

Conclusion. The successful modification of the method has been proposed by us for the synthesis of AAIL proline [C_nmim][Pro] using the continuous gas extraction. The data obtained have shown that the density and refractive index for [C₁₂mim][Pro] solutions are lower than those for solutions of [C₄mim][Pro] and [C₈mim][Pro]. It was found that in the field of high concentrations of the binary system water + [C_nmim][Pro] the change in the density values versus AAIL concentration is nonlinear.

Acknowledgements. NMR measurements were performed at the Magnetic Resonance Research Centre; the osmometry data were obtained using the equipment of the Chemistry Educational Centre (the Research park) of St. Petersburg State University.

This work was financially supported by Saint Petersburg State University (grant 12.50.1192.2014) and by the Russian Foundation for Basic Researches (grant 16-03-00723).

References:

1. Pham T.P.T., Cho C.-W., Yun Y.-S. Environmental fate and toxicity of ionic liquids: a review. *Water Res.*, 2010, vol. 44, pp. 352-372.
2. Zhu S., Chen R., Wu Y., Chen Q., Zhang X., Yu Z. A mini-review on greenness of ionic liquids. *Chem. Biochem. Eng. Q.*, 2009, vol. 23, pp. 207-211.
3. Gulhane P.A., Gomashe A.V., Deo N.V. Influence of ionic liquid 1-butyl-3-methylimidazolium chloride on the soil micro-ecological system. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.*, 2014, vol. 3, pp. 805-813.
4. Tao G. H., He L., Liu W.S., Xu L., Xiong W., Wang T., Kou Y. Preparation, characterization and application of amino acid-based green ionic liquids. *Green Chem.*, 2006, vol. 8, pp. 639-646.
5. Gathergood N., Garcia M.T., Scammells P.J. Biodegradable ionic liquids: Part I. Concept, preliminary targets and evaluation. *Green Chem.*, 2004, vol. 6, pp. 166-175.
6. Smirnova N.A., Safonova E.A. Ionic liquids such as active surfactants. *Russ. J. Phys. Chem. A*, 2010, vol. 84, no. 10, pp. 1-11. (In Russ.)
7. Fukumoto K., Yoshizawa M., Ohno H. Room temperature ionic liquid from 20 natural amino acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, vol. 127, pp. 2398-2399.
8. Lopp M., Boroznyak R. V. Synthesis of 1-butyl-3-methylimidazolium hydroxide and glutamate: Modification of Fukumoto' Method. *Zhurnal nauchnykh publikacij aspirantov i doktorantov*, 2011, vol. 11, pp. 1-10 (in Russ.)
9. Alopina E., Safonova E., Pukinsky I., Smirnova N. Liquid-liquid equilibria in aqueous mixtures of alkylmethylimidazolium glutamate with potassium carbonate and some physicochemical properties of aqueous [C_nmim][Glu] (n = 4, 6, 8) solutions. *J. Chem. Eng. Data*, 2016, in Press.
10. Dobryakov Y., Tuma D., Maurer G. Activity Coefficients at Infinite Dilution of Alkanols in the Ionic Liquids 1-Butyl-3-methylimidazolium Hexafluorophosphate, 1-Butyl-3-methylimidazolium Methyl Sulfate, and 1-Hexyl-3-methylimidazolium Bis(trifluoromethylsulfonyl) Amide Using the Dilutor Technique. *J. Chem. Eng. Data*, 2008, vol. 53, pp. 2154-2162.
11. Ghanem Ou. B., Mutalib M. I. A., Lévêque J.-M., Gonfa G., Kait C., El-Harbawi M. Studies on the Physicochemical Properties of Ionic Liquids Based On 1-Octyl-3-methylimidazolium Amino Acids. *J. Chem. Eng. Data*, 2015, vol. 60, pp. 1756-1763.

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛОМА ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ

Бакурова Е.М.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003, Украина

e-mail: 32023@mail.ru

Аннотация. В эритроцитах 74 больных гастроинтестинальным раком, раком легких распространенных стадий исследованы особенности ферментативной активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, глутатионпероксидазы. Установлено повышение активности ферментов гликолиза и снижение активности ключевого фермента прямого пути окисления глюкозы. При этом отмечено нарастание уровней 2,3-дифосфоглицерата. Это может быть связано с изменением энергообмена эритроцитов и развитием дисфункции. Установлена обратная связь между нарастанием активности глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и снижением активности глутатионпероксидазы (показатель корреляции Спирмена $\rho = -0,69$, т.е. отрицательная связь). Последнему способствовало снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, как следствие дефицит НАДФН+H⁺. Следовательно, дисметаболические процессы в эритроцитах могут быть связанными с нарушениями процессов тканевой оксигенации у больных раком распространенных стадий.

Ключевые слова: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, глутатионпероксидаза, рак, эритроциты

THE ENERGY METABOLOM OF RED BLOOD CELLS FEATURES IN PATIENTS WITH ADVANCED TUMORS

Bakurova E.M.

Donetsk National Medical University of Maksim Gorky

Ilich av., 16, Donetsk, 83003, Ukraine

e-mail: 32023@mail.ru

Abstract. A comparative study of the enzymes activity of glucose metabolism and the activity of antioxidant defense enzyme in erythrocytes of patient with advanced tumors of different localizations was carried out. *Aim:* To evaluate the prognostic relevance of glucose-6-phosphate dehydrogenase, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, glutathione peroxidase activity in erythrocytes. *Methods:* Enzyme activities were determined spectrophotometrically in red blood cells of 30 patients with advanced gastric cancer, 15 patients with colorectal cancer, 29 patients with lung cancer. *Results:* It was demonstrated that, the according to the differences of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and glutathione peroxidase activities the erythrocytes were subdivided in two subgroups with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity increasing and the minimal levels of glutathione peroxidase activity. It was correlated with the 2,3-diphosphoglycerate levels increasing, but not ATP.

The glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and the glutathione peroxidase erythrocytes activities can to be used as a prognostic markers of red blood cells dysfunction.

Key words: glucose-6-phosphate dehydrogenase, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, glutathione peroxidase, cancer, erythrocytes

Эритроцит – доминирующий форменный элемент крови. Дисметаболические процессы в эритроците могут опосредовать как развитие гемической гипоксии, так и способствовать развитию «синдрома старения» и ранней элиминации эритроцитов из-за нарастания количества их патологических форм. Это создает нагрузку на эритропоэз, а в конечном счете, способствует развитию анемии [1]. Метаболомное профилирование эритроцитов может определить чувствительные предикторы развития анемического синдрома у онкобольных. Известно, что распространенность анемии у больных с различными типами рака (39 % ко времени регистрации и 68 % на протяжении 6-месячного периода наблюдения) была продемонстрирована в масштабном европейском проспективном исследовании (ECAS) [2]. Вероятно, что универсальными системами жизнеобеспечения, реагирующими на изменения условий, являются окислительно-восстановительные процессы и энергообмен. Глюкоза – центральный энергосубстрат красных кровяных телец. Ключевыми путями ее утилизации в эритроцитах являются прямое окисление или пентозо-фосфатный цикл (ПФЦ) и гликолиз. Последний является центральным энергообразующим процессом эритроцитов [3]. Гликолиз и ПФЦ обеспечивают редукцию пиридинового кофермента, необходимых для поддержания функционального состояния гемоглобина. Также гликолитический 2,3-дифосфоглицерат обеспечивает доставку кислорода в ткани. Можно предположить, что особенности активности ферментов этих процессов могут стать чувствительными маркерами прогноза развития эритроцитарной дисфункции и «синдрома старения».

Цель исследования: Определить метаболомные сдвиги в эритроцитах больных диссеминированными формами рака различных локализаций, способствующие развитию гемической гипоксии.

Материалы и методы.

В качестве объекта исследования использовались эритроциты больных опухолями желудочно-кишечного тракта, раком легких (РЛ) T₃₋₄N_xM₀ стадий. Обследовано 74 человек в возрасте от 45 до 70 лет. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) определяли по скорости восстановления NADPH в инкубационной среде при 366 нм [3]. Активность глициральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФДГ) - с использованием фруктозо-дифосфата [3]. Для получения субстрата в процессе инкубации за счет действия фруктозо-дифосфата-альдозазы, добавляемой одновременно с фруктозо-дифосфатом. Активность лактатдегидрогеназы регистрировали по убыли NADH+H⁺, 2,3-дифосфоглицерат определяли по стандартной методике. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) оценивали по изменению содержания восстановленного глутатиона, определяя окрашенные в желтый цвет его производные соединения с 2-нитро-5-тиобензоатом [4]. Концентрацию белка определяли методом Лоури [3]. Статистическую обработку полученных результатов исследования проведен путем компьютерного анализа с привлечение лицензионных программ «MedStat» (Альфа) и «Statistica 5.5» (StatSoft). Для проверки распределения на нормальность использовался критерий W Шапиро-Уилка, что позволяет корректно проводить проверку при небольших объемах выборки. При анализе данных для оценки генеральной совокупности использовались стандартные характеристики.

Результаты и их обсуждение. Деформация циркулирующего эритроцита сопровождается изменениями проницаемости для ионов Ca²⁺. Кальциевая перегрузка сопровождается развитием дисфункции красной клетки крови. Ее индуцируют H₂O₂, окисленный глутатион, никотинамиддинуклеотид [5]. Перекись водорода как и Ca²⁺ - мощные эхиноцитарные агенты, а нарушения деформабельности эритроцитов ведут к росту патологических форм. Кальциевый гемостаз обеспечивает активность Ca²⁺-АТФазы. Для поддержания клеточного объема также чрезвычайно важна Na⁺/K⁺-АТФаза. Нами установлено нарастание активности ЛДГ при раке желудка (РЖ) (6,12±0,62, по сравнению с контрольной - 2,5±0,60 нмоль/мин·мг, p < 0,01). Также характерно и нарастание активности ГАФДГ (см. табл.1).

Таблица 1 – Активность ГАФДГ и ГПО в эритроцитах больных пожилого возраста при раке различных локализаций, нмоль/мин·мг

Группа	Контроль (n = 19)	РЖ (n = 30)		КРР (n = 15)		РЛ (n = 29)	
		I	II	I	II	I	II
ГАФДГ	6,09±1,29	5,61±1,13	10,58±1,75*	5,60±1,26	10,39±2,76*	5,39±0,52	10,26±2,48*
ГПО	6,67±1,75	5,31±0,87	1,10±0,29**	4,15±1,65	0,99±0,69**	5,28±1,88	1,22±0,87**

Примечание. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Группа больных по активности эритроцитарной ГАФДГ оказалась неоднородной. Выделили группу с активностью, близкой к возрастному контролю (I группа), и группу, где она достоверно была выше (II группа). Вероятно, что именно в ней процессы энергообмена были напряжены.

Параллельно определяли активность ГПО. Фермент, наряду с метгемоглобинредуктазой, является основным потребителем НАДФН+Н⁺. Он играет роль основного детоксиканта Н₂О₂ в эритроците [4]. Отметим, что в норме для ГПО характерно некоторое нарастание активности при старении организма. Так в молодом возрасте в контроле она составила 4,05±0,47, а в пожилом возрасте – 6,67±1,02 нмоль/мин·мг ($p < 0,05$). Как следует из данных по активности ГПО в группах I и II, именно в последней наблюдается ее резкое снижение. В результате корреляционного анализа установлена обратная отрицательная связь между активностями ГАФДГ и ГПО в эритроцитах (показатель корреляции Спирмена $\rho = -0,69$).

Исследование в группе больных РЖ особенностей активности эритроцитарной Г6ФДГ установило ее достоверное снижение (в среднем в 2 раза, по сравнению с контролем, соответственно 0,22±0,05 и 0,42±0,04 нмоль/мин·мг). Таким образом, снижение активности Г6ФДГ может приводить дефициту НАДФН+Н⁺ и реализации токсических эффектов Н₂О₂ в эритроците. Известно, что при раке наблюдается повышение активности поставщика перекиси водорода – супероксиддисмутазы [5]. Также хуже будут реализованы процессы восстановления окисленных сульфгидрильных групп, следовательно, неизбежна интенсификация процессов окислительной модификации белков тиолсодержащих ферментов и их дисфункция [6].

При параллельном исследовании уровней эритроцитарного 2,3-дифосфоглицерата, установлено их нарастание в эритроцитах онкобольных при гастроинтестинальном раке и раке легких (12,59±2,52 по сравнению с 5,95±1,98 мкмоль/мл в контроле, $p < 0,01$). При этом достоверных изменений уровней АТФ зарегистрировано не было (3,67±0,44 и 3,07±0,12 мкмоль/мл, $p > 0,05$). Можно предположить, что установленные метаболические сдвиги в эритроцитах онкобольных связаны с преимущественным потреблением гликолитических фосфометаболитов в процессах энергопродукции, т.е. гликолитическом синтезе АТФ. Причем нарастание активности ГАФДГ можно связывать не только с повышением потребности эритроцита в АТФ, но и с увеличением продукции 2,3-дифосфоглицерата, необходимого для поступления кислорода в ткани [7]. В то же время отсутствие изменений уровней АТФ свидетельствует о повышении энергозатрат в клетке, например на поддержание ионного гомеостаза системами их активного транспорта.

Выводы.

1. Особенности активности ферментов окислительного метаболизма глюкозы в эритроцитах больных раком распространенных стадий свидетельствуют о ее преимущественном использовании для продукции АТФ и 2,3-дифосфоглицерата.
2. Вероятно, снижение активности ГПО на фоне нарастания активности ГАФДГ может служить метаболомным показателем эритроцитарной дисфункции.

Список литературы / References:

1. Птушкин В.В. Анемии и дефицит железа у онкологических больных. *Клиническая онкогематология*, 2013, т. 6, № 1, с. 91-96. [Ptushkin V.V. Anemias and iron deficiency in cancer patients. *Clinical Oncohaematology*, 2013, vol. 6, no. 1, p. 91-96. (In Russ.)]
2. Ludwig H., Van B.S., Barrett-Lee P. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer*, 2004, no. 40, pp. 2293- 2306.
3. Жебеленко Я.Г., Бакурова Е.М., Борзенко Б.Г., Миронова К.О. Особенности взаимодействия ключевых ферментов углеводного обмена и системы антирадикальной защиты эритроцитов у больных язвенной болезнью и раком желудка. *Клінічна та експериментальна медицина*, 2012, т. 21, № 1, с. 37-41. [Zhebelenko Ya. G., Bakurova E. M., Borzenko B. G., Mironova X. A. The features of carbohydrate metabolism key enzymes interaction and antioxidant system in erythrocyte in patients with peptic ulcer disease and gastric cancer. *Clinical and experimental medicine*, 2012, vol. 21, no. 1, pp. 37-41. (In Russ.)]
4. Зуйков С.А., Борзенко Б.Г., Зуйкова О.В. Исследование соотношения прооксидантной и антиоксидантной систем при опухолях кишечника. *Сибирский онкологический журнал*, 2014, т. 2, № 62, с. 24-27. [Zuikov S. A., Borzenko B. G., Zuikova O.V. The relation between prooxidant and antioxidant systems in the intestinal tumors. *Siberian J. of Oncology*, 2014, vol. 2, no. 62, pp. 24- 27. (In Russ.)]

5. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*, 2010, т. 3, № 73, с. 334-354. [Borovskaya M. A., Kuznetsova E. E., Gorokhova V.G. Structural and functional characteristics of the erythrocyte membrane and changes in pathology of different genesis. *Bulletin ESSC SB RAMS*, 2010, vol. 3, no. 73, pp. 334-354. (In Russ.)]

6. Белоногов Р.Н., Титова Н.М., Савченко А.А. Особенности окислительной модификации биомолекул в эритроцитах в зависимости от стадии рака легкого. *Сибирский онкологический журнал*, 2011, № 1 (Приложение), с. 16. [Belonogov R.N., Titova N.M., Savchenko A.A. The oxidative modification features of erythrocytes biomolecules according to the stage of lung cancer. *Siberian J. of Oncology*, 2011, no. 1 (Annex), p. 16. (In Russ.)]

7. Моррисон В.В. Общая характеристика типовых реакций красной крови на действие патогенных факторов. Этиология и патогенез эритроцитозов. Лекция 1. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2015, № 6, с. 149-152. [Morrison V. V. The general characteristics of the erythrocytes typical reactions under the action of pathogenic factors. The polycythemia etiology and pathogenesis. Lecture 1. *The Internat. J. of Applied and Basic Research*, 2015, no. 6, p. 149-152. (In Russ.)]

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛКАНОЛОВ МЕЖДУ МИЦЕЛЛАМИ БРОМИДА
3-МЕТИЛ-1-ДОДЕЦИЛИМИДАЗОЛИЯ И ИХ ВОДНЫМ ОКРУЖЕНИЕМ.
МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**

Беляева Е.А., Ванин А.А., Смирнова Н.А.

Санкт-Петербургский государственный университет
Университетская наб., 7-9, г. Санкт-Петербург, 199034, РФ
e-mail: e.a.belyaeva@spbu.ru, eabelyaeva@mail.ru

Аннотация. Молекулярно-динамическое (МД) моделирование мицеллообразования бромида 3-метил-1-додecil-имидазолия в его водном растворе проводили с использованием параметров полноатомных силовых полей CHARMM 27 и OPLS. Были оценены структурные параметры мицелл, степень связывания противоионов с мицеллой. МД моделирование распределения нормальных спиртов (этанол, бутанол, октанол) между мицеллами и их водным окружением было выполнено при различных концентрациях растворов. Определено влияние добавок спирта на структурные характеристики мицелл, рассчитаны коэффициенты распределения спиртов, показаны зависимости этих коэффициентов от концентрации спиртов. Рассчитанные характеристики хорошо согласуются с экспериментальными данными. Примененные в расчетах параметры могут быть использованы для описания поведения в водных растворах различных ионных жидкостей на основе диалкилимидазолия, для МД моделирования явлений мицеллообразования ИЖ в растворах, а также явлений солюбилизации мицеллами широкого круга веществ.

Ключевые слова: мицеллообразование, ионные жидкости, солюбилизация, алифатические спирты, молекулярно-динамическое моделирование.

**ALCANOLS DISTRIBUTION BETWEEN MICELLES OF 3-METHYL-1-DODECYL
BROMIDE AND THEIR AQUEOUS SURROUNDING.
MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION.**

Belyaeva E.A., Vanin A.A., Smirnova N.A.

Saint Petersburg State University
Universitetskaya nab., 7-9, St. Petersburg, 199034, Russia
e-mail: e.a.belyaeva@spbu.ru, eabelyaeva@mail.ru

Abstract. Molecular dynamics (MD) simulations of micellization of 3-methyl-1-dodecyl-imidazole bromide in its aqueous solutions were carried out using the parameters of the all atoms force field. Structural parameters of the counterions binding with the micelles were evaluated. MD simulations of the distribution of ethanol, n-butanol and n-octanol at different concentrations between the micelles and their aqueous environment were carried out. The influence of alcohol additives on the structural characteristics of the micelles was estimated, alcohols distribution coefficients were calculated, dependencies of these coefficients on the alcohol concentrations were established. The calculated characteristics are in a good agreement with the experimental data. The parameters applied can be used in MD simulations of various dialkylimidazolium ionic liquids behavior in water, and also in estimations of solubilization of a wide range of substances by their micelles.

Keywords: micelles formation, ionic liquids, solubilization, aliphatic alcohols, molecular dynamics simulation.

Агрегационное поведение поверхностно-активных веществ в водных растворах во многом зависит от таких параметров, как полярность, гидро- и липофильность, текучесть, которые можно контролировать и изменять добавлением различных количеств соразтворителей или соПАВ [1, 2]. Достаточно часто, в качестве таких добавок выступают алифатические спирты. Ввиду своей доступности, простоты строения, возможности выступать как в качестве соПАВ, так и в качестве соразтворителя, они являются удобными модельными