

преддиабета и сахарного диабета 2 типа, также сердечно-сосудистых заболеваний. Для нормализации веса, назначают диеты (стол № 8). По состоянию здоровья, рекомендуют физические упражнения для снижения веса. В случае отсутствия эффекта от редуцированной диеты и физических нагрузок, назначают медикаментозную терапию. Препаратом, повышающим чувствительность периферических тканей к инсулину, является метформин, который приводит к снижению периферической инсулинорезистентности, улучшая утилизацию глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, нормализует липидный профиль крови, снижая уровень триглицеридов и ЛПНП. После нормализации массы тела назначают гормональные препараты, восстанавливающие менструальный цикл и стимулирующие овуляцию. При составлении лечения, нужно обратить внимание также на наличие сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Если медикаментозный метод неэффективен или процесс сильно запущен, наблюдается сильное увеличение яичников, назначается хирургическое вмешательство [4, с.4].

СПКЯ – это патологическое состояние неясной этиологии, характеризующийся изменением структуры и функции яичников. Заболевание часто становится причиной нарушения репродуктивной функции женщины, вызывает риск появления выкидыша и развитие бесплодия, поэтому требует обязательного современного лечения, которое невозможно без знания патогенеза.

#### Список литературы

1. Гинекология: учебник / Б.И. Бансова и др.; под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 432 с.
2. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Манухина Е.И. Гиперандрогенные синдромы в гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
3. Шестакова И.Г., Рябинкина Т.С. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 24 с. № 3.
4. Манухин И.Б., Геворкян М.А. Синдром поликистозных яичников. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://medi.ru/info/2137/> (дата обращения 10.02.2022).

#### ФЕНОТИАЗИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Салатов Я.С., Ленда И.В.,  
Пономарев А.В., Наумов Н.А.

*Дальневосточный федеральный университет,  
Владивосток, e-mail: [ponomarev.avi@students.dvfu.ru](mailto:ponomarev.avi@students.dvfu.ru)*

Среди известных современной науке гетероциклических соединений отдельным планом можно выделить фенотиазин – светло-лимонно-желтый порошок, на свету темнеет, имеет слабый специфический запах. Во влажной среде под действием света и воздуха окисляется, причем продукты окисления оказывают антимикробное действие. Технический вариант – порошок серовато-зеленого цвета, без вкуса,

обладающий специфическим запахом. В воде не растворяется, растворяется в ацетоне, бензоле, эфире, спирте. Фенотиазин является одним из наиболее широко применяемых в ветеринарной практике антигельминтных средств. Это обусловлено его низкой токсичностью для животных и довольно высокой эффективностью при многих гельминтозах. В то же время существуют фенотиазиновые производные – лекарственные средства, обладающие холиноблолирующими (диэтазин), нейролептическим (аминазин), антигистаминным (дипразин) или антиаритмическим (этмозин) действием, а также красители.

Цель – изучить список российских и иностранных источников, посвященных описанию свойств фенотиазина, проследить особенности его метаболизма и воздействия на организм человека, а также изучить структурные аналоги фенотиазина на примере его производных.

#### Материалы и методы исследования

Для исследования механизма действия фенотиазина и его производных нами был проработан список российских и зарубежных источников, содержащих достоверную и официально подтвержденную информацию о воздействии данной группы веществ на организм человека.

#### Результаты анализа данных литературы

Сам фенотиазин представляет лишь теоретический интерес, но, что касается его производных, они произвели самую настоящую революцию в психиатрии, кардиологии, и других областях медицины. Другие производные были применены для борьбы с вредителями, изучены для возможного использования в современных батареях и топливных элементах. Кроме того, фенотиазин используется в химии, в качестве анаэробного ингибитора полимеризации акриловой кислоты. Наиболее ранним производным фенотиазина является вещество, известное всем, как метиленовый синий, которое синтезировали в 1876 году и уже в середине 1880-х годов немецкий учёный Пауль Эрлих использовал его в своих экспериментах, как краситель клеточных структур. Также метиленовый синий хорошо показал себя в лечении малярии [1].

Принято, говоря о классификации по фармакологическому действию, делить производные фенотиазина на антипсихотические (10-алкилпроизводные) и антиаритмические (10-ацилпроизводные).

Препараты фенотиазинового ряда, обладающие антипсихотическим (нейролептическим) эффектом, нашли применение для лечения шизофрении, психозов и других ажитированных состояний. Эти средства обладают антипсихотическими и часто противорвотными свойствами, но они также могут вызывать серьезные побочные эффекты, такие как экстрапирамидные симптомы, гиперпролактинемия и редкий,

но потенциально смертельный злокачественный нейролептический синдром, а также значительное увеличение веса. При длительном применении аминазина может развиваться депрессия, проявляясь гемато- и гепатотоксичность. Фармакологический эффект производных фенотиазина связан с блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса, это может приводить к различным эндокринным нарушениям (увеличение массы тела, нарушение потенции, нарушение менструального цикла). При длительном лечении препаратами группы фенотиазина может развиваться кожная сыпь, контактный дерматит, фотосенсибилизация. Вследствие образования меланина кожа окрашивается в желто-коричневый или красноватый цвет. Данный пигмент может появиться в печени, в мозге, в почках, роговице глаза и сетчатке. При развитии пигментной ретинопатии ухудшается зрение, к тяжелым последствиям приводит пигментация внутренних органов [2].

По структуре заместителя при N10 средства ряда фенотиазина подразделяют на вещества, содержащие:

- Алифатический радикал (аминазин, пропазин, тизерцин и другие);
- Пиперидиновый фрагмент (неулептил, соннапакс и другие);
- Пиперазиновый фрагмент (трифтазин, фторфеназин, этаперазин и другие).

Характер заместителя при N10 влияет и на фармакологический эффект.

Антиаритмические препараты группы фенотиазина (этмозин, этапизин, нонахлазин) являются N10-ацилпроизводными. Этмозин и этапизин содержат также карбамидную группу [3].

Многие нейролептики из группы фенотиазина обладают гипотермическим действием, что успешно используется в хирургии для искусственного охлаждения организма при оперативных вмешательствах.

Некоторые препараты оказывают умеренное противоспазмальное действие, уменьшая проницаемость сосудов, тем самым снижая активность кининов и гиалуронидазы.

Лекарственное средство из группы фенотиазина – прометазин (пипольфен) по силе антигистаминного действия превосходит димедрол, также в меньшей степени оказывает седативное, холино- и адренблокусирующее действие [4].

Фармакологический эффект веществ зависит главным образом от строения радикала при N10. Так, нейролептики (аминазин, пропазин, трифтазин) содержат 3 углеродных атома в главной цепи алифатического фрагмента; оказывающий антигистаминное действие дипразин - 2 углеродных атома; у антиаритмических препаратов (этмозин, этапизин, нонахлазин) при N10 находится карбамидная группа. Радикалы при C2 потенцируют фармакологическую активность [5].

Таблица 70. Свойства N<sub>10</sub>-алкиларифиновых фенотиазина

Химическая структура	Описание
	<b>Аминазин – Aminazinum.</b> 2-Хлор-10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид. Белый или белый со слабым кремовым оттенком мелкокристаллический порошок. Слабо гигроскопичен, темнеет на свету. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире и бензоле. Лекарственные формы: драже, растворы для инъекций
	<b>Пропазин – Propazinum.</b> 10-(3-Диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. При облучении на свету окисляется и его растворы приобретают синевато-зеленоватую окраску. Гигроскопичен. Лекарственные формы: драже, таблетки, растворы для инъекций
	<b>Дипразин – Diprazinum.</b> 10-(2-Диметиламиноэтилокси)-фенотиазина гидрохлорид. Белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: таблетки, открытые оболочки, раствор для инъекций
	<b>Трифтазин – Triphthazinum.</b> 2-Трифторметил-10-[3-(1-пиперазинил)пропил]-фенотиазина дигидрохлорид. Белый или слегка зеленовато-желтоватый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и бензоле. На свету темнеет. Лекарственные формы: таблетки, открытые оболочки, раствор для инъекций

Таблица 71. Свойства лекарственных веществ производных 10-ацилфенотиазина

Химическая структура	Описание
	<b>Этапизин – Aethazinum.</b> 10-(3-Диэтиламиноэтилокси)-2-(этоксикарбониламино)фенотиазина гидрохлорид. Белый кристаллический порошок. Медленно растворим в воде, растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций
	<b>Этмозин – Aethmozinum.</b> 2-Карбоксиэтиламино-10-(3-морфолинпропила)фенотиазина гидрохлорид. Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок. Растворим в воде, трудно растворим в спирте. На свету темнеет. Лекарственные формы: таблетки, открытые оболочки, раствор для инъекций
	<b>Нонахлазин – Nonachlazinum.</b> 2-Хлор-10-[β-(1,4-дизабисцикло(4,3,0)нонил)-4-пропионал]-фенотиазина гидрохлорид. Серовато-желтоватый кристаллический порошок. Хорошо растворим в воде. Лекарственные формы: таблетки, капли

## Вывод

Подробный анализ литературных источников показал, что фенотиазин представляет собой достаточно важное для науки органическое соединение, обладающее высокой биологической активностью, имеющее широкий спектр применения и богатую историю. Фенотиазин представляет собой прототипную фармацевтическую

свинцовую структуру в медицинской химии. Более раннее производное – метиленовый синий, было одним из первых эффективных противомаларийных препаратов. Другие его производные на данный момент используются при лечении заболеваний самых разных систем человеческого организма. Помимо успешного использования в неврологии и психиатрии, фенотиазины активно используются в кардиологии, в оперативной хирургии, в аллергологии, паразитологии, и многих других областях клинической медицины. Говоря о широком спектре применения, использование фенотиазина не ограничивается одной только медициной. Он также уверенно зарекомендовал себя в борьбе с вредителями, в энергетической и топливной промышленности, а также в химической технологии.

#### Список литературы

1. Гравченко Л.А., Геллер Л.Н. История фармации: учебно-методическое пособие. Иркутск: ИГМУ, 2014.
2. Давыдов А.Т., Крупицкий Е.М., Ремизов М.Л., Загребельный И.А., Котельникова Т.Л., Шабанов П.Д. Особенности клинического использования типичных антипсихотических препаратов в психиатрической и наркологической практике // Обзоры по клинической фармакологической и лекарственной терапии. 2007. № 1. С. 43-56.
3. Хаджибаев А.М., Касимова К.Р., Садыков Р.Р. Фенотиазиновые красители – новые возможности в борьбе с хирургической инфекцией // Вестник экстренной медицины. 2013. № 2.
4. Данилов Д.С. 60 лет антипсихотическим средствам (к вопросу об их классификации) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4.
5. Ляпунова М.В., Мальков В.С., Бакибаев А.А. Технологический способ получения и выделения фенотиазина // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2016. № 4 (6).

### ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИИ КЛЕТОК В КУЛЬТУРАХ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ОБРАЗЦОВ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ LUMINAL-A ПОДТИПА

<sup>1</sup>Самохина В.С., <sup>1,2</sup>Могиленских А.С.,  
<sup>1</sup>Шамшурина Е.О.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный  
медицинский университет», Екатеринбург,  
e-mail: S.Vika2003@yandex.ru,  
elshamshurina@gmail.com

<sup>2</sup>ГАЗУ СО «Институт медицинских клеточных  
технологий», Екатеринбург, e-mail: annasajer@  
yandex.ru

Первичная культура – культура клеток, полученная непосредственно из тканей опухоли пациента до первого пересева. Она обладает характеристиками, более близкими к условиям *ex vivo*, поскольку содержит не только опухолевые клетки, но и включает элементы микроокружения: стромальные компоненты, клетки иммунной системы [1]. Однако, в отличие от иммортализованной клеточной линии, такая культура может проявлять гетерогенность при субкультивировании и изменять морфологию клеточного состава [2-4].

В нашем исследовании мы получили семь первичных культур клеток от пациенток с Luminal A подтипом карциномы молочной железы, и сравнили морфологическую характеристику культур клеток от нулевого пассажа до четвертого, а также определили природу клеток, поскольку эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) является одним из важных признаков агрессивности опухолевого процесса [5]. Имеются данные о морфологии клеток в случае ЭМП, в которых отмечены свойства эпителиальных клеток: полигональная форма, способность создавать плотные контакты между клетками и свойства мезенхимальных клеток: веретенообразная форма и слабые контакты, что обуславливает их способность к миграции и инвазии [6].

#### Материалы и методы исследования

Материал для исследования был получен от 7 пациенток с определенным Luminal-A иммуногистохимическим подтипом, не получавших адьювантной терапии. Образцы опухоли измельчали, помещали в смесь ферментов коллагеназа-гиалуронидаза. После диссоциации раствор центрифугировали при 0,7 RPM в течение 30 секунд, супернатант сливали. Полученный осадок ресуспендировали ферментами: трипсином и смесью диспаза-ДНКаза. После растворения в каждом ферменте смесь разбавляли HF (раствор Хэнкса с 10% FBS) 1:1 и центрифугировали при 1,4 RPM (5 мин). Супернатант сливали, осадок помещали в питательную среду Mammocult в 5мл флаконы. После образования монослоя дезагрегация клеток осуществлялась с помощью трипсина, при этом часть клеток вновь помещали во флаконы со свежей питательной средой, часть – пересаживали на предельные стекла для анализа. В каждом случае культуру оценивали до 4 пассажа.

Для оценки морфологии клеток производили окрашивание по Паппенгейму. Иммуноцитохимические исследования проводились в автостейнере Dako Link. Для определения фенотипа опухоли использовали антитела anti-Pan Keratin (AE1/AE3/PCK26) Primary Antibody (Roche diagnostics, USA). Уровень панцитокератина определялся как процентное соотношение окрашенных клеток к общему количеству в 5 полях зрения.

#### Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании первичной культуры (нулевой пассаж, P<sub>0</sub>) большую часть (90%) составляли мелкие (4-6 мкм) и средние (10-12 мкм) округлые клетки, с четкими границами. Ядро с ровными контурами, плотное, гиперхромное, окружено узким ободком гомогенной цитоплазмы. Вторая группа клеток (10%) – полигональные крупные (16-18 мкм) клетки, чаще треугольной формы, с четкими неровными границами, образованными многочисленными мелкими выпячиваниями плазмолеммы. Ядро расположено центрально, светлоокрашено, с равномерным