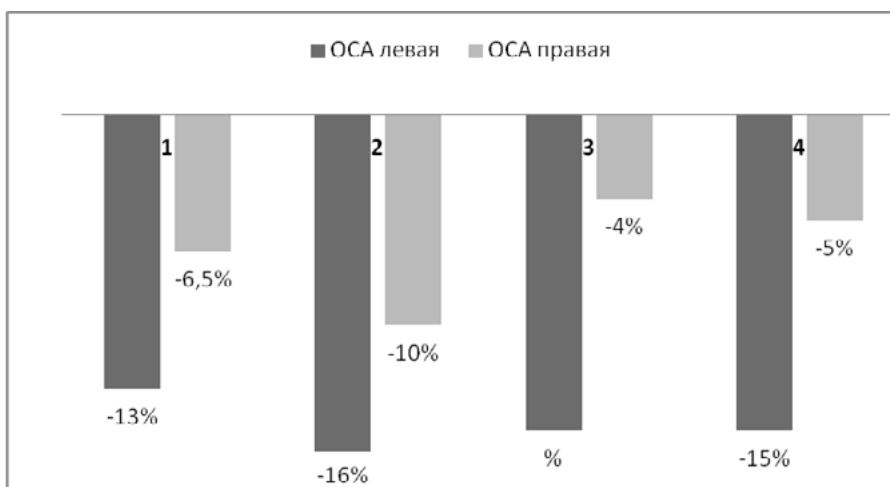
Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+ липостабил





**Рис. 38.** Изменение показателей ТКИМ на ОСА (% к исходному состоянию) у больных ГЛП Ia.

Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+ липостабил



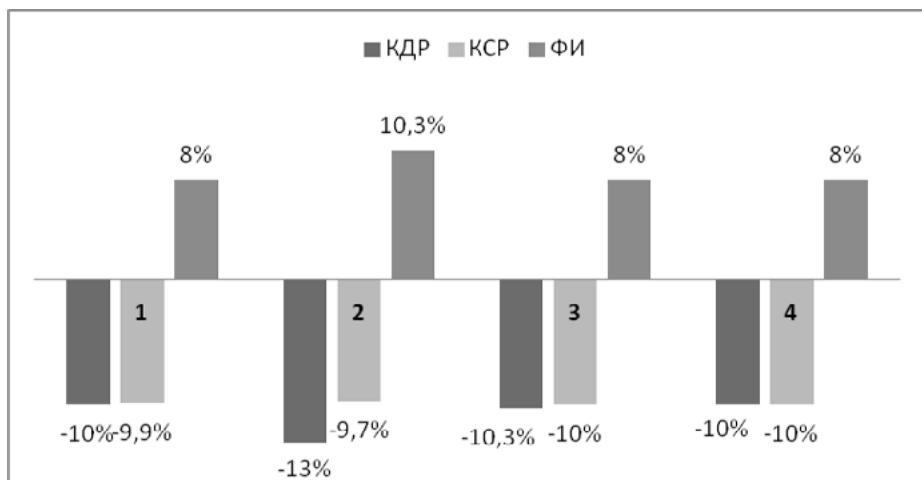
**Рис. 39.** Изменение показателей ТКИМ на ОСА (% к исходному состоянию) у больных ГЛП Ib.

Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+липостабил

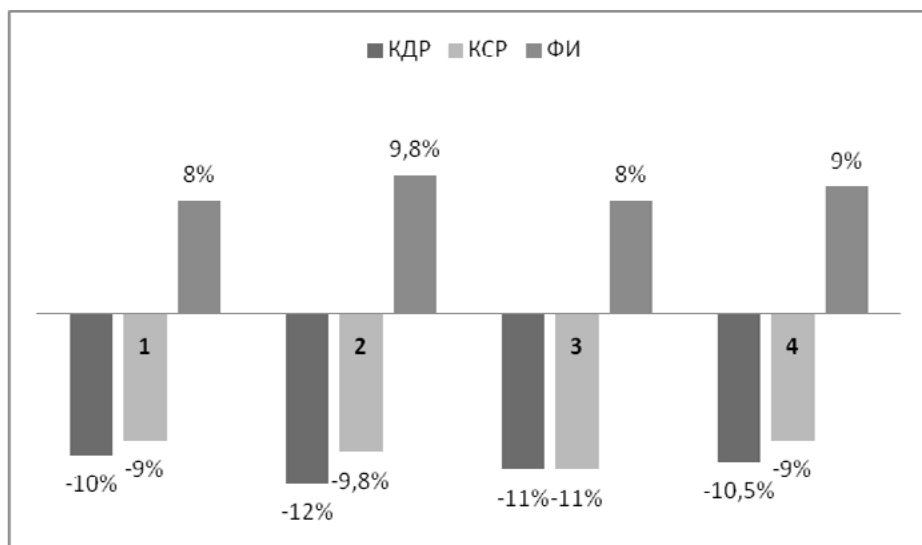
Увеличение ТКИМ уже в диапазоне нормальных значений (от 0,75 до 0,91 мм) сопровождается увеличением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза. Предложенная нами композиция заметно снижает риски кардиальных и цереброваскулярных осложнений.

## Прогатраны

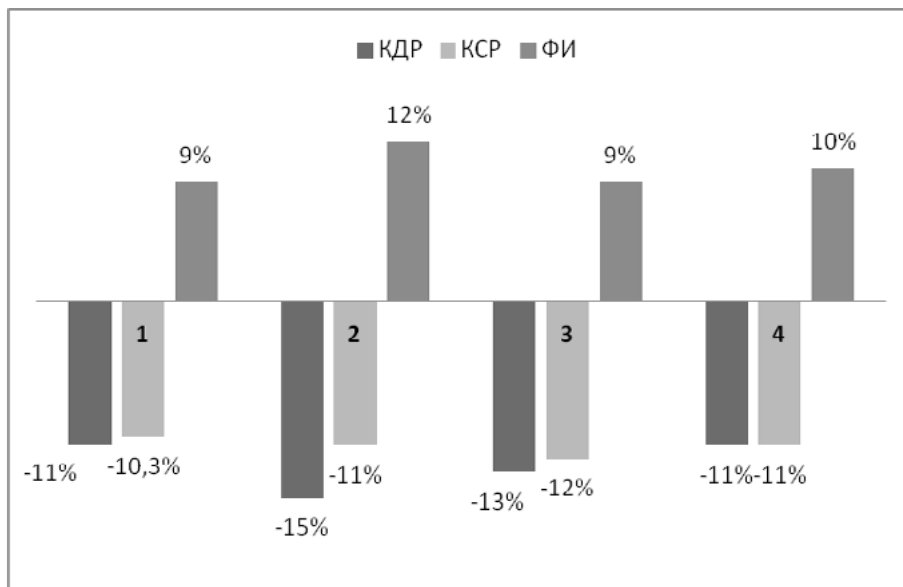
Максимальное улучшение показателей ЭхоКГ отмечалось во всех группах больных на фоне приема базисных препаратов в сочетании с композицией: Тк+океанол. **Рисунки 40–42** иллюстрируют этот феномен. Это значит, что для коррекции рассматриваемых нозологий эффективно применение именно этой комбинации препаратов.



**Рис. 40.** Изменение показателей ЭхоКГ (% к исходному состоянию) у больных ИБС.  
Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+липостабил.



**Рис. 41.** Изменение показателей ЭхоКГ (% к исходному состоянию) у больных ГЛП IIa.  
Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+липостабил



**Рис. 42.** Изменение показателей ЭХО КГ (в процентах к исходному состоянию) у больных ГЛП Пб.

Обозначения: 1 – Тк, 2 – Тк+океанол, 3 – Тк+мисклерон, 4 – Тк+липостабил

В показателях психической и соматической адаптации отмечалась положительная динамика в виде достоверного снижения тревожного эффекта, напряжения, страхов, депрессии, соматических расстройств и расстройств желудочно-кишечного тракта и снижение тревожно – депрессивного статуса. В этом плане отметим, что до начала лечения у больных ГЛП выявлено (оба типа, средние цифры): повышение уровня тревожности на 23,3%, снижение стрессоустойчивости – на 14,6%, эмоциональной стабильности – на 17,1% и общей самооценки – на 4,1%. Сравнение анкетных данных в тесте **Hamilton** показало, что базисная терапия с включением Тк+океанол наилучшим образом сказывается на результатах тестирования ( $p < 0,05$ ). Это указывает на мобилизации функциональных резервов сердечно-сосудистой системы и улучшению качества жизни и, очень важное – на положительный, прикладной аспект психофизиологического фрагмента проведенного исследования пациентов. В целом, эффекты трекрезана на кардиоваскулярную систему можно представить следующим образом (**рисунок 43**).



Рис. 43. Схема действия трекрезана на сердечно-сосудистую систему

Таким образом, активность лизосомальных липолитических ферментов может служить характеристикой развития атеросклероза, а функциональные нарушения лизосомальной липолитической системы Мц и Тц является одним из звеньев патогенеза атеросклероза. Есть все основания рассматривать выявленные энзиматические изменения в клетках крови как результат участия липолитических лизосомальных ферментов в обмене ЛП на стадии катаболизма. В результате сердечная мышца постепенно укрепляется, повышается ее сократительная способность. Улучшение обмена веществ в организме при стимуляции антиокислительных процессов задерживает, а при начальных проявлениях, вызывает обратное развитие атеросклероза.

**Профилактические эффекты трекрезана.** Помимо терапевтических эффектов трекрезана при вышеуказанных заболеваниях представляло интерес выяснение возможности его применения в экологически неблагоприятных условиях. Поэтому, перед нашим сотрудником И.А. Кузнецовым была поставлена задача – выяснить эффективность трекрезана для профилактики ОРВИ среди студентов Астраханского региона, широко известного своими

неблагоприятными условиями жизни. В результате проведенных исследований [29, 30, 49, 50, 88] выявлено, что структура заболеваемости указывает на низкую способность студентов адаптироваться к условиям обучения. Резистентность организма студентов совпадает с динамикой индекса загрязнения окружающей среды, причем заболеваемость, периодичность, кратность и длительность показали высокую степень взаимосвязи ( $r=0,86$ ). При этом применение трекрезана перед наступлением «сезона ОРВИ» повышает сопротивляемость ОРВИ у студентов. Это проявляется в уменьшении заболеваемости студентов примерно вдвое, активацией процессов биосинтеза иммунных тел: СД3, СД4, СД8 и СД16 (таблица 3.39).

**Табл. 3.39.** Основные показатели клеточного иммунитета у группы студентов с пониженным АП (экспериментальная группа)

Показатели	Студенты с низким АП ( $M \pm m$ )		
	до профилактики	после применения ТК	Коэффициент корреляции ( $r$ )
	Число клеток крови в 1 мкл (аб. числа)		
Т-лимфоциты (СД3)	1988,7 ± 132,9	2027,6 ± 118,3*	0,78
Т-хелперы (СД4)	1375,4 ± 67,6	1420,9 ± 56,7*	0,79
Т-супрессоры (СД8)	510,9 ± 43,1	621,8 ± 68,3*	0,78
Иммунорегуляторный индекс (СД4/СД8)	2,01 ± 0,15	3,05 ± 0,36*	0,76
Естественные киллеры (СД16)	303,7 ± 51,2	419,9 ± 25,2*	0,77
Фагоцитоз с латексом	2327,2 ± 314,9	2698,9 ± 298,7*	0,76

**Примечания:** \* –  $p < 0,05$

Наряду с этим отмечена нормализация основных соматометрических и физиометрических показателей. Следовательно, трекрезан рекомендуется применять для фармакокоррекции иммунного статуса и физического развития молодежи.

Таким образом, проведенные исследования доказали возможность использования препарата трекрезан в клинических условиях при ряде различных заболеваний, сопровождающихся снижением адаптивных возможностей организма человека и животных. Также установлена эффективность применения трекрезана для профилактики ОРВИ.

Далее представим сведения о клинических испытаниях **хлорметилсилатрана (ХМС)**.

**Применение ХМС в стоматологии.** Новые композиционные материалы, содержащие силатрановый компонент, проявили высокую фармакологическую активность. Они были разрешены МЗ РФ на клинические испытания. Так, была запатентована паста «СИДЕНТ» с целью консервативного лечения деструктивных форм верхушечного периодонтита, проведенных на базе АОТ «Стоматология» (г. Ангарск, Иркутская обл.) [117].

Лечение периодонтита начинали с раскрытия полости зуба, механической и медикаментозной обработки каналов по общепринятой методике. Пломбирование зубов проводили по показаниям в 1–2–3 посещения.

Вылеченные зубы с диагнозом хронический гранулирующий периодонтит составили 50%, с диагнозом хронический гранулематозный периодонтит – 42%, 8% – кистогранулемы.

В большинстве случаев пломбирование корневых каналов проводилось во второе посещение 48 зубов (45,3%), в одно посещение запломбировано 12 зубов (11,3%), остальные (44,3%) в 3–4 посещения, что связано с дополнительной работой по механической обработке канала.

В ближайшее время после пломбирования разной степени выраженности основная часть больных жалоб не предъявляла.

Из 53 вылеченных зубов с диагнозом гранулирующий периодонтит обострение наблюдалось в 16 случаях (30,2±6,3%); из 44 зубов с диагнозом: гранулематозный периодонтит 8 случаев обострения (18,2±5,8%). В 3 случаях из 9 (33,3±15,7%) наблюдались обострения с диагнозом кистогранулема.

Представилось интересным проанализировать зависимость ближайших осложнений после пломбирования зубов от состава пасты, используемой для заапикальной терапии.

Анализ осложнений в первые 3 дня после пломбирования показал, что в случае применения цинк-эвгеноловой пасты (контроль) в 19 случаях (38,8±6,9%) отмечались боли при накусывании или отек переходной складки. В 3 случаях (6,1±3,4%) было применено хирургическое вмешательство – разрез.

В случае применения пасты «сидент» было выявлено 8 случаев осложнений (14,0±4,6%), причем ограничивались они болезненной реакцией при накусывании в течение 2–3 дней. Таким образом, при клиническом использовании паст мы наблюдали меньшее ( $p < 0,05$ ) число ближайших осложнений в случае применения пасты «сидент».

Кроме того, был проведен анализ ближайших осложнений в зависимости от формы периодонтита и пасты, используемой в лечении. Так, при применении цинк-эвгеноловой пасты для лечения 25 зубов с диагнозом гранулирующий периодонтит в 7 случаях наблюдалось обострение (28,0±8,9%). Пломбирование 21 зуба по поводу гранулематозного периодонтита у 10 зубов вызвало обострение, что составило 47,6±10,0%.

При анализе ближайших осложнений в зависимости от диагноза периодонтита при применении пасты «сидент» можно отметить, что из 28 зубов,

пломбированных по поводу гранулирующей формы в 4 случаях (14,2±6,5%) наблюдалось обострение, из 23 зубов с диагнозом гранулематозный периодонтит – в 4 (17,3+7,8%).

Анализ рентгенограмм изменения размеров патологического очага в различные сроки после лечения показал, что при применении пасты «сидент» через 6 месяцев после лечения происходит достоверное уменьшение размера патологического очага (0,71±0,06 см и 0,58±0,05 см по вертикали; 0,70±0,06 см и 0,58±0,05 см по горизонтали,  $p < 0,05$ ). При применении цинк-эвгеноловой пасты через 6 месяцев после лечения происходит достоверное уменьшение размера патологического очага по вертикали (0,71±0,06 см и 0,68±0,05 см,  $p < 0,05$ ), в то время как уменьшение размера очага по горизонтали было недостоверным (0,60±0,08 см и 0,57±0,06 см,  $p < 0,05$ ). Через 12 месяцев после лечения наблюдалось достоверное уменьшение размеров очага, при применении обеих паст. В тоже время следует отметить, что при применении пасты «сидент» уменьшение размера очага по вертикали является более выраженным ( $p < 0,05$ ).

При контрольных осмотрах пациентов 1 группы жалоб не выявлено. По данным клинического обследования (перкуссия, пальпирование слизистой в проекции верхушки корня) патологические изменения не обнаружены. Анализ рентгенограмм в этой же группе пациентов показал, что через 6 месяцев произошло уменьшение очага деструкции в области верхушки корня у всех обследованных. Через 12 месяцев у большинства больных (92,9±3,4%) значительно уменьшился периапикальный очаг.

Анализ рентгенограмм во 2 группе пациентов через 6 месяцев показал, что в 55,1±7,4% случаев произошло уменьшение размеров очага, в 40,8±7,0% – очаг остался без изменений. Через 12 месяцев уменьшение размеров очага наблюдалось в 78,8±5,9% случаев, в 21,2±5,9% – размеры не претерпели изменений.

На основе моделей регрессивного анализа были получены уравнения, отражающие статистически значимые ( $p < 0,05$ ) линейные зависимости.

#### ***Температурная реакция слизистой оболочки десны при деструктивных формах верхушечного периодонтита в динамике после лечения.***

При оценке результатов термометрии мы основывались на данных, приведенных в работе Т.Г. Зелениной (1985), о том, что температурная реакция слизистой оболочки десны в области периапикального патологического очага ниже, чем у зубов с интактным периодонтом. По данным того же автора, средняя температура слизистой оболочки десны в области фронтальной группы зубов и премоляров с интактным периодонтом составляет 34,5±0,04 °С. Авторами была измерена температура в области резцов, клыков и премоляров у 68 больных от 18 до 50 лет, с различными формами деструктивного верхушечного периодонтита. Средняя температура десны у исследованных зубов составила 33,6±0,03 ( $p < 0,05$ ), это ниже чем в норме.

При анализе изменения температурной реакции десны в динамике после лечения хронического периодонтита с использованием паст различного состава замечено, что наблюдается повышение температуры пропорционально увеличению сроков наблюдения. Так, при использовании цинк-эвгеноловой пасты при лечении гранулирующего периодонтита установлено увеличение температуры слизистой оболочки десны в проекции верхушки корня с  $33,75 \pm 0,04$  °C в первое посещение до  $33,88 \pm 0,03$  °C через 6 мес. С 6 по 12 мес. температурная реакция слизистой десны оставалась без изменения. Однако, через 18 мес., температура достоверно увеличивалась до  $34,05 \pm 0,04$  °C. Использование этой же пасты при хроническом гранулематозном периодонтите достоверно повышало температуру с  $33,37 \pm 0,05$  °C (в первое посещение) до  $33,58 \pm 0,06$  °C через 6 мес. Температура через 12 мес. и 18 мес. составляла  $33,78 \pm 0,05$  °C и  $34,01 \pm 0,05$  °C соответственно.

При лечении хронического гранулирующего периодонтита пастой «сидент» через 6 мес. после лечения наблюдалось достоверное увеличение температуры от  $33,79 \pm 0,04$  °C до  $33,98 \pm 0,02$  °C. Уже через 12 мес. наблюдалось заметное увеличение температуры до  $34,18 \pm 0,04$  °C, а через 18 мес. средняя величина ее составила  $34,47 \pm 0,05$  °C.

При применении пасты «сидент» для лечения хронического гранулематозного периодонтита через 6 мес. отмечалось незначительное увеличение температуры слизистой оболочки десны с  $33,49 \pm 0,03$  °C до  $33,63 \pm 0,04$  °C. Однако, через 12 мес. мы наблюдали достоверное увеличение температуры до  $34,01 \pm 0,04$  °C, а через 18 мес. средний показатель составил  $34,33 \pm 0,06$  °C. Следовательно, в результате лечения хронического периодонтита цинк-эвгеноловой пастой и пастой «сидент» наблюдается тенденция к повышению температуры десны, причем в случае применения пасты «сидент» температурная реакция приближается к температуре слизистой при интактном периодонтите.

Для проведения анализа и оценки эффективности лечения периодонтитов в зависимости от диагноза и применяемого метода лечения были рассчитаны скорости прироста температуры десны. Установлено, что применение как цинк-эвгеноловой пасты, так и пасты «сидент», хоть и приводит к нормализации температуры десны при всех формах периодонтита, но скорость ее прироста различна. В ходе исследования доказано, что скорость прироста при применении пасты «сидент» была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) при всех формах периодонтитов по сравнению с цинк-эвгеноловой пастой.

Анализ скоростей прироста температуры при различных диагнозах позволил установить, что при использовании пасты «сидент» максимальная скорость прироста температуры наблюдалась в период с 6 по 12 мес., причем скорость прироста при гранулематозных периодонтитах достоверно отличалась от таковой при гранулирующих периодонтитах ( $0,371 \pm 0,05$  °C и  $0,20 \pm 0,07$  °C соответственно,  $p < 0,05$ ). При применении цинк-эвгеноловой



пасты достоверность различий в приросте температуры наблюдалась в период с 12 до 18 мес. ( $0,25 \pm 0,05$  °C и  $0,19 \pm 0,05$  °C соответственно,  $p < 0,05$ ).

На основе моделей регрессионного анализа были получены уравнения, отражающие статистически значимые ( $p < 0,05$ ) линейные зависимости между температурой десны (результатирующий признак) и сроками наблюдения (объясняющий признак) при лечении обеими пастами разных форм периодонтита. Это значит, что при клиническом использовании паст мы наблюдали наименьший процент ближайших осложнений при применении пасты «сидент». Причем при лечении гранулематозных периодонтитов, тяжелее поддающихся терапии, процент ближайших осложнений был в 2,5 раза меньше. Анализ рентгенограмм в отдаленные сроки наблюдений показал положительную динамику, выражающуюся в уменьшении размеров патологического большинства больных 1 группы, что было более выражено, чем во 2 группе пациентов. Результаты проведенных исследований позволяли рекомендовать пасту «сидент» для заапикальной терапии при лечении деструктивных форм верхушечного периодонтита.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что в случае применения пасты «сидент» для лечения деструктивных форм периодонтита скорость прироста температуры выше и происходит в более ранние сроки по сравнению с результатами применения цинк-эвгеноловой пасты.

**Влияние ХМС на эпидермис, дерму и волосяной фолликул.** Исследования в трихологии по влиянию силатранов на рост, развитие и регенерацию волос и волосяных фолликул получили широкую известность у специалистов. ХМС уже 20 лет успешно используется в медицине и косметологии [33, 69]. А начинались эти исследования на лабораторных животных в середине 70-х годов [2, 173].

Кожный покров человека и животных включает корень волоса, который снизу расширяется, образуя волосяную луковицу, сообщающуюся с волосяным сосочком. Сосочек представлен соединительной тканью. Соединительнотканная недостаточность, развивающаяся в организме по ряду причин, несомненно, отражается на функциональной способности волосяной луковицы, что сказывается на скорости роста волос и количестве их выпадения, вызывая порой облысение.

Установлено, что ХМС обладает пилотропным действием [17]. Этот эффект обусловлен увеличением проницаемости соединительной ткани, увеличением количества кровеносных сосудов и волосяных фолликулов в коже в месте аппликации препарата. Гистохимически показано увеличение количества гликогена и РНК [62].

На протяжении многих лет ХМС в виде лекарственной формы Силокаст применяется в клинике для лечения облысения. Показаниями к применению силокаста являются все клинические формы круговидного, субтоталь-

## Протатраны

ного облысения, преждевременной (себорейной) алопеции I и II степени и все формы врожденной стойкой гипотрихии. В результате лечения полное излечение отмечено у 21,2% пациентов и не наблюдался эффект улучшения исходного состояния у 5,2% больных (клинические данные проф. Сергеева В.П., Казанский институт усовершенствования врачей, 1977–1987гг.) (**рисунки 44 а, б**).

Таким образом, клинико-лабораторные, биохимические и иммунологические исследования выявили положительное влияние терапии ХМС и силокаста на антитоксическую и белковую функции печени и иммунную системы организма.

Вместе с тем, показатели эффективности ХМС на функциональную активность соединительной ткани позволили разработать принципиально новое направление в косметике – создание средств лечебной косметики, косметических бальзамов, кремов и мазей. И об этом – далее.



Больная Д., 10 лет. DS: Стремительная алопеция, рецидив, многоочаговая стадия, 2-й – 3-й периоды состояния кожи очагов. Первые очаги появились в возрасте 7 лет.

Октябрь 1993 г.

**Рис. 44 а.**



После 2-х курсов амбулаторного и домашнего лечения препаратами Мивал и Силокаст.

Октябрь 1994 г.

**Рис. 44 б.**

*«Сила-косметика» как новое направление в косметологии.* Это направление разрабатывается на основе последних научных достижений в области изучения регуляции физиологических функций соединительной

ткани, к которой относится и кожа. В последние годы исследования проводятся на уровне мембранных процессов клетки с использованием удивительных и уникальных рецептур, содержащих растения – кремнефилы, или включающих биоактивный органический кремний, который, в отличие от неорганического (в виде его окислов), является биодоступным. Так, установлено, что взаимодействие тканей организма с косметическим средством осуществляется на уровне биологических мембран. В результате этого взаимодействия обеспечивается:

- дыхательная функция кожи;
- окислительно-восстановительные процессы в коже и тканях;
- всасывательная функция кожи по отношению к водно-солевым растворам, жироподобным веществам;
- выделительная функция кожи, способствующая удалению солей и шлаков.

И, поскольку косметические композиции стимулируют все виды обмена (углеводный, белковый, жировой) в коже, систематическое употребление косметических средств благоприятствует нормальному протеканию физиологических процессов в организме.

Прежде всего – использованием в качестве действующих активных компонентов (ДВ) биоактивного кремния в виде субстанций силатранов и силоканов. А в натуральной русской косметике «Байкальская серия» используются лекарственные растения: кремнефилы {крапива, хвощ, папоротник, чистотел, левзея и др.) и такие исконно русские сибирские компоненты, как кедровое, облепиховое, пихтовое, березовое масла, экстракты мухомора, чаги, коры осины, ягод и листьев рябины, корней бадана, аконита, левзеи, родиолы и др.

Одними из первых косметических средств «сила-косметики» стал ланолино-облепиховый бальзам для волос «Мивал» и набор от морщин «Сила-стимуляторы». В бальзам «Мивал» входит биокомплекс кремния (хлорметилсилатран), цинка (сульфат или окись), облепиховое, касторовое, оливковое масла, витамин Е, и др. В отличие от классических косметических кремов и бальзамов «Мивал» не содержит воды (~ 1%), и это тоже специфика и ноу-хау средств «сила-косметика». Мы также производим лекарственный аналог мивала линимент «Силокаст» для лечения алопеции (облысения). Но «Силокаст» относится к «сила-фармака» и содержит 3–5% хлорметил-силатрана на основе касторового масла и димексида, и это средство также не содержит воды.

Помимо благотворного действия на кожу головы и волосы композиция силатрана и облепихового концентрата нормализует липидный обмен глубоких слоев кожи, ускоряет очищение тканей (эпидермиса, дермы, фолликулов волос) от шлаков, интенсифицирует крово- и лимфообращение. Более того, медики отметили еще одно замечательное свойство этих бальзамов: ускорение заживления ран и ожогов без рубцов и шрамов.

## Протатраны

Близким по составу является бальзам для век и ресниц «Пушистые ресницы», он содержит силатран, розовое, касторовое, оливковое, лавандовое масла. Клинические испытания показали, что не только омолаживается,живает кожа век и ресниц, но снимаются конъюнктивидные явления и даже ... улучшается зрение. Однако, это уже лечебное действие и по сути мы можем предложить новое безвредное и эффективное лекарственное средство для улучшения зрения. А пока эти бальзамы можно отнести к космецевтикам. Так названы средства, пограничные между косметикой и медициной, т.е. это лечебная косметика. Появление космецевтики не просто рождение нового класса веществ, а отражение общественной геронтологической проблемы, которую ученые назвали «**страх старения**». Эти средства можно назвать «активная косметика», но лучше – «лечебная, профилактическая косметика».

Особый интерес у женщин вызывает оригинальный набор от морщин «Сила-стимуляторы». Он содержит маску-бальзам «Силимин» и лифтинг-крем «Трекрезан». Этот уникальный набор куплен по контракту южно-корейской фирмой «Бумиль» и сертифицирован в Германии. Получены запросы на «Сила-стимуляторы» от ряда фирм из Швейцарии, Голландии, США и Японии.

Об элитной ампулированной косметики серии "Valery" следует сказать особо. Составы и свойства ампул "Valery" описаны в аннотациях. Мы лишь скажем, что нам удалось удачно совместить в геле «Трекрезан-С» аминокислоту глицин, самый популярный витамин и антиоксидант-аскорбиновую кислоту и трекрезан, который превосходит эталоны: янтарную, аскорбиновую, фолиевую кислоты и витамин Е ( $\alpha$ -токоферол).

В результате создана «Байкальская коллекция» бальзамов:



До сих пор все народы Европы и Азии используют спиртовые настои обычной крапивы при ушибах, воспалениях, ранах. Крапива – это кремнефил, который содержит в иголочках олигокремневую кислоту. Настой красных мухоморов на водке многие народы ранее использовали при ревматизме.

Разумеется, во всех бальзамах серии «Байкальская коллекция» в качестве действующих веществ, помимо известных старинных компонентов (хвоя кедр, пихты, корни аконита, левзеи, соли меди, цинка, крапива, чага, мухомор и т.д.), содержатся и новые субстанции. При этом особый интерес косметологов и медиков вызвали результаты клинических испытаний бальзама «Осиновый солегон». Этот бальзам содержит, помимо трекрезана, осиновую кору, которая содержит дубильные вещества, бензойную кислоту, гликозиды, популин и салицин, а также спиртовые экстракты хвои ели, в которой помимо борнилацетата, кофейной и аскорбиновой кислот, пинабина, содержатся железо, марганец, медь, хром. Помимо этого «осиновый солегон» содержит медный купорос, аконит из ягод, корней и листьев рябины. Выявлено, что после наружного применения этого бальзама – например, при болях пояснично-крестцового отдела спины, коленного или плечевого суставов – кроме снятия и купирования хруста, ломоты и болей в крови и лимфе достоверно уменьшались показатели воспалительного процесса. Так, при использовании бальзама «Осиновый солегон» в сочетании с магнитно-лазерной терапией (аппарат «Милта», 5 гц – 5 мА), у 85% пациентов в возрасте 29–68 лет (18 женщин, 12 мужчин) величины СОЭ с 30–55 мм/час нормализовались до 6–12 мм/час за 5–7 процедур (Краснодарский мед. центр «Юг», главврач Петров Ю.И.).

Подводя итоги следует отметить, прежде всего, эффективность и особенности «сила-косметики»:

- отличная совместимость с кожей человека;
- мягкая стимуляция естественных биохимических механизмов функционального состояния кожи;
- совместимость натуральных природных компонентов и классических синтетических субстанций;
- отсутствие «эффекта привыкания»;

Результаты применения «сила-косметики» состоят в следующем:

1. Восстановление гидролипидной пленки.
2. Нормализации pH-баланса кожи.
3. Улучшение кровообращения и тургора кожи.
4. Поддержание естественного уровня водного баланса.
5. Снятие раздражения и воспаления кожи.
6. Регуляция секреции сальных и потовых желез.
7. Нормализация обменных процессов в коже.
8. Антиоксидантное действие.
9. Ускорение процесса клеточного обновления.
10. Предупреждение мембранного клеточного и тканевого старения.
11. Нормализация эластичности и тонуса кожи.
12. Интенсификация питания кожи.
13. Повышение иммунной резистентности.
14. Регуляция минерального обмена.
15. Уменьшение глубины морщин и предотвращение их появления.

Перечисленные факты указывают на то, что вместо больших молекул коллагена, ДНК, РНК, пептидов, которые вряд ли имеют шанс преодолеть кожный барьер, можно вводить в косметику биорегуляторы, которые заставят фибробласты усилить синтез собственного коллагена, белков, РНК, ДНК. Вместо антибиотиков и антисептиков имеет смысл использовать иммуностимуляторы, которые повысят защитную функцию кожи. «Омоложить» кожу имеет смысл, посылая клеткам базального слоя сигнал усилить деление, или повысить уровень антиоксидантов или понизить количество свободных радикалов, а значит, приостановить процесс старения.

Вместо заместительной терапии кожи – регуляция физиологических процессов (гиалуриновая кислота) на клеточном уровне. Все эти разработки имеют не только академический характер исполнения, но и многолетние клинические испытания.

Уже в настоящее время исследования в области «Сила-косметики» увенчаны Золотыми медалями ВВЦ РФ (1998 и 2000 гг.) и многочисленными дипломами на отечественных выставках. В России эти разработки упали на благодатную почву, с интересом восприняты научной общественностью [34] и имеют коммерческое развитие.

В Европе, в особенности в Германии (Мюнхен, Кельн, Берлин, Брауншвейг, Мюнстер) получены первые предварительные отзывы, отчеты, анализы. И, как ни странно, немецкие женщины выделили, прежде всего, именно те средства «сила-косметики», которые русские женщины оценили 5 лет назад. Это наборы «Сила-стимуляторы» и «Валери», «Мивал» и «Пушистые ресницы», «Байкальская коллекция».

Вместе с тем, рассматривая перспективу применения протатранов, (например – силатранов), представляется целесообразным, прежде всего, отметить исследования, направленные на профилактику канцерогенеза и уменьшение последствий воздействия на организм полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) и нитрозаминов (НА). В этом плане важно, что ПАУ возникают в результате термических превращений органических структур в результате вулканической деятельности, а также во время природных пожаров: горении леса, торфа, травяного покрова [134]. Формирование природного фона ПАУ также происходит при участии анаэробных бактерий и водорослей, в частности, хлореллы [45]. Однако, основная масса ПАУ в окружающей среде имеет антропогенное происхождение. Главными источниками ПАУ являются: бытовые, промышленные сбросы, смывы, транспорт, аварии. Антропогенный поток ПАУ, в частности, бенз(а)пирена (БП) составляет примерно 30 т год [59]. В настоящее время загрязнение полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ) носит глобальный характер. Их присутствие обнаружено во всех элементах природной среды от Арктики до Антарктиды.

Не менее токсичны N-нитрозамины (НА). По своей опасности для здоровья человека N-нитроамины выдвигаются на первый план, вместе с повсеместно распространенными полициклическими ароматическими углево-

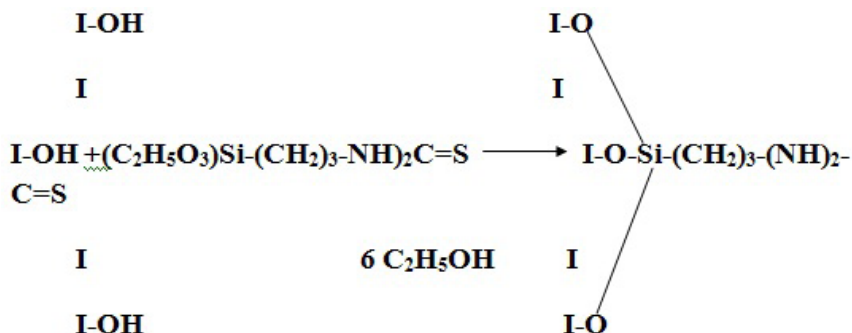
дородами. Сейчас известно более 100 канцерогенных НА. Интерес к этим соединениям обострился с того момента, когда в 50-х годах при исследовании токсического эффекта было обнаружено, что простейший представитель НА – N-нитозодиметиламин – является канцерогеном для крыс. Последующие исследования показали, что соединения этой группы также являются канцерогенными для разнообразных тканей и для широкого круга животных. Отметим, что способность печени человека метаболизировать N-нитозодиметиламин до метилирующих интермедиатов, которые продуцируют те же продукты реакций с нуклеиновыми кислотами, что найдены в чувствительных к нитрозаминам животных, убедительно указывает, что эти агенты являются потенциально опасными. Их присутствие в окружающей среде и образование из неактивных предшественников, поступающих с пищей, могут быть фактором в индукции по меньшей мере 80% человеческих неоплазм, вызванных агентами окружающей среды. НА образуются в процессе вулканизации резины из вторичных аминов и продуктов термического распада ускорителей вулканизации класса сульфенамидов. Их содержание в летучих продуктах (с учетом влияния поверхности и вторичных реакций образования) может существенно превышать ПДК для нитрозаминов, которая в воздухе населенных мест составляет 50 нг/м [114]. Большое количество НА выделяется с выхлопными газами и, наконец, огромное количество НА находится в воздухе накуранных помещений. Отметим, что НА являются основной группой органспецифичных канцерогенов, содержащихся в табачных изделиях. Они образуются как в процессе обработки табака, так и во время курения посредством N-нитрозации вторичных и третичных аминов. В табачном дыме содержатся летучие, нелетучие и табакоспецифичные N-нитрозамины (ТСНА). Из всех видов нитрозаминов в табачном дыме содержится больше всего ТСНА. При этом одним из наиболее опасных последствий длительного воздействия ПАУ и НА на организм является снижение реактивности иммунной системы [40, 141]. Не менее важным показателем является энергетический статус, определяющий адаптивные возможности организма.

Максимально допустимые концентрации загрязняющих веществ в воздухе городов нередко превышают допустимые нормы, и единственным способом борьбы с быстро ухудшающимся состоянием атмосферы является использование установок очистки воздуха. Для улавливания органических и неорганических соединений наиболее распространен в промышленности сорбционно-каталитический метод. Он позволяет проводить очистку газов и воды при наименьших затратах [31]. Недостатком данных способов очистки водных и газо-воздушных сред является их громоздкость, ограниченный ассортимент поглощаемых веществ, в частности, поглощая из газо-воздушной среды низкомолекулярные углеводороды, аммонийные соединения и Sr, они не поглощают или поглощают в небольшом количестве такие канцерогенные вещества, как многоядерные ароматические углеводороды (пирен, бенз(а)пирен, бенз(г, h, i)перилен, дибенз(а, h)антрацен и др.), нитроамины (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозоморфолин, N-нитрозо-

пирролидин и др.), а также ряд микроэлементов. Кроме того, предлагаемые способы очистки не могут одновременно использоваться как для очистки газоздушных смесей, так и водных сред. При такой очистке отходящих газов в них все еще содержатся летучие НА и полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) в количествах, которые при хроническом воздействии могут инициировать ряд патологических процессов [118].

Одними из наиболее дешевых и эффективных адсорбентов, используемых в фильтрах, являются природные кремнеземы – цеолиты [3], которые после дегидратации представляет собой микропористую «губку» с объемом пор до 50% каркаса. Повышение селективности и эффективности адсорбентов с использованием кремнезёмов привело к созданию новых кремнийсодержащих адсорбентов. Это стало возможным благодаря наличию на поверхности кремнезёмов, в частности, цеолитов, гидроксильных групп. Предположение о наличии таких групп было сделано в 1936 г. профессором МГУ Киселевым А.В., как указывают Лисичкин Г.В. и соавт. [60]. В 1950 г. было получено экспериментальное подтверждение этой гипотезы [133]. В конце 70-х гг. XX века научной школой М.Г. Воронкова были созданы новые адсорбенты на основе карбофункциональных полиорганилсилесквioxанов, являющиеся эффективными сорбентами, ионитами и комплекситами. Одним из таких адсорбентов является Онкосорб (N,N'-бис(3- триэтоксисилпропил)-тиокарбамидом [19]. Это химическое соединение заслуживает, на наш взгляд, подробного изложения в связи с крайней актуальностью проблем канцерогенеза и табакокурения.

В 1998–1999 гг. для повышения адсорбционной емкости природных кремнезёмов цеолитов сотрудниками Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН совместно с сотрудниками Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН создан и запатентован новый адсорбент для очистки газоздушных смесей «Онкосорб» на цеолите [9, 20]. Онкосорб нетоксичен (LD<sub>50</sub> более 3000 мг/кг), не обладает резорбтивным действием и не способствует развитию аллергических реакций [19]. Механизм связывания «Онкосорба» с цеолитом основан на химической модификации за счет процесса сополиконденсации мономеров с поверхностными гидроксильными группами и влагой по схеме:





Химическая устойчивость Онкосорба после нанесения на фильтр не изменяется при нагревании до 300 °С, что позволяет использовать его в фильтрах сигарет, так как это свойство исключает возможность попадания в человеческий организм продуктов его распада из сигаретных фильтров.

Поскольку вдыхаемые с воздухом ПАУ и НА диффундируют из легких в кровь и их детоксикация происходит в печени, биологическая оценка эффективности исследуемых фильтров проводилась на основании изучения энергетики митохондрий печени, активности ферментов энергетического обмена лимфоцитов:  $\alpha$ -глицерофосфат дегидрогеназы (ГФДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и на основании оценки иммунного статуса организма.

Использовали искусственную газоздушную смесь, содержащую такое же количество ПАУ и НА, которое содержится в воздухе промышленной зоны, вблизи оживленных автомагистралей и в накуранных помещениях, которую либо не очищали, либо пропускали через 25 мм слой адсорбента с объемной скоростью 19,8 л/час.

Сравнивали адсорбционную способность трех различных адсорбентов: 1-клиноптиолита (природный цеолит, имеющий следующий химический состав:  $(Ca, Na_2) [AlSi_2O_6]_2 \cdot 6H_2O$ ); 2-Онкосорб – N,N- бис (3-триэтоксисилпропил)-тиокарбамид; 3-цеолит (клиноптиолит), импрегнированный «Онкосорбом» (или Ц-ПТСМ-3Т). Цеолит пропитывали раствором «Онкосорба» в этиловом спирте и подвергали термообработке в течение нескольких часов. Адсорбент цеолит, импрегнированный «Онкосорбом», в 1,3 раза эффективнее адсорбировал N-нитрозодиметиламин (НДМА), чем адсорбент, состоящий из «Онкосорба». Его эффективность в отношении N-нитрозопиперидина (НППП) N-нитрозопирролидина (НПИР) и N-нитрозодиэтиламина (НДЭА) в 3.0; 1.8 и 2.9 раза была соответственно выше, чем у адсорбента, содержащего в качестве действующего начала «Онкосорб» и в 3.3; 2.2 и 6.25 раз выше, чем у цеолита (клиноптиолита). Исследование способности удалять из газоздушных смеси ПАУ выявляет наибольшие различия в свойствах адсорбентов связывать такие ПАУ, как бенз(а)пирен, перилен, дибенз(g, h, i)перилен. И в данном случае наибольшей эффективностью в адсорбции токсикантов из газоздушной смеси обладал адсорбент, представленный цеолитом (клиноптиолит), обработанный «Онкосорбом» [182].

Данные, полученные на основании химического анализа газо-воздушных смесей, сопоставляли с биологическими эффектами длительной заправки животных этими смесями. На первом этапе исследований изучали индукцию цитохрома P-450 в ткани печени при длительной экспозиции крыс искусственной газоздушной смесью, прошедшей через слой изучаемых адсорбентов. Длительная заправка (3–6 месяцев) животных не очищенной смесью приводила к повышению содержания цитохрома P-450 в ткани печени на 22%. В печени крыс, заправливаемых этой же смесью, пропущенной через слой цеолита или «Онкосорба», содержание P-450 было на

9–10% ниже. И только в группе животных, затравливаемых газовой смесью, прошедшей через слой цеолита, обработанного «Онкосорб», содержание цитохрома Р-450 в ткани печени почти не отличалось от контроля» [42]. Увеличение концентрации цитохрома Р-450 при продолжительном воздействии токсикантов, в частности, для ПАУ и НА, отмечается в ряде работ [136, 147], что отражает индукцию фермента этими веществами и свидетельствует о токсичности газовой смеси.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о большей эффективности адсорбента «Онкосорб» на цеолите по сравнению с другими исследуемыми адсорбентами.

Данные по влиянию длительной затравки газовой смесью крыс на энергетику митохондрий печени подтвердили данный вывод. Затравка животных в течение месяца не очищенной газовой смесью приводила к некоторым изменениям в энергетике митохондрий печени. Почти в 2 раза снижались максимальные скорости окисления NAD-зависимых субстратов с  $26,0 \pm 1,9$  до  $11,6 \pm 0,8$  нмоль  $O_2$ /мг белка  $\times$  мин. При этом уменьшалась и эффективность окислительного фосфорилирования: величина дыхательного контроля по Чансу ( $V_3/V_4$ ) падала с  $2,8 \pm 0,3$  до  $2,0 \pm 0,2$ . Однако, скорости окисления сукцината не изменялись. Спустя 3–6 месяцев от начала затравки максимальные скорости окисления NAD-зависимых субстратов возвращались к норме, а скорости окисления сукцината снижались в 1,5 раза. При этом величина дыхательного контроля по Чансу уменьшалась почти в 2,5 раза. Кроме того, в ткани печени на 14% падает сигнал ЭПР с  $g=1,94$ , обусловленный железосерными белками, входящими в состав мембран митохондрий [36]. Можно предположить, что при сочетанном действии ПАУ и НА активировались процессы деградации митохондрий, что, в конечном счете, приводило к индукции апоптоза [125, 142, 149]. Снижение скоростей окисления сукцината, эффективности окислительного фосфорилирования, открытие циклоспорин А-зависимой поры и как следствие падение величины мембранного потенциала при действии на организм ПАУ, НА наблюдали и ряд авторов [152, 166, 180]. Митохондрии крыс, затравливаемых газовой смесью, пропущенной через слой адсорбента «Онкосорб» на цеолите, по энергетическим характеристикам не отличались от митохондрий контрольной группы. Цеолит и «Онкосорб» также оказывали защитный эффект на энергетику митохондрий, однако, он значительно ниже, чем у адсорбента «Онкосорб» на цеолите [37].

Описанные изменения в энергетике митохондрий печени были сопоставимы с изменениями в активностях ферментов энергетического обмена лимфоцитов периферической крови. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ) у животных, затравливаемых не очищенной газовой смесью, снижалась в 1,5 и 2,0 раза соответственно [36]. При этом происходило прогрессирующее падение доли

нейтрофилов и эозинофилов в крови животных, а активность кислой фосфатазы, локализацию которой связывают с лизосомами, возрастала почти в два раза по сравнению с контролем. Наблюдаемые изменения, вероятно, свидетельствуют о реакции напряжения и повышенной секреции кортикостероидов [27,58]. Снижение активности ферментов энергетического обмена, по-видимому, имеет следствием падение функциональной активности лимфоцитов и отражает снижение иммунной реактивности организма. Это предположение подтверждается снижением числа клеток такого кроветворного органа, как селезенка. При этом снижалось не только число клеток селезенки (с 233100+6720 до 84000+1600), но и число антителообразующих клеток (АОК) (в 2.0–2.5 раза) [38, 39]. Использование «Онкосорба» на цеолите предотвращало описанные изменения в активностях ферментов энергетического обмена лимфоцитов периферической крови, изменения числа клеток селезенки и числа АОК в пересчете на орган.

Адсорбенты «Онкосорб» и цеолит оказывали меньший защитный эффект на иммунологические показатели: активность  $\alpha$ -ГФДГ и СДГ лейкоцитов периферической крови спустя 6 месяцев затравки газовой смеси, прошедшей через слой адсорбента «Онкосорб», снижалась на 19 и 32% соответственно. При использовании в качестве адсорбента цеолита снижение происходило на 24 и 41%. Отметим, что затравка крыс газовой смесью, прошедшей через слой «Онкосорба» или цеолита, имела следствием снижение числа клеток селезенки на 20 и 58% соответственно, число АОК в пересчете на орган при этом снижалось на 11 и 30%. В ответ на воздействие токсикантов, содержащихся в газовой смеси, увеличивалось содержание нуклеиновых кислот в тимусе: уровень ДНК через шесть месяцев от начала эксперимента возрастает на 39%, а уровень РНК – на 44%, что, возможно, свидетельствовало об усилении пролиферативных процессов. Действительно, затравка животных газовой смесью стимулировала включение  $^3\text{H}$ -тимидина в мононуклеары периферической крови. Спустя 6 месяцев от начала эксперимента уровень пролиферации лимфоцитов возрастал почти в 6 раз. Адсорбент «Онкосорб» на цеолите предотвращал активацию пролиферативных процессов в тимусе и лейкоцитах. Можно предположить, что усиление этих процессов в тимусе, наряду с активацией кислой фосфатазы в лейкоцитах, при длительном воздействии низких концентраций ПАУ и НА на организм, вероятно, является компенсаторным процессом, направленным на поддержание иммунного статуса организма [39]. Возможно, что нарушение биоэнергетических характеристик митохондрий печени, снижение активности  $\alpha$ -ГФДГ и СДГ лимфоцитов и снижение числа клеток селезенки и прежде всего АОК этого органа при затравке животных газовой смесью, содержащей ПАУ и НА, были связаны с активацией ПОЛ [40]. Действительно, в мембранах митохондрий, затравливаемых искусственной газовой смесью крыс интенсивность

флуоресценции продуктов ПОЛ в почти в 6,5 раз выше, чем в мембранах митохондрий контрольной группы животных. Затравка животных газовой смесью, прошедшей через слой «Онкосорб» на цеолите, не вызывала значительной активации ПОЛ в мембранах митохондрий печени. Защитный эффект адсорбентов «Онкосорб» и цеолит был значительно ниже: затравка крыс газовой смесью, прошедшей через слой этих адсорбентов, снижала интенсивность флуоресценции продуктов ПОЛ в мембранах митохондрий в 1,5 и 1,3 раза соответственно. Однако, интенсивность флуоресценции продуктов ПОЛ в мембранах митохондрий печени крыс, экспонируемых в газовой смеси, пропущенной через слой «Онкосорб» или цеолита, в 4,5 и 5,5 раза выше контрольных значений соответственно. Эти данные согласуются с [166] наблюдавшими увеличение продукции АФК и активацию ПОЛ в присутствии ПАУ. Более того, затравка животных газовой смесью приводила к активации ПОЛ в плазме крови. При этом на ранних стадиях эксперимента видимых изменений в уровне этих продуктов не наблюдалось. Однако, начиная со второго месяца, постепенно нарастал уровень ПОЛ. Спустя 3–6 мес. от начала эксперимента уровень ПОЛ в плазме крови в 1,5–2 раза превышал контрольные величины. По-видимому, активация ПОЛ, модифицируя мембраны лимфоцитов, обуславливала снижение иммунной реактивности организма. И в данном случае адсорбент «Онкосорб» на цеолите предотвращал активацию ПОЛ как в мембранах митохондрий печени, так и в плазме крови [181].

Такие ПАУ, как банзо(а)пирен и его производные, вызывают ряд аллергических реакций. Эти реакции обусловлены высвобождением гистамина и образованием IL-4 в ответ на взаимодействие с рецептором **Ig E – Fc RI**. Инкубация базофилов с этими токсикантами приводит не только к выходу гистамина из этих лейкоцитов, но и сопровождается увеличением образования АФК [144]. Поскольку и ПАУ и НА влияют на состояние митохондрий, то их комплексное воздействие на организм, вероятно, должно приводить не только к нарушению энергетического обмена, но и развитию ряда патологий. В частности, такие эффекты, по-видимому, должны наблюдаться у курильщиков: так как в дыме сигарет содержатся как ПАУ, так и НА [5]. Можно предположить, что использование нового адсорбента «Онкосорб» на цеолите поможет решить задачу эффективного удаления из табачного дыма и газовой смеси таких канцерогенов, как ПАУ и НА.

Приведенные выше сведения указывают на то, что протатраны отличаются невысокой токсичностью в отношении животных, их полуметаллические дозы находятся в диапазоне от 400 до 10000 мг/кг.

Наконец, отметим, что исследования проводились в городах: Иркутске, Новосибирске, Казани, Нижнем Новгороде, Киеве, Риге, Ереване, Ленинграде и в Москве.

## Литература

1. Адъяасурэн П., Ширчин Б., Воронков М.Г. Нийлег биоидэвхжуулэгчдийг тахианд туршеан дун // ШУА. Химийн хурээлонгийн бутозл. – 1988. – Т.27. – С.108-112.
2. Алексеев А.А. Новая медицина и биология. - Москва, Лада М. 1996. 456 с.
3. Батенков В.А. Охрана биосферы.// Алтайский гос. Университет. 2002, 193 с.
4. Беликова О.А., Бобкова С.Н. Воронков М.Г., Расулов М.М., Шимановская Н.П. Трекрезан – ингибитор холестеролэстеразы тромбоцитов//Вопр. биол., мед., и фарм. химии. – М., 2011. № 8. С.61 – 64.
5. Белицкий Г. А., Л. В. Кривошеева, И. А. Хитрово, В. К. Гасанова, М. Г. Якубовская. Канцерогенные табакоспецифические N-нитрозамины и проблема «безопасной сигареты». // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. 21(2). С.3-10.
6. Бобкова С.Н., Беликова О.А., Ерохина Е.В., Воронков М.Г., Расулов М.М. Коррекция трекрезаном липидного обмена и гемодинамики у больных с кардиоваскулярной патологией//Сибирск. педаг. ж., Новосибирск, 2011. № 10. С. 319 – 322.
7. Богомолец А. А. Конституция и мезенхима. - В кн. Саратовский университет. Ученые записки. 1924, 2. вып. 1, 289-306.
8. Богомолец А.А. Роль физиологической системы соединительной ткани в явлениях иммунитета и неоплазии. - Терапевт, арх., 1929, 7, 1, 108-118.
9. Бурлакова Е.Б., Евсеенко Л.С., Жигачева И.В., Воронков М.Г. Каплан Е.Я. «Фильтр для очистки газовоздушных смесей, питьевых и сточных вод». Патент РФ № 2129913, выдан 10.05. 1999 г.
10. Владимиров Ю.А. , Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М. : Наука, 1972.
11. Воронков М.Г., Зелчан Г.И., Лукевиц Э.Я. "Кремний и жизнь", изд. "Зинатне". - Рига, 1978. 588 с. Silicium und Leben, Akademie-Verlag, Berlin, 1975.
12. Воронков М.Г., Платонова А.Т., Семенченко А.М. Влияние нового биостимулятора на репродуктивную активность норок // Иркутский межотраслевой тер. центр науч.-тех. информ. и пропаганды. Информ. лист. – 1976. – 12. – 471-478.
13. Воронков М.Г., Дьяков В.М. "Силатраны", изд. Наука. - Новосибирск. 1978. 207 с; J. Organomet.Chem., 1982,v.233,№ 1, 147 p.
14. Воронков М.Г., Сорокин М.С., Кузнецов И.Г. Синтез и биологическая активность 1- (органилтиоалкил) силатранов и тионовых солей // 5-й Междунар. Симп. по кремнийорганической химии, Карлсруэ, 152 (1978).
15. Воронков М.Г. Биологическая активность силатанов. В кн. : Тематика и современная химия. Берлин-Гейдельберг - Нью-Йорк: Springer Verlag, 84, 77-135 (1979).
16. Воронков М.Г., Адъяасурэн П., Сухбаатар Б., Шагдарсурэн С., Ширчин Б., Дэнсмаа Д. Биоидэвхжуулэгч 2,4-Д-ТЭА (2,4-дихлорцуугийн хучлийн триэтанол амины давс) // Техник технологийн мэдээ.- 1980.- № 3. (патент МНР).

17. Воронков М.Г., Бахарева Е.В., Кузнецов И.Г. Пилотропная активность силатранов // ДАН СССР, 1982. №3. с.736-739.

18. Воронков М.Г., Батоев Ц.Ж., Цыбекмитова Г.Н., Семенова Н.В. Влияние трекрезана на внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы // Докл. АН СССР. – 1985. – Т.284. - №1. – С.241-244.

19. Воронков М.Г. Власова Н.Н. Пожидаев Ю.Н. и др. Способ получения N,N'-бис(3-триалкилсилилпропил)-тиокарбамида или N,N'-бис(3- триэтокси-силилпропил)-тиокарбамида.//ДАН, 1991, 320 (3), С. 658-662.

20. Воронков М.Г., Жигачева И.В., Евсеенко Л.С., Бурлакова Е.Б., Синельников Л.Я., Подчайнов С.Ф. «Фильтр для сигарет». Патент РФ № 2113810, выдан 27.06. 1998.

21. Воронков М.Г., Бобкова С.Н., Нурбеков М.К., Сусова М.И., Расулов М.М. Противосклеротическое действие трекрезана и его возможные механизмы// Докл. РАН, 2010. Т. 431. № 2. С. 261 – 264, 0,5/0,2 п.л.

22. Воронков М.Г., Бобкова С.Н., Расулов М.М., Нурбеков М.К., Сусова М.И., Буланова В.В., Антонова Е.С. Гиполипидемическое действие трекрезана и его возможные молекулярные механизмы.// ХФЖ, 2010. Т. 44.№ 6. С. 3 - 6 0,5/0,2 п.л.

23. Воронков М.Г., Нурбеков М.К., Расулов М.М., Беликова О.А., Бобкова С.Н. Шимановская Н.П. Трис-2 (гидроксиэтил) аммоний 2-метил феноксиацетат – как ингибитор синтеза фосфолипазы А1 печени//Докл. РАН. –2011. Т. 440. № 3. С. 412 - 413, 0,5/0,2 п.л.

24. Воронков М.Г., Нурбеков М.К., Расулов М.М., Беликова О.А., Бобкова С.Н. Трис-2 (гидроксиэтил) аммоний 2-метил фенокси ацетат – как активатор кислой липазы интимы аорты/ //Докл. РАН. 2011. Т. 440. № 2. С. 270 - 271, 0,5/0,2 п.л.

25. Воронков М.Г., Нурбеков М.К., Расулов М.М., Бобкова С.Н., Беликова О.А. Трис-2 (гидроксиэтил) аммоний 2-метил фенокси ацетат – как активатор синтеза мРНКаминоацил-тРНК-синтетазы // Докл. РАН. –2011. Т. 438, № 4. С. 11 - 13, 0,5/0,2 п.л.

26. Воскресенский О.Н. Значение системного ингибирования перекисного окисления липидов в атерогенезе // В сб.: Биоантиоксиданты. Москва. Наука, 121-125 (1975).

27. Грибова И.А.Руководство по гематологии. М.:Медицина,1979,С. 53.

28. Данилов В. С., Козлов Ю.П. Действие ионизирующего излучения на мембранные структуры клетки // В кн.: О механизмах природной и модифицированной радиочувствительности Москва. МГУ Пресс, 14-25 (1973).

29. Деманов А.В., Кузнецов И.А., Деманова И.Ф., Климова Ю.В. Анализ влияния экологических факторов на основные физиологические показатели здоровья жителей Астрахани // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6;URL: <http://www.science-education.ru/100-5175>,

30. Деманова И.Ф., Кузнецов И.А., Деманов А.В. Восстановление физического здоровья студентов с бронхолегочной патологией в условиях экологического прессинга региона // Научный журнал «Естественные науки». Журнал. Астрахань, 2009 №3. С. 152-157.

31. Дубальская Э.Н. Очистка отходящих газов.// Охрана окружающей среды и рациональное использование природных ресурсов. 1990. 14. М. 67 с.
32. Дьяков В.М., Орлов Г.И. "Средние азотсодержащие силацикланы", НИИТЭХИМ. - М., 1985.60 с.
33. Дьяков В.М., Парфенов Г.И., Логинов СВ. Средство для стимулирования роста волос и кожной регенерации. Патент РФ №2097017.- Б.И., 1997.
34. Дьяков В.М. "Целебный кремний в русской косметике". Мир здоровья. М., 1999.№1.с.13.
35. Дьяков В.М., Парфёнов Г.И., Расулов М.М. «Сила-фармака» и «сила-косметика»// Медицина Альтера 2001, август. С.39-41.
36. Жигачева И.В., Власова М.Е., Каплан Е.Я., Пахомов В.Ю., Воронков М.Г. Оценка эффективности фильтра сигарет по изменению энергетического статуса организма// ДАН, 1992, 325 (3), 853-856.
37. Жигачева И.В., Каплан Е.Я., Христианович Д.С., Розанцева Т.В., Воронков М.Г. Влияние табачного дыма на состав и энергетику митохондрий печени. //ДАН, 1992. 325 (3). С. 617-620.
38. Жигачева И.В., Е.Б. Бурлакова, Л.С. Евсеенко, Л.Е. Кривошеева, М.И. Савина, М.Г. Воронков « Отходящие газы и нуклеотидный обмен в печени и тимусе» // ДАН, 1999, 367, (1), С. 117-119.
39. Жигачева И.В., Е.Б. Бурлакова, Л.С. Евсеенко, Никонова М.Ф., Е.Г. Буланова, М.М. Литвина, М.Г. Воронков. Курение и иммунологический статус организма // ДАН, 1999, 366, (5). С.705-707.
40. Жигачева И.В., Каплан Е.Я., Кривошеева Л.В., Буланова Е.Г., Никонова М.Ф., Литвина М.Г. Христианович Д.С., Воронков М.Г. Гуморальный иммунитет: полициклические ароматические углеводороды и нитрозамины. //ДАН, 2002, 383 (6). С. 834-837.
41. Жигачева И.В., Каплан Е.Я., Кривошеева Л.В., Буланова Е.Г., Никонова М.Ф., Литвина М.Г. Христианович Д.С., Воронков М.Г. Гуморальный иммунитет: полициклические ароматические углеводороды и нитрозамины. //ДАН, 2002, 383 (6), С. 834-837.
42. Жигачева И.В., Евсеенко Л.С., Бурлакова Е.Б., Воронков М.Г. Новый кремнийорганический адсорбент для очистки газовоздушных смесей //Катализ в промышленности 2011, 2. С.41-46.
43. Журавлев А.И., Филиппов Ю.Н., Симонов З.В. Хемилюминесцентные и антиоксидантные свойства липидов человека // Биофизика.1964. 9, 6, С. 671-677.
44. Журавлев А.И. Биоантиоксиданты и их роль в регуляции окислительных процессов. В кн.: Физико-химические основы авторегуляции в клетках. М. : Наука,1968, С.7-14.
45. Зилов Е.А. Гидробиология и водная экология (Организация, функционирование и загрязнение экосистем), Иркутск 2008, 138с.
46. Ибрагимов В. Адаптогенное и стимулирующее действие трекрезана у цыплят // Тр. Всесоюз. с.-х. ин-та заоч. образ. – 1983. – С.85-88.

47. Катруш К.М., Барышок В.П., Воронков М.Г., Почекунина Н.П., Кочкина Н.Б. Кормовая добавка для птиц // Б.И.- 1989.- № 35.- (А.С. № 1510535 – СССР).

48. Кириллов А.Ф., Ленит Т.Е., Тома С.И. и др. Использование трекрезана в целях повышения морозоустойчивости, урожая винограда и улучшения его качества // Садоводство и виноградарство МССР. – 1989. – Т. 8. – С. 21-24.

49. Кузнецов И.А., Бисалиев Р.В., Жмыхова А.Ю. Физическая реабилитация студентов с патологией дыхательной системы в регионе экологического неблагополучия // «Вестник Астраханского государственного технического университета»/научный журнал № 1(36), январь-февраль 2007, С. 203-207.

50. Кузнецов И.А., Стрельцова Е.Н., Лазько М.В. Экология и дыхательная система человека // Научный журнал «Естественные и технические науки». № 2(46). Москва. 2010, стр. 539-541.

51. Кузнецов И.А. Экологическая эпидемиология и лабораторный контроль течения туберкулеза легких. - Астрахань: АФ МОСА, 2010. 182 с.

52. Кузнецов И.А., Стороженко П.А., Воронков М.Г., Логинов С.В., Намаканов Б.А. Средство, повышающее уровень лактоферрина в организме.- Патент на изобретение RU№ 2486894 от 11 мая 2012.

53. Кузнецов И.А., Стороженко П.А., Воронков М.Г., Логинов С.В., Намаканов Б.А. Средство, модулирующее концентрацию ферритина в сыворотке крови. - Патент на изобретение RU№ 2486895 от 11 мая 2012.

54. Кузнецов И.Г., Сорокин М.С., Воронков М.Г. Антиульцерогенное действие галогенидов диорганил (силатран-1-илметил) сульфония // Химико-фармакологический журнал, 2, 322-324 (1980).

55. Кузнецов И.Г., Слуцкий Л.И., Сулова С.К., Сорокин М.С., Воронков М.Г. Влияние метилэтил (силатран-1-илметил) йодид сульфония на заживление экспериментальной язвы желудка у крыс// Химико-фармакологический журнал, 3, 322-324 (1984).

56. Кузнецов И.Г., Слуцкий Л.И., Гар Т.К., Хромова Н.Ю., Сулова С.К., Воронков М.Г. Влияние 1- (изопропокси) герматрана на биохимические компоненты соединительной ткани при экспериментальной язве желудка в норме // Известия СО АН СССР, 1, 116-120 (1986).

57. Кузнецов И.Г., Расулов М.М., Воронков М.Г. //Известия АН СССР, серия биол., 1990. №1.С.67-74.

58. Ланская О. В. Изменения со стороны системы крови как универсальный индикатор адаптации студентов к образовательным условиям Высшей школы // Биол. науки. NovaInfo.Ru, 2017, 60 с.

59. Ларин С.А., Громов К.Г., Мун С.А. в сборнике «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине», 1-8 октября 2005г. Лутраки (Греция)» Вклад приоритетных канцерогенов в развитии злокачественных новообразований среди населения г. Кемерово», 2005, Наука с. 235-236.

60. Лисичкин Г.В., Фадеев А.Ю. Химия привитых поверхностных соединений как часть науки о поверхности //Росс. хим. журнал, 1996, .XL (3), с.65. Москва, Физматлит, 2003. - 592 с.



61. Мансурова Л.А., Платонова А.Т., Кузнецов И.Г., Воронков М.Г. Заживляющее действие силатрана при экспериментальных ранах. В кн. : Тезисы докладов 1-го национального симпозиума по биологически активным соединениям элементов IV В группы. Иркутск, 1975. С.28-30.
62. Мансурова Л.А. Влияние силатранов на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани. Автореферат канд. диссертации. Иркутск, 1980.25 с.
63. Мансурова Л. А., Воронков М. Г., Слуцкий Л.И, Бумагина Т. П., Гар Т. К. Влияние изопропоксисилатрана и изопропогерматрана на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани. - Докл. АН СССР, 1982, 262, 6. 1505-1506.
64. Мансурова Л, А., Воронков М. Г., Слуцкий Л.И, Бумагина Т. П. Силатраны как стимуляторы развития грануляционной ткани. Бюлл. экспер. биол. мед. 1983, 96, 9, 97-99.
65. Митникова Л. В. Философские проблемы биологии клетки. Гносеологический аспект. Л.: Наука, 1980. 136 с.
66. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Адаптивные процессы сердечно – сосудистой системы и возможности их фармакокоррекции. М. «11-ФОРМАТ», 2009. 240 с.
67. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Прогностическое значение эндотелиальной дисфункции для гемодинамических осложнений// Кардиоваскулярная патология. 2005, № 7. С.12-14.
68. Павел Ю.Г., Карус А.Л., Кумар Ю.А., Шаттштейдер Т.К., Воронков М.Г. Стимулирование трекрезаном антителогенеза потомства экспериментальных животных в эмбриональный период // Докл. РАН, 2002. Т. 385.№ 3. С. 419 – 421.
69. Парфенов Г.И. Стремительная алопеция. - Москва, 1999.
70. Писарский Ю.Б., Гукасов В.М., Каплан Э.Я . Влияние триэтаноламина и 1- (хлорметил) силатрана на кинетику пироксидации липидов in vitro // Сб. докл., Нац.совещании по биооксидантам. Москва, 38-39 (1983).
71. Платонова А.Т., Семенченко А.М., Симбирцев Н.Л. Эффективность при- менения трекрезана // Иркутский межотраслевой тер.центр науч.- тех. информ. и пропаганды. Информ. лист. – 1978. – 498-79.
72. Пурина Б. А., Слуцкий Л. И., Касьянов В. А., Цедерс Э. Э., Вилка Г. Л. Влияние биохимического состава стенки сосудов бедра человека на ее механические свойства, - Механика полимеров, 1974, № 2, 316-327.
73. Расулов М.М., Кузнецов И.Г., Слуцкий Л.И. и др.//Доклады АН СССР, 1990. Т.313.№3. С.501-504.
74. Расулов М.М., Кузнецов И.Г., Воронков М.Г. Коррекция эмоционального стресса и пролонгирование секс- конфликтной ситуации.- Патент РФ . SU [А 61 КО 31 – 00] 1804325 А3 930323. Б.И.,1993.-№ 11.-177.
75. Расулов М.М. Фармакологический анализ металлоатранов в норме и некоторых моделях стресса. Автореф. дисс. доктора мед.наук. Душанбе, 1999, 36 с.
76. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Воронков М.Г. Средство, повышающее активность суммарной триптофанил – тРНК – синтетазы . Патент РФ 2407526 С 1 от 27.12. 2010.

77. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Воронков М.Г. Средство, стимулирующее экспрессию матричной РНК триптофанил-тРНК-синтетазы. Патент РФ 2429836 С1 от 27.09.2011.

78. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Беликова О.А., Бобкова С.Н. Воронков М.Г. Трекрезан как активатор мРНКаминоацил-тРНК-синтетазы. // Хим.-фарм. ж., 2011. Т.45, №3. С.110-113.

79. Расулов М.М., Беликова О.А., Бобкова С.Н. Нурбеков М.К., Шимановская Н.П., Воронков М.Г. Трис-2 (гидроксиэтил) аммоний 2- метилфеноксиацетат – как ингибитор синтеза кислой холестеролэстеразы тромбоцитов и мононуклеаров // Докл. РАН. – М., 2011. Т. 441. № 4. С. 555 - 557.

80. Расулов М.М., Бобкова С.Н., Беликова О.А., Нурбеков М.К., Воронков М.Г., Кизликов И.Г. Применение трекрезана для лечения больных артериальной гипертонией и ожирением: патент на изобретение RU №2429832 от 27.09.11.

81. Расулов М.М., Беликова О.А., Бобкова С.Н., Нурбеков М.К., Воронков М.Г. Средство, повышающее активность кислой липазы тромбоцитов: Патент на изобретение RU№ 2429833 от 27.09.11.

82. Расулов М.М., Беликова О.А., Бобкова С.Н. Нурбеков М.К., Воронков М.Г., Кизликов И.Г., Соколова А.В. Средство, стимулирующее экспрессию матричной РНК триптофанил-тРНК-синтетазы. Патент на изобретение RU№ 2429836 от 27.09.11.

83. Расулов М.М., Воронков М.Г., Зверева М.В., Мирскова А.Н., Мирсков Р.Г., Адамович С.Н. Комплекс трис-(2- гидроксиэтил) амина с бис-(2- метилфеноксиацетатом) цинка, повышающий цитокинную активность суммарной триптофанил-тРНК- синтетазы. Патент на изобретение RU № 2457837 С1 от 15 июля 2011, Б.И. №22.

84. Расулов М.М., Беликова О.А., Нурбеков М.К., Бобкова С.Н., Воронков М.Г. Средство, снижающее активность холестероэстеразы. Патент на изобретение RU№ 2444357 от 10.03.2012.

85. Расулов М.М., Беликова О.А., Нурбеков М.К., Бобкова С.Н. Воронков М.Г. Средство, модулирующее активность кислой фосфолипазы А1: патент на изобретение RU№ 2445087 от 20.03.2012.

86. Расулов М.М., Бобкова С.Н., Беликова О.А., Ерохина Е.В., Нурбеков М.К., Воронков М.Г. Липостабил и трекрезан в коррекции липидного спектра крови при сердечно-сосудистой патологии // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – М., 2012, № 3. С. 55 – 60.

87. Расулов М.М., Бобкова С.Н. Беликова О.А., Нурбеков М.К., Воронков М.Г. Трис-2 (гидроксиэтил) аммоний 2-метил феноксиацетат– ингибитор фосфолипазы А2 мононуклеаров // Докл. РАН, 2012. Т. 444. № 1. С. 1 – 3.

88. Расулов М.М., Стороженко П.А., Кузнецов И.А. Новые подходы к диагностике и лечению бронхолегочных заболеваний. Lambert Academic Publishing, reha gmbh, 66111, Saarbrucken, 2013. 166 с.

89. Расулов М.М., Бобкова С.Н., Стороженко П.А. Фармакологическая коррекция и контроль течения гиперлиппротеинемий и ишемической болезни сердца. Lambert Academic Publishing, reha gmbh, 66111, Saarbrucken, 2013, 226 с.

90. Расулов М.М., Воронков М.Г., Стороженко П.А., Мирскова А.Н., Снисаренко Т.А., Абзаева К.А., Ваганов М.А. Применение комплекса-трис-(2-гидроксиэтил) амина с бис-(2-метил -феноксиацетатом) цинка (цинкатрана) для снижения общей активности кислой фосфолипазы А1. Патент на изобретение RU №2545888 от 27 марта 2014.

91. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Стороженко П.А., Воронков М.Г., Мирскова А.Н., Абзаева К.А., Снисаренко Т.А., Сусова М.И., Ваганов М. А. - Вещество, снижающее активность холестеролэстеразы. Патент на изобретение RU № 2540518 от 27 марта 2014.

92. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Стороженко П.А., Воронков М.Г., Абзаева К.А., Снисаренко Т.А., Сусова М.И., Ваганов М. А. Повышение работоспособности. Патент на изобретение RU №2540476 от 27 марта 2014.

93. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Стороженко П.А., Воронков М.Г., Мирскова А.Н., Абзаева К.А., Снисаренко Т.А., Сусова М.И., Оржековский А.П. Применение комплекса – трис-(2-гидроксиэтил) амина с бис-(2метилфен оксиацетатом) цинка (цинкатрана) для стимуляции экспрессии матричной РНК триптофанил- тРНК- синтетазы. Патент на изобретение RU № 2540469 от 27 марта 2014.

94. Расулов Р.М., Сусова М.И., Стороженко П.А., Снисаренко Т.А., Абзаева К.А., Нурбеков М.К., Расулов М.М., Яхкинд М.И. Вещество, стимулирующее экспрессию гена-коактиватора PGC-1 A. Патент на изобретение RU №2559779 от 27 марта 2014.

95. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Стороженко П.А., Воронков М.Г., Мирскова А.Н., Снисаренко Т.А., Абзаева К.А., Яхкинд М.И., Оржековский А.П. Применение комплекса-трис-(2-гидроксиэтил) амина с бис-(2-метил -феноксиацетатом) цинка (цинкатрана) в качестве средства, угнетающего общую активность основной (щелочной) фосфолипазы А2 мононуклеаров. Патент на изобретение RU №2546537 от 21 мая 2014.

96. Расулов Р.М. Комплекс трис-(2-гидроксиэтил)амина с бис- (2- метилфеноксиацетатом) цинка как ингибитор синтеза кислой холестеролэстеразы тромбоцитов и мононуклеаров / Расулов М. М., Абзаева К. А., Расулов Р. М.. [и др. // Известия АН. сер. Химическая. – 2015. - № 7. - С. 1686-1689.

97. Расулов М.М., Воронков М.Г., Абзаева К.А., Яхкинд М.И., Расулов Р.М. Применение комплекса трис-(2-гидроксиэтил) амина с бис-(2-метил- феноксиацетатом) цинка (цинкатрана) в качестве гиполипидемического (антиатеросклеротического) средства.-Патент на изобретение RU №2575788 от 28 января 2016.

98. Рачин А.П., Расулов Р.М., Стороженко П.А., Расулов М.М., Абзаева К.А., Жигачёва И.В. Способ предупреждения развития помутнения роговицы при ее механических травмах. Патент на изобретение RU №2 700 941 (С1) от 24 сен. 2019.

99. Рачин А.П., Расулов Р.М., Стороженко П.А., Расулов М.М., Кузнецов И.А., Жигачёва И.В. Способ ускорения заживления роговицы при её механических травмах . Патент на изобретение RU №2 700 589, (С1) от18/09. 2019.

100. Рачин А.П., Расулов Р.М., Стороженко П.А., Расулов М.М., Кузнецов И.А., Жигачёва И.В. Способ ускорения заживления роговицы при её механических травмах. Патент на изобретение RU №2 701 178 (С1) от 07 окт. 2019.

101. Рачин А.П., Расулов Р.М., Стороженко П.А., Расулов М.М., Абзаева К.А., Жигачёва И.В. Применение раствора оксиэтиламмония метилфеноксиацетата . Патент на изобретение RU №2 703 302 (С1) от 16 окт. 2019.

102. Рачин А.П., Расулов Р.М., Стороженко П.А., Расулов М.М., Абзаева К.А., Жигачёва И.В. Способ предупреждения развития помутнения роговицы при её механических травмах. Патент на изобретение RU №2 704 354 (С1) от 28 окт. 2019.

103. Рачин А.П., Расулов Р.М., Стороженко П.А., Расулов М.М., Абзаева К.А., Жигачёва И.В. Применение оксиэтиламмония метилфеноксиацетата . Патент на изобретение RU №2 706 715 (С1) от 20 ноя. 2019.

104. Саулгозис Ю. Ж., Слуцкий Л. И., Кнетс И. В., Янсон Х. А. Исследование зависимостей между различными механическими свойствами и биохимическим составом костной ткани человека// Механика полимеров, 1973 № 1, 138-145.

105. Сваринская, Р.А., Платонова Р.Н., Семенова Н.В., Воронков М.Г. Влияние и фотодинамический эффект некоторых производных синтетических на первоначальные стадии развития растений //Докл. АН СССР.- 1978. – Т.243. – Вып. 5. – С. 1337 – 1340.

106. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань: функциональная морфология и общая патология, М.: Медицина, 1981.

107. Слуцкий Л.И. и Бертуш В.Г. Модифицированный метод количественного определения тирозина на гидролизатах белков из тканей животных. Известия АН Латвийской ССР, 1965, 11, 59-64.

108. Слуцкий Л.И. Комплексный биохимический анализ соединительной ткани// В кн .: Ревматизм (клетки и коллоиды, корреляции и закономерности). Рига. Звайгзне, 1966, с.73-79.

109. Слуцкий Л. И. Механохимия соединительной ткани и ее значение в травматологии-ортопедии (обзор литературы) //Ортопед., травмат., протез., 1971, № 1, 86-92.

110. Слуцкий Л. И., Пфафрод Г. О. Способ отбора трансплантата для аллопластики диафизарных костей. - Авт. свид. СССР 1981. № 833024.

111. Слуцкий Л.И. Силатраны как стимуляторы пролиферативно- репаративной функции соединительной ткани// Известия АН Латвийской ССР, 1981, 408, 7, 94-102.

112. Слуцкий Л. И., Севастьянова Н. А. Органический матрикс кости: новые биохимические данные // Ортоп., травмат., протез., 1986, № 8. 69-73.

113. Слуцкий Л.И. "Биохимии и механохимия соединительной ткани", изд. Латв. НИИТО - Рига, 1988. 96с.

114. Третьяков О.Б., Корнев В.А., Кривошеева Л.В. Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники. Образование и определение в окружающей среде. Тезисы докл., VII Всесоюз. симпозиум. Таллинн, 1990, 123-125.

115. Трофимов В.В., Казимировская В.В., Дьяков В.М. и др. Патент РФ №2128496//Б.И., №10.
116. Трофимов В.В., Казимировская В.В., Дьяков В.М. и др. Патент РФ №2033143//Б.И., №11.
117. Трофимов В.В., Смоляно Л.Р., Казимировская В.В., Дьяков В.М. Способ лечения хронических деструктивных периодонтитов. Патент РФ 2128496; Б.И. 1999. №10.
118. Хесина А.Я., Кривошеева Л.В., Сокольская Н.Н., Колядич М.Н. Проблема загрязнения воздушной среды города канцерогенными N – нитрозаминами. // Вестник Российской Академии медицинских наук, 1999, 3, С.25-28.
119. Христановский П., Доронин Б. Влияние трекрезана на воспроизводительную способность быков // Мясо и молочное скотоводство. 1985. Т.1. С.43.
120. Шехонин Б. В., Идельсон Г. Л., Котелянский В. Э., Черноусов М. А., Сотников А. В., Рукусуев В. С. Иммуноморфологическое исследование фибронектина и коллагена I, III, IV, V типов в миокарде при кардиосклерозе. - Арх. патол., 1986, 48, 1, 24-31.
121. Янсон Х. А., Саулгозис Ю. Ж. Биомеханические подходы к созданию композиционных эндопротезов опорных тканей организма // Журн. Всесоюз. химич. общества им. Д. И. Менделеева, 1985, 30, 4, 428-438.
122. Aplin J. D., Hughes R. C. Complex carbohydrates of the extracellular matrix: structures. Interactions and biological roles // Biochim. Biophys. Acta, 1982, 694, 2, 375-418.
123. Bagnall R. D. Implant biocompatibility // Biomaterials, 1980, 1, 2, 97-99.
124. Bergman I. and Loxley R., Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline // Analytical Chemistry, 19, 1961-1965 (1963).
125. Bhagawat S.V., Vüayasathay C., Razah H., Mulliek J., Avadhani N.G. Preferential effect of nicotine and 4-(N-methyl-N-nitrosoamine)-1(3-pyridyl)-1-butanone on mitochondrial glutathione S-transferase A-4-4 induction and increased oxidative stress in rat brain // Biochem. Pharmacol. 1998, 56 (1), P. 831-839.
126. Burgeson R.E. Genetic heterogeneity of collagen. - J. Invest Dermatol. 1982 79, Suppl. 1, 25s-30s.
127. Castor C. W., Cabral A. R., Ragsdale C. O., Walz D. A., Hossler P. A. Growth factors as mediators of extracellular matrix synthesis and degradation in man. - In: Protides Biol. Fluids. Proc. 34th Colloq., Oxford, 1986, 247-250.]
128. Cetta G., Pallavicini C., Calatroni A., and Castellani Glycoproteins from bovine duodenal mucosa. Trans. N.Y. Acad. Sci., 275-278 (1972).
129. Chmiel J., Suszka B., Chocha A., and Smolei T., Contents and composition of mucosa glycosaminoglycans and stomach wall of r man with stomach and duodenum ulcers // Pol. Arch. Med. Wewn, 5, 425-431 (1977).
130. Chocha A and Chmiel J., Mucopolysaccharides of the human gastric mucosa and wall. Diagn. Lab., 7, 4, 379-388 (1971).
131. Chvapil M. Physiology of connective tissue. L; Butferworth; Prague; Czechoslovak: Medical Press, 1967. -417 p.

132. Clark R. A. F. Cutaneous tissue repair: basic biologic considerations. I. - J. Amer. Acad. Dermatol., 1985, 13, 5, p. 1, 701-725.
133. Deuel H, Huber G, Iberg R Organische derivate von tonmineralien. Helvetica Chimica Acta, 1950, 157, 1229-1232.
134. Estabrook R., Philip Lanirigan, Victor Cohn and other "Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Evaluation of Surces and Effects", National Academy Press, 1983, Washington, 476 p.
135. Exley D., The determination of 10-100 mg quantities of hexosamines. Biochemical Journal, 1, 52-59 (1957).
136. Falahatpisheh M.H., Kerzee J.K., Metz R.P., Donnelly K.C., Ramo K.S. Inducible cytochrome P450 activities in renal glomerular mesangial cells: biochemical basis for antagonistic interactions among nephrocarcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. Journal of Carcinogenesis 2004, 3, 3-12.
137. Goldstein R. H., Fine O, Fibrotic reactions in the lung: the activation of the lung fibroblast. - Exp. Lung. Res., 1986, II, 4, 245-261.
138. Grassmann W. Role of collagen in general protein research. - In: Biochimie et physiologic du fissu conjonctif (P. Cornte, ed.). Lyon, 1966, 205-218.
139. Grobstein C. Epithelio-mesenchymal interactions in relation to reparative processes. - In: Repair and regeneration. The scientific basis for surgical practice (J. E. Dunphy, W. VanWinkle, eds.). N. Y. e. a.: McGraw-Hill Ins., 1969, 57-69.
140. Guseinov Sh.L., Rasulov M.M., Vaulin V.A., Motorina I.G., Yushkov G.G. Zinc oxide nanopowder: technology and burn action in experiment // In: Sci., Technology and Higher Education, 2014, Nov., 12-14, Westwood, Canada, p.50-51.
141. Harper N, Steinberg M, Safe S. Immunotoxicity of a reconstituted polynuclear aromatic hydrocarbon mixture in B6C3F1 mice. Toxicology, 1996 109 (1), 31-38.
142. Hiura T. S, Ning Li, R. Kaplan, M. Horwitz, J. Seagrave, A. E. Nel. The Role of a Mitochondrial Pathway in the Induction of Apoptosis by Chemicals Extracted from Diesel Exhaust Particles. The Journal of Immunology, 2000, 165, 2703-2711.
143. Hynes R. Molecular biology of fibronectin. - Annu. Rev. Cell. Biol., 1985, I, 67-90.
144. Kepley Ch. L, F. T. Lauer, J. M. Olive, S.t W. Burchie. Environmental polycyclic aromatic hydrocarbons, benzo (a) pyrene (BaP) and BaP-quinones enhance IgE-mediated histamine release and IL-4 production in human basophils. Clin. Immunol., 2003, 107 (1), 10-19.
145. Kupchella C.E. and Steggerda F.R. Acid mucopolysaccharide distribution in the canine gastrointestinal mucosa. Trans. N.Y.Acad. Sci., 34, 351-360 1972.
146. Kuznetsov I.A., Rasulov M.M., Kachanov I.V., Grigorieva M.A., Antonova M.A. Immunocorrection of maladaptation state of the body of patients with pulmonary tuberculosis in the Astrakhan region // INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH. C/O Advanced Scientific Research, 8/21 Thamotharan Street, Arisipalayam, Salem. Volume 12, Issue 1, Jan - Mar, 2020. ISSN 0975-2366. <http://ijpronline.com/ViewArticleDetail.aspx?ID=12700>.
147. Lin-lin Liu, Li-kun Gong, Xin-ming Qi, Yan Cai, Hui Wang, Xiong-fei Wu, Ying Xiao, Jin Ren .Altered expression of cytochrome P450 and possible

correlation with preneoplastic changes in early stage of rat hepatocarcinogenesis. *Acta Pharmacologica Sinica* 2005, 26, 737–744.

148. Masuda H., Shichjo S., and Takeuchi M., Isolation and characterisation of glycosaminoglycans from equine gastric mucosa// *Inter. J. Biochem.*, 10, 337-341 (1979).

149. Matikainen T., G.I. Perez, A. Jurisicova, J.K. Pru, J.J. Schlezinger, H.Y. Ryu, J. Laine, T. Sakai, S.J. Korsmeyer, R.F. Casper, D.H. Sherr, J.L. Tilly Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian Nat Genet 2001, 28. 355-60.

150. McDonald J. Fibronectin. A molecular glue. - *Arch. Pathol. Lab. Med* 1981 105,8,393-396.;

151. Milch R. A. Collagen plasficing function of carbohydrate polymers. - *Nature*, 1966, 210, 5040, 1042-1043.

152. Miró Ò, Josep R. Alonso, D. Jarreta, J. Casademont, Á. Urbano-Márquez, F. Cardellach. Smoking disturbs mitochondrial respiratory chain function and enhances lipid peroxidation on human circulating lymphocytes. *Carcinogenesis* 1999, 20 (7), 1331-1336.

153. Myers E. R., Mow C. van. Biomechanics of cartilage and its response to biomechanical stimuli, - In: *Cartilage* (B. K. Hall, ed.), vol. 2, N. Y, e. a.; Acad, Press, 1983, 213-342.

154. Nurbekov M.K., Rasulov M.M., Voronkov M.G., Bobkova S.N. Belikova O.A., Shimanovskaya N.P. Tris-2 (Hydroxyethyl) ammonium 2-methyl-phenoxyacetate as an Inhibitor of Synthesis of Liver Phospholipase A1// *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 2011, Vol. 440, pp. 219-220.

155. Nurbekov M.K., Rasulov M.M., Voronkov M.G., Bobkova S.N. Belikova O.A. Tris-2 (Hydroxyethyl) ammonium 2-methyl- phenoxyacetate Activates the Synthesis of mRNA Aminoacyl-tRNA-Sinthease//*Doklady Biochemistry and Biophysics*, 2011, Vol. 438, pp. 131-133.

156. Nurbekov M.K., Rasulov M.M., Voronkov M.G., Bobkova S.N., Belikova O.A. Tris-2 (Hydroxyethyl) ammonium 2-methyl-phenoxyacetate as an Inhibitor of Synthesis of acid Phospholipase A2 of mononuclear cells // *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 2012, Vol. 444, pp. 137 – 139.

157. Pessa M, E., Bland K. 1., Copeland E. M. III. Growth factors and determinants of wound repair // *J. Surg. Res.*, 1987, 42, 2, 207-217.

158. Popper H, Pathologic aspects of cirrhosis//*Amer. J. Pathol.*, 1977, 87, 1, 227-264.

159. Rasulov M.M., Nurbekov M.K., Voronkov M.G., Bobkova S.N., Belikova O.A. /Tris-2 (Hydroxyethyl) ammonium 2-methyl-phenoxyacetate as an Activator of Aorta Intima Acid Lipase // *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 2011, Vol. 440, pp. 211-212.

160. Rasulov M.M., Belikova O.A., Bobkova S.N., Nurbekov M.K., Shimanovskaya N.P., Voronkov M.G. Tris-2 (Hydroxyethyl) ammonium 2-methyl-phenoxyacetate as an Inhibitor of Synthesis of acid cholesterol esterase of platelets and mononuclear cells // *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 2011, Vol. 441, pp. 270-272.

161. Schiller S. Slover G. and Dorfman A., A method for the separation of acid mucopolysaccharides; its application to the isolation of heparin from the skin of rats// J. Biol. Chem., 5, 983-988 (1959).

162. Sekino T., Murato K., Saito Y., and Tsubura K., A study of acidic glycosaminoglycans in human gastric tissue// Digestion, 16, 28-39 (1977).

163. Selye H. Syndrome produce by diverse nouos agent // Nature. 1936,v.138, p.32.

164. Selye H. Stress in health and disease. - NY. 1976.

165. Shekhonin B. V., Domogatsky S. P., Muzykanfov V. R., Idelson G. L., Rukosuev V. S. Distribution of type I, III, IV and V collagen in normal and atherosclerotic human arterial wall; Immunomorphological characteristics. - Collagen Rel. Res., 1985, S, 4, 355-368.

166. Sklorz M., Briedé J.J., Schnelle-Kreis J., Liu Y., Crypys J., de Kok T.M., Zimmermann R. Concentration of oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbons and oxygen free radical formation from urban particulate matter. J. Toxicol. Envir. Health A, 2007, 70 (21), 1866-1869

167. Snowden J. M. The stabilization of in vivo assembled collagen fibrils by proteoglycans/glycosaminoglycans. - BBActa, 1982, 703, 1, 21-25.

168. Suzuki Y., Ito M. and Sudo Y., Changes in connective tissue components, in ulcer tissue during the healing process of acetic acid ulcer in rat // Japan J. Pharmacol., 29, 821-828 (1979).

169. Takagi K., Okabe S., and Sasaki R., A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing // Japan J. Pharmacol, 5, 425-431 (1969).

170. Trevelyan W.H. and Harrison J.S, Studies in Yeast metabolism. 1. Fractionation and microdetermination of cell carbohydrates. Biochemical Journal, 2, 330-334- (1962).

171. Voronkov M.G., Semenova N.V., Stetsenko N.A., Prokhoda E.F., Platonova A.T., Simbirtsev N.L. Tris(2-hydroxyethyl)ammonium – ortho – cresoxyacetate et son procédé de preparation.- C1. A61K 31/205; CO7C 59/26; 91/26. Date de dépôt 27.06.74, N 74 22519. Date de publication 07.03.75, N 2235682. – Bull.Off.Prop. Ind., 1975, N 10, P. 2938 (патент Франции).

172. Voronkov M.G., Semenova N.V., Stetsenko N.A., Prokhoda E.F., Platonova A.T., Simbirtsev N.L. Process for the manufacture of tris(2-hydroxyethyl) ammonium – ortho – cresoxyacetate. C1. C2C; Int C12 CO7C 91/10. Filed 02.07.74, N 29206/74. Data of sealing 02.09.76, N 1452340. –Official J., 1976, N 4568, P. 3057 (патент Великобритании).

173. Voronkov M.G. Biochemistry of Silicon and Related Problems. N.Y.L. 1978. P. 395 - 433.

174. Voronkov M.G., Diakov V.M., Semenova N.V., Stetsenko N.A., Prokhoda E.F., Platonova A.T., Simbirtsev N.L. Verfahren zur dessen Herstellung von Tris(2-hydroxyäthyl)ammonium – ortho – cresoxyazetat. C12 CO7C 59/26 CO7C; 91/06. Anmeldungsdatum 04.07.74, N 9151/74. – Veröffentlicht: 15.06.78, N 599918. – Schweizerisches Patentblatt, 1978, N 24, S. 1348 (патент Швейцарии),



175. Voronkov M.G. Biological activity of silatranes // *Top. curr.chem.* – 1981, Vol.84.-P.78-82.,
176. Voronkov M.G., Dyakov V.M., Kirpichenko S.N. Silatranes // *J. Organometall. Chem.*-1982. –Vol. 233. – P.1-147.
177. Voronkov M.G., Bobkova S.N. Nurbekov M.K., Rasulov M.M., Susova M.I., Karaulova L.K. Antisclerotic Effect of Trekrezan and Its Possible Mechanisms // *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 2010, Vol. 431, pp. 73 - 75, 0,5/0,2 п.л.]
178. Warren L., The thiobarbituric acid assay of sialic acid// *J.Biol Chem.*, 8, 1971-1976, (1959).
179. Woronkov M.G., Diakow W.M., Semenowa N.W., Stezenko N.A., Prokhoda E.F., Platonowa A.T., Simbirtsev N.L. Tris(2-hydroxyäthyl) ammonium – ortho – cresoxyazetat, Verfahren zur dessen Herstellung und Arzneimittel auf dessen basis. K1. CO7C; 91/06. Anmeldetag 05.07.74. Offenlegungstag 01.09.77, N 2432392. – Auszüge aus der Auslegeschriften, 1977, N 35, S. 3067 (патент ФРГ).
180. Xia T., Korge P, Weiss J.N, Li N., Venkatesen M..I, Sioutas C, Nel A. Quinones and aromatic chemical compounds in particulate matter induce mitochondrial dysfunction: implications for ultrafine particle toxicity. *Environ Health Perspect.* 2004, 112 (14), 1347-1358.
181. Zhigacheva I.V., E.B. Burlakova, L.S. Evseenko, M.G. Voronkov. Adsorbent for purification of gas-air mixture. Humoral immunity and energy status of an organism. In “Research Progress in Biotechnology, 2008, Nova-Science Publishers, 117-124
182. Zhigacheva I.V., E. B. Burlakova, A.N Goloschapov, L.B. Krivosheeva «Influence of combined effects of polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrosamines on the humoral immunity»*Joumal Intemational Scientific Publications: Ecology & Safety*, 2010 4 , Part 1, 311-322.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нам удалось собрать данные представленных выше систематических исследований, а это ряд докторских и кандидатских диссертаций.

Обобщение и уточнение полученных результатов проводилось в течение 2011–2021 гг. на базе ГНЦ РФ «ГНИИХТЭОС». Важно также, что проводились ранее, и проводятся в настоящее время широкие исследования биологической активности протатранов. Эти работы проводились и в Иркутском институте химии, и в ГНИИХТЭОСе и привлекают интересы многих исследователей (в том числе и наши интересы). Исследования проводились и в лаборатории ЦТП ФХФ РАН, где и в настоящее время проводятся испытания биологической активности различных химических соединений, в том числе – протатранов. Однако эти элементоорганические вещества, относящиеся к классу производных триэаноламина (как и трекрезан), будучи биостимуляторами, не являются лекарственными средствами, в отличие от трекрезана или/и мивала. Протатраны, как указано выше, обладают подвижными водородными связями, обеспечивающими «жесткость» структуры; причём атом азота является положительным концом диполя. Это способствует хемосорбции молекул на поверхности белков и липидов мембран клеток за счет образования водородных связей с экваториальными атомами кислорода и диполь – дипольного взаимодействия. Наличие в молекуле цинка либо пролонгирует действие протатрана, либо облегчает транспорт через биомембраны.

Вместе с тем, считаем возможным и не подлежащие обсуждению в контексте проведенных экспериментальных исследований указать на фармакологические феномены, заслуживающие внимания и дальнейшего изучения:

- 1) возможность применения трекрезана в виде монолечения для ускорения заживления термических ожогов;
- 2) возможность производства трекрезана в жидкой форме;
- 3) возможность наружного применения трекрезана в жидкой форме;
- 4) возможность составления мягких форм композиционных препаратов (мази, пасты и т.д.) с включением в их состав трекрезана для ускорения заживления ожогов;
- 5) возможность использования трекрезана в комплексе с поляризованным излучением других длин волн (например – УФО и т.д.).
- 6) возможность использования трекрезана в сочетании с витаминами и другими биологически активными добавками для коррекции некоторых патологических состояний (ожирение, гипертоническая болезнь и т.д.).

Аналогичным образом может выглядеть и перспектива применения мивала, т.е. 1-хлорметилсилатрана. Однако, при этом следует учитывать его иные физико-химические свойства, в частности, растворимость, что является важным фактором при изготовлении лекарственных средств. Тем не менее, принимая во внимание, что мивал разрешён к применению и выпу-

скается в жидком виде в ампулах, следует считать началом его распространения в клиники для лечения облысения.

Важно также отметить, что во многих странах в последние годы активно развивается новое направление фармакологии – стимулирующая терапия. Его цель – создание лекарств, которые не лечат, а сохраняют и укрепляют здоровье. Они усиливают действие лекарств, применяемых для лечения сердечно – сосудистых заболеваний, анемии, сахарного диабета и т.д. Адаптогены улучшают сон, настроение. При утомлении и тяжелых физических нагрузках они повышают работоспособность. Трекрезан не является исключением. Это значит, что адаптогены можно рассматривать в качестве препаратов особого класса – лекарств не только для лиц, имеющих отклонения в состоянии здоровья, но и для здоровых людей. Следует, однако, отметить, что такой подход можно считать слишком общим. Нам представляется, что известные различия в структуре адаптогенов, их качестве, доступности, в местах применения, и т.д., дают основание для дифференцирования научных подходов и формулированию «частных» концепций и направлений. В этом плане приведенные в данном разделе сведения дают основание для предварительного формулирования концепции – «ЭКОЛОГИЯ ПРОТАТРАНОВ».

И последнее – отдавая «дань традиции», мы сочли не только возможным, но и целесообразным сформулировать «частные» направления, в основу которого вносят свою скромную лепту приведенные сведения. Это сформулированные М.Г.Воронковым и его учениками направления: «ХИМИЯ ПРОТАТРАНОВ», «БИОЛОГИЯ ПРОТАТРАНОВ» и «ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТАТРАНОВ» – направления, которые продолжают и в последние годы развиваться в ГНИИХТЭОСе, а также в ИрИХ и ряде других институтов и университетов, как в России, так и за её пределами.

П.А. Стороженко, М.П. Егоров, М.М. Расулов

# ПРОТАТРАНЫ

Формат 70x100 1/16

Гарнитура Times

Усл.-п. л. 22,43. Уч.-изд. л. 17.3

Тираж 300 экз.

Издатель – Российская академия наук

Публикуется в авторской редакции

Верстка и печать – УНИД РАН

Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета  
Российской академии наук (НИСО РАН) от 31.03.2023 г.  
и распространяется бесплатно