

Министерство образования и науки
Луганской Народной Республики
Государственное образовательное учреждение
высшего образования
Луганской Народной Республики
«Луганский государственный педагогический университет»

ВЕСТНИК



Луганского
государственного
педагогического
университета

Серия 4

Биология. Медицина. Химия

№ 4(72) • 2021

Сборник научных трудов



Луганск
2022

УДК 08:378.4(477.61)ЛГПУ:[57+61+54(062/552)]

ББК 95/4z43+28z5+5z5+24z5

В 38

Учредитель и издатель
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

Основан в 2015 г.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
№ ПИ 000196 от 22 июня 2021 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

Дяченко В.Д. – доктор химических наук, профессор

Заместитель главного редактора

Ротерс Т.Т. – доктор педагогических наук, профессор

Выпускающий редактор

Калинина Г.Г. – заведующий редакционно-издательским отделом

Редактор серии

Воронов М.В. – кандидат медицинских наук, доцент

Состав редакционной коллегии серии:

Агафонов В.А.	– доктор биологических наук, профессор
Андреева И.В.	– доктор медицинских наук, профессор
Бойченко П.К.	– доктор медицинских наук, профессор
Виноградов А.А.	– доктор медицинских наук, профессор
Волгина Н.В.	– доктор сельскохозяйственных наук, профессор
Высоцкая Е.А.	– доктор биологических наук, доцент
Гинс М.С.	– доктор биологических наук, профессор
Доценко В.В.	– доктор химических наук, доцент
Крадинова Е.А.	– доктор медицинских наук, профессор
Кривоколыско С.Г.	– доктор химических наук, профессор
Мечетный Ю.Н.	– доктор медицинских наук, профессор
Митченко С.А.	– доктор химических наук, профессор
Ненайденко В.Г.	– доктор химических наук, профессор
Олейников В.А.	– доктор медицинских наук, профессор
Остапко В.М.	– доктор биологических наук, профессор

В38 **Вестник Луганского государственного педагогического университета :**
сб. науч. тр. / гл. ред. В.Д. Дяченко; вып. ред. Г.Г. Калинина; ред. сер. М.В. Воронов. –
Луганск : Книта, 2021. – № 4(72) : Серия 4. Биология. Медицина. Химия. – 108 с.

Настоящий сборник содержит оригинальные материалы ученых различных отраслей наук и групп специальностей, а также результаты исследований научных учреждений и учебных заведений, обладающие научной новизной, представляющие собой результаты проводимых или завершенных изучений теоретического или научно-практического характера.

Адресуется ученым-исследователям, докторантам, аспирантам, соискателям, педагогическим работникам, студентам и всем, интересующимся актуальными проблемами в сфере биологии, медицины и химии.

Печатается по решению Ученого совета Луганского государственного педагогического университета (протокол № 7 от 25.02.2022 г.)

УДК 08:378.4(477.61)ЛГПУ:[57+61+54(062/552)]

ББК 95/4z43+28z5+5z5+24z5

В 38

© Коллектив авторов, 2021
© ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», 2021

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЯ

- Волгина Н.В., Коваль Е.С.** Современное состояние и перспективы развития зоологического музея в Луганском государственном педагогическом университете.....4
- Иваненко А.В., Косогова Т.М., Лудина А.А.** Видовой состав рода *Rosa L.* природного заповедника «Провальская степь».....10
- Косов В.А.** Селекционно-генетическая оценка скота молочных пород.....21

МЕДИЦИНА

- Волобуева Л.Н., Левенец С.В.** Динамика изменений простаноидов у больных пиодермиями.....27
- Воронов М.В., Долгова А.С.** Показатели липидного обмена у практически здоровых людей в возрастном и половом аспектах.....31
- Левенец С.В., Савенок М.А., Садовая А.Ю.** Влияние химических веществ на почки.....37
- Никитенко Н.А., Левенец С.В., Довбня И.В.** Морфологические изменения тимуса под действием стрессорных факторов внешней среды.....43
- Никитенко Н.А., Левенец С.В., Коваль К.Ф.** Морфологические изменения семенников под влиянием стрессовых факторов внешней среды.....50

ХИМИЯ

- Барышев Б.Н.** Некоторые примеры использования метода DFT в исследованиях [3,3]-сигматропных перегруппировок.....57
- Дяченко И.В.** Новые синтезы солеобразных производных 1,4-дигидропиридина.....61
- Дяченко И.В.** Биологически активные замещенные 2-оксо(тиоксо, селеноксо) никотинитрилы (обзор).....67
- Ковалева О.С., Дяченко В.Д.** Конденсация ароматических альдегидов, малонитрила и димедона как высокоэффективный способ синтеза производных 2-амино-4Н-пиранов (обзор).....75
- Перепечай А.А., Дяченко В.Д.** Производные орто-аминобензойной кислоты в синтезе 1,6-нафтиридинов.....81
- Тихий А.А.** Исследование возможностей теории функционала плотности для описания оптического поглощения производных 3-тиоизохинолин-4-карбоновой кислоты на примере 1-метил-3-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбоксамиды.....87
- Ширяев И.А., Дяченко В.Д.** Синтез 2-фурилзамещенных пиридинов и дигидропиридинов (обзор).....91

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ98

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ100

БИОЛОГИЯ

УДК 378.4(477.61)ЛГПУ:[069:57] – 043.86

Волгина Наталья Васильевна,
доктор с.-х. наук, профессор,
зав. кафедрой биологии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
volgina_n.v@mail.ru

Коваль Евгений Сергеевич,
ассистент кафедры биологии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
kovalevgen13@mail.ru

Современное состояние и перспективы развития зоологического музея в Луганском государственном педагогическом университете

Представлены данные о современном состоянии, основных экспозициях и ценных экспонатах зоологического музея на кафедре биологии в Луганском государственном педагогическом университете. Намечены пути развития музея, исходя из задач, стоящих перед кафедрой биологии, факультетом естественных наук и университетом по подготовке высококвалифицированных педагогических кадров и просветительской работе в обществе.

Ключевые слова: зоологический музей, экспозиция, экспонат, животный мир.

Одним из способов расширения кругозора человека является посещение музеев разной направленности. Зоологические музеи – это научные и культурно-просветительские учреждения, в которых сосредоточены коллекции животных в фиксирующих жидкостях, высушенные или особо препарированные животные, их чучела, скелеты, шкуры, а также изделия из рога, кости, раковин и т.д. [1; 2; 3]. В зоологических музеях специалисты проводят научные исследования по систематике, зоогеографии, теории эволюции, сравнительной морфологии и анатомии животных; осуществляют учебную работу со школьниками и студентами, а также культурно-просветительскую работу по популяризации и пропаганде идей охраны природы среди населения; проводят консультации по зоологическим вопросам в области охотничьего, сельского, лесного хозяйства и медицинской зоологии. Коллекции в зоологических музеях состоят из научных фондов и экспонируемых материалов [1; 3; 4; 5].

Зоологический музей в Луганском государственном педагогическом университете является структурным подразделением кафедры биологии на факультете естественных наук.

Сегодня зоологический музей вуза выполняет две функции, которые являются неизменными в течение нескольких десятилетий его существования. Первая функция обучающая: на базе музея профессорско-преподавательский

состав кафедры биологии проводит лабораторные, практические и семинарские занятия со студентами различных направлений подготовки; студенты осуществляют научные исследования в процессе подготовки выпускных квалификационных работ и магистерских диссертаций. Второй функцией зоологического музея является просветительская работа среди детей дошкольного и школьного возраста, которые познают окружающий мир с помощью музея, могут глубже и осмысленней его понять и изучить. За 2018–2021 учебный год зоологический музей посетило около 1000 учеников школьных образовательных учреждений Луганской Народной Республики и более 500 студентов различных вузов, а также делегации из Абхазии, Сербии, Российской Федерации и Донецкой Народной Республики.

Музей включает два отдела: позвоночных и отдел беспозвоночных животных.

Отдел позвоночных животных, представлен классами Млекопитающие (*Mammalia*, Linnaeus, 1758); Пресмыкающиеся (*Reptilia*, Laurenti, 1768); Хрящевые рыбы (*Chondrichthyes*) и Костные рыбы (*Osteichthyes*); Амфибии (*Amphibia*, Linnaeus, 1758); Птицы (*Aves*) (табл. 1).

Таблица 1

Количественный состав отдела позвоночных животных

Класс	Численность, шт.		
	Отряд	Семейство	Вид
Млекопитающие (<i>Mammalia</i>)	8	24	87
Рыбы (<i>Pisces</i>)	15	32	112
Амфибии (<i>Amphibia</i>)	3	5	26
Пресмыкающиеся (<i>Reptilia</i>)	3	6	74
Птицы (<i>Aves</i>)	24	48	216

Отдел позвоночных животных в музее представлен 53 отрядами, 115 семействами 515 видами животных.

В таблице 2 приведены наиболее яркие представители отдельных отрядов, имеющиеся в экспозиции.

Таблица 2

Систематическая структура экспозиции

Отряд	Вид
Парнокопытные (<i>Artiodactyla</i>)	Архар (<i>Ovis ammon</i>), тур восточно-кавказский (<i>Capra cylindricornis</i>), сайгак (<i>Saiga tatarica</i>), кабан (<i>Sus scrofa</i>), джейран (<i>Gazella subgutturosa</i>), серна (<i>Rupicapra rupicapra</i>), косуля европейская (<i>Capreolus capreolus</i>), олень пятнистый (<i>Cervus nippon</i>)

Хищные (<i>Carnivora</i>)	Обыкновенный медведь (<i>Ursus arctos</i>), енотовидная собака (<i>Nyctereutes procyonoides</i>), обыкновенная рысь (<i>Lynx lynx</i>), хорь-перевязка (<i>Vormela peregusna</i>), снежный барс (<i>Uncia uncia</i>), каменная куница (<i>Martes foina</i>)
Зайцеобразные (<i>Lagomorpha</i>)	Заяц-русак (<i>Lepus europaeus</i>), заяц-беляк (<i>Lepus timidus</i>), заяц-толай (<i>Lepus tolai</i>), дикий кролик (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)
Грызуны (<i>Rodentia</i>)	Обыкновенный бобр (<i>Castor fiber</i>), мышь полевая (<i>Apodemus agrarius</i>), обыкновенный слепыш (<i>Spalax microphthalmus</i>), ондатра (<i>Ondatra zibethicus</i>)
Рукокрылые (<i>Chiroptera</i>)	Малая вечерница (<i>Nyctalus leisleri</i>)
Насекомоядные (<i>Eulipotyphla</i>)	Обыкновенный ёж (<i>Erinaceus europaeus</i>), ушастый ёж (<i>Hemiechinus auritus</i>), русская выхухоль (<i>Desmana moschata</i>), малая кутора (<i>Neomys anomalus</i>), пегий путорак (<i>Diplomesodon pulchellum</i>)
Приматы (<i>Primates</i>)	Макака-резус (<i>Macaca mulatta</i>), бабуин (<i>Papio cynocephalus</i>), белорукий гиббон (<i>Hylobates lar</i>)
Сумчатые (<i>Diprotodontia</i>)	Болотный валлаби (<i>Wallabia bicolor</i>)
Карпообразные (<i>Cypriniformes</i>)	Сазан (<i>Cyprinus carpio</i>), обыкновенная плотва (<i>Rutilus rutilus</i>), жерех (<i>Aspius aspius</i>), линь (<i>Tinca tinca</i>)
Окунеобразные (<i>Perciformes</i>)	Окунь речной (<i>Perca fluviatilis</i>), судак обыкновенный (<i>Sander lucioperca</i>), окунь солнечный (<i>Lepomis gibbosus</i>)
Щукообразные (<i>Esociformes</i>)	Щука обыкновенная (<i>Esox lucius</i>)
Хвостатые (<i>Caudata</i>)	Обыкновенный тритон (<i>Lissotriton vulgaris</i>)
Бесхвостые (<i>Anura</i>)	Зелёная жаба (<i>Bufo viridis</i>), прудовая лягушка (<i>Pelophylax lessonae</i>), обыкновенная чесночница (<i>Pelobates fuscus</i>)
Чешуйчатые (<i>Squamata</i>)	Ящерица прыткая (<i>Lacerta agilis</i>), обыкновенная гадюка (<i>Vipera berus</i>), гадюка Никольского (<i>Vipera nikolskii</i>), веретеница ломкая (<i>Anguis fragilis</i>)
Черепahi (<i>Testudines</i>)	Болотная черепаха (<i>Emys orbicularis</i>)

Крокодилы (<i>Crocodylia</i>)	Китайский аллигатор (<i>Alligator sinensis</i>)
Стрижеобразные (<i>Apodiformes</i>)	Чёрный стриж (<i>Apus apus</i>)
Совообразные (<i>Strigiformes</i>)	Обыкновенный филин (<i>Bubo bubo</i>)
Кукушкообразные (<i>Cuculiformes</i>)	Обыкновенная кукушка (<i>Cuculus canorus</i>)
Курообразные (<i>Galliformes</i>)	Обыкновенный фазан (<i>Phasianus colchicus</i>)
Ястребообразные (<i>Accipitridae</i>)	Могильник (<i>Aquila heliaca</i>)

Отдельные экспонаты представляют наибольший интерес в связи с их особым статусом.

Отряд Хищные (*Carnivora*) в музее представлен уникальным экспонатом – ирбис (барс снежный) (*Uncia uncia*, (Schreber, 1775), занесённым в Красный список МСОП (2000) как «находящийся под угрозой исчезновения» (высшая охранная категория EN C2A). А также экспонатом бурого медведя (*Ursus arctos arctos* (Linnaeus, 1758), который был передан в дар университету от ГАОУ ВПО «Юго-Осетинский государственный университет им. А.А. Тибилова». Этот экспонат, длиной 170 см, высотой 110 см, шириной 40 см, весом 10 кг, выполнен по всем канонам музейной таксидермии с применением современных технологий и материалов.

Среди редких экспонатов следует выделить: осетра сибирского (*Acipenser baerii* (Brandt, 1869), который является вымирающим видом и занесен в Красную книгу Российской Федерации; стерлядь (*Acipenser ruthenus* (Linnaeus, 1758), которая занесена в Красную книгу Российской Федерации – отдельные популяции широко распространенного вида находятся под угрозой исчезновения; севрюга (*Acipenser stellatus* (Pallas, 1771) – Международный союз охраны природы присвоил виду охранный статус «Виды на грани исчезновения».

Можно отметить ряд видов, которые являются редкими и природоохранными: аллигатор китайский (*Alligator sinensis* (Fauvel, 1879), который включён в Международную Красную книгу; гадюка Никольского (*Vipera nikolskii* (Vedmederja, Grubant and Rudayeva, 1986); гадюка степная (*Vipera ursinii* (Bonaparte, 1835), которая во всех европейских странах находится под охраной Бернской конвенции как вид, находящийся под угрозой исчезновения; полоз полосатый (*Hierophis spinalis* (Peters, 1866) является редким видом Красной книги Российской Федерации; сетчатый питон (*Python reticulatus*) является крупнейшим представителем в мировой фауне.

Значимые экспонаты класса Птиц состоят из редких и исчезающих: пеликан кудрявый (*Pelecanus crispus*), пеликан розовый (*Pelecanus onocrotalus*), стервятник (*Neophron percnopterus* (Linnaeus, 1758), сип белоголовый (*Gyps fulvus*

(*Hablizl*, 1783), филин (*Bubo bubo*), утка мандаринка (*Aix galericulata*), кроншнеп большой (*Numenius arquata*), орлан-долгохвост (*Haliaeetus leucoryphus* (*Pallas*, 1771), орлан-белохвост (*Haliaeetus albicilla* (*Linnaeus*, 1758) и т.д.

Отдел беспозвоночных животных представлен следующими основными типами: Плоские черви (*Plathelminthes*), Круглые черви (*Nematoda*), Кольчатые черви (*Annelida*), Моллюски (*Mollusca*), Членистоногие (*Arthropoda*), Гребневики (*Stenophora*), Кишечнополостные (*Coelenterata*), Иглокожие (*Echindermata*), Губки (*Porifera*), Хордовые (*Chordata*). Всего экспозиция насчитывает около 500 образцов беспозвоночных различных систематических групп. Редкие экземпляры: рак-богомол (*Oratosquilla oratoria* (*De Haan*, 1844), дозорщик-император (*Anax imperator* (*Leach*, 1815), жук-олень (*Lucanus cervus* (*Linnaeus*, 1758) – занесены в Красную Книгу Российской Федерации как сокращающийся в численности вид и многие другие.

Таким образом, зоологический музей кафедры биологии в Луганском государственном педагогическом университете имея достаточно обширную в видовом отношении коллекцию экспонатов, представляющих особый интерес в связи с их малочисленностью в дикой природе, активно выполняет учебную и просветительскую функции.

В перспективе развития зоологического музея планируется расширение видового состава за счет подготовки новых экспонатов, обновления существующих коллекций и углубление научно-исследовательской работы.

Список литературы

1. **Бурлыкина М.И.** Музеи высших учебных заведений России на рубеже XIX – XX вв. / М.И. Бурлыкина // Вопросы музеологии. – 2012. – №1 (5). – С. 88–97.
2. **Аксенова П.В.** Музейная педагогика как форма экологического воспитания школьников / П.В. Аксенова // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. – 2013. – Т. 22, №4. – С. 171–178.
3. **Комаровская Е.П.** Культурно-образовательная деятельность музеев и музейная педагогика / Е.П. Комаровская, В.М. Ахунов // Вестник Московского университета. Серия 20, Педагогическое образование. – 2009. – №1. – С. 69–72.
4. **Наир С.М.** «Экологизация» музеев естественной истории / С.М. Наир // Международный журнал «Museum». – 1996. – №4 (190). – С. 8–13.
5. **Белянкова Н.М.** Возможности музейной педагогики в организации исследовательской работы младших школьников / Н.М. Белянкова // Начальная школа. – 2011. – №9. – С. 62–64.

**Volgina N.V.,
Koval E.S.**

**The current state and prospects of development of the Zoological Museum at
Luhansk State Pedagogical University**

The data on the current state, the main expositions and valuable exhibits of the zoological museum at the Department of Biology at Lugansk State Pedagogical University are presented. The ways of development of the museum are outlined, based on the tasks facing the Department of Biology, the Faculty of Natural Sciences and the University as a whole for the training of highly qualified teaching staff and educational work in society.

Key words: *zoological museum, exposition, exhibit, animal world.*

УДК [582. 711. 712: 581.9] (477.61)

Иваненко Анна Васильевна,
ассистент кафедры биологии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
annaivanenko_rb@list.ru

Косогова Татьяна Михайловна
канд. биол. наук, доцент,
доцент кафедры биологии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
kosogova@list.ru

Лудина Анна Алексеевна,
магистрант кафедры биологии
ГОУ ВО ЛНР ЛГПУ
ludi.anna2017@gmail.com

Видовой состав рода *Rosa L.* природного заповедника «Провальская степь»

*В статье представлены результаты изучения современного состояния флоры рода *Rosa L.*, фенологии, морфобиоэкологических особенностей видов, произрастающих в природном заповеднике «Провальская степь», представляющем собой большой участок нераспаханных каменистых степей, которые расположены на малоразвитых и смытых почвах, сформированных на аллювии и делювии плотных коренных пород. Показано, что главной задачей заповедных территорий является сохранение генофонда редких видов, уникальных ландшафтов.*

Ключевые слова: флора, род *Rosa L.*, природный заповедник, морфология, биоэкологические особенности, фенологические фазы, генофонд.

Известно, главной задачей заповедных территорий является сохранение генофонда редких видов растений, животных, уникальных ландшафтов, примером которых является природный заповедник «Провальская степь». Растительность заповедных территорий представляет особый интерес. Заповедник «Провальская степь» расположен в верхней трети северного склона главного водораздела Донецкого кряжа в 75 км от г. Луганска. Провальская степь представляет собой самый большой участок нераспаханных каменистых степей, которые расположены на малоразвитых и смытых почвах, сформированный на аллювии и делювии плотных коренных пород.

Род *Rosa L.* отличается высокой степенью декоративности, относится к лекарственным растениям; цветки, листья и плоды содержат полезные биологически активные вещества. Растения изучаемого рода представляют собой систему вегетативных (однолетних и двулетних), генеративных молодых (от 3 до 5 лет), развитых генеративных (6–10 лет), стареющих генеративных (11–15 лет), старых неплодущих (свыше 15 лет), побегов и ксилоподиев (до 10 лет).

Типы побегов связаны с биологией отдельных видов и определяют их жизненную форму [15].

Изучение эколого-биоморфологических особенностей видов рода *Rosa L.* во флоре природного заповедника «Провальская степь» является актуальным.

Цель исследования – выявить видовое разнообразие рода *Rosa L.* во флоре природного заповедника «Провальская степь», способствовать сохранению уникальных ландшафтов.

Методы исследования: в работе использованы общепринятые методики геоботанических исследований.

Полевые исследования проводили в 2019–2021 гг. в природном заповеднике «Провальская степь», расположенном в Свердловском районе.

Виды определяли с помощью определителей высших растений, атласов, справочной литературы [2; 9–12].

Фенологические наблюдения и соответствующие измерения выполняли согласно Методике Главного ботанического сада АН СССР [8].

Определяли даты наступления следующих фенофаз – начала вегетации, бутонизации, начала цветения, массового цветения, окончания цветения, начала осеннего расцветивания листьев.

Природный заповедник «Провальская степь» является одним из четырех отделений Луганского природного заповедника и имеет важное значение для развития природно-заповедного фонда Донбасса [13]. Общая площадь заповедника составляет 587,5 га. Состоит из двух участков: Калиновского (урочище степи с байрачными лесами между балками Верхнее Провалье и Калиновская, 299,61 га) и Грушевского (урочище степи между балками Грушевая и Козья, 287,89 га). Калиновский участок находится в 1 км на юг от с. Провалье, занимает водораздел между балками Калиновая и Провалье. Грушевский участок находится в 4 км на северо-восток от Калиновского, расположен на водоразделе между речкой Большое Провалье и балкой Грушевской.

Кондратюк Е.М. (1988), Исаева Р.Я., Луценко А.И., Лесняк Л.И. (1987, 2002, 2007), Остапко В.М. (2001, 2010), Мосякин С.Л., Бойко А.В. (2012) и др. в своих работах указывали на то, что во флоре юго-востока Украины встречаются 22 вида рода *Rosa L.* [1; 3–6; 10; 12–14]. Данные по роду *Rosa L.* во флоре Провальской степи за последние 10 лет в литературных источниках имеют фрагментарный характер.

Установлено, что представители рода *Rosa L.* распространены на Грушевском участке рассеянно (*sparsus*), Калиновском – более обильно, на каменистых склонах, вдоль дорог – отдельными экземплярами (*solitarius*) (рис.1).

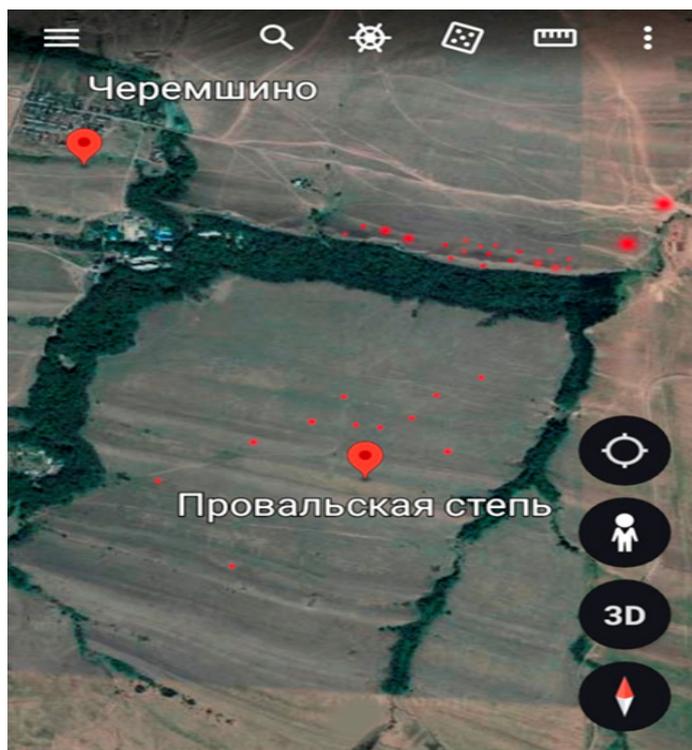


Рис. 1. Род *Rosa L.* в природном заповеднике «Провальская степь» (обозначение на карте – ●) (фото Иваненко А.В., Лудиной А.А., 2020 г.)

Выяснили, что в Провальской степи на исследуемых участках произрастает 43 экземпляра генеративных представителей рода *Rosa L.* На участке Грушевский встречаются единичные экземпляры, в том числе вдоль дорог (10 экземпляров). Наибольшее количество растений произрастает на участке Калиновский – 33.

Относительно видового состава рода *Rosa L.* – общее количество видов составляет 13, в том числе: *R. spinosissima L.*, *R. balsamica Bess.*, *R. diplodonta Dubovik*, *R. canina L.*, *R. chomutoviensis Chrshan.*, *R. chrshanovskii Dubovik*, *R. gorenkensis Bess.*, *R. lupulina Dubovik*, *R. majalis Herrm.*, *R. pomifera Herrm.*, *R. subpygmaea Chrshan.*, *R. tesquicola Dubovik*, *R. ucrainica Chrshan* (табл. 1).

Таблица 1

Видовой и количественный состав рода *Rosa L.* на участках Грушевский и Калиновский (фаза цветения; по состоянию на июнь 2021 г.)

№ п/п	Название вида	Количество экземпляров
1.	<i>R. spinosissima L.</i>	1
2.	<i>R. balsamica Bess.</i>	1

3.	<i>R. diplodonta Dubovik</i>	2
4.	<i>R. canina L.</i>	7
5.	<i>R. chomutoviensis Chrshan.</i>	2
6.	<i>R. chrshanovskii Dubovik</i>	2
7.	<i>R. gorenkensis Bess.</i>	3
8.	<i>R. lupulina Dubovik</i>	5
9.	<i>R. majalis Herrm.</i>	7
10.	<i>R. pomifera Herrm.</i>	2
11.	<i>R. subpygmaea Chrshan.</i>	3
12.	<i>R. tesquicola Dubovik</i>	4
13.	<i>R. ucrainica Chrshan.</i>	4
Всего		43

Известно, что изменения условий произрастания (температура, освещенность, облачность, сила ветра, влажность, режим почвенного питания и др.) стимулируют или ингибируют прохождение растениями фенофаз, но в целом, не изменяют сколько-нибудь значительно соотношение вегетативных и генеративных циклов и общей продолжительности вегетации рода *Rosa L.* [15].

В результате проведенных исследований нами было установлено, что виды рода *Rosa L.* в условиях Провальской степи вступают в фазу цветения не одновременно, а также – даты начала цветения у изучаемых видов различны и зависят от погодно-климатических условий (разброс от 10.05 до 15.06, то есть, амплитуда составляет до 35 дней). Показатель времени начала цветения позволил нам объединить виды рода *Rosa L.*, произрастающие в Провальской степи, в три группы – ранне-, средне- и позднецветущие (табл. 2).

Таблица 2

Распределение видов рода *Rosa L.*, произрастающих в Провальской степи, по группам в зависимости от времени начала цветения

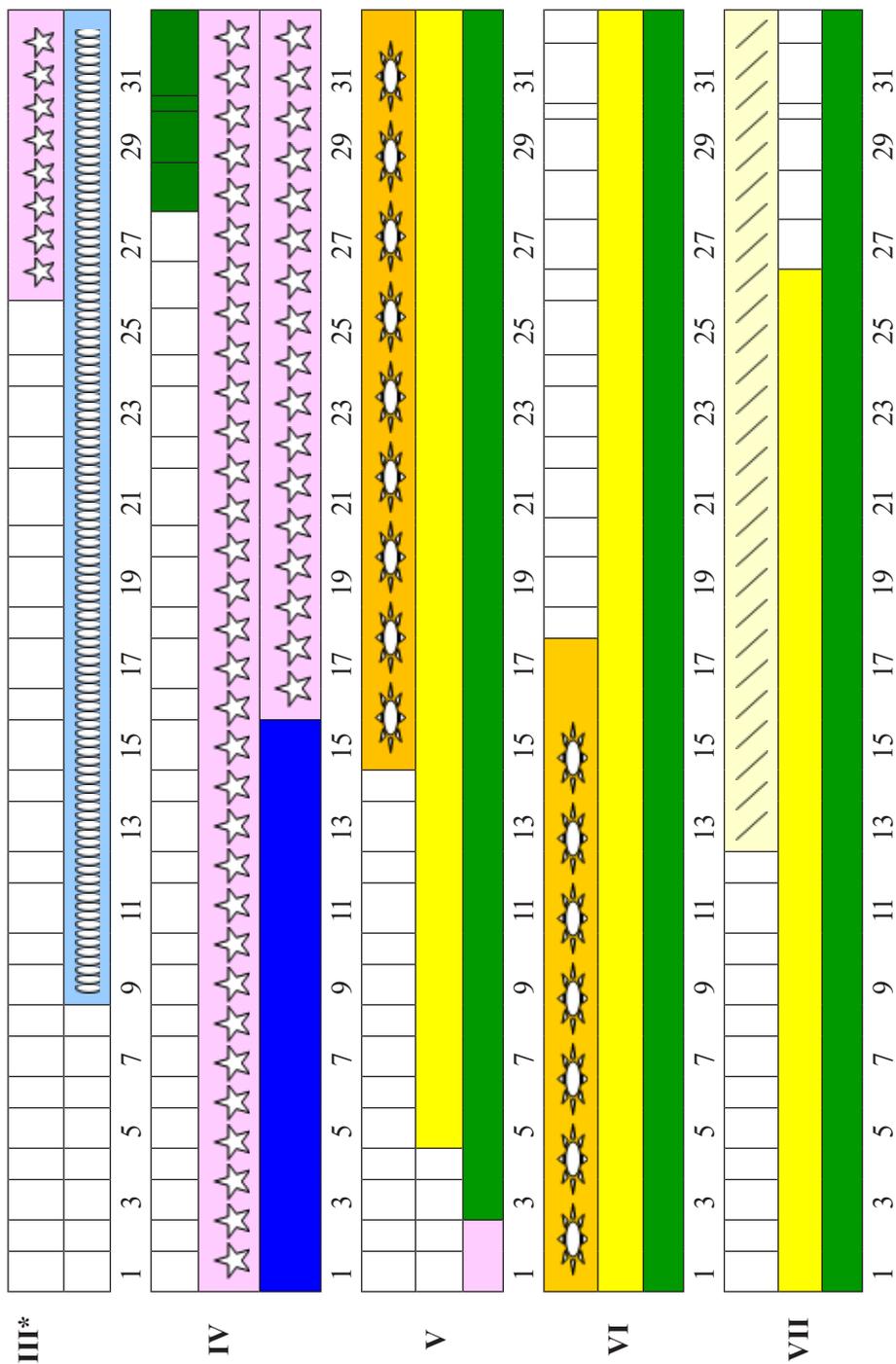
1 группа (раннецветущие)	2 группа (среднецветущие)	3 группа (позднецветущие)
<i>R. ucrainica Chrshan.</i> (шиповник украинский)	<i>R. tesquicola Dubovik</i> (шиповник степной)	<i>R. gorenkensis Bess.</i> (шиповник горенковский)
<i>R. balsamica Bess.</i> (шиповник бальзамический)	<i>R. spinosissima L.</i> (шиповник колючейший)	

<i>R. diplodonta</i> Dubovik (шиповник двузубчатый)	<i>R. pomifera</i> Herrm. (шиповник яблочный)	
<i>R. canina</i> L. (шиповник собачий)	<i>R. subpygmaea</i> Chrshan. (шиповник карликовидный)	
<i>R. chomutoviensis</i> Chrshan. (шиповник хомутовский)		
<i>R. chrshanovskii</i> Dubovik (шиповник Хржановского)		
<i>R. lupulina</i> Dubovik (шиповник волчий)		
<i>R. majalis</i> Herrm. (шиповник майский)		

Как видно из табл. 2, раньше других зацветали в годы наблюдения виды рода *Rosa* L., объединенные в группу 1. Представители 2 группы (4 вида) характеризуются средним периодом начала цветения и только 1 вид (*R. gorenkensis* Bess.) относится к группе позднецветущих.

Начало массового цветения отмечали при вступлении в фазу цветения около 70% цветков. Конец массового цветения отмечали при потере 75–80% декоративности основной массой растений.

Феноспектр раннецветущих растений (для наиболее распространенных видов, таких как *R. canina* L., *R. majalis* Herrm., *R. lupulina* Dubovik, *R. ucrainica* Chrshan.) представлен на рис. 2. Наступление фенофаз для данных видов отмечено в следующие сроки – набухание почек (04.03–16.04); распускание почек (20.03–2.05); листообразование (24.04–13.10); рост побегов (2.05–25.07); цветение (04.05–13.06); созревание плодов (08.07–25.09).



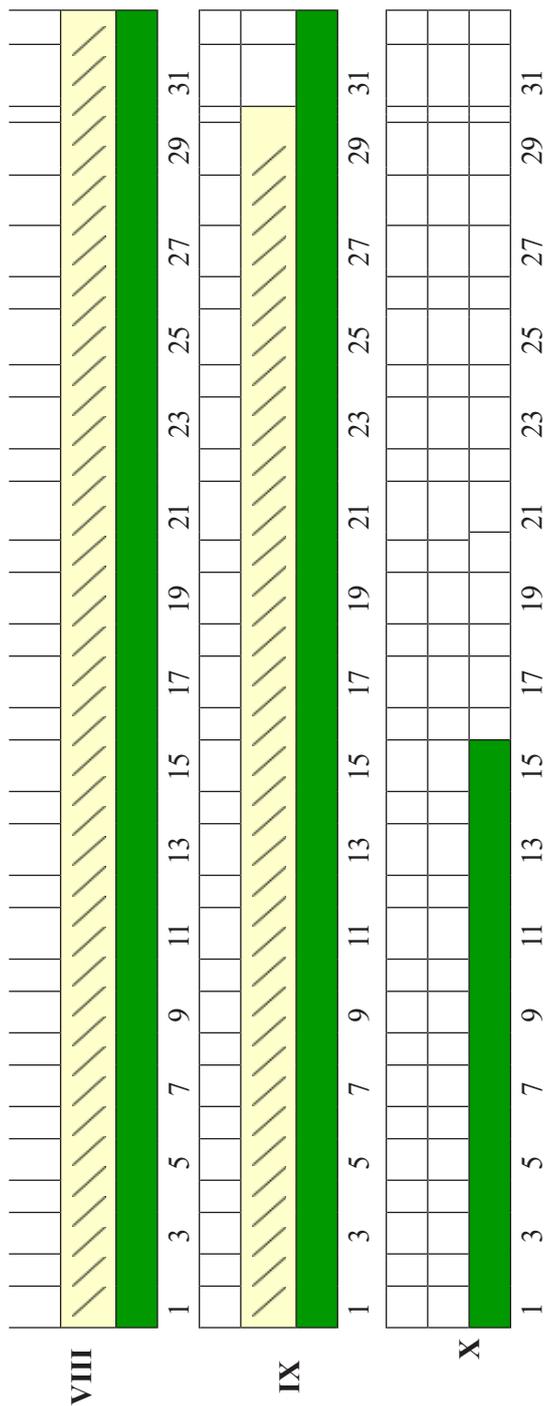


Рис. 3. Феноспектр развития *R. tesquicola Dubovik*, *R. spinosissima L.*, *R. romifera Herrm.*, *R. subrugosa Chrshan*, произрастающих в Провальской степи (*III ... X – месяц года)

Феноспектр развития 2 группы видов рода *Rosa L.* (со средним сроком цветения) представлены на рис. 3. Наступление фенофаз для данных видов отмечено в следующие сроки: набухание почек (11.03–16.04); распускание почек (25.03–02.05); облиствление (28.04–15.10); рост побегов (05.05–23.07); цветение (15.05–17.06); созревание (13.08–30.09).

Таким образом, изучаемые виды рода *Rosa L.*, произрастающие в Провальской степи, характеризуются определенным сходством и различием в характере прохождения фенофаз, продолжительности вегетации, сроках наступления фаз созревания плодов и листопада. Ужесточение условий среды в конце вегетационного периода, а также антропогенное воздействие оказывают влияние на листопад у всех видов, а также на опад плодов [7].

С более чем 100 видов рода *Rosa L.* во флоре Украины [10] в природном заповеднике «Провальская степь» данный род представлен 13 видами. В связи с этим вопросы охраны и рационального использования представителей рода *Rosa*

L. в природном заповеднике «Провальская степь» являются актуальными. Рекомендуем при разработке мероприятий по сохранению и рациональному использованию природных ресурсов рода *Rosa L.* провести полную комплексную инвентаризацию природной популяции, выяснить современное состояние.

Список литературы

1. **Бойко А.В.** Флористические находки на юго-востоке Украины / А.В. Бойко [и др.] // Промышленная ботаника. – 2012. – Вып. 12. – С. 107–110.
2. **Бурда Р.И.** Атлас охраняемых растений: виды флоры юго-востока Украины, занесенные в Красную книгу / Р.И. Бурда, В.М. Остапко, Д.А. Ларин. – К.: Наук. думка, 1995. – 124 с.
3. **Введенский А.И.** Род *Rosa L.* – шиповник / А.И. Введенский, В.К. Пазий // Флора Узбекистана. – Ташкент, 1955. – Т.3. – С. 343–355.
4. **Кондратюк Е.М.** Особенности распространения рода *Rosa L.* Донбасса и Украинском ботаническом саду / Е.М. Кондратюк, В.К. Остапко – 1988. – Том 45, №1. – С. 23–26.
5. **Конопля О.Н.** Флора Луганской области. Аннотированный список сосудистых растений / О.Н. Конопля – Часть I. – Луганск : Альма-матер, 2002. – 163 с.
6. **Луганский государственный заповедник.** Растительный мир / Е.Н. Кондратюк, В.П. Тарабрина [и др.]; Донецкий ботанический сад. – К. : Наукова думка, 1988. – 187 с.
7. **Лудина А.А.** Изучение воздействия антропогенных факторов на представителей *Rosa L.* в условиях природного заповедника «Провальская степь» / А.А. Лудина // Природа родного края. Сборник работ республиканской научно-практической конференции с международным участием «Природа родного края». – Луганск, 2021. – 47 с.
8. **Методика** фенологических наблюдений в ботанических садах СССР / Совет ботанических садов СССР. – М. : ГБС АН СССР, 1975. – 27 с.
9. **Мордкович В.Г.** Степные экосистемы / В.Г. Мордкович. – 2-е изд. испр. и доп. – Новосибирск : Гео, 2016. – 170 с.
10. **Определитель** высших растений Украины / Д.Н. Доброчаева [и др.] – К. : Наукова думка, 1987. – 548 с.
11. **Определитель** основных растений кормовых угодий Украинской ССР / Ю.Р. Шеляг-Сосонко [и др.]. – К. : Урожай, 1980. – 212 с.
12. **Остапко В.М.** Раритетный флорофонд юго-востока Украины (хорология) / В.М. Остапко. – Донецк : Лебедь, 2001. – 121 с.
13. **Остапко В.М.** Сосудистые растения юго-востока Украины / В.М. Остапко, А.В. Бойко, С.Л. Мосякин. – Донецк : Ноулидж, 2010. – 247 с.
14. **Растительность** каменистых склонов Грушевой балки Провальской степи / Р.Я. Исаева [и др.] // Вісник Луганського національного педагогічного університету імені Тараса Шевченка. Біологічні науки. – 2007. – №19 (135). – С. 31–35.
15. **Ульянова Г.В.** Особенности развития и продуктивность интродуцированных шиповников в условиях Краснодарского края : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.05. – Краснодар, 1997. – 133 с.

Ivanenko A.V.,
Kosogova T.M.,
Ludina A.A.

**Species composition of the genus *ROSA L.* in the
Provalskaya Steppe Nature Reserve**

The article presents the results of studying the current state of the flora of the genus Rosa L., phenology, morpho-bioecological features of species growing in the Provalskaya Steppe Nature Reserve, which is a large area of unplowed stony steppes, which are located on underdeveloped and washed away soils formed on alluvium and deluvium of dense bedrock. It is shown that the main task of protected areas is to preserve the gene pool of rare species, unique landscapes.

Key words: *flora, genus Rosa L., nature reserve, morphology, bioecological features, phenological phases, gene pool.*

Косов Виталий Анатольевич,
ст. преподаватель
кафедры кормления и разведения животных
ГОУ ВО ЛНР «ЛГАУ»
Kosoff13@yandex.ru

Селекционно-генетическая оценка скота молочных пород

Проведена комплексная оценка коров украинской красной молочной породы разной линейной принадлежности по основным хозяйственно полезным признакам. По уровню молочной продуктивности наилучшие показатели принадлежат коровам заводской линии Хановера. Животные жирномолочного типа более высокорослые, чем сверстницы голштинизированного типа. Молочный тип наиболее выражен у коров, принадлежащих к заводской линии Хановера. Животным жирномолочного типа присуща более рыхлая конституция. Наилучшие показатели по длительности хозяйственного использования и воспроизводительной способности принадлежат коровам заводских линий Андалуза, Банко, Кубка.

Ключевые слова: *удой, промеры, молочная продуктивность, экстерьер, воспроизводство.*

Животные красной молочной породы, которых содержат в хозяйствах Донбасского региона, относятся к восточному зональному заводскому типу данной породы. Генотипическое многообразие, которое сложилось за счёт постепенного скрещивания красной степной породы с англескими, красными датскими и красно-пёстрыми голштинскими быками, обуславливает существенную фенотипическую изменчивость маточного поголовья даже в отдельных стадах.

Для повышения продуктивных качеств отечественных пород достаточно широко используют генофонд высокопродуктивного скота голштинской породы. Поэтому для успешного ведения селекционной работы необходимо определить лучшие сочетания животных, как при чистопородном разведении, так и скрещивании с аборигенными и другими породами.

В селекционной практике молочного скотоводства значительное внимание уделяется оценке и отбору животных по экстерьеру. Ведь строение тела животных даёт возможность иметь представление о выраженности породных признаков и уровне молочной продуктивности, состоянии здоровья животного [4; 5].

Исследования проводили в стаде ЧП «АФ „Должанская“» Свердловского района.

Экстерьер исследуемых животных изучали по развитию основных статей телосложения, промеры которых измеряли с помощью мерной палки - высоту в холке, ширину и глубину груди, косую длину туловища; мерного циркуля - ширину в маклоках; мерной ленты - обхват груди и обхват пясти. Индексы телосложения коров вычисляли из соотношения связанных между собой промеров [1; 7].

Согласно полученным данным (табл. 1), наиболее молочные коровы относятся к заводской линии Элевейшна. Эти животные превосходят своих сверстниц заводской линии Кубка на 1234,1 кг молока с достоверностью $p < 0,001$. Коровы линий Андалуза, Хановера и Банко также уступают по удою животным линии Элевейшна, соответственно на 464,5 кг, 348 кг ($p < 0,05$) и 565,2 кг молока ($p < 0,01$).

При анализе молочной продуктивности всего стада в целом, выделяется заводская линия Хановера, где наряду с достаточно высоким удоем молока за лактацию (4350,9 кг) отмечается наилучший показатель по содержанию молочного жира в молоке (3,8%).

Таблица 1

Молочная продуктивность коров в зависимости от принадлежности к заводским линиям

Заводская линия	n	Удой за 305 дней, кг	Содержание молочного жира, %	Количество молочного жира, кг
Андалуза	22	4234,4	3,64	154,17
Банко	36	4133,7	3,61	149,6
Кубка	17	3464,8	3,63	125,77
Хановера	24	4350,9	3,81	165,9
Элевейшна	13	4698,6	3,58	168,4

Наименьшая молочная продуктивность ($p < 0,001$) отмечается у животных заводской линии Кубка (3665 кг) при жирности молока 3,63%. Удой животных заводских линий Андалуза, Банко находился на уровне 4234 кг и 4134 кг молока, соответственно, что, в свою очередь, является более низким показателем, чем у коров голштинских линий.

Опыт отечественных [2; 3] и зарубежных учёных [4], свидетельствует, что коровы с высокой молочной продуктивностью оказывают значительное влияние на эффективность селекции.

В селекционной практике наряду с продуктивными признаками, значительное внимание уделяют оценке молочного скота по внешним формам и пропорциям тела. С целью определения влияния на формирование экстерьера коров генетических факторов были взяты промеры у животных украинской красной молочной породы. Экстерьер коров оценивали по промерам основных статей строения тела на 2-5-м месяцах лактации. В результате изучения экстерьера установлено, что животные, принадлежащие к жирномолочному типу (ЗЛ Андалуза, Банко, Кубка), более высокорослые (1-1,5%) в отличие от коров голштинизированного типа (ЗЛ Хановера, Элевейшна) при $p < 0,009$.

По таким промерам, как глубина и ширина груди, косая длина туловища в целом отмечается выравнивание показателей.

О том, что коровы жирномолочного типа крупнее своих голштинизированных сверстниц, свидетельствует обхват груди за лопатками и обхват пясти. Так, по обхвату груди за лопатками коровы жирномолочного типа незначительно превосходят на 1,5%, а по обхвату пясти на 6,5% животных голштинизированного типа ($p < 0,05$).

На основании промеров рассчитаны индексы телосложения сельскохозяйственных животных, которые позволяют судить о пропорциональности телосложения, степени развития организма. Вычисление индексов телосложения проводилось по общепринятым методикам (табл. 2).

Таблица 2

Индексы телосложения коров украинской красной молочной породы

Заводская линия	Длинноногости	Растянутости	Грудной	Сбитости	Костистости
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Андалуза	48,7±0,1	118,9±1,9	65,7±1,3	131,0±3,0	14,8±0,3
Банко	49,3±0,4	119,3±2,1	66,1±1,5	129,1±2,6	15,0±0,3
Кубка	49,0±0,5	118,8±2,2	65,5±1,4	128,9±3,1	15,3±0,2
Хановера	48,8±0,7	121,9±5,0	64,8±1,2	126,7±7,8	14,3±0,2
Элевейшна	49,3±0,7	119,2±1,8	65,8±1,4	129,7±3,1	14,8±0,3

Расчёт индексов телосложения коров показал, что молочный тип наиболее выражен у коров, принадлежащих к заводской линии Хановера, что наиболее проявляется в таких индексах, как грудной, сбитости, костистости. Животным жирномолочного типа (ЗЛ Андалуза, Банко, Кубка) присуща более рыхлая конституция. Анализ данных параметров экстерьера и индексов телосложения свидетельствует о необходимости селекционных мероприятий по улучшению экстерьера коров в ЧП «АФ «Должанская» в направлении более молочного «сухого» типа.

В условиях современного молочного скотоводства важное значение приобретает селекция животных по таким признакам, которые обуславливают увеличенную продолжительность их использования. В этом плане особую значимость приобретает состояние здоровья животных, что, в конечном счете, связано с их долголетием. Долголетие положительно связано с продолжительностью продуктивной жизни и обуславливается многолетними факторами.

Длительное использование коров значительно влияет на темпы роста стада, его совершенствование и интенсивность отбора. На практике дойные коровы выбраковываются после 3-4 лактации.

Для установления связи долголетие коров с высокой продуктивностью в зависимости от их происхождения определяли пожизненный валовой удой молока на корову, средний процент содержания жира, валовой выход молочного жира и средний удой за лактацию (табл. 3).

Таблица 3

Влияние линейной принадлежности коров на продуктивное долголетие и воспроизводительную способность

Заводская линия	Количество лактаций	Валовый удой на корову, кг	Содержание молочного жира, %	Валовый выход молочного жира, кг	Средний удой за лактацию, кг	Средний выход молочного жира за лактацию, кг	Сервис-период, дней	Межотельный период, дней	Коэффициент воспроизводительной способности
Андалуза	5,33	19770,1	3,71	733,5	4833,8	179,3	80,8	365	0,99
Банко	4,2	18930,3	3,82	723,1	4507,2	172,2	88,3	373	0,98
Кубка	4,25	17350,5	3,71	643,7	4082,5	151,5	90,1	375	0,97
Хановера	4,09	24678,9	3,85	950,1	4630,2	178,3	110,8	395	0,92
Элевейшна	4,71	21705,4	3,87	840,0	4608,4	178,3	116,9	401	0,91

Для хозяйства особенно важно, что при длительном использовании корова может дать больше молока в течение жизни. Так, пожизненная молочная продуктивность коров, которые принадлежат к заводской линии Хановера, за 5,33 лактации составила 24678,9 кг и 948,9 кг молочного жира, а у коров заводской линии Андалуза за 4 лактации этот показатель составил соответственно, 19770,1 кг и 733,3 кг.

Эти показатели долголетия отражают, соответственно, максимальную и минимальную продолжительность продуктивной жизни. Наименьший валовой удой отмечается у коров заводской линии Кубка. Так, за 4,25 лактаций было получено 17350,5 кг молока и 644,6 кг молочного жира. Достаточно высокий показатель имеют животные, которые принадлежат к заводской линии Элевейшна. При среднем количестве лактаций 4,71, было получено валового надоя на корову 21705,4 кг и 840,4 кг молочного жира.

Повышение уровня воспроизводительной функции в скотоводстве является острой проблемой и на данный момент представляет большой научный и практический интерес, так как нарушение воспроизводства сокращает срок хозяйственного использования животных, при этом значительно снижая продуктивные качества и как следствие рентабельность отрасли в целом.

Показатели воспроизводительной способности у коров линии Хановера составляют на уровне: сервис-период – 110,8 дней, межотельный период – 395 дней, коэффициент воспроизводительной способности – 0,92.

Коровы, принадлежащие к линии Банко, характеризуются следующими показателями: сервис-период составляет 88,3 дней, межотельный период – 373 дня, коэффициент воспроизводительной способности тоже находится на достаточно высоком уровне – 0,98.

Необходимо отметить, что наилучшие показатели по длительности хозяйственного использования и воспроизводительной способности принадлежат коровам жирномолочного типа украинской красной молочной породы (ЗЛ Андалуза, Банко, Кубка). Этот результат указывает, что животные данной генеалогической группы лучше приспособлены для разведения в условиях данного хозяйства и региона в целом.

Список литературы

1. **Абрампальський Ф.Н.** Оценка типа телосложения коров и его связь с молочной продуктивностью / Ф.Н. Абрампальський // Зоотехнія. – 2005. – №10. – С. 2-3.
2. **Браде В.** «Компактні» корови живуть довше! / В. Браде // Нове сільське господарство. – 2006. – №5. – С. 98–101
3. **Вдовиченко Ю.В.** Убойные и откормочные качества помесных бычков, (красная степная×голландская) / Ю.В. Вдовиченко // Научно-технический бюллетень. – Херсон, 1989. – Вып. 1. – С. 13–15.
4. **Жебровский Л.С.** Продолжительность использования высокопродуктивных коров / Л.С. Жебровский, А.А. Барышев // Зоотехнія. – 1992. – №2. – С. 3-5.
5. **Полупан Ю.П.** Особливості росту та екстер'єру помісного молодняку / Ю.П. Полупан // Проблеми індивідуального розвитку сільськогосподарських тварин: Зб. наук. пр. міжнар. конф. – К., 1997. – С. 67-68.
6. **Сірацький Й.З.** Екстер'єр молочних корів: перспективи оцінки і селекції / Й.З. Сірацький, Я.Н. Данилків, О.М. Данилків та ін. – К. : Науковий світ. – 2001. – 146 с.
7. **Хмельничий Л.М.** Методика лінійної класифікації корів молочних і молочно-м'ясних порід за типом / Л.М. Хмельничий, В.І. Ладика, Ю.П. Полупан, А.М. Салогуб. – Суми : Мрія-1, 2008. – 285 с.

Kosov V.A.

Selection and genetic evaluation of dairy cattle

A comprehensive assessment of cows of the Ukrainian red dairy breed of different linear affiliation according to the main economically useful characteristics was carried out. According to the level of milk productivity, the best indicators belong to the cows of the Hanover factory line. Animals of the fatty-milk type are taller than their peers of the Holstein type. The dairy type is most pronounced in cows belonging to the Hanover factory line. Animals of the fatty-dairy type have a looser constitution. The best indicators for the duration of economic use and reproductive ability belong to the cows of the factory lines Andaluz, Banco, Cup.

Key words: milk yield, measurements, milk productivity, exterior, reproduction.

МЕДИЦИНА

УДК 579:616.5-002.3

Волобуева Лариса Николаевна,

канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры микробиологии и вирусологии
ГУ ЛНР «ЛГМУ имени Святителя Луки»
Volobuevaln@mail.ru

Левенец Сергей Валентинович,

канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
svlev1@mail.ru

Динамика изменений простаноидов у больных пиодермиями

Статья посвящена изучению динамики изменения простаноидов при гнойно-воспалительном процессе в коже инфекционной этиологии. Собран материал по следующим нозологиям: остиофолликулит Бохкарта, фолликулит, вульгарный сикоз, импетиго Тильбери-Фокса, вульгарное импетиго.

Установлена динамика изменений простаноидов у больных пиодермиями. Выявлены нарушения метаболических процессов, а также их влияние на иммунный статус при гнойно-воспалительном процессе в коже инфекционной этиологии. Определены метаболические сдвиги при пиодермиях.

Ключевые слова: пиодермия, простаноиды, простагландины, простациклины.

При распространенных пиодермиях воздействие инфекционного фактора, развитие местной и системной гипоксии тканей создает условия для усиления пероксидации липидов в мембранах клеток [1; 3; 4], активации эндогенных фосфолипаз, ингибирования антиоксидантных ферментов защиты [2; 7]. Метаболиты ПОЛ интенсифицируют каскад преобразований арахидоновой кислоты, в результате чего образуются простаноиды и лейкотриены [5; 6].

В связи с этим, на наш взгляд, является актуальным изучение динамики изменений простаноидов при гнойно-воспалительном процессе в коже инфекционной этиологии.

Под нашим наблюдением было 135 больных пиодермиями, находившихся на лечении в дерматологическом отделении областного кожно-венерологического диспансера г. Луганска. Среди клинических форм поверхностных пиодермий наиболее частыми были: остиофолликулит Бохкарта (38,0%), фолликулит (36,6%), вульгарный сикоз (12,7%), импетиго Тильбери-Фокса (8,5%), вульгарное импетиго (4,2%). Определение уровня простагландинов в сыворотке крови больных в динамике развития пиодермий было проведено методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы «PGE2» (R&D Systems,

США) по стандартной методике. Учет концентрации проводили с помощью анализатора «Multiscan» при длине волны 450 нм, результат исследования выражали в нг/мл.

Нами было установлено, что в остром периоде пиодермий имеет место активация метаболизма арахидоновой кислоты, проявляющаяся увеличением в крови больных ее производных - простаноидов (табл. 1). Ввиду того, что различные классы простагландинов обладают взаимно противоположными биологическими эффектами, анализ динамики изменений простаноидов проводился в зависимости от их принадлежности к той или иной функциональной системе (простациклин-тромбоксановой, или ПГЕ₂ - ПГФ_{2α}).

Таблица 1

Динамика изменений простаноидов у больных пиодермиями

Показатели	Норма (n=25)	Больные пиодермиями	
		Острый период (n=135)	Реконвалесценция (n=68)
6-кето-ПГФ _{1α} (нг/мл)	0,9±0,1	1,8±0,1*	1,25±0,07*
T _x B ₂ (нг/мл)	0,5±0,06	1,9±0,09*	0,9±0,04*
6-кето-ПГФ _{1α} /T _x B ₂	1,8±0,2	1,0±0,06*	1,4±0,09
ПГЕ ₂ (нг/мл)	1,3±0,1	3,0±0,13*	1,9±0,11*
ПГФ _{2α} (нг/мл)	0,6±0,05	1,2±0,05*	0,9±0,045*
ПГЕ ₂ /ПГФ _{2α}	2,0±0,08	2,5±0,11*	2,1±0,1

Примечание: * - $p < 0,05$. Р рассчитано по отношению к норме

Как следует из представленных в табл. 1 данных, в общей группе больных пиодермиями в периоде клинической манифестации болезни отмечалось увеличение содержания в крови 6-кето-ПГФ_{1α} – стабильного метаболита простациклина. В среднем, по группе, данный показатель составил 1,8±0,1 нг/мл, что было в 2,0 раза выше по сравнению с референтной нормой ($p < 0,05$). В то же время, концентрация T_xB₂, обладающего противоположным биологическим свойством, чем простациклин, превысила норму в 3,8 раза. В связи с этим коэффициент 6-кето-ПГФ_{1α}/T_xB₂ уменьшался, что свидетельствовало об относительном преобладании тромбксана над простациклином (степень снижения указанного соотношения составила 1,8 раза по отношению к референтной норме). Таким образом, в остром периоде пиодермий, согласно полученным данным, зарегистрировано существенное превышение простаноидов с агрегационными и вазоконстрикторными свойствами над их физиологическими антагонистами.

Острый период пиодермий характеризовался также нарастанием в крови больных концентраций простагландинов E₂ и F_{2α} (табл. 1). Степень увеличения данных метаболитов составила соответственно 2,3 и 2,0 раза ($p < 0,001$). Относительное преобладание ПГЕ₂ над ПГФ_{2α} вело к увеличению коэффициента ПГЕ₂/ПГФ_{2α} на 25% по сравнению с референтной нормой. Данное

обстоятельство свидетельствовало о превалировании простаноидов с иммуносупрессивными и вазоконстрикторными свойствами над простаноидами с противоположными биологическими эффектами.

В периоде реконвалесценции активность превращений арахидоновой кислоты у больных пиодермиями имела тенденцию к снижению. Вместе с тем, полной нормализации содержания в крови изучаемых показателей не происходило. Так, в частности, уровни 6-кето-ПГF1 α и TxB2 превышали значения референтной нормы в 1,4 и 1,8 раза соответственно ($p < 0,05$). Следует отметить, что если дисбаланс в системе простаглицлин/тромбоксан сопровождался в периоде реконвалесценции измененным значением коэффициента 6-кето-ПГF1 α /TxB2, то в системе простаглицлинов классов E2 и E2 α нарушение пропорции указанных веществ отсутствовало. Это проявлялось наличием нормального среднего показателя индекса ПГE2/ПГF2 α .

Установлено, что динамика изменений простаноидов у больных пиодермиями зависит от биологических свойств их возбудителей. Наибольшие количественные изменения изучаемых показателей имели место у пациентов с пиодермиями, вызванными ассоциацией экзогенных и эндогенных стафилококков. Так, если при данном этиологическом варианте пиодермий в остром периоде болезни концентрация в крови 6-кето-ПГF1 α была увеличена в 2,2 раза, то при пиодермиях, вызванных только эндогенными или экзогенными стафилококками, кратность увеличения стабильного метаболита простаглицлина составила 1,7-2,1 раза соответственно. Еще большая динамика накопления в крови при указанных этиологических вариантах пиодермий наблюдалась в отношении TxB2. При пиодермиях, вызванных стафилококками эндогенного происхождения, уровень TxB2 был увеличен по сравнению с нормой в 2,4 раза, при пиодермиях, инициированных экзогенными стафилококками – в 4,0 раза. Наибольшее возрастание содержания стабильного метаболита тромбоксана – в 5,0 раз – регистрировалось при гнойничковых поражениях кожи, вызванных ассоциацией стафилококков экзогенного и эндогенного происхождения.

Относительное преобладание TxB2 над 6-кето-ПГF1 α вело к снижению коэффициента 6-кето-ПГF1 α /TxB2, который был наименьшим при ассоциативных стафилококковых пиодермиях. Как следует из данных табл. 1, указанный коэффициент в данной группе составил $0,8 \pm 0,05$, что было достоверно ниже аналогичного показателя по сравнению с пиодермиями, вызванными эндогенными стафилококками ($p < 0,05$) и не имело различий с показателем в группе пиодермий экзогенной стафилококковой этиологии.

В периоде реконвалесценции в сыворотке крови больных пиодермиями имело место снижение содержания 6-кето-ПГF1 α и TxB2, наиболее выраженное при пиодермиях, вызванных эндогенными стафилококками. Отмеченные изменения сопровождались нормализацией коэффициента 6-кето-ПГF1 α /TxB2, который был наименьшим у больных пиодермиями, вызванными ассоциациями экзогенных и эндогенных стафилококков.

Аналогичная тенденция изменений наблюдалась также в отношении ПГE2, ПГF2 α и коэффициента ПГE2/ПГF2 α . В остром периоде болезни содержание в крови указанных простаноидов существенно превышало пока-

затели референтной нормы и было наибольшим при ассоциативных формах пиодермий.

Выводы.

1. Наибольшие метаболические сдвиги имеют место при пиодермиях, вызванных ассоциациями эндогенных и экзогенных стафилококков.

2. Установлено, что динамика изменений простаноидов у больных пиодермиями зависит от биологических свойств их возбудителей.

3. Выявленные нарушения метаболических процессов, а также их влияние на иммунный статус, являются основанием включения в комплексную терапию пиодермий препаратов с антиоксидантными свойствами.

Список литературы

1. **Barnard E.** Shaping of cutaneous function be encounters with commrnals / E. Barnard, H. Li // J. Physiol. – 2017. – №595(2). – P. 437–450.
2. **Cunha V.A.** Methicillin resistant Staphylococcus aureus: clinical manifestations and antimicrobial therapy / V.A. Cunha // Clin. Microbiol. Infect. –2015. – №11 (Suppl. 4). – P. 42–33.
3. **Миронов А.Ю.** Микробиологический мониторинг патогенов гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей и их антибиотикорезистентности / А.Ю. Миронов, С.В. Жилина, О.А. Дмитренко, Н.Д. Авилова // Национальные приоритеты России. – 2011. – №2(5). – P. 205–204.
4. **Pereira L.V.** Impetigo – review / L.V. Pereira // An. Bros Dermatol. – 2014. – №89(2). – P. 299–293.
5. **Родионов А.Н.** Дерматовенерология. Полное руководство для врачей / А.Н. Родионов. – Спб. : Наука и техника, 2012. – 1200 с.
6. **Скрипкина Ю.К.** Дерматовенерология. Национальное руководство / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
7. **Stevens D.L.** Practice Guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections / D.L. Stevens, A.L. Bisno, H.F. Chambers et al. – Clin. Infect. Dis. – 2016. – №41 (10). – P. 1406–1373.

**Volobueva L.N.,
Levenets S.V.**

Time course of prostanoids changes in patients with pyodermia

The article is devoted to the search of time course of prostanoids changes in cases of pyoinflammatory process of infectious etiology in skin. The following disease areas were researched: ostial folliculitis of Bochkart, folliculitis, sycosis vulgaris, streptococcal impetigo, impetigo vulgaris.

It was diagnosed the time course of prostanoids changes in patients with pyodermia. There were detected the metabolic disturbances along with their effect on immune status in case of pyoinflammatory process of infectious etiology in skin. Metabolic changes in cases of pyodermia were determined.

Key words: *pyodermia, prostanoids, prostaglandin, prostacyclines.*

Воронов Михаил Владимирович,

канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
mw1962-voronov@mail.ru

Долгова Анна Сергеевна,

магистрант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
dolgova160387@yandex.ru

Показатели липидного обмена у практически здоровых людей в возрастном и половом аспектах

В статье проанализированы нарушения липидного обмена веществ, которые приводят к развитию атеросклероза. Полученные результаты подтверждают диагностическую важность и определяющее значение исследования липидного обмена для диагностики и прогнозирования протекания сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: липидный обмен, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, индекс атерогенности.

Проблема нарушений липидного обмена в настоящее время актуальна в разных областях медицины. Наследственные и приобретенные нарушения липидного обмена – самые частые метаболические расстройства у населения тех стран мира, где уровень медицины довольно высок. По данным ВОЗ, не менее 10% населения Земли (а в Европе и Северной Америке – более 20%) страдают какой-либо дислипидемией. В Европе до 50% женщин и 20% мужчин имеют ту или иную степень ожирения. Патология липидного обмена находится в фокусе постоянного внимания не только терапевтов, геронтологов, но и педиатров. Не менее 10% детей в экономически благополучных странах мира имеют избыточный вес и их число нарастает. Если учесть, что существует не менее десятка наследственных сфинголипидозов, нарушающих раннее психомоторное развитие детей, то станет совершенно понятно, что детальное освещение патологии липидного обмена требуется врачу любой специальности [1; 2; 4; 7; 8; 9; 10; 14].

Патогенетической основой для ишемической болезни сердца (ИБС), инфарктов, инсультов, ряда форм артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) служит атеросклероз, ключевым звеном патогенеза и фактором риска которого является именно нарушение липидного обмена. Диагностика, лечение и профилактика атеросклероза остаются важнейшей задачей современной медицины, от решения которой во многом зависит успех борьбы с такими заболеваниями [3; 5; 6; 11; 13; 14; 17].

Еще в 1913 году Н.Н. Аничков доказал корреляцию между уровнем холестерина крови и заболеваемостью атеросклерозом. Он сформулировал кон-

цепцию, согласно которой атеросклероз - результат гиперхолестеринемии и инфильтрации холестерина из крови в стенки артерий; подробно проследил и изучил стадии развития, прогресса и регресса атеросклеротических бляшек. Холестериновая модель атеросклероза и на сегодняшний день остается актуальной, на ее базе строятся дальнейшие исследования. Крупный американский биохимик Д. Стайнберг писал: «Если бы истинное значение его находок было своевременно оценено, мы сэкономили бы более 30 лет в длительной борьбе за холестериновую теорию атеросклероза, а сам Н.Н. Аничков мог бы быть удостоен Нобелевской премии».

В настоящее время в многочисленных исследованиях доказано, что между повышенными уровнями общего холестерина (ОХ), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови и риском развития атеросклероза имеется четкая положительная корреляция, тогда как с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) она отрицательная, т.е. их повышенный уровень можно считать фактором препятствующим развитию атеросклероза и ССЗ. Значение триглицеридов (ТГ) в качестве независимого фактора риска развития атеросклероза окончательно не установлено. В то же время комбинация гипертриглицеридемии с низким уровнем ЛПВП считается неблагоприятным показателем в плане развития и прогрессирования ССЗ [7; 11; 12; 15].

Таким образом, исследование липидного профиля крови, включающее в себя определение ЛПНП, которые являются главным атерогенным фактором, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ и ОХ (повышенный уровень холестерина имеет относительную диагностическую ценность, но он необходим для вычисления уровня холестерина ЛПНП и оценки индекса атерогенности (ИА)), необходимая составная часть диагностики, профилактики и лечения ССЗ, изучения состояния отдельных органов (печень, поджелудочная железа) и организма в целом.

В связи с этим, наряду с давно существовавшими традиционными биохимическими методами определения липидов (количество жирных кислот, азота, фосфора, йодного числа, содержания холестерина), довольно широко используются различные виды хроматографии и электрофореза, радиоактивная индикация и др. [16].

Целью нашего исследования было определение показателей липидного обмена у практически здоровых людей в возрастном и половом аспектах.

Объектом исследования были практически здоровые люди (люди без ограничения способные выполнять свои биологические и социальные функции и относящиеся к I–II группе здоровья), которые проходили профилактическое обследование на базе ООО ДЦ «Луганская диагностическая лаборатория». В эксперименте участвовало 50 человек (20 мужчин и 30 женщин), все обследованные были разделены на три возрастные группы: первая – возраст до 35 лет (10 человек), вторая – от 36 до 60 лет (25 человек), третья – старше 60 лет (15 человек). Средний возраст мужчин и женщин в группе достоверно не отличался (табл. 1).

Таблица 1

Распределение обследованных по возрасту и полу

Пол	Первая группа (до 35 лет)		Вторая группа (от 36 до 60 лет)		Третья группа (старше 60 лет)	
	Количество обследованных	Средний возраст, годы	Количество обследованных	Средний возраст, годы	Количество обследованных	Средний возраст, годы
Мужчины	5	18,4±6,04	10	50,5±1,33	5	69,5±2,39
Женщины	5	19,4±3,48	15	50,7±1,31	10	67,5±1,33

Показатели липидного обмена определяли с помощью полностью автоматизированного селективного дискретного биохимического анализатора COBAS INTEGRA 400 plus (Roshe Diagnostics, *Швейцария*), использующего принцип абсорбционной фотометрии.

Для оценки вероятности возникновения атеросклероза, в соответствии с критериями ВОЗ, были приняты следующие нормы показателей липидного обмена:

- низкий (целевой) уровень ОХ - < 5,17 ммоль/л;
- низкий (целевой) уровень ЛПНП - < 2,58 ммоль/л;
- оптимальный (целевой) уровень ЛПВП - > 1,55 ммоль/л;
- оптимальный (целевой) уровень ТГ - < 1,69 ммоль/л.

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием компьютерного программного обеспечения (Microsoft Office Excel 2003–2007). Определяли среднюю арифметическую выборки (M); среднее квадратичное отклонение (Sx); ошибку средней арифметической ($\pm m$); вероятность (p).

Проведенными исследованиями были установлены следующие особенности липидного профиля (табл. 2).

Таблица 2

Показатели липидного обмена в разных возрастных группах (M±m)

Возрастные группы	Пол	Показатели липидного обмена, ммоль/л				
		ОХ	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	ТГ
До 35 лет	М	4,35±0,51	1,34±0,26	2,26±0,28	0,75±0,20	1,63±0,43
	Ж	4,19±0,16	1,40±0,10	2,17±0,15	0,62±0,14	1,35±0,30
36-60 лет	М	5,45±0,32	1,44±0,07	3,15±0,37	0,86±0,14	1,87±0,30
	Ж	5,59±0,20	1,60±0,08	3,15±0,18	0,83±0,10	1,82±0,22
Старше 60 лет	М	4,99±0,30	1,44±0,15	2,96±0,22	0,59±0,16	1,28±0,34
	Ж	6,16±0,43	1,61±0,11	3,55±0,27	0,65±0,09	1,58±0,22

Примечания: ОХ – общий холестерин; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП - липопротеины низкой плотности; ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности, ТГ - триглицериды.

Наименьший уровень ОХ наблюдался в первой группе, он составлял $4,27 \pm 0,223$ ммоль/л. Во второй и третьей группе уровень ОХ по сравнению с первой был достоверно больший ($p < 0,001$), он составлял соответственно $5,53 \pm 0,172$ и $5,77 \pm 0,299$ ммоль/л, т.е. уровень ОХ с возрастом увеличивался. Достоверные отличия между показателями ОХ у мужчин и женщин наблюдались только в третьей группе. У мужчин старше 60 лет уровень ОХ был $4,99 \pm 0,302$ ммоль/л, у женщин – $6,16 \pm 0,429$ ммоль/л, что достоверно больше ($p < 0,05$).

По мнению некоторых исследователей, снижение уровня ОХ у мужчин после 60-ти лет может быть связано с изменениями в эндокринной сфере [1; 5; 6].

Анализ уровня холестерина отдельных фракций показал достоверное увеличение уровня ЛПНП с возрастом ($p < 0,001$). Так в первой группе уровень ЛПНП был $2,21 \pm 0,137$ ммоль/л, что соответствовало низкому (целевому) уровню, во второй – $3,15 \pm 0,173$ ммоль/л, что соответствовало субоптимальному уровню, в третьей – $3,34 \pm 0,171$ ммоль/л, что соответствовало предельно повышенному уровню. Достоверных отличий между показателями ЛПНП у мужчин и женщин в разных возрастных группах не установлено.

Средние показатели ЛПВП во всех группах соответствовали предельному уровню: в первой группе – $1,37 \pm 0,13$ ммоль/л, во второй – $1,53 \pm 0,05$ ммоль/л, в третьей – $1,55 \pm 0,08$ ммоль/л. У женщин во второй и третьей группах показатели ЛПВП были достоверно больше, по сравнению с мужчинами, и соответствовали оптимальному уровню.

Уровень ТГ с возрастом достоверно не изменялся: в первой группе он был равен $1,49 \pm 0,262$ ммоль/л, во второй – $1,84 \pm 0,176$ ммоль/л, в третьей – $1,48 \pm 0,188$ ммоль/л. Уровень ТГ у лиц в возрасте от 36 до 60 лет превышал оптимальный (целевой) и оценивался как предельно допустимый. Достоверных отличий между уровнем ТГ у мужчин и женщин в разных возрастных группах не установлено.

Средний показатель ИА во всех группах соответствовал нормальному значению, достоверных различий между значением индекса в разных возрастных группах не установлено. При этом количество лиц с высоким ИА в первой группе было 20,0%, во второй – 36,0%, в третьей – 26,7%. Среди лиц с повышенным ИА мужчины составляли 57,1%, женщины – 42,9%.

У мужчин количество лиц с высоким ИА было больше (в основном за счет лиц от 36 до 60 лет) по сравнению с женщинами, т.е. можно предположить, что мужчины более склонны к развитию атеросклероза и ССЗ, особенно в зрелом возрасте. После 60-ти лет риск развития атеросклероза по величине ИА, уровню ОХ, ЛПНП, ЛПВП одинаков для лиц мужского и женского пола.

Проведенное исследование следует рассматривать как поисковое, поэтому установленные особенности липидного обмена нуждаются в подтверждении дальнейшими целенаправленными исследованиями.

Выводы. При проведении исследования установлено достоверное повышение уровня ОХ и ЛПНП с возрастом, с максимальным уровнем у лиц старше 60 лет. Максимальный уровень ТГ наблюдался в возрасте от 35 до 60 лет. Достоверные отличия между показателями липидного обмена у мужчин и женщин установлены только для ОХ у лиц старше 60 лет ($p < 0,05$). Средний показатель ИА во всех группах соответствовал нормальному значению, до-

стоверных различий между значением индекса в разных возрастных группах не установлено. Максимальное количество лиц с высоким ИА наблюдалось во второй группе (36,0%). У мужчин количество лиц с высоким ИА было больше по сравнению с женщинами.

Список литературы

1. **Айтбаев К.А.** Этнические особенности возрастной динамики показателей питания и липидов крови (по данным обследования популяции мужчин г. Фрунзе) / К.А. Айтбаев [и др.]. // *Здравоохранение Киргизии*. – 1991. – №2. – С. 16–20.
2. **Аметов А.С.** Ожирение – эпидемия XXI столетия / А.С. Аметов // *Терапевтический архив*. – 2002. – №10. – С. 5–7.
3. **Андожская Ю.С.** Коррекция микроциркуляции у больных с атеросклеротическим поражением разных сосудов эфферентными методами / Ю.С. Андожская // *Вестник хирургии*. – 2007. – №6. – С. 64–67.
4. **Арабидзе Г.Г.** Некоторые вопросы атеросклероза и артериальной гипертензии на 69-й научной сессии американской ассоциации сердца / Г.Г. Арабидзе // *Кардиология*. – 1997. – №6. – С. 58–61.
5. **Атеросклероз и ожирение:** учеб. пособие для мед. вузов / И.В. Сергиенко [и др.]. – М., 2021. – 55 с.
6. **Братусь В.В.** Актуальные аспекты патогенеза атеросклероза: холестерин, триглицериды, модифицированные липопротеины / В.В. Братусь [и др.] // *Украинский кардиологический журнал*. – 2000. – №4. – С. 5–13.
7. **Гельцер Б.И.** Атеросклероз и остеопороз: общий взгляд на проблему / Б.И. Гельцер [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2006. – №10. – С. 81–85.
8. **Дороднева Е.Ф.** Метаболический синдром / Е.Ф. Дороднева, Т.А. Пугачева, И.В. Медведева // *Терапевтический архив*. – 2002. – №10. – С. 7–12.
9. **Егорова И.Э.** Патология липидного обмена: учеб. пособие / И.Э. Егорова, О.А. Булавинцева; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития. – Иркутск : ИГМУ, 2012. – 53 с.
10. **Жданов В.С.** Особенности эволюции атеросклероза за 25-летний период у мужчин с разными темпами развития атеросклероза в пяти европейских городах // В.С. Жданов, М.Г. Стернбы, И.Е. Галахов // *Кардиология*. – 2001. – №7. – С. 4–8.
11. **Кухарчук В.В.** Современные аспекты терапии нарушения липидного обмена – важного фактора риска развития атеросклероза / В.В. Кухарчук // *Вестник фармакологии и фармации*. – 2008. – №5. – С. 44–50.
12. **Лопухин Ю.М.** Атеросклероз, холестериноз: новые диагностические и лечебные подходы / Ю.М. Лопухин, А.И. Арчаков // *Кардиология*. – 2002. – №1. – С. 37–40.
13. **Мартынова А.Г.** Артериальная гипертензия и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы / А.Г. Мартынова [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2005. – №8. – С. 32–35.
14. **Моргунова И.Е.** Социальная значимость атеросклероза и роль полиненасыщенных жирных кислот в его лечении / И.Е. Моргунова // *Русский медицинский журнал. Кардиология*. – 2007. – Т.15, №20. – С. 1501–1504.

15. Орехов А.М. Клеточные механизмы атеросклероза. Молекулярные основы проявления атеросклероза / А.М. Орехов, Е.М. Андреева // Международный журнал медицины. – 2001. – №1. – С. 108–112.
16. Приходченко В.А. Липиды: структура и метаболизм : метод. пособие для самост. раб. студ. / В.А. Приходченко [и др.]; под ред. Г.Ф. Жегунова. – Харьков : Харьк. гос. зоовет. академ. 2017. – 48 с.
17. Щеплев П.А. Атеросклероз, артериальная гипертензия, лечебные средства и эректильная дисфункция / П.А. Щеплев [и др.] // Лечащий врач. – 2001. – №2. – С. 40–46.

Voronov M.V.,
Dolgova A.S.

Indicators of lipid metabolism in almost healthy people in age and sex

The article analyzes lipid metabolism disorders that lead to the development of atherosclerosis. The results obtained confirm the diagnostic importance and decisive significance of the study of lipid metabolism for the diagnosis and prognosis of the course of cardiovascular diseases.

Key words: *lipid metabolism, atherosclerosis, cardiovascular diseases, atherogenicity index.*

Левенец Сергей Валентинович,

канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
svlev1@mail.ru

Савенок Марина Анатольевна,

аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
marina.savenok.1993@mail.ru

Садовая Алина Юрьевна,

аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
sadovaya.alina@mail.ru

Влияние химических веществ на почки

Почки являются основным органом выделения, которые выводят из организма конечные продукты обмена. Они очень чувствительны к воздействию различных токсикантов. В статье рассматривается влияние различных химических веществ на структуру и функции почек. Установлено, что такие химические вещества, как аммиак, фосфор, алюминий, мышьяк, кадмий, сурьма, свинец, таллий, литий, серебро, ртуть, крезол вызывают различные изменения функции почек, которые проявляются от почечной недостаточности до некроза клеток почечных канальцев. Это объясняется их высокой токсичностью для живых организмов в относительно низких концентрациях, а также способностью к биоаккумуляции.

Ключевые слова: почки, алюминий, мышьяк, кадмий, сурьма, свинец, таллий, литий, серебро, ртуть, аммиак, крезол, фосфор, фосфаты, титан.

Почки – экскреторные органы, вырабатывающие мочу, с которой из организма выводятся продукты обмена и чужеродные вещества. Кроме образования мочи, почки осуществляют ряд важных функций: гомеостатическую, метаболическую, инкреторную, защитную и депонирующую [12].

Все заболевания почек связаны с нарушениями их функций. Существуют химические вещества, пагубно влияющие на функцию почек, которые содержатся в продуктах питания, воде и воздухе, это – аммиак, фосфор и фосфаты.

Исходя из данных литературы, вдыхание летучих соединений аммиака ведет к появлению ряда проблем, таких как задержка дыхания, кашель, удушье, рвота, тошнота, одышка и сильная головная боль.

Аммиак относится к токсичным веществам четвертого уровня опасности. По физиологическому действию на организм относится к группе веществ удушающего и нейротропного действия, способных при ингаляционном поражении вызвать токсический отёк лёгких и тяжёлое поражение нервной системы.

Обладает как местным, так и резорбтивным действием. Аммиак из-за высокой токсичности, не может переноситься кровью к почкам и печени. Он транспортируется в эти органы в виде амидов дикарбоновых кислот: глутамина и аспаргина. В виде глутамина аммиак переносится в печень или в почки, где расщепляется до аммиака и глутамата в реакции, катализируемой глутаминазой. Аммиак оказывает негативное воздействие на мочевыделительную систему. При отравлении аммиаком наблюдается почечная недостаточность и изменяется скорость клубочковой фильтрации [2].

Все аллотропические видоизменённые виды фосфора являются опасными химическими веществами, при попадании которых в организме происходит нарушение работы внутренних органов. При избыточном накоплении фосфора в организме плохо усваивается кальций, нарушается образование активной формы витамина D. Вследствие этого, кальций откладывается в виде солей в почках, что впоследствии приводит к образованию камней.

При влиянии фосфатов на организм нарушается кислотно-щелочной баланс клеток кожи, через которую они проникают в кровь и изменяют процентное содержание гемоглобина, плотность сыворотки крови, содержание белка. Из-за этого нарушаются функции почек, печени, скелетных мышц, что приводит, в свою очередь к тяжелым отравлениям, нарушению обменных процессов и обострению хронических заболеваний [9].

Почки являются органами-мишенями для таких химических элементов, как алюминий, мышьяк, кадмий, сурьма, свинец, литий, титан, серебро и крезолы.

Относящийся к группе легких металлов, алюминий получил очень широкое распространение, поэтому отравление алюминием встречается достаточно часто. Алюминий из организма выводится только на 40–50%, его элиминация происходит на 84–94% через кишечник и на 6–16% через почки. При хронической интоксикации солями алюминия наблюдается расширение почечной лоханки, нередко встречается «большая белая почка», как при отравлении тяжелыми металлами. У самцов крыс распространено явление уретральных пробок [10].

Мышьяк – химический элемент, способный оказывать на человеческий организм сильное токсическое действие. При отравлении большими дозами характерно развитие токсического либо болевого шока. Именно этот синдром лежит в основе нарушений почечного кровообращения гемодинамики, которые вначале протекают с явлениями относительной, а после и абсолютной гиповолемии, что вместе с истощением нервной регуляции приводит к падению артериального давления, кровотока в почках и нарушению периферической циркуляции крови. Если общий объем циркулирующей крови уменьшается в 2 раза, то его протекание через почки уменьшается в 30 раз. Это вызывает резкое снижение клубочковой фильтрации и развитие канальцевой анурической нефропатии. При образовании шоковой почки, помимо гемодинамических расстройств, важную роль играет повышение внутрпочечного давления в связи с замедлением и стазом крови, а также повышением проницаемости сосудов медуллярной и юкстамедуллярной зон. Гипоксия почек возникает не только как результат гипотензии, свойственной торпидной фазе шока, но и вследствие рефлекторного спазма почечных сосудов, ведущего к дистрофическим и некробиотическим изменениям в почечных канальцах [4].

Кадмий и вещества с его содержанием весьма токсичны. Около 50% кадмия накапливается в печени и почках. В почках связанный с металлотионеином кадмий фильтруется в клубочках и реабсорбируется в проксимальных канальцах коры почек. При отравлении кадмием наблюдается поражение почечных канальцев, которое сопровождается протеинурией и повышенной секрецией β_2 -микроглобулина. Из организма в день выводится примерно 0,001% кадмия, преимущественно с мочой. Такая крайне медленная скорость экскреции кадмия связана с отсутствием активного биохимического механизма его ликвидации из организма, что сочетается с активной почечной реабсорбцией. Накопление кадмия происходит в различных тканях и органах, но наибольшая его концентрация наблюдается в корковом веществе почек. При отравлении кадмием возможно развитие хронического тубулоинтерстициального нефрита [1].

Сурьма токсична и относится к ядовитым веществам. При накоплении в организме оказывает раздражающее действие, угнетает активность многих ферментов, участвующих в жировом, белковом и углеводном обмене. При хроническом отравлении небольшими дозами сурьмы поражаются почки и другие паренхиматозные органы. Около 10% трехвалентной формы экскретируется почками в течение 24 ч; от 50 до 60% пентавалентной сурьмы обнаруживается в моче в пределах 24 ч [11]. У человека основное количество сурьмы обнаруживается в скелете (2 мг), печени (0,36 мг), почках (0,09 мг) и селезенке (0,06 мг). В крови Sb^{3+} находится преимущественно в эритроцитах. Sb^{5+} содержится преимущественно в почках. При острой интоксикации наблюдается усиленное мочеотделение, воспаление почек [6].

Свинец – это тяжелый металл, токсичная доза составляет 1–3 г, смертельная доза для человека 10 г, является канцерогеном. Острое отравление свинцом вызывает нейротоксический эффект, приводит к гемолизу крови, а также оказывает психотропное влияние. Органические соединения свинца, попавшие в организм человека, постепенно становятся неорганическими, именно они обуславливают хроническую интоксикацию свинцом всех органов. Острое и хроническое отравление свинцом лежит в основе патофизиологических и морфологических изменений почек с некрозом в клетках почечных канальцев, снижением клубочковой фильтрации, дисфункцией почек и нефропатией. Клинические признаки повреждения почек свинцом, характеризующиеся повышением уровня мочевины в крови или креатинина в сыворотке, обычно не проявляются до тех пор, пока 50–75% нефронов не будут разрушены. На ранних стадиях формируется оксалатнокальциевый кристаллурический диатез. При дальнейшем поступлении свинца развивается хроническая нефропатия, переходящая в почечную недостаточность. Повышение содержания мочевой кислоты в крови и в моче при токсическом действии свинца имеет диагностическое значение при содержании токсиканта в крови более 50 мкг/дл. При отравлении свинцом может наблюдаться хронический тубулоинтерстициальный нефрит.

Таллий – высокотоксичное вещество, оказывает общетоксическое, гонадотропное, эмбриотоксическое и мутагенное действие даже в довольно низких концентрациях. Таллий быстро поступает в кровь, а затем распределяется по органам и поступает в почки, на ранних стадиях отравления исследуют кровь и мочу. При остром отравлении таллием поражаются периферическая и цен-

тральная нервная система, сердце, гладкая мускулатура, печень, почки, кожа и волосы. Талий вызывает нефротоксический канальцевый некроз [3].

Литий применяют в промышленном производстве, однако случаи профессиональной литиевой интоксикации редки. Отравление литием чаще всего является следствием изменения кинетики лекарственных средств в процессе регулярного терапевтического применения. Литий легко всасывается из желудочно-кишечного тракта. Он распределяется по организму с более высокими уровнями в почках, щитовидной железе и костях по сравнению с другими тканями. Поскольку литий почти исключительно выводится почками, люди с хроническим заболеванием почек имеют высокий риск развития интоксикации литием. Одной из причин поражения функции почек литием является понижение чувствительности к антидиуретическому гормону. Функция клубочков страдает мало, хотя имеются данные, что при биопсии обнаруживают гистологические изменения: фиброз, воспаление интерстициальной ткани. Механизм действия лития при этом неясен. Препараты лития выводятся из организма человека на 95% почками, оказывая на них токсическое действие и увеличивая риск развития почечной недостаточности.

Серебро относят к потенциально токсичным и к потенциально канцерогенным элементам. При длительном контакте с серебром на производстве оно может накапливаться в печени, почках, коже и слизистых оболочках. При парентеральном введении серебро задерживается в месте введения, создает «депо», всасываясь в малых количествах в кровь, и длительно выводится желудочно-кишечным трактом и почками (до 60 суток). При избытке серебра в организме развивается почечная недостаточность (уремия, альбуминурия), жировая дистрофия почек [3].

Ртуть – вещество первого класса опасности. Является переходным металлом. Органические соединения ртути всасываются в желудочно-кишечный тракт практически полностью, выводятся из организма в основном с калом (80%) и мочой. Максимальная концентрация ртути отмечается в почках. Морфологические изменения при отравлении ртутью наблюдаются там, где наиболее высокая концентрация металла. Зарегистрированы случаи воздействия на почки – от повышенного уровня протеина в моче до почечной недостаточности. Период полувыведения ртути из почек составляет – 64 суток. Нефротоксичность, обусловленная воздействием ртути, может проявляться или как острый некроз канальцев, или как иммунный комплексный гломерулонефрит. Нефротический синдром бывает вторичным относительно мембранозного гломерулонефрита. Моча иногда содержит овальные жировые тельца, жировые и гиалиновые цилиндры. Существует 2 типа протеинурии, обусловленных отравлением ртутью, – клубочковая и канальцевая. Клубочковая протеинурия характеризуется вытеканием сывороточных белков (преимущественно с высокой молекулярной массой) через поврежденные клубочки, и предполагается, что это идиосинкразический иммунно-комплексный гломерулонефрит. Канальцевая протеинурия включает разнообразные белки и ферменты [12].

Крезолы – органические соединения ароматического ряда, производные бензола, обладают токсическими свойствами; используются в качестве дезин-

фицирующих средств, а также в производстве гербицидов, антиоксидантов, при производстве пластмасс, в парфюмерной промышленности, при изготовлении красителей. Отравление возможно при любом способе контакта – пероральном, ингаляционном, перкутанном. Большая доза может вызвать смерть. После попадания в организм крезолы распределяются в тканях и органах, в которых их можно выявить через 12–14 ч после всасывания. При сильном отравлении крезолом наступает острый канальцевый некроз почек, а также острая почечная недостаточность [5].

Имеются сведения о влиянии диоксида титана на почки. Установлено, что через 7 дней после введения обеих доз TiO_2 , почки характеризовались набуханием гломерул и дилатацией почечных канальцев с накоплением в них белковосодержащей жидкости, что характерно для гломерулонефроза. У мышей при пероральном поступлении TiO_2 25, 80 и 155 нм LD50 составляла более 5 г/кг, при этом наблюдались дегенеративные изменения в печени и почках с развитием участков гепатонекроза и формирование опухолей почек [7].

Таким образом, острую почечную недостаточность вызывают: аммиак, серебро, литий и крезол; нефротический канальцевый некроз: талий; острый канальцевый некроз: ртуть, крезол, кадмий, свинец; нарушение клубочковой фильтрации почек: аммиак, мышьяк, свинец; гломерулонефрит: ртуть; воспаление почек: сурьма; жировую дистрофию: серебро; образование шоковой почки: мышьяк; расширение почечной лоханки и образование «большой белой почки»: алюминий; набухание гломерул и дилатацию почечных канальцев с накоплением в них белковосодержащей жидкости: титан.

Список литературы

1. **Воробьев Н.В.** Клинико-патогенетические особенности острых отравлений таллием : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.20 / Воробьев Николай Васильевич. – СПб., 2003. – 22 с.
2. **Зинина О.Т.** Влияние некоторых тяжелых металлов и микроэлементов на биохимические процессы в организме человека / О.Т. Зинина // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – 2001. – №4. – С. 99–105.
3. **Илларионова Е.А.** Химико-токсикологический анализ тяжелых металлов: учебное пособие / Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский; ГФБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск : ИГМУ, 2016. – 58 с.
4. **Лужников Е.А.** Клиническая токсикология / Е.А. Лужников. – М. : МИА, 2008. – 576 с.
5. **Лужников Е.А.** Острые отравления. Руководство // Е.А. Лужников, Л.Г. Костамарова. – М. : Медицина, 1989. – 432 с.
6. **Мартынова М.О.** К вопросу современных представлений влияния алюминия на живые организмы / М.О. Мартынова, К.М. Козырев, Ж.К. Албегова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №2. – С. 35–41.
7. **Проданчук Н.Г.** Наночастицы диоксида титана и их потенциальный риск для здоровья и окружающей среды / Н.Г. Проданчук // Современные проблемы токсикологии. – 2004. – №4. – С. 11–17.

8. **Alfaro-Lira S.** Malignant transformation of rat kidney induced by environmental substances and estrogen / S. Alfaro-Lira, M. Pizarro-Ortiz, G.M. Calaf // Int. J. Environ Res. Public. Health. – 2012. – Vol. 9, №5. – P. 1630–1648.
9. **Casalino E.** Enzyme activity alteration by cadmium administration to rats: the possibility of iron involvement in lipid peroxidation / E. Casalino, C. Sblano, C Landriscina // Arch. Biochem. Biophys. – 2007. – Vol. 346, №2. – P. 171–179.
10. **Jalal D.I.** Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease // D.I. Jalal, M. Chonchol, G. Targher // Semin. Thromb. Hemost. – 2010. – №36 (1). – P. 34–40.
11. **Parekh P.J.** Ammonia and its role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy / P.J. Parekh, L.A. Balart // Clin Liver Dis. – 2015. – №19. – P. 529–537.

**Levenets S.V.,
Savenok M.A.,
Sadovaya A.Yu.**

Influence of chemicals on kidneys

Kidneys are the basic eliminative organ, which eliminates metabolic-waste products out of body. They are very sensitive to the effect of different toxicant agents. The article is dedicated to the influence of different chemicals on structure and functions of kidneys. It was concluded that such chemicals as ammonia, phosphorus, aluminium, arsenic, cadmium, stibium, lead, thallium, lithium, argentum, mercury and methyl phenol provoke different alterations in kidneys functions, which declare themselves from renal failure to cytoclasis of uriniferous tubules. It is accounted for their high toxic level for living organisms in relatively low concentrations as well as for their bioaccumulative potential.

Key words: *kidneys, aluminium, arsenic, cadmium, stibium, lead, thallium, lithium, argentum, mercury, ammonia, methyl phenol, phosphorus, phosphates, titanium.*

УДК 611.438

Никитенко Наталия Александровна,
канд. мед. наук, доцент кафедры
лабораторной диагностики, анатомии и физиологии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
nataliianek@gmail.com

Левенец Сергей Валентинович,
канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
svlev1@mail.ru

Довбня Ирина Валерьевна
аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
dovbnya_irisha@mail.ru

Морфологические изменения тимуса под действием стрессорных факторов внешней среды

Тимус является центральным органом иммунной системы, определяющим лимфоцитопоз и иммуногенез, а также гормонопродуктивным органом нейроэндокринной системы. Принимает активное участие в иммунном ответе при воздействии на организм факторов внешней среды. Под влиянием стресса любого генеза тимус изменяется на органном и тканевом уровнях. Состояние стрессового напряжения преодолевается при активном участии гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы и сопровождается инволюцией тимуса. Акцидентальная (не возрастная) инволюция наблюдается при таких стрессовых воздействиях, как внедрение в ткани организма наночастиц титана, голодание, вдыхание паров формальдегида и табачного дыма, интоксикация пестицидами, облучение рентгеновскими лучами, влияние лекарственных препаратов, физические и психологические перегрузки.

Ключевые слова: тимус, лимфоциты, иммунная система, стрессорные факторы, нейроэндокринная система, диоксид титана, кверцетин, тартразин.

Тимус (*thymus*) – центральный орган иммунной системы, конусовидной формы с широким закругленным основанием, обращенным книзу. Располагается в верхней передней части грудной клетки, позади рукоятки и тела грудины. Верхняя часть тимуса зачастую заходит в нижние отделы претрахеального пространства и лежит позади грудино-подъязычной и грудино-щитовидной мышц. Передняя поверхность тимуса выпуклая. Позади тимуса находится перикард, сердце и крупные сосуды. Края тимуса прилежат к медиастинальной части париетальной плевры [3].

У человека тимус закладывается на 6-й неделе развития. Зачатки вилочковой железы представлены эпителиальной тканью, в процессе развития его строение усложняется, железа становится дольчатой [4]. К моменту рождения доношенного плода тимус полностью структурно и функционально сформирован. Он имеет большие доли паренхимы, дифференцированные на широкую кору и более узкую мозговую оболочку. После рождения и до 10 лет в тимусе преобладает корковое вещество. К 10 годам размеры коры и мозгового вещества уравниваются [7].

Железа состоит из двух ассиметричных долей, соединенных рыхлой клетчаткой. Доли покрыты соединительнотканной капсулой, от которой внутрь отходят прослойки, которые разделены на дольки. В каждой дольке различается более светлое центрально расположенное мозговое вещество, которое окружено корковым веществом. Основу железы составляет эпителиальная ткань, клетки которой связаны между собой отростками, образующими сеть, в петлях которой находятся лимфоциты. Мозговое вещество, кроме того, включает особые слоистые эпителиальные тельца. В тимусе различают шейный и грудной отделы. Шейный отдел хорошо выражен у детей и достигает нижнего края языка. У части взрослых людей он отсутствует. В грудном отделе правая и левая доли, соединенные рыхлой соединительной тканью, тесно примыкают или накладываются друг на друга [4].

Результаты исследований последних лет доказывают, что тимус оказывает формирующее влияние на развитие лимфоидной системы всего организма, что связано с важностью тимуса как органа, управляющего иммунными реакциями организма. При удалении тимуса из организма у новорожденных нарушается формирование лимфоидной ткани в целом. Являясь центральным органом иммунной системы, тимус также относится и к нейроэндокринной системе, так как эпителиальные клетки железы вырабатывают вещества, обеспечивающие созревание и поддержание функциональной активности лимфоидной системы на должном уровне. Тимус вырабатывает до 40 видов биологически активных веществ: цитокины, которые действуют, как эндокрины, и гормоны тимуса. Влияние нейроэндокринной системы на тимус подтверждает тот факт, что тимэктомия приводит к активации надпочечников, увеличению их массы, после чего наступает истощение и стойкое снижение уровня кортизола. При удалении коры надпочечников тимус гипертрофируется, повышается уровень фактора тимуса. Между тимусом и железами внутренней секреции существует связь – прямая с щитовидной железой и обратная с корой надпочечников и гонадными железами [7].

Среди различных систем организма наиболее уязвимой к любым неблагоприятным воздействиям является иммунная система. Тимус, как орган иммунной системы, принимает активное участие в иммунном ответе при воздействии на организм факторов внешней среды, например, таких как наноматериалы и наночастицы, используемые в медицине; табачный дым; пары формальдегида; интоксикация пестицидами; лекарственные препараты. Под действием вышеперечисленного происходят морфологические и структурно-функциональные изменения органа.

Считается, что наноматериалы из диоксида титана (TiO_2) обладают уникальными физико-химическими характеристиками, каталитическими свойствами [11] и высокой химической и термической стабильностью [9], благодаря чему активно используются в медицине и биотехнологии [11].

Однако результатом негативного воздействия наночастиц на иммунную систему человека является угнетение ее функций и соответственно увеличение частоты и тяжести инфекционных заболеваний, а также повышение риска злокачественных новообразований [13]. Кроме того, воздействие наночастиц может провоцировать развитие аллергических и аутоиммунных заболеваний [12]. Так, тимус особенно восприимчив к действию различных токсических веществ как за счет непосредственного контакта с ними, так и за счет высвобождения высоких доз глюкокортикоидов, что является следствием воздействия наночастиц [9].

В литературных источниках были выявлены структурные преобразования тимуса крыс на фоне воздействия наночастиц диоксида титана, которые проявлялись в увеличении количества соединительно-тканного компонента, выраженном утолщении капсулы и междольковых перегородок, расширении и полнокровии сосудов микроциркуляторного русла, что, скорее всего, связано с отеком. В тимусе экспериментально установлено уменьшение доли коркового вещества и значительное снижение плотности клеточной популяции за счет уменьшения количества тимоцитов. Уменьшение плотности клеток за счет сокращения числа лимфоцитов в тимусе связано с падением их пролиферативного потенциала.

В исследованиях обнаруживается тенденция к увеличению количества макрофагов, что связано с реактивными изменениями в микроциркуляторном русле органа и, как следствие этого, с увеличением количества мигрирующих моноцитов в тимус. Таким образом, установлено, что под воздействием наночастиц диоксида титана в тимусе крыс обнаруживаются реактивные изменения, проявляющиеся в гибели лимфоцитов, уменьшении их относительной плотности в корковом веществе долек органа, увеличении объема междольковой соединительной ткани, нарушении гемодинамики [9; 11]. Уменьшение площади коркового вещества тимуса свидетельствует о снижении функциональных возможностей железы и угнетении лимфоцитопоза, дифференцировки лимфоцитов в нем. Уменьшение числа лимфоцитов в корковом веществе тимуса может привести к сокращению их популяции в периферической крови. Таким образом наночастицы оказывают ингибирующий эффект на функциональную активность тимуса, и, как следствие этого происходит угнетение как клеточного, так и гуморального иммунных ответов. Морфологические изменения тимуса могут быть связаны также с повреждением ДНК лимфоцитов, что проявляется в снижении их пролиферативной активности и усилении апоптоза [9; 11].

В другом эксперименте на тему влияния наночастиц диоксида титана на тимус исследователями выявлено, что границы между корковым и мозговым веществом в большинстве случаев не определялись; количество клеток коркового вещества снижено. Были обнаружены тимоциты с признаками деструкции. Просвет сосудов мозгового вещества был расширен, а клетки

эндотелия сосудов мозгового вещества были набухшими, часть из которых десквамировалась в просвет сосуда. Результаты морфометрических исследований показали, что доля, занимаемая мозговым веществом, статистически значимо увеличивалась, тогда как доля коркового вещества уменьшалась [11]. Увеличение доли мозгового вещества указывает на усиление секреторной активности эпителиоцитов в мозговом веществе, увеличение секреции тимусного эпителия. Уменьшение коркового вещества свидетельствует о снижении лимфоцитопоэтической функции его клеток, подавлении их дифференцировки, митотической активности и преодолении гематотимического барьера. Таким образом, пероральное введение наночастиц диоксида титана зачастую приводило к выраженным морфофункциональным изменениям тимуса: увеличению доли мозгового вещества и уменьшению доли коркового вещества, увеличению числа деструктивных тимоцитов, расширению просвета сосудов и набуханию эндотелия сосудов мозгового вещества. Выявленные изменения свидетельствовали об угнетении процессов клеточной пролиферации и дифференцировки, а так же, стимуляции процессов миграции лимфоцитов в тимусе [11].

Одним из важных направлений медицины на сегодняшний день является трансплантация тканей. Для защиты клеток от иммунного ответа целесообразно использовать пористые клеточные инкубаторы. При исследовании реакции организма на пористо-проницаемый инкубатор из никелида титана было выявлено, что введение аллогенных клеток костного мозга пролонгирует и усиливает противоопухолевое и антималярийное действие по сравнению с инъекционным введением клеток, способствует уменьшению регрессии тимуса. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования инкубаторов из никелида титана в комплексном лечении опухолевых и метаболических заболеваний [5].

В литературных источниках освещены и исследования касательно влияния табачного дыма на органометрические показатели тимуса (где абсолютная масса тимуса снижалась под воздействием табачного дыма). Средние показатели длины и ширины органа существенно снижались. У неполовозрелых особей темпы прироста абсолютной массы тимуса тоже замедлялись. Изменения органометрических показателей тимуса свидетельствовали о нейрогуморальном генезе этих преобразований. Так, кортикостероиды, уровень которых обычно повышается на фоне действия стрессора, способствуют процессу инволюции тимуса, что может быть опосредовано интерфазальной гибелью тимоцитов. Также возможно и прямое ингибирующее действие компонентов табачного дыма, которое воздействует на стволовые кроветворные клетки и лимфоидные предшественники [6].

В литературе имеются сведения о влиянии паров формальдегида на морфогенез, динамику изменений органометрических и гистоморфометрических параметров тимуса. Полученные данные говорят о том, что ингаляционное воздействие паров формальдегида ведет к замедлению роста тимуса, уменьшению его абсолютной массы и линейных размеров в сравнении с контрольной группой. В то же время, при внутрижелудочном введении животным ювенильного возраста настойки корня астрагала перепончатого на фоне воз-

действия формальдегида приводит к корректирующим действиям на органо-метрические и гистоморфометрические параметры, что проявляется в увеличении абсолютной массы тимуса [2].

Проводились эксперименты, в которых изучался эффект действия антиоксидантного препарата кверцетина на изменение органо-метрических параметров некоторых органов лимфоидной системы крыс-самцов, вызванное воздействием высокой дозы пищевого красителя тартразина на фоне нанесения дефекта в большеберцовых костях. При изучении органо-метрических показателей тимуса после однократного нанесения сквозного дырчатого дефекта в большеберцовых костях и после завершения 60-ти дневного введения высокой дозы тартразина на фоне коррекции препаратом кверцетином было выявлено уменьшение показателей массы, длины, ширины, толщины железы. Так, длительное стрессорное воздействие тартразина при нанесении дефекта в большеберцовых костях приводит к истощению адаптационного потенциала тимуса, что проявляется изменениями органо-метрических показателей [1].

Значительное количество работ посвящено вопросу интоксикации организма и коррекции этого состояния при помощи лекарственных препаратов. Так, исследователями были изучены закономерности морфофизиологических изменений в тканях тимуса при хроническом воздействии серосодержащего природного газа на фоне применения комплекса антиоксидантов. Известно, что размеры долек тимуса достигают максимума у молодых крыс и уменьшаются к периоду наступления половой зрелости. В условиях хронической интоксикации более чувствительными к развитию апоптоза оказались клетки ткани тимуса молодых и старых животных. Апоптотические изменения тимоцитов протекают на фоне возрастания количества жировых клеток у всех возрастных групп не только в субкапсулярных участках, но и в междольковых прослойках соединительной ткани. При хроническом воздействии серосодержащего природного газа наблюдается активация апоптотических изменений клеточного звена иммунной защиты. Введение комплекса антиоксидантов при хроническом воздействии серосодержащего природного газа имеет выраженное антиапоптотическое действие [8].

Встречаются и данные об экспериментах, в которых изучались морфо-функциональные изменения тимуса крыс при длительном воздействии низких доз дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ). После воздействия ДДТ в малой дозе в корковом слое тимуса наблюдалась гибель лимфоцитов, опустошение коркового слоя. Доля коркового вещества и ширина субкапсулярного слоя не изменялись. В мозговом веществе наблюдалось увеличение количества тимических телец, ретикулоэпителиоцитов в тимических тельцах. Отмечалось усиление пролиферативной активности тимоцитов. У крыс, получавших большую дозу ДДТ, также наблюдались в корковом веществе гибель лимфоцитов и очаговое опустошение коркового слоя, толщина субкапсулярного слоя уменьшилась. Отмечалось значительное усиление пролиферативной активности. Результаты исследования свидетельствуют о том, что воздействие низких доз ДДТ приводит к структурным и функциональным изменениям тимуса, обусловленным гибелью клеток как паренхимы, так и стромы [10]. Опустошение коркового вещества тимуса усиливалось при увеличении дозы

ДДТ и времени воздействия. Изменение соотношения коркового и мозгового веществ связано с большей чувствительностью клеток мозгового вещества к воздействию ДДТ. Гибель тимоцитов при воздействии низких доз ДДТ приводила к реактивному повышению их пролиферативной активности, а затем к ее дозозависимому снижению. При увеличении дозы ДДТ отмечалось усиление гибели ретикулоэпителиоцитов, выраженное в значительном увеличении количества тимических телец и клеток в них и изменении соотношения стадий развития тимических телец с преобладанием ранних, что также указывало на усиление инволютивных изменений тимуса[10].

Таким образом, воздействие низких доз ДДТ, в том числе и предусмотренных нормативами его содержания в пищевых продуктах, приводит к изменению морфофункциональных характеристик тимуса крыс, проявляющихся усилением гибели лимфоцитов, ретикулоэпителиоцитов, и к снижению пролиферативной активности клеток тимуса, оказывает иммунотоксическое действие. Особенностью состояния иммунной системы организма, подверженного ежедневному потреблению фоновых доз ДДТ, является более раннее наступление инволюции тимуса, темпы которой напрямую зависят от потребляемой дозы ДДТ [10].

Обзор спектра представленных экспериментов подтверждает, что тимус, как центральное звено иммунной системы, одним из первых включается в реакции иммунного ответа организма на действие различных стрессорных факторов внешней среды, претерпевая при этом ряд морфологических и структурно-функциональных изменений[12; 13]. По характеру и выраженности данных изменений можно судить о длительности и силе оказанного воздействия.

Список литературы

1. **Белик И.А.** Эффект действия кверцетина на изменение органомерических параметров некоторых органов лимфоидной системы крыс самцов, вызванных длительным воздействием высокой дозы тартразина при нанесении дефекта в большеберцовых костях / И.А. Белик, В.И. Лузин // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – Т.18. – №1. – С. 57-64.
2. **Ваш И.Ю.** Морфогенез тимуса под влиянием на организм паров формальдегида в разные возрастные периоды (анатомо-экспериментальное исследование) : автореф. ... дис. канд. мед. наук. 14.03.01 / Ваш Ирина Юрьевна. – Луганск, 2021. – 23 с.
3. **Дорохович Г.П.** Анатомия эндокринных желез / Г.П. Дорохович. – 2-е изд., доп. – Минск : БГМУ, 2020. – 31 с.
4. **Иванов В.А.** Анатомия и физиология эндокринной системы / В.А. Иванов, В.В. Харченко, О.В. Струкова. – Курск, 2017. – 78 с.
5. **Кокорев О.В.** Функциональная характеристика тканевых эквивалентов различных тканей с использованием пористо-проницаемых инкубаторов из никелида титана / О.В. Кокорев и др. // БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – №2 (102). – С. 73–79.
6. **Левенец С.В.** Органомерические показатели тимуса неполовозрелых белых крыс, подвергавшихся влиянию табачного дыма / С.В. Левенец,

- Д.А. Луговсков, А.Н. Нестеренко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т.19. – №1. – С. 43–48.
7. **Набиев Б.Б.** Анатомия плодных органов лимфоидной системы человека (Обзор литературы) / Б.Б. Набиев, Д.К. Худойбердиев // Достижения науки и образования. – 2020. – №16 (70). – С. 15–24.
 8. **Рожкова И.С.** Анализ морфофизиологических изменений тимуса при хронической интоксикации и введении антиоксидантов / И.С. Рожкова, Д.Л. Теплый, Б.В. Фельдман // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т.10, №4. – С.73–78.
 9. **Шарафутдинова Л.А.** Токсическое влияние наночастиц диоксида титана на морфологические характеристики тимуса / Л.А. Шарафутдинова, К.Н. Синельников, В.В. Валиуллин // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т.99. – №6. – С. 947–953.
 10. **Яглова Н.В.** Влияние низких доз дихлордифенилтрихлорэтана на морфофункциональное состояние тимуса крыс / Н.В. Яглова, Е.П. Тимохина, В.В. Яглов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т.155. – №5. – С. 657–660.
 11. **Якупова Р.И.** Морфофункциональная характеристика тимуса на фоне перорального введения нанодисперсного диоксида титана / Р.И. Якупова [и др.] // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. – 2017. – №4. – С. 89–93.
 12. **Van Loveren H.** Testing immunotoxicity of chemicals as a guide for testing approaches for pharmaceuticals / H. Van Loveren, J.G. Vos, E.J. De Waal // Drug Info. J. – 1996. – №30. – P. 275–279.
 13. **Wang X.** Immunotoxicological impact of engineered nanomaterial exposure: mechanisms of immune cell modulation / X. Wang, S.P. Reece, J.M. Brown // Toxicol. Mech. Methods. – 2013. – №23 (3). – P. 168–177.

**Nikitenko N.A.,
Levenets S.V.,
Dovbnya I.V.**

Morphological changes in the thymus under the influence of environmental stress factors

The thymus is the central organ of the immune system, which determines lymphocytopoiesis and immunogenesis, as well as the hormone-producing organ of the neuroendocrine system. Takes an active part in the immune response when the body is exposed to environmental factors. Under the influence of stress of any genesis, the thymus changes at the organ and tissue levels. The state of stress is overcome with the active participation of the hypothalamic-pituitary adrenal system and is accompanied by involution of the thymus. Accidental (not age-related) involution is observed under such stressful influences as the introduction of titanium nanoparticles into the tissues of the body, starvation, inhalation of formaldehyde vapors and tobacco smoke, pesticide intoxication, X-ray irradiation, the effect of drugs, physical and psychological overload.

Key words: thymus, lymphocytes, immune system, stress factors, neuroendocrine system, titanium dioxide, quercetin, tartrazine.

УДК 611.631

Никитенко Наталия Александровна,
канд. мед. наук, доцент кафедры
лабораторной диагностики, анатомии и
физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
nataliianek@gmail.com

Левенец Сергей Валентинович,
канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
svlev1@mail.ru

Коваль Кристина Фёдоровна,
аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
Kristinafedorovna@mail.ru

Морфологические изменения семенников под влиянием стрессовых факторов внешней среды

Данная статья посвящена обзору и анализу особенностей патоморфологического влияния стрессовых факторов окружающей среды на парную мужскую половую железу, основной функцией которой является образование мужских половых клеток и гормонов. Стресс-реакция угнетает функциональное состояние гипофизарно-семенникового комплекса, что в свою очередь активно влияет на сперматогенез и морфологическое состояние семенников.

Ключевые слова: *семенники, клетки Сертоли, диоксид титана, облучение, извитые семенные канальцы, мошонка, сперматогенез, гонадотропные гормоны, иммобилизационный стресс.*

Для рассмотрения морфофункциональных влияний стресса на семенники необходимо учитывать его основные анатомические особенности.

Семенники человека расположены в области промежности в мошонке, в которой отделены друг от друга перегородкой. Снаружи семенник покрыт фиброзной оболочкой, под которой располагается паренхима семенника. От внутренней поверхности заднего края фиброзной оболочки в паренхиму семенника входит средостение семенника, от которого веерообразно отходят тонкие соединительнотканые перегородочки семенника, которые разделяют его паренхиму на дольки. Дольки имеют форму конуса, вершинами обращенного к средостению, а основанием – к фиброзной оболочке. В паренхиме каждой дольки находится два-три извитых семенных канальца, содержащих сперматогенный эпителий. По направлению к средостению извитые семенные канальцы в вершинах долек сливаются и образуют прямые извитые канальцы, которые впадают в сеть семенника, расположенную в толще средо-

стения. Из сети семенника берут начало выносящие каналцы семенников, которые впадают в проток придатка семенника. Извитые семенные каналцы выстилаются сперматогенным эпителием и клетками Сертоли, расположенными на базальной мембране [7]. Клетки сперматогенного эпителия находятся на разных стадиях сперматогенеза: стволовые, сперматогонии, сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды. Расположены они в несколько рядов. Сперматозоиды образуются в клетках извитых каналцев семенника, а все остальные каналцы и протоки семенника являются путями выведения сперматозоидов [7, с. 29–31].

Между процессом сперматогенеза и действием гонадотропных гормонов тиреоид-адреналовой системы имеется динамическая связь [1; 2]. Фолликулостимулирующий гормон определяет митотическое деление сперматогоний и является необходимым для завершения спермиогенеза. Лютеинизирующий гормон стимулирует выброс тестостерона в клетках Лейдига, которые расположены в семенниках между семенными каналцами [7]. Тестостерон напрямую влияет на формирование сперматогоний из гоноцитов, а также необходим для возобновления структуры и функций стволовых клеток.

На процессы развития и функционирования репродуктивной системы напрямую воздействуют гормоны щитовидной железы [2]. Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции секреции гонадотропинов самцов. В частности, физиологические концентрации тиреоидных гормонов стимулируют андрогенопоэз в клетках Лейдига, а также процесс сперматогенеза, но в то же время, высокие концентрации угнетают эти функции. Гормоны активно включаются и в регуляцию тестикулярного и адреналового андрогенопоэза [2; 6].

В исследовании семенников при облучении была выявлена взаимосвязь между гонадотропными гормонами и состоянием тиреоид-адреналовой системы [3; 6]. В гипофизарно-гонадной системе в начале после облучения на треть возрастал уровень лютеинизирующего гормона. Стимулом повышенного выброса в кровь лютеинизирующего гормона служила усиленная секреция люлиберина гипоталамусом. Субстанция люлиберина представлена в виде синтетического полипептида, который состоит из 10 аминокислот, получаемых с вовлечением твердофазного пептидного синтеза. Люлиберин способствует выработке фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов из передней доли гипофиза. Он индуцирует производство гонадотропинов, фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона. Секреция люлиберина необходима для нормального функционирования репродуктивной системы у всех позвоночных, как у женских особей – рост фолликулов, овуляция, функционирование желтого тела, так и у мужских – сперматогенез. В ответ на повышенную секрецию лютеинизирующего гормона в 4 раза возрастает уровень тестостерона, который тормозит синтез ДНК в сперматогониях, полностью блокируя их митотическое деление [4; 5].

Активация гипофизарно-гонадной системы служит компенсаторно-защитной реакцией, благодаря которой создаются оптимальные условия для восстановления нормальной физиологической функции стволового пула клеток. Содержание лютеинизирующего гормона сохраняется на высоком уровне и в последующие сроки. Это вызвано воздействием усиленной тиреотропной

функции гипофиза и резким снижением уровня тестостерона на 16-е сутки после облучения [5]. Высокий уровень лютеинизирующего гормона может привести к снижению числа рецепторов на клетках Лейдига, вызывая торможение биосинтеза стероидов. Лютеинизирующий гормон может стимулировать рост недифференцированных клеток – предшественников клеток Лейдига. Было зафиксировано увеличение числа клеток Лейдига и усиление их функциональной активности, что способствовало их активному андрогенопоэзу [1; 3; 6]. Уровень фолликулостимулирующего гормона возростал, снижалось количество сперматозоидов, наблюдалось восстановление количества сперматогоний. Таким образом установлена корреляция между числом сперматогоний и уровнем фолликулостимулирующего гормона [4].

Считается, что сперматогенный эпителий вырабатывает регулирующий фактор, который ингибирует секрецию фолликулостимулирующего гормона гипофизом [6; 8]. На 24-е сутки после облучения вновь отмечалось увеличение концентрации тестостерона, усиливалась андрогенная продукция. Возрастание уровня тиреотропного гормона и тестостерона способствовало увеличению синтеза гонадотропного гормона. Нарушение гормональной регуляции сперматогенеза обычно приводит к торможению восстановительных процессов в сперматогенном эпителии.

Морфология и подвижность сперматозоидов также находятся в зависимости от состояния тиреоидной и адреналовой систем. На 8 и 16-е сутки после облучения наблюдалось увеличение подвижности сперматозоидов, а затем, на 32-е сутки подвижность снижалась. Потенциал восстановления подвижности восстанавливался лишь на 90-е сутки после облучения [6; 7].

Сперматогенез является сложным биологическим процессом, весьма чувствительным к неблагоприятным воздействиям. Исследования последних лет доказывают, что в любых неблагоприятных экологических условиях снижается качество спермы, происходит уменьшение количества сперматозоидов и снижается мужская фертильность [11].

Среди токсикантов особое внимание уделяется наночастицам диоксида титана (TiO_2). Исследования показывают, что они оказывают негативное влияние на соматические и половые клетки организма человека и животных [9; 10].

При изучении влияния наночастиц диоксида титана на семенники крыс были выявлены морфологические изменения в тканях органа. В извитых семенных канальцах отмечались дистрофические изменения сперматогенного эпителия: возникновение пустот в цитоплазме клеток Сертоли и отрыв сперматогенного эпителия от базальной мембраны. Также отмечено резкое уменьшение числа зрелых сперматид, в результате чего сперматогенный эпителий состоял из трех генераций половых клеток: сперматогоний, сперматозоидов первого и второго порядков [3; 6]. Кроме того, наблюдается снижение показателя толщины сперматогенного эпителия и площади ядра клеток Лейдига.

Подобным образом наночастицы диоксида титана воздействуют и на морфологические параметры семенников крыс, затрагивая процесс дифференцировки клеток и разрастания ткани, а также нарушая сперматогенез [10].

Множество работ в биологии и медицине посвящено изучению морфологических изменений семенников в результате стресса. В частности, в исследованиях Кидун К.А., Угольник Т.С., Солодовой Е.К. показано, что под действием хронического стресса наблюдаются следующие изменения в морфологии семенников: снижение веса семенников, уменьшение диаметра извитых семенных канальцев, толщины герминативного слоя относительно нормы [8; 9].

Сжатие извитых семенных канальцев сопровождается появлением в ткани яичка оптически пустых пространств между стенками извитых семенных канальцев и соединительнотканными перегородками органа. Участки с резким снижением диаметра извитых канальцев определяются и в центральной части и по краям среза органа.

При микроскопическом исследовании отмечалось полнокровие сосудов семенников, что было обусловлено нарушением локальной регуляции сосудистого тонуса семенников с развитием эндотелиальной дисфункции [8; 9; 10]. Деструктивные изменения нормального сперматогенного эпителия проявлялись в различных нарушениях интегративных связей между клетками Сертоли и развивающимися половыми клетками, которые приводили к их разобщению с появлением более и менее выраженных пустот между разрозненными клетками сперматогенного эпителия как у человека, так и у животных. Такие морфологические изменения были связаны с повреждением клеточных мембран сперматогенного эпителия и деструкцией межклеточных контактов [1; 2; 9].

Действие стрессоров на сперматогенез зачастую проявляется в снижении индекса сперматогенеза за счет уменьшения числа извитых семенных канальцев с 4 генерациями половых клеток и увеличения числа извитых семенных канальцев с 3 генерациями. Такие результаты обусловлены замедлением или частичным блокированием дифференцировки сперматид в сперматозоиды [10].

Важным регулятором сперматогенеза всегда является гормон тестостерон, вырабатываемый интерстициальными эндокриноцитами семенников клеток Лейдинга, расположенными в рыхлой волокнистой соединительной ткани органа.

Морфометрический анализ популяции клеток Лейдинга показывал, что воздействие стрессоров обычно вызывает снижение количества интерстициальных эндокриноцитов и обусловлено это усилением процессов апоптоза в популяции интерстициальных эндокриноцитов [8].

В исследовании влияния психологического и физического стресса на морфофункциональные изменения семенников и надпочечников были выявлены изменения половых стероидов. Уровень тестостерона снижался, как и концентрация андрогенов в крови (после психоэмоционального стресса значительно больше, чем после истощающей физической нагрузки). При гистологическом исследовании семенников отмечалось появление оптически пустых пространств между базальными мембранами канальцев и питающими их капиллярами [2; 10].

При гистологическом исследовании адренкортикальных желез не было выявлено изменений в мозговом веществе, однако в корковом веществе отмечалось расширение сетчатой зоны, клетки приобретали полигональную фор-

му и становились крупнее за счет наличия в их цитоплазме мелких жировых включений. При адаптации к длительному психоэмоциональному и физическому стрессу происходила активация адренкортикальной системы. Одновременно изменялись структура и функции тестикулов, при этом угнеталась их гормонотическая и генеративная функции [4; 11].

Значительная часть анализируемых работ посвящена изменению функционального состояния семенников при иммобилизационном стрессе.

Ограничение двигательной активности представляет собой стрессор, вызывающий эмоциональную реакцию у животных. Как правило, было зафиксировано снижение уровня тестостерона. Уровень лютропина в крови также был ниже контрольного значения. Наблюдалось угнетение функционального состояния семенников за счет снижения массы. При этом масса гипофиза также уменьшалась, что говорило об угнетении функциональной деятельности гипофиза в целом [2; 3].

В условиях иммобилизационного стресса наблюдалось угнетение функционального состояния гипофизарно-семенникового комплекса, что косвенно свидетельствовало о регуляторном участии гипоталамуса в условиях иммобилизации [5].

При изучении структурно-функциональных изменений семенников в условиях иммобилизационного стресса выявлялось так же и нарушение сперматогенеза.

При электронном микроскопическом исследовании была видна отечность. Увеличивалась общая толщина оболочки извитых семенных канальцев, нарушались контакты и пространства между миоидными клетками, увеличивалось число микропиноцитозных везикул и вакуолей с образованием мелких полостей, изменялась толщина и электронная плотность базальной мембраны. Все это указывало на увеличение проницаемости собственной оболочки канальцев, что обычно приводит к скоплению жидкости между базальной мембраной и клетками, особенно в зоне межклеточных щелей, в связи с чем они и выглядят расширенными. Отек проявлялся также и в цитоплазме клеток базального слоя – сперматогониях, особенно в клетках Сертоли. Об этом свидетельствовали резкие локальные просветления и явления дезорганизации цитоплазмы, расширение просветов эндоплазматической сети, образование крупных вакуолей и полостей [2; 4]. Так, наблюдалось снижение индекса сперматогенеза в семенниках, повышение проницаемости собственной оболочки семенных канальцев, развитие явлений внеклеточного и внутриклеточного отеков, деструкция органелл клеток Сертоли. На ультраструктурном уровне были выявлены регенераторно-гиперпластические реакции в клетках Сертоли и в собственной оболочке канальцев.

Восстановление сперматогенеза в короткие сроки не происходило, что указывало на высокую чувствительность сперматогенного эпителия к действию иммобилизационного и любого другого вида немедикаментозного стресса. Для коррекции нарушенных механизмов сперматогенеза требовалось ускорить развитие компенсаторно-восстановительных процессов, используя разные способы адаптогенного воздействия на репродуктивную систему организма, преимущественно физической нагрузки [3; 5; 8].

Список литературы

1. **Кидун К.А.** Сравнительный анализ морфологических изменений семенников в различные сроки после экспериментального стресса / К.А. Кидун, Т.С. Угольник, Е.К. Солодова // Дисфункция эндотелия: материалы IX Международной научно-практической конференции. – Витебск, 2016. – С. 185–188.
2. **Кидун К.А.** Эффекты воздействия хронического стресса на морфологические характеристики тканей семенников крыс линии Вистар / К.А. Кидун, Е.К. Солодова, Т.С. Угольник // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – №1 (51). – С. 66–69.
3. **Королев Ю.Н.** Структурно-функциональные нарушения в семенниках крыс в условиях острого иммобилизационного стресса / Ю.Н. Королев [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2012. – Т.13. – №4. – С. 25–28.
4. **Корочкина Е.А.** Морфофункциональное состояние семенников и надпочечников крыс в условиях стресса / Е.А. Корочкина // Генетика и разведение животных. – 2014. – №3. – С. 28–31.
5. **Логинов П.В.** Изменение функционального состояния семенников белых крыс в условиях иммобилизационного стресса по уровню половых гормонов / П.В. Логинов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №10-1. – С. 148–149.
6. **Мамина В.П.** Значение гонадотропных гормонов и состояния тироид-адреналовой системы в реакции семенников / В.П. Мамина // Проблемы репродукции. – 2001. – Т.7. – №5. – С. 27–29.
7. **Сапин М.Р.** Анатомия человека в 2 т. Т.1 : учебник / М.Р. Сапин. – М. : ГЭОТАРМедиа, 2020. – Т.1. – 497 с.
8. **Солодова Е.К.** Морфологические изменения в семенниках крыс линии Вистар под влиянием неспецифического хронического стресса / Е.К. Солодова, К.А. Кидун, Т.С. Угольник // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – №2 (60). – С. 70–74.
9. **Шарафутдинова Л.А.** Исследование эмбриотоксического действия наночастиц диоксида титана на крыс / Л.А. Шарафутдинова [и др.] // Морфологические ведомости. – 2017. – Т.25. – №3. – С. 37–42.
10. **Шарафутдинова Л.А.** Морфофункциональная характеристика семенников крыс на фоне воздействия наночастиц диоксида титана / Л.А. Шарафутдинова, К.Н. Синельников, В.В. Валиуллин // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – Т.12. – №.6. – С. 293–298.
11. **Xu Y.** Exposure to Silica Nanoparticles Causes Reversible Damage of the Spermatogenic Process in Mice / Y. Xu, N. Wang, Y. Yu, Y. Li, Y-B. Li, Y-B. Yu // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – №7.

Nikitenko N.A.,
Levenets S.V.,
Koval K.F.

**Morphological changes in testes under the influence
of external environmental factors**

This article is devoted to a review and analysis of the features of the pathomorphological influence of environmental stress factors on the paired male reproductive gland, the main function of which is the formation of male germ cells and hormones. The stress reaction inhibits the functional state of the pituitary-testicular complex, which in turn actively affects spermatogenesis and the morphological state of the testes.

Key words: *testes, Sertoli cells, titanium dioxide, radiation, convoluted seminiferous tubules, scrotum, spermatogenesis, gonadotropic hormones, immobilization stress.*

ХИМИЯ

УДК 547.057:544.412.4:544.473-039.63

Барышев Богдан Николаевич,
ассистент кафедры химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
frg9@rambler.ru

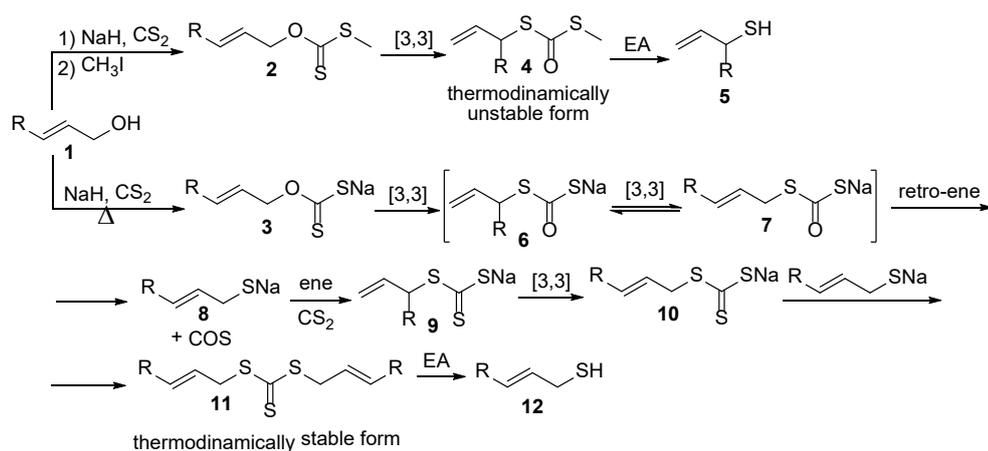
Некоторые примеры использования метода DFT в исследованиях [3,3]-сигматропных перегруппировок

В статье приведены актуальные данные по применению расчётов на основе DFT метода для исследования механизмов реакций. Описаны модельные системы, использованные для проведения расчётов. В ряде случаев показана применимость полученных данных для синтеза некоторых труднодоступных соединений.

Ключевые слова: [3,3]-перегруппировка, переходное состояние, перициклические реакции, катализ, конформации.

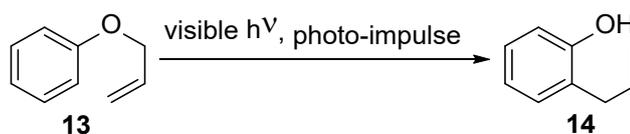
В настоящее время, [3,3]-сигматропные перегруппировки становятся всё более важным инструментом в арсенале методов химика-синтетика. Однако для максимально эффективного использования указанных реакций в ряде случаев необходимо доскональное понимание механизмов протекающих превращений. В данной работе показаны некоторые примеры исследований такого рода, которые расширяют и углубляют понимание механизмов, лежащих в основе [3,3]-сигматропных перегруппировок для некоторых классов соединений. Часть упомянутых работ кроме практических методов использует систему расчётов DFT (density-functional theory, рус. теория функционала плотности) для обоснования экспериментальных результатов.

Далее будут рассмотрены работы, посвящённые механистическим исследованиям и DFT расчётам, касающимся перегруппировок аллильных соединений. Так, авторами [1] были проведены расчёты, касающиеся выявления доминирующего механизма в превращениях О-аллилксантогенатов **2** и **3** тиолы **5** и **12**. Данные исследования позволяют эффективнее использовать перициклические реакции тионовых эфиров для региоселективного и стереоселективного синтеза аллильных тиолов, которые труднодоступны другими методами (схема 1). Позднее, подобные вычисления были проведены и для О-фурфурилксантогенатов [2]. По итогам исследований было показано, что в обоих случаях протекают [3,3]-сигматропные перегруппировки, а не перегруппировки по механизму ионных пар или внутримолекулярного замещения S_Ni . Расчёты производились с использованием функционала B3LYP и базиса 6-31G(d).



Аллил-фениловый эфир **13** подвержен фотоимпульсным реакциям в основном электронном состоянии (схема 2) [3]. Традиционные тепловые реакции возбуждают все колебательные движения молекул в реакционной системе. Фотоимпульсная реакция, индуцированная возбуждением колебательных движений в основном электронном состоянии, импульсом длительностью в несколько оптических циклов, запускает только часть вибрационных процессов. Это приводит к тому, что только часть молекул становится т.н. «горячими молекулами» с высоковозбужденными колебательными состояниями, которые инициируют реакции в основном электронном состоянии. Горячие молекулы обычно теряют энергию при столкновении с окружающими молекулами растворителя, однако в данном случае химическая реакция протекает в течение приблизительно 2 пикосекунд, что намного быстрее, чем взаимодействие с окружающими молекулами. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможном протекании реакции по механизму, не относящемуся ни к термическим перегруппировкам (нагрев в ходе реакции не используется), ни к фотореакциям (энергия, полученная электронами молекулы недостаточна для перехода в возбуждённое состояние). Расчёты производились с использованием комбинации B3LYP/6-311+G(d,p) в качестве метода и базиса, соответственно.

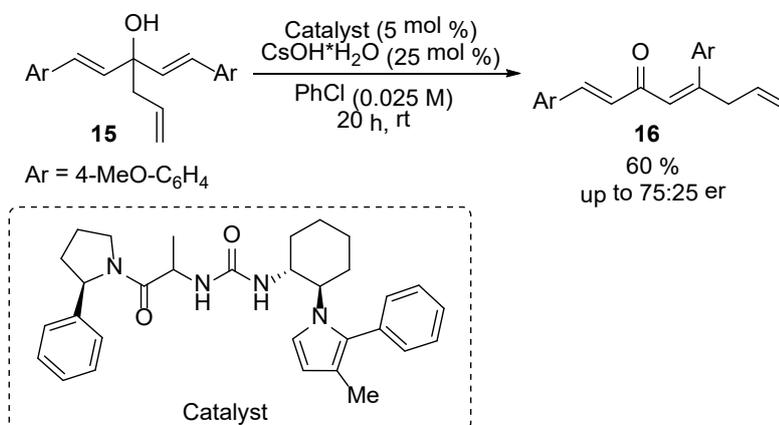
Схема 2



Закономерности протекания анионной окси-перегруппировки Коупа при энантиоселективном катализе соединениями на основе мочевины (схема 3) исследованы методом B3LYP/6-31G(d) [4]. Отмечается, что точная балансировка между катион-связывающим и анион-связывающим характером

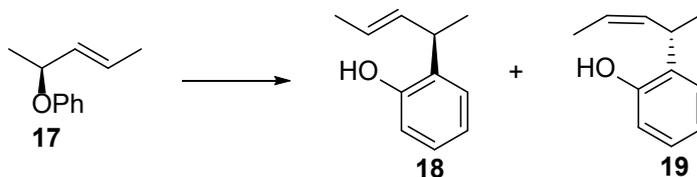
взаимодействий активирует субстрат, одновременно ослабляя «чистый» анионный характер реакции, который может приводить к разложению получаемых соединений. Модельный эксперимент проводился на показанной ниже системе:

Схема 3



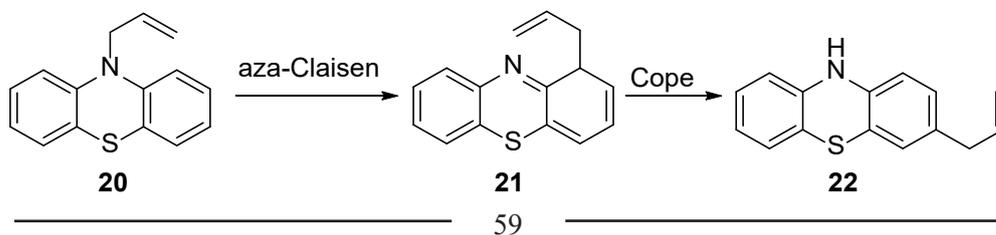
Причины *E/Z*-селективности в *орто*-арильной реакции перегруппировки Кляйзена для соединений **17** были обоснованы в литературе с помощью DFT расчётов (B3LYP/6-31G*). Авторы приходят к выводу, что основной причиной селективности является протекание реакции через разные конформации кресла, а не через комбинацию конформаций кресло/ванна (схема 4) [5].

Схема 4



Проанализированы механизмы перегруппировки Кляйзена для фенотиозинов **20** (схема 5) [6]. Расчёты, выполненные методом B3LYP/6-31G(d), указывают на протекание первой стадии реакции по механизму аза-перегруппировки Кляйзена с кинетическим контролем образования продуктов **21**, после чего может протекать перегруппировка Коупа с термодинамическим контролем образования продуктов **22**.

Схема 5



Таким образом, нами был рассмотрен ряд примеров, показывающих широту применимости DFT-метода в анализе механизмов органических реакций. Полученные данные дают возможность лучше понимать суть протекающих процессов, а выявленные в процессе исследований переходные состояния дают возможность эффективно влиять на направление реакции и могут привести к открытию новых удобных методов в органической химии. В данной работе были рассмотрены только [3,3]-сигматропные перегруппировки, однако метод DFT может быть хорошо применим и к анализу реакций других типов. Также, в очередной раз найдено подтверждение широких возможностей использования [3, 3]-сигматропных перегруппировок в органическом синтезе и показана их применимость для синтеза различных (зачастую труднодоступных) соединений.

Список литературы

1. **Eto M.** New Formation Mechanism of Allylic Trithiocarbonates from Sodium O-(2-Alkenyl) Dithiocarbonates via Sequential Pericyclic Reactions: Density Functional Theory Study / M. Eto, K. Yamaguchi, Y. Yoshitake, K. Harano // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2010. – Т. 58 – №11 – С. 1517–1520.
2. **Eto M.** Formation mechanism of furfuryl sulfides from O-furfuryl dithiocarbonates: Density functional theory study for aromatic [3,3]-sigmatropic rearrangement / M. Eto, K. Yamaguchi, Y. Yoshitake, K. Harano // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2011. – Т. 59 – №6 – С. 681–685.
3. **Iwakura I.** Photo-impulsive reactions in the electronic ground state without electronic excitation: Non-photo, non-thermal chemical reactions / I. Iwakura, A. Yabushita, J. Liu, K. Okamura, T. Kobayashi // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2012. – Т. 14 – №27 – С. 9696–9701.
4. **Kennedy C.R.** Enantioselective Catalysis of an Anionic Oxy-Cope Rearrangement Enabled by Synergistic Ion Binding / C.R. Kennedy, B.Y. Choi, M.G.R. Reeves, E.N. Jacobsen // Israel Journal of Chemistry. – 2020. – Т. 60 – №3–4 – С. 461–474.
5. **Ramadhar T.R.** Resolving the mechanistic origins of E/Z-selectivity differences for the ortho-aryl-Claisen [3,3]-sigmatropic rearrangement through DFT calculations / T.R. Ramadhar, R.A. Batey // Computational and Theoretical Chemistry. – 2011. – Т. 974 – №1–3 – С. 76–78.
6. **Porumb D.** Walking on the surface of phenothiazines: A combined experimental and theoretical approach / D. Porumb, T. Lovász, G. Răchită, C. Cristea, L. Găină, L. Silaghi-Dumitrescu // Revue Roumaine de Chimie. – 2010. – Т. 55 – №11–12 – С. 879–884.

Baryshev B.N.

Some examples of the use of DFT-theory in studies of [3,3]-sigmatropic rearrangements.

The article presents current data on the application of DFT based calculations to study the mechanisms of reactions. The model systems used for the calculations are described. In certain cases, the applicability of the obtained data for the synthesis of some hard-to-reach compounds is shown.

Key words: [3,3]-rearrangement, transition state, pericyclic reactions, catalysis, conformations.

Дяченко Иван Владимирович,
канд. хим. наук, доцент,
доцент кафедры химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
ivladya87@mail.ru

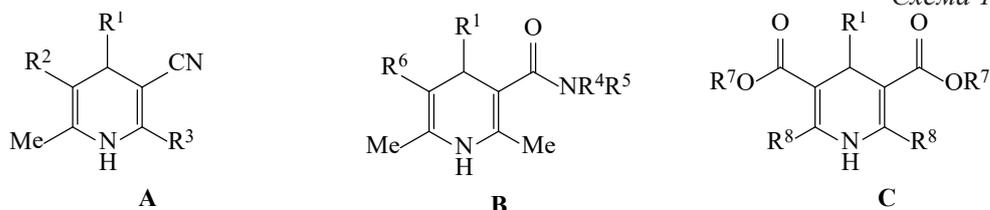
Новые синтезы солеобразных производных 1,4-дигидропиридина

Многокомпонентной конденсацией ароматических альдегидов, СН-кислот и морфолина в мягких условиях синтезированы морфолиновые соли функционально замещенных 1,4-дигидропиридинов и 2-меркаптопиридина.

Ключевые слова: многокомпонентная конденсация, 1,4-дигидропиридины, ароматические альдегиды, СН-кислоты.

Замещенные 1,4-дигидропиридины широко представлены в природе, в связи с чем не ослабевает интерес химиков и биологов к этому классу гетероциклических соединений. Структуры **A** используют в электронографических тонерах в качестве регуляторов электрического заряда [1] и для создания позитивных светочувствительных композиций [2] (схема 1). Они применимы для лечения воспалений и хронических легочных [3] и сердечно-сосудистых заболеваний [4–6]. Данные структуры способны проявлять антирадикальную [7] и противовирусную активность [8; 9]. Соединения **B** известны в качестве активаторов кальциевых каналов, пригодных для лечения инфаркта, болезней Альцгеймера и Паркинсона [10], воспалений [11] и опухолей [12] (схема 1). Замещенные 1,4-дигидропиридины **C** обладают противовоспалительным действием, подавляют увеличение внутриглазного давления при лазерном облучении [13; 14], их применяют при лечении астмы, аллергий, глаукомы [15], опухолей [16], гипертонии и депрессий [17], а также болезни Альцгеймера [18] (схема 1). Формально указанные производные 1,4-дигидропиридинов можно отнести к 1,4-дигидропиридиновой кислоте: **A** – нитрилы, **B** – амиды, **C** – эфиры.

Схема 1

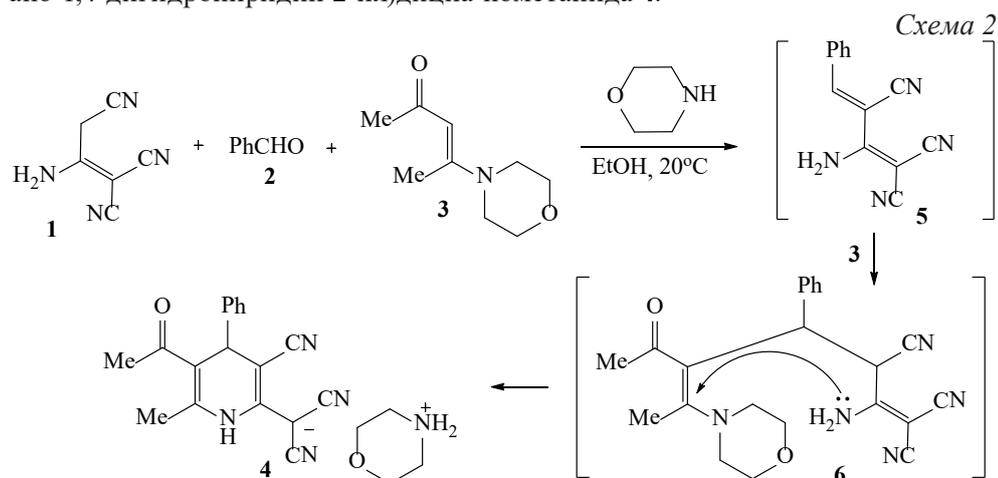


$R^1 = \text{H, Alk, Ar, Het. } R^2 = \text{CN, COOAlk, COAlk, CONHAr, COCF}_3. R^3 = \text{Alk, Ar, SAlk.}$

$R^4, R^5 = \text{H, Me. } R^6 = \text{CN, Ac. } R^7 = \text{H, Alk. } R^8 = \text{Me, Ar, NH}_2.$

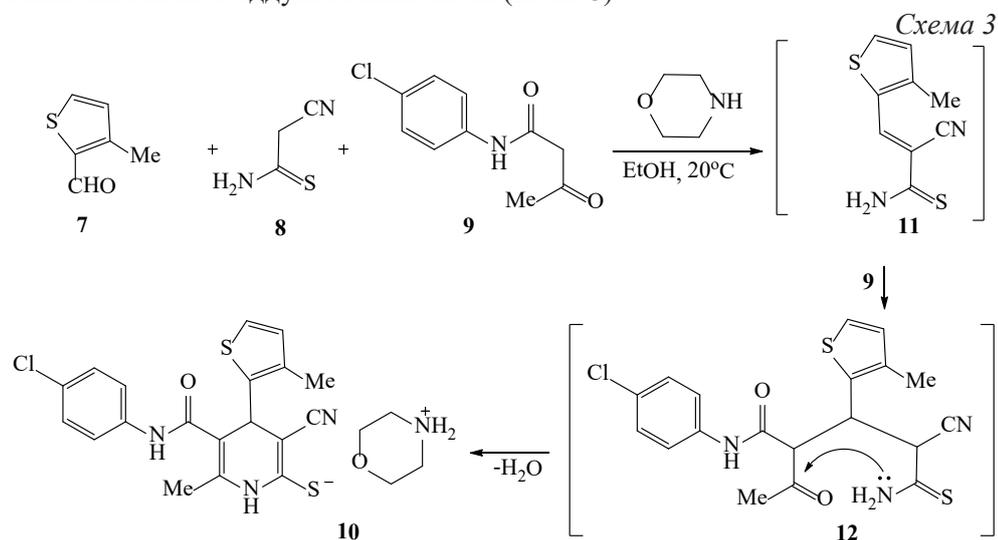
В продолжение исследований по химии производных 1,4-дигидропиридинов [19; 20] нами изучена многокомпонентная конденсация, состоящая из димера малонитрила **1**, бензальдегида **2**, (*E*)-4-морфолинопент-3-ен-2-она **3** и морфолина (схема 2). Она протекает при комнатной температуре в этаноле

и приводит к образованию морфолин-4-иум (5-ацетил-6-метил-4-фенил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил)дицианометанида **4**.

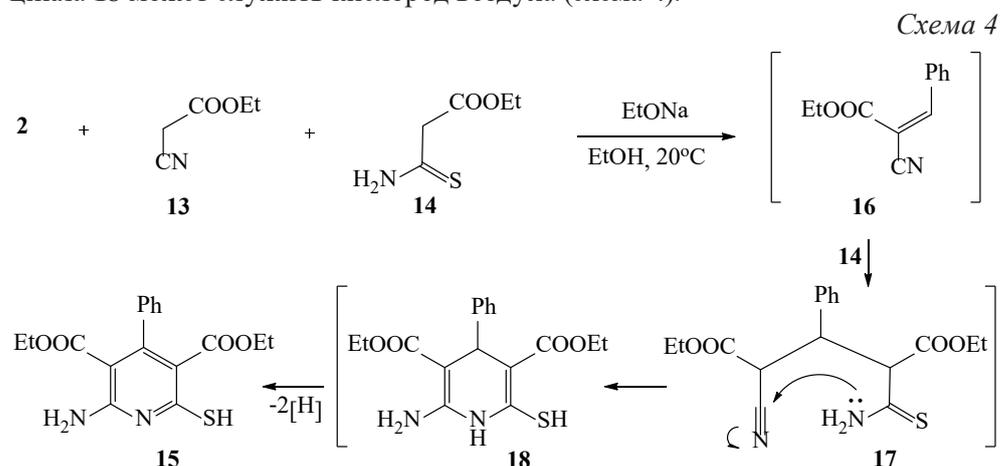


Процесс инициируется образованием в качестве интермедиата продукта реакции Кнёвенагеля **5**, к которому в дальнейшем присоединяется по Михаэлю енамин **3**. Возникший таким путем соответствующий аддукт **6**, претерпев внутримолекулярное переаминирование [21; 22], замыкает 1,4-дигидропиридинный цикл и стабилизируется в виде соли **4**. Стадию реакции образования аддукта **6** можно рассматривать и как алкилирование алкена **5** енамином **3** по Сторку [23; 24].

Подобно вышеприведенной схеме в аналогичных условиях протекает конденсация 3-метилтиофен-2-карбальдегида **7** с цианотиоацетамидом **8** и 3-оксо-*N*-(4-хлорфенил)бутанамидом **9**. При этом синтезирован морфолин-4-иум 6-метил-4-(тиофен-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)карбонил]-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат **10**. Логичный маршрут реакции – возникновение алкена Кнёвенагеля **11** и аддукта Михаэля **12** (схема 3).



В трёхкомпонентной конденсации, состоящей из бензальдегида **2**, цианоуксусного эфира **13** и этил-3-амино-3-тиоксопропаноата **14**, катализируемой этилатом натрия в этаноле при 20°C, выделить ожидаемый замещенный 1,4-дигидропиридин не удаётся вследствие его легкой ароматизации. Продуктом данной реакции оказался диэтил-2-амино-6-меркапто-4-фенилпиридин-3,5-дикарбоксилат **15**. Вероятный механизм реакции состоит в генерировании интермедиатов **16-18**. В качестве окислителя 1,4-дигидропиридинового цикла **18** может служить кислород воздуха (схема 4).



Экспериментальная часть. ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах DMSO-d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице CH_3COOH , ионизация ЭУ, 70 эВ) (соединения **10**, **15**). Масс-спектр соединения **4** получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH_3CN , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C . Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион $2\text{DMSO}+\text{H}^+$ (m/z 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (m/z 265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

Морфолин-4-иум (5-ацетил-6-метил-4-фенил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил) дицианометанид (4). К перемешиваемому раствору 1 мл (10 ммоль) бензальдегида **2** в 15 мл EtOH при 20°C прибавляли 1.32 г (10 ммоль) димера малонитрила **1** и 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч и прибав-

ляли 1.7 г (10 ммоль) енамина ацетилацетона **3**, после чего перемешивали 6 ч и оставляли. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 3.4 г (88%), желтый порошок, т. пл. 172–174°C, при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330 (NH), 2210, 2195 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1718 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.07 с (3H, Me), 2.27 с (3H, Me), 3.05 т (4H, CH_2NCH_2 , J 4.9 Гц), 3.72 т (4H, CH_2OCH_2 , J 4.9 Гц), 4.31 с (1H_{py}^4), 7.05 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.1 Гц), 7.12 т ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.4 Гц), 7.23 т ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.4 Гц), 8.15 уш. с (1H, NH), 8.82 уш. с (2H, $^+\text{NH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.12, 30.48, 41.50, 43.25 (2C), 63.71 (2C), 69.04, 111.10, 122.56, 122.66, 126.59, 127.77 (3C), 128.80 (3C), 146.47, 147.15, 147.38, 196.33. Масс-спектр, m/z : 301.1096 [$M_{\text{аниона}} - 1$] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено 301.1095.

Морфолин-4-иум 6-метил-4-(тиофен-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)карбонил]-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат (10). К перемешиваемому раствору 1.13 мл (10 ммоль) 3-метилтиофен-2-карбальдегида **7** в 15 мл EtOH при 20°C прибавляли 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **8** и 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч до начала выпадения алкена **11** и последовательно прибавляли 2.11 г (10 ммоль) СН-кислоты **9** и 0.87 мл (10 ммоль) морфолина, после чего перемешивали 6 ч и оставляли. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 3.7 г (80%), желтый порошок, т. пл. 151–153°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3322 (NH), 2200, 2195 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1672 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.06 с (3H, Me), 2.19 с (3H, Me), 3.08 т (4H, CH_2NCH_2 , J 4.5 Гц), 3.77 т (4H, CH_2OCH_2 , J 4.5 Гц), 4.95 с (1H_{py}^4), 5.21 уш. с (2H, $^+\text{NH}_2$), 6.24 д ($1\text{H}_{\text{тиофена}}^4$, J 5.0 Гц), 7.00 т ($1\text{H}_{\text{тиофена}}^5$, J 5.0 Гц), 7.12 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.53 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.92 уш. с (1H_{py}^1), 8.62 уш. с (1H, CONH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 402.1 (100) [$M_{\text{аниона}} + 1$] $^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$. M 489.05.

Диэтил-2-амино-6-меркапто-4-фенилпиридин-3,5-дикарбоксилат (15). К перемешиваемому раствору 1 мл (10 ммоль) бензальдегида **2** в 15 мл абсолютного этанола при 20°C прибавляли 1.1 мл (10 ммоль) цианоуксусного эфира **13** и 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч до начала выпадения алкена **16** и последовательно прибавляли 1.5 г (10 ммоль) этил-3-амино-3-тиоксопропаноата **14** и раствор, приготовленный из 10 мл абсолютного этанола и 0.23 г металлического натрия, после чего перемешивали 6 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли 10%-ной соляной кислотой до pH 5 и оставляли. Через сутки смесь разбавляли равным объёмом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, который последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.7 г (77%), желтый порошок, т. пл. 174–176°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3414, 3390, 3331 (NH_2), 1714 ($\text{C}=\text{O}$), 1642 (δNH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.81 т (3H, Me, J 6.6 Гц), 1.23 т (3H, Me, J 6.6 Гц), 3.82 к (2H, CH_2 , J 6.6 Гц), 4.25 к (2H, CH_2 , J 6.6 Гц), 7.31 уш. с ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.50 уш. с ($3\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.22 уш. с (2H, NH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 347.0 (100) [$M+1$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. M 346.4.

Выводы. Трёхкомпонентная конденсация ароматических альдегидов с двумя различными СН-кислотами в мягких условиях в присутствии морфолина приводит к образованию ранее неизвестных солеобразных производных 1,4-дигидропиридинов и диэтил-2-амино-6-меркапто-4-фенилпиридин-3,5-дикарбоксилата – перспективных полупродуктов для создания со-

временных медицинских препаратов и светочувствительных копирующих устройств.

Список литературы

1. **Wilson J.C.** 1,4-Dihydropyridone charge control agents for electrostatographic toners and developers / J.C. Wilson, G.S. McGrafh, S.A. Srinivason // Pat. USA 6265127 (2001) // РЖХим. – 2002. – 02.19–19Н.178П.
2. **Takata M.** Positive type photosensitive composition / M. Takata, N. Hisamatsu // Пат. 6143471 США (2000). РЖХим. – 2002. – 02.02–19Н.164П.
3. **Gielen H.** Antiinflammatory dihydropyridines / H. Gielen, V.M.-J. Li, U. Rosentreter, K.-H. Schemmer, M. Fitzgelald, K. Nash // Заявка 0130553.1 Великобритания (2003). РЖХим. – 2004. – 04.02–19О.96П.
4. **Sit S.-Y.** 4-Alkyl and 4-cycloalkyl derivatives of dihydropyridine NPY antagonist // Пат. 6444675 (2002). США. РЖХим. – 2003. – 03.11–19О82П.
5. **Краузе А.** Синтез, кардиоваскулярная активность и электрохимическое окисление нитрилов 2-метилтио-5-этоксикарбонитрил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты / А. Краузе [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 2004. – №7. – С. 1022–1035.
6. **Leon R.** Synthesis of 6-amino-1,4-dihydropyridines that prevent calcium overload and neuronal death / R. Leon, C. Rioc, J. Marco-Contelles, M.G. Lopez, A.G. Garcia, M. Villarroya // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – №3. – P. 668–674.
7. **Тирзите Д.** Синтез и антирадикальная активность нитрилов 2-алкилтио-4-арил-5-ацетил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты / Д. Тирзите [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 2002. – №7. – С. 902–907.
8. **Attia A.M.E.** A convenient method for the synthesis of 2-(β -D-глицопураносилтио)пиридины / A.M.E. Attia, A.A. Elshehawy // Nucleosides, Nucleotides and Nucl. Acids. – 2003. – Vol. 22. – №9. – P. 1737–1746.
9. **Osolodkin D.I.** Inhibitors of tick – borne flavivirus reproduction from structure – based virtual screening / D.I. Osolodkin, L.I. Kozlovskaya, E.V. Dueva, V.V. Dotsenko, Y.V. Rogova, K.A. Frolov, S.G. Krivokolysko, E.G. Romanova, A.S. Morozov, G.G. Karganova, V.A. Palyulin, V.M. Pentkovski, N.S. Zefirov // ACS Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 4. – P. 869–874.
10. **Tokumasu M.** Novel dihydropyridine derivative / M. Tokumasu, M. Kito, F. Takahara, Y. Ono, T. Takeda, Y. Kajigaya, H. Koganei // Заявка 1191022 ЕПВ (2000). РЖХим. – 2002. – 02.14–19О.65П.
11. **Nakaio A.** Dihydropyridine derivatives / A. Nakaio, M. Tokumasu, M. Kito, T. Takeda, Y. Kajigaya, H. Koganei // Пат. США 6610717 (2003) // РЖХим. 2004. – 04.12–19О.83П.
12. **Burke P.J.** 1,4-Dihydronicotinamides for use in medicine, particularly for treating tumours / P.J. Burke, R.J. Khox // Заявка 2365338 Великобритания (1998). РЖХим. – 2002. – 02.20–19О.62П.
13. **Waki M.** Anti-inflammatory agents and inhibitors against increase in ocular tension caused by irradiation with lasers, containing 1,4-dihydropyridine / M. Waki // Заявка 1179345 ЕПВ (2000). РЖХим. – 2002. – 02.19–19О.99П.
14. **Azuma M.** Inhibitors for optic hypofunction caused by optic nerve cell injury induced by factors other than optic circulatory disorder / M. Azuma, Y. Yochido, Y. Sakamoto // Заявка 1181934 ЕПВ (2000). РЖХим. – 2002. – 02.19–19О.73П.

15. **Dodd J.H.** Dihydropyridine soft drugs, and related compositions and methods / J.H. Dodd, J.L. Bullington, D.A. Hall, J.R. Henry, K.C. Rupert // Pat. USA 6562824 (2003) // РЖХим. – 2004. – 04.03–19О.102П.
16. **Tasaka S.** 1,4-Dihydropyridine derivatives / S. Tasaka, A. Kiue, H. Omori, H. Tanabe, N. Gomi // Заявка 1055672 ЕПВ (1999). РЖХим. – 2001. – 01.09–19О.117П.
17. **Jacobson K.A.** A₃ adenosine receptors antagonists / K.A. Jacobson, A.-H. Li // Пат. 6376521 США (2002). РЖХим. – 2003. – 03.02–19О.87П.
18. **Niwa S.** Dihydropyridine derivatives and drug compositions containing the same / S. Niwa, S. Ohno, A. Takahara, M. Kito // Заявка 1123923 ЕПВ (2001). РЖХим. – 2002. – 02.05–19О.112П.
19. **Дяченко И.В.** Новая гетероциклическая система – хромено[3'',4''':5',6'] пиридо[2',3':4,5]тиено[3,2-*e*]пиридин. Синтез, молекулярная и кристаллическая структура / И.В. Дяченко [и др.] // Журн. орг. хим. – 2020. – Т. 56. – Вып. 9. – С. 1465–1470.
20. **Дяченко И.В.** Новый синтетический путь к замещенным 2-алкилсульфанил-4,6-диарил(гетерил)-1,4-дигидропиридин-, пиридин- и тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилам / И.В. Дяченко, В.Д. Дяченко // Журн. орг. хим. – 2015. – Т. 51. – Вып. 5. – С. 650–655.
21. **Мищенко Г.Л.** Синтетические методы органической химии / Г.Л. Мищенко, К.В. Вацуро. – М. : Химия, 1982. – 440 с.
22. **Марч Дж.** Органическая химия. Реакции, механизмы и структура / Дж. Марч. – Т. 3. – М. : Мир, 1987. – С. 25. – 459 с.
23. **Stork G.** The enamine alkylation and acylation of carbonyl compounds / G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, S. Szmuszkovicz, R. Terrell // J. Am. Chem. Soc. – 1963. – Vol. 85. – №2. – P. 207–222.
24. **Stork G.** A new alkylation of carbonyl compounds. II / G. Stork, H. Landesman // J. Am. Chem. Soc. – 1956. – Vol. 78. – №19. – P. 5128–5129.

Dyachenko I.V.

New syntheses of salt-like derivatives of 1,4-dihydropyridine

The multicomponent condensation of aromatic aldehydes, CH-acids and morpholine under mild conditions synthesized morpholinium salts of functionally substituted 1,4-dihydropyridines and 2-mercaptopyridine.

Key words: multicomponent condensation, 1,4-dihydropyridines, aromatic aldehydes, CH-acids.

Дяченко Иван Владимирович,
канд. хим. наук, доцент,
доцент кафедры химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
ivladya87@mail.ru

Биологически активные замещенные 2-оксо(тиоксо, селеноксо)никотинитрилы (обзор)

Систематизированы и проанализированы литературные данные за последние 20 лет по биологически активным замещенным 2-оксо(тиоксо, селеноксо)никотинитрилам.

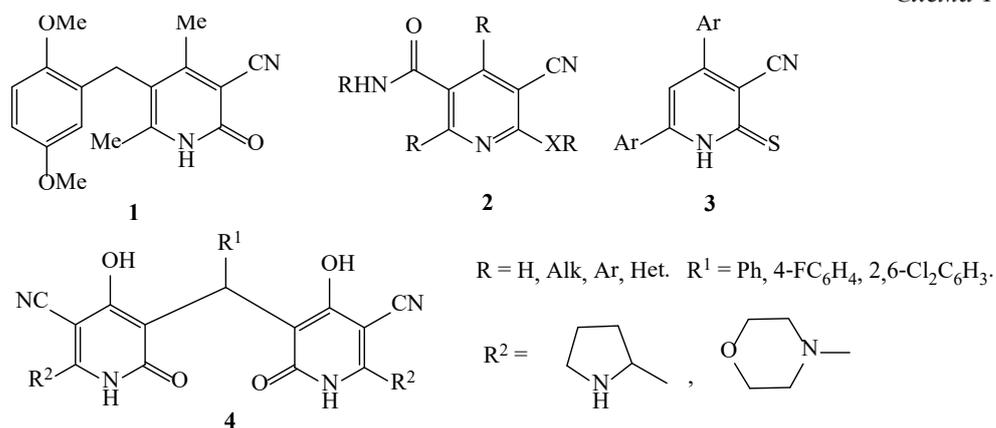
Ключевые слова: биологическая активность, замещенные 2-оксо(тиоксо, селеноксо)никотинитрилы.

Производные пиридина широко представлены в природе (алкалоиды, витамины, НАД и НАДФ). Среди их синтетических представителей обнаружены вещества с широким спектром биологической активности. Отметим, что из 1500 современных наиболее популярных медицинских препаратов более 10% содержат в структуре активного компонента пиридиновый цикл [1]. Именно указанные выше факторы стимулируют химиков, биологов и медиков всесторонне разрабатывать данное научное направление.

Настоящая работа посвящена систематизации и анализу литературных данных по синтезу 2-халькогеноникотинитрилов.

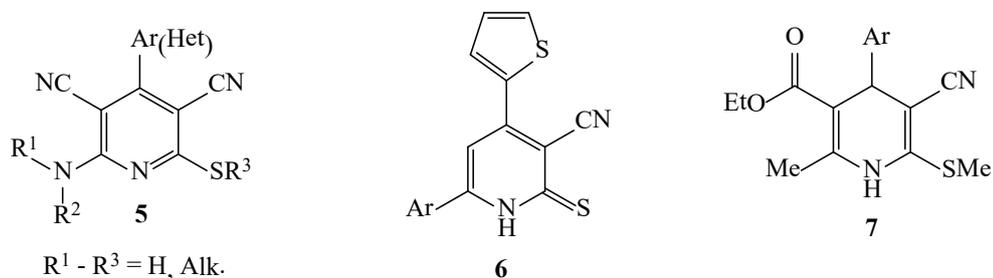
Противоопухолевую активность проявил 5-(2,5-диметоксибензил)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил **1** [2]. Замещенный никотинитрил **2** применяется для лечения и профилактики диабета, воспалений и опухолей [2]. Противораковая активность обнаружена у 4,6-диарил-3-цианопиридин-2(1H)-тионов **3** [4]. Производные 3-циано-2-пиридонов **4** показали при испытаниях противоопухолевую активность [5] (схема 1).

Схема 1



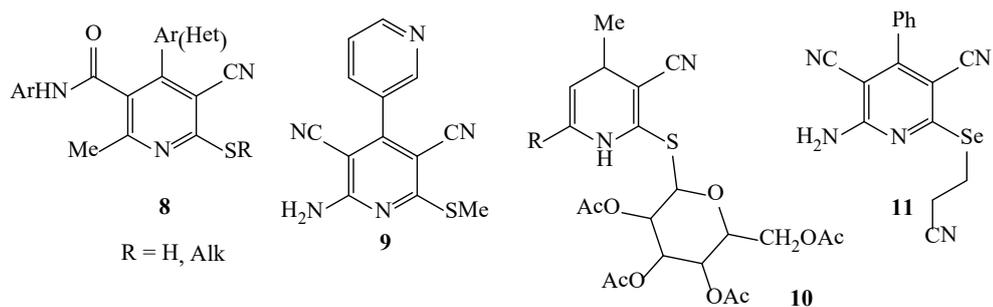
Для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и гипертензии пригодны 2-алкилтионикотинитрилы **5** [6–9]. В качестве антиаритмичных агентов пригодны 4-(2-тиенил)-замещенные 6-арил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинитрилы **6** [10]. Кардиоваскулярная активность обнаружена у 4-арил-6-метил-2-метилтио-3-циано-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридинов **7** [11] (схема 2).

Схема 2



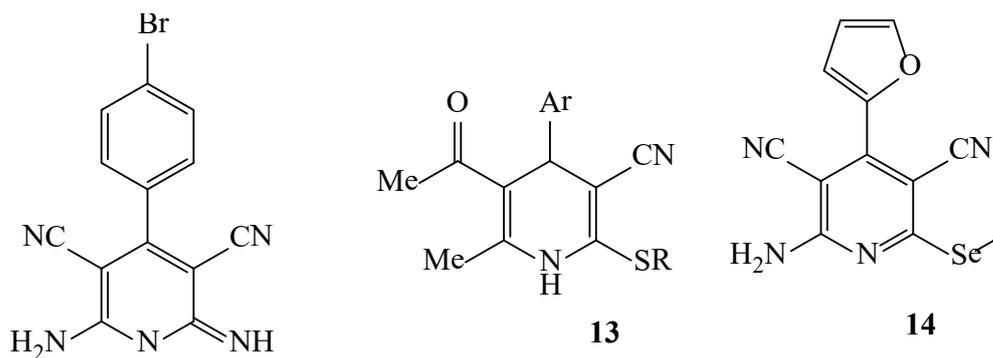
Противовирусная активность обнаружена среди 2-алкилтиопроизводных никотинитрилов **8–11** [12–15]. Противоопухолевая и антисклеротическая активности найдены при изучении 2-амино-4-фенилпиридин-6-(2-цианоэтилселанил)-3,5-дикарбонитрила **11** [15] (схема 3).

Схема 3



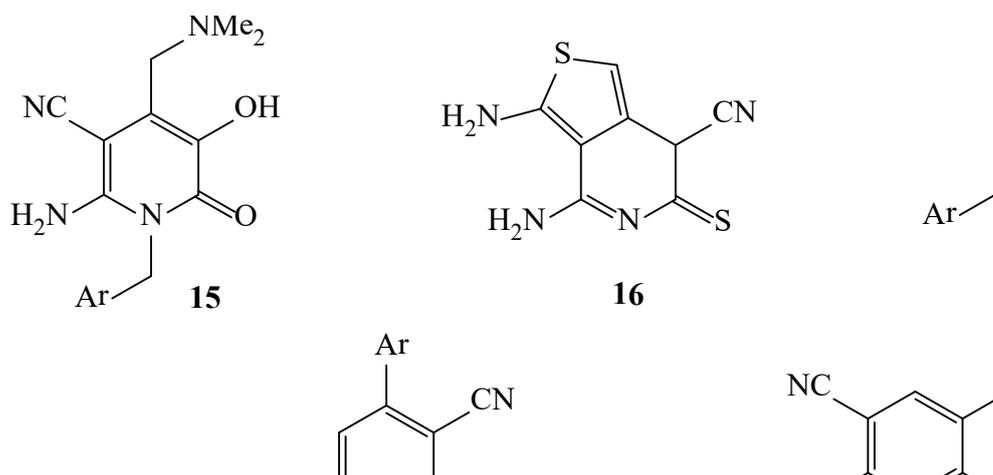
Бактерицидная активность выявлена у 6-амино-1-бензил-4-(4-бромфенил)-2-имино-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила **12** [16]. Антирадикальная активность обнаружена в ряду 2-алкилтио-4-арил-5-ацетил-6-метил-1,4-дигидроникотинитрилов **13** [17]. Соединение **14** – 2-амино-4-(фурфан-2-ил)-6-[(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)селанил]пирдин-3,5-дикарбонитрил обладает снижением скорости образования активных форм кислорода в электронотранспортной цепи митохондрий, убирая при этом избыточное количество перекисей и проявляя, таким образом, кардиопротекторные свойства [18] (схема 4).

Схема 4



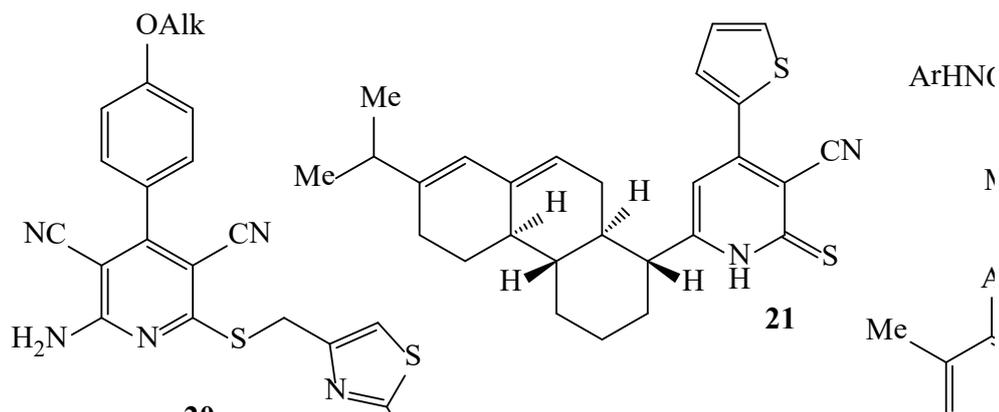
Замещенные никотинитрилы **15** обладают противомикробным действием [19]. 3,4-Диамино-6-тиоксо-6,7-дигидротиено[3,4-*c*]пиридин-7-карбонитрил **16** известен в качестве бактерицидного и фунгицидного препарата [20]. Противомикробные свойства обнаружены у замещенных тетрагидро-никотинитрилов **17** [21]. Аналогичные биологические свойства обнаружены и для производного никотинитрила **18** [22] и 2-амино-6-[(2-этоксифенил)-2-оксоэтил]тио]пирдин-3,5-дикарбонитрила **19** [23] (схема 5).

Схема 5



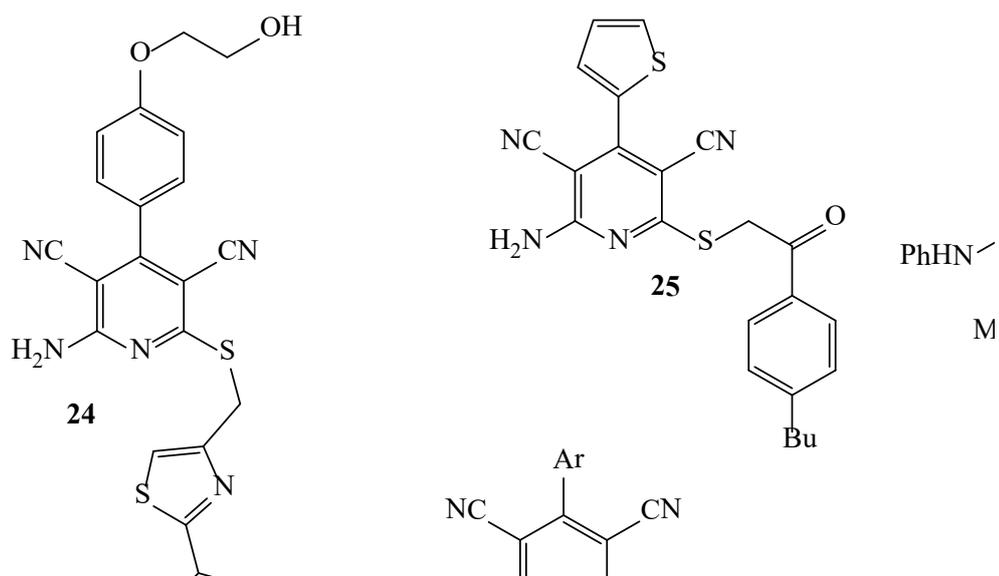
Для лечения диабета пригодны замещенные никотинитрилы **20** [24]. Содержащие в качестве заместителя стероидный фрагмент никотинитрилы **21** обладают противовоспалительным эффектом [25]. Такое же биологическое свойство характерно и для никотинитрилов **22** [26]. 2-Оксоникотинитрилы **23** применимы для лечения болезни Альцгеймера [27] (схема 6).

Схема 6



Кардиоваскулярная активность найдена для 2-амино-6-({[2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил]метил}тио)-4-[4-(гидроксиэтоксифенил)-3,5-дикарбонитрила **24** [28]. В качестве ингибитора протеинкиназы проявил биологическую активность 2-амино-6-{{2-(4-бутилфенил)-2-оксоэтил}тио}-4-(тиофен-2-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил **25** [29] (схема 7).

Схема 7



Синтезированы замещенные никотинитрилы **26** в качестве новых неаденозиновых высокоэффективных антагонистов для аденозиновых A_{2B} -рецепторов человека с улучшенным профилем избирательности по сравнению с агонистом сравнения *N*-этилкарбоксамидоаденозином [30; 31]. Такого типа соединения пригодны и для лечения и профилактики заблуждений ЦНС [32], воспалений и пролиферативных заболеваний [33], а также ингибирования агрегации тромбоцитов [34]. Антирадикальными и мембраностабилизирующими

свойствами обладает 4-(4-бутоксифенил)-6-[[2-(3,4-дигидроксифенил)-2-метил]-2-оксоэтилтио]-5-циано-*N*-фенилникотинамид **27** [35] (схема 7).

Выводы. Замещенны 2-оксо(тиоксо, селеноксо)никотинонитрилы обладают широким спектром биологической активности, что подает надежду на изобретение современных лекарств для совершенствования борьбы с болезнями человека и животных.

Список литературы

1. **Литвинов В.П.** Химия 3-цианопридин-2(1*H*)-халькогенонов / В.П. Литвинов // Успехи химии. – 2006. – Т. 75. – №7. – С. 645–668.
2. **Zink M.** Structural variations of piritrexim, a lipophilic inhibitor of human dihydrofolate reductase: synthesis, antitumor activity and molecular modeling / M. Zink, H. Lanig, R. Troschuetz // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39. – №12. – P. 1079–1088.
3. **Mantlo N.B.** Substituted pyridine compounds and methods of use / N.B. Mantlo, S.T. Schlachter, J.A. Josef // Пат. 6184237 США (2001). РЖХим. – 2002. – 02.04–19О.86П.
4. **Elansary A.K.** Synthesis and anticancer activiti of some novel fused pyridine ring system / A.K. Elansary, A.A. Moneer, H.H. Kadry, E.M. Gedawy // Arch. Pharm. Res. – 2012. – Vol. 35. – №11. – P. 1909–1917.
5. **Cocco M.T.** New bis(pyridyl)methane derivatives from 4-hydroxy-2-pyridones: synthesis and antitumoral activity / M.T. Cocco, C. Congiu, V. Onnis // Eur. J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 38. – №1. – P. 37–47.
6. **Nell P.** Neue substituierte bipyridin-derivate und ihre verwendung / P. Nell, W. Hübsch, B. Albrecht, J. Keldenich, A. Knorr // Заявка 102006042143 Германия (2008). РЖХим. – 2009. – 09.13–19О.72П.
7. **Ergüden J.-K.** Substituierte phenylaminothiazole und ihre verwendung / J.-K. Ergüden, G. Karig, U. Rosentreter, B. Albrecht, K. Henninger, V. Hütter, N. Diedrichs // Заявка 102004042607.4 Германия (2006). РЖХим. – 2007. – 07.06–19О.163П.
8. **Rosentreter U.** Cyclisch substituierte 2-thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine und ihre verwendung / U. Rosentreter, T. Krämer, A. Vaupel, W. Hübsch, N. Diedrichs, T. Krahn, K. Dembowsky, J.-P. Stasch, M. Shimada // Заявка 10115922.6 Германия (2002). РЖХим. – 2003. – 03.14–19О.81П.
9. **Rosentreter U.** Substituierte 2-thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridine und ihre verwendung / U. Rosentreter, T. Krämer, M. Shimada, W. Hübsch, N. Diedrichs, T. Krahn, K. Henninger, J.-P. Stasch // Заявка 10134481.3 Германия (2001). РЖХим. – 2003. – 03.19–19О.91П.
10. **Abdulla M.M.** Synthesis and reactions of some substituted heterocyclic systems as antiarrhythmic agents / M.M. Abdulla // Monatsh. Chem. – 2008. – Vol. 139. – №1. – P. 69–76.
11. **Краузе А.** Синтез, кардиоваскулярная активность и электрохимическое окисление нитрилов 2-метилтио-5-этоксикарбонитрил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты / А. Краузе, Л. Баумане, Л. Силе, Л. Чернова, М. Вильюмс, Р. Витолина, Г. Дубурс, Я. Страдынь // Химия гетероцикл. соед. – 2004. – №7. – С. 1022–1035.

12. **Attaby F.A.** Synthesis, reactions and antiviral activity of 6'-amino-2-thioxo-1',2'-dihydro-3,4'-bipyridine-3',5'-dicarbonitrile / F.A. Attaby, A.H.H. Elghandour, M.A. Ali, Y.M. Ibrahim // *Phosph., Sulfur, Silicon and Relat. Elem.* – 2007. – Vol. 182. – №4. – P. 695–709.
13. **Osolodkin D.I.** Inhibitors of tick – borne flavivirus reproduction from structure – based virtual screening / D.I. Osolodkin, L.I. Kozlovskaya, E.V. Dueva, V.V. Dotsenko, Y.V. Rogova, K.A. Frolov, S.G. Krivokolysko, E.G. Romanova, A.S. Morozov, G.G. Karganova, V.A. Palyulin, V.M. Pentkovski, N.S. Zefirov // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 4. – P. 869–874.
14. **Attia A.M.E.** A convenient method for the synthesis of 2-(β -D-glycopyranosylthio)pyridines / A.M.E. Attia, A.A. El-Shehawy // *Nucleosides, Nucleotides and Nucl. Acids.* – 2003. – Vol. 22. – №9. – P. 1737–1746.
15. **Дяченко И.В.** Синтез и прогнозируемые биологические свойства 2-амино-6-[(2-цианоэтил)селанил]-4-фенилпиридин-3,5-дикарбонитрила / И.В. Дяченко // Сборник научных трудов второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине». СПб., 2–3 декабря 2021 г. / под ред. А.В. Силина, Л.Б. Гайковой. – СПб. : Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2021. – С. 79–83.
16. **Mamedov I.** Antibacterial activity of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives / I. Mamedov, F. Naghiyev, A. Maharramov, O. Uwangue, A. Ferewell, P. Sunnerhagen, M.E. Erdely // *Mendeleev. Commun.* – 2020. – Vol. 30. – №4. – P. 498–499.
17. **Тирзите Д.** Синтез и антирадикальная активность нитрилов 2-алкилтио-4-арил-5-ацетил-6-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты / Д. Тирзите [и др.] // *Химия гетероцикл. соед.* – 2002. – №7. – С. 902–907.
18. **Khmil N.V.** Influence of organoselenium compounds on functioning of rat liver mitochondria / N.V. Khmil, A.A. Mosencov, T.N. Ovsyannikova, V.D. Dyachenko, M.S. Goncharenko, O.V. Kolomytkin, G.D. Mironova // *Biological Motility.* – Pushcino: SYNCHRO-BOOK. – 2016. – P. 96–100.
19. **Warshakoon N.C.** *N*-Alkyl-4-methyleneamino-3-hydroxy-2-pyridines / N.C. Warshakoon, R.D. Buch // Пат. 6930117 США (2005). РЖХим. – 2006. – 06.05–19.09.2П.
20. **Elkholy Y.M.** Studies with polyfunctionally substituted heterocycles: synthesis of polyfunctionally substituted isoquinolines / Y.M. Elkholy // *Химия гетероцикл. соед.* – 2002. – №11. – С. 1525–1530.
21. **Wasfy A.A.F.** α,β -Unsaturated γ -oxo carboxylic acids in heterocyclic synthesis. II. Behavior of 4-(5,5-dioxodibenzothiophen-2-yl)-4-oxo 2-butenic acid towards carbon nucleophiles under Michael reaction condition / A.A.F. Wasfy, M.S. Amine, M.M.H. Arief, S.G. Donia, A.A. Aly // *Phosph., Sulfur, Silicon and Relat. Elem.* – 2002. – Vol. 177. – №5. – P. 1359–1368.
22. **Mohamed S.F.** Antimicrobial activities of some synthesized pyridines oxazines and thiazoles from 3-aryl-1-(2-naphthyl)-prop-2-on-1-ones / S.F. Mohamed, M.M. Youssef, A.E.-G. Amr, E.R. Kotb // *Sci. Pharm.* – 2008. – Vol. 76. – №2. – P. 279–304.

23. **Grant R.** Antibacterial pyridinedicarbonitriles / R. Grant, C.J. Latham, S. Thompson, L. Zhao // Заявка 2388593 Великобритания (2003). РЖХим. – 2004. – 04.10–19О.88П.
24. **Nell P.** Verwendung von A_{2b}/A_1 rezeptor agonisten zur modulation der lipidspiegel / P. Nell, B. Albrecht, W. Hübsch, M. Wuttke, T. Krahn, N. Diedrichs, H. Bischoff // Заявка 102006009813 Германия (2007). РЖХим. – 2008. – 08.20–19О.97П.
25. **Abdulla M.M.** Anti-inflammatory activity of heterocyclic systems using abietic acid as starting material / M.M. Abdulla // Monatsh. Chem. – 2008. – В. 139. – S. 697–705.
26. **Бибик Е.Ю.** Определение потенциальной противовоспалительной активности новых производных 1,4-дигидропиридинов / Е.Ю. Бибик [и др.] // Сборник научных трудов второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине». – СПб., 2–3 декабря 2021 г. / под ред. А.В. Силина, Л.Б. Гайковой. – СПб. : Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2021. – С. 29–35.
27. **Darvesh S.** Pyridones and their use as modulators of serine hydrolase enzymes / S. Darvesh, D. Magee, Z. Valenta, E. Martin // Пат. 6436972 США (2002). РЖХим. – 2003. – 03.07–19О.87П.
28. **Albrecht-Küpper В.Е.** Partial adenosine A_1 receptor agonist for cardiovascular therapies / В.Е. Albrecht-Küpper, K. Leineweber, P.G. Nell // Purinergic Signalling. – 2012. – Vol.8 (Suppl. 1). – S. 91–99.
29. **Старосила С.А.** Похідні піридин-3-карбонітрилів як нові інгібітори протеїнкінази FGFR1 / С.А. Старосила [и др.] // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2013. – №2. – P. 32–37.
30. **Beukers M.W.** New non-adenosine, high potency, agonist for the human adenosine A_{2b} receptor with an improved selectivity profile compared to the reference agonist *N*-ethylcarboxamidoadenosine / M.W. Beukers, L.C.W. Chang, D.K.J.K. Frijtag, T. Mulder-Krieger, R.F. Spanjersberg, J. Brussel, A.P. Ilzerman // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47. – №16. – P. 3707–3709.
31. **Chang L.C.W.** A series of ligands displaying a remarkable agonic – antagonistic profile at the adenosine A_1 receptor / L.C.W. Chang, D.K.J.K. Frijtag, T. Mulder-Krieger, R.F. Spanjersberg, S.F. Roering, G. Hout, M.W. Beukers, J. Brussel, A.P. Lizerman // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48. – №6. – P. 2045–2053.
32. **Crooks P.A.** Pharmaceutical compositions for treating and/or preventing CNS disorders / P.A. Crooks, G.M. Dull, W.S. Caldwell, B.S. Bhatti, N.M. Deo, A. Ravard // Пат. 6624173 США (2003). РЖХим. – 2004. – 04.11–19О.86П.
33. **Morioka M.** Суанопридин-производное и его применение в медицине / M. Morioka, H. Ikegami, M. Sakiyama, M. Hayashi, S. Ooike, Y. Fujino, H. Tomozane // Заявка 1876178 ЕПВ (2008). РЖХим. – 2009. – 09.13–19О.80П.
34. **Rosentreter U.** Substituierte 2-thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine und ihre verwendung / U. Rosentreter, T. Krämer, A. Vaupel, W. Hübsch, N. Diedrichs, T. Krahn, K. Dembousky, J.-P. Stasch // Заявка 10110754.4 Германия (2002). РЖХим. – 2003. – 03.14–19О.88П.

35. Дяченко В.Д. Багатокомпонентний синтез заміщених *N*-арил-4-арил(3-піридиніл)-6-(3,4-дигідроксибензоїлметилсульфаніл)-2-метил-5-ціанонікотинамідів, 6-аліл(карбамоїлметил)-сульфаніл-2-метил-4-гетарил-*N*-(4-хлорфеніл)-5-ціано-1,4-дигідронікотинамідів та їх антирадикальні і мембраностабілізуючі властивості / В.Д. Дяченко, О.О. Гончар, І.В. Дяченко // Журн. орг. та фарм. хім. – 2015. – Т. 13. – №2 (50). – С. 52–56.

Dyachenko I.V.

Biologically active substituted 2-oxo(thioxo, selenoxo)nicotinonitriles (review)

The literature data for the last 20 years on biologically active substituted 2-oxo- (thioxo, selenoxo)nicotinonitriles are systematized and analyzed.

Key words: *biological activity, substituted 2-oxo(thioxo, selenoxo)nicotinonitriles.*

УДК 547.814.1, 547.422.3, 547.571, 547.461.3'052.2

Ковалева Ольга Сергеевна,
аспирант кафедры химии и биохимии,
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
olik_kova@mail.ru

Дяченко Владимир Данилович,
д-р хим. наук, профессор,
заведующий кафедрой химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
dyachvd@mail.ru

Конденсация ароматических альдегидов, малонитрила и димедона как высокоэффективный способ синтеза производных 2-амино-4Н-пиранов (обзор)

В обзорной статье рассмотрены некоторые методы синтеза производных 2-амино-4Н-пиранов посредством одnoreакторной трехкомпонентной конденсации арилальдегидов, димедона и малонитрила в различных каталитических условиях.

Ключевые слова: *трехкомпонентная реакция, малонитрил, димедон, 2-амино-4Н-пиран, тетрагидробензо[*b*]пиран.*

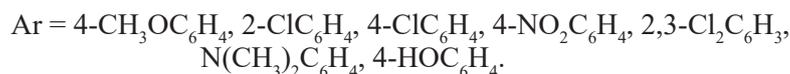
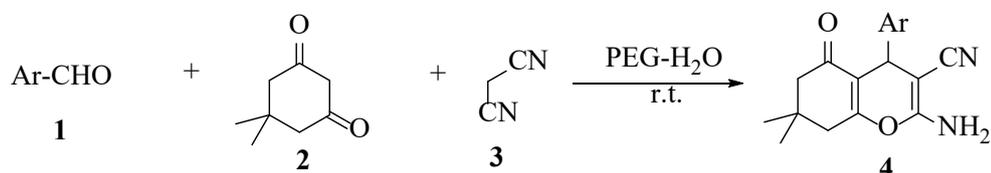
Замещенные 4Н-пираны известны как интересные гетероциклические соединения с привлекательной биологической и фармакологической активностью, включая антиоксидантную, противоопухолевую, анти-ВИЧ, противовоспалительную, антимикробную и противогрибковую, мочегонную активности [1]. Более того, они могут использоваться в качестве усилителей когнитивных функций для лечения нейродегенеративных заболеваний, включая боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию и синдром Дауна, а также для лечения шизофрении и миоклонии [2]. Производные 2-амино-4Н-пирана также используются в синтезе варфарина, хорошо известного антикоагулянта, и аналогов такрина (ингибиторов холинэстеразы) [3]. Также соединения с хромоновой составляющей часто используются в области био-разлагаемых агрохимикатов, косметики и пигментов [1].

В литературных источниках сообщается о многочисленных методах синтеза 4Н-пиранов посредством трехкомпонентной конденсации арилальдегидов **1**, димедона **2** и малонитрила **3** в различных каталитических условиях. В данной статье мы рассмотрим некоторые из них.

Зеленый, одnoreакторный, многокомпонентный метод синтеза разнообразного спектра производных 4Н-пирана **4** был разработан с использованием полиэтиленгликоля (PEG, ПЭГ-600) в воде в качестве реакционной среды. Смесь альдегида **1**, димедона **2** и малонитрила **3** в среде ПЭГ-600–вода перемешивали при комнатной температуре и кипятили с обратным холодильником

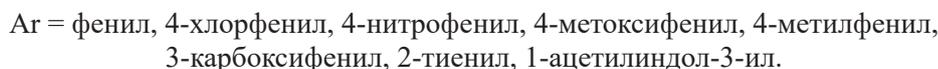
в течение 4–7 ч. (схема 1). За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ), используя петролейный эфир – этилацетат (6:4) в качестве системы растворителей. После завершения реакции добавляли H_2O , продукт экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои промывали H_2O и сушили над безводным Na_2SO_4 . Твердый продукт выделяли с высокой чистотой (77-90%) без необходимости колоночной хроматографии [3].

Схема 1



Высокополярный апротонный растворитель диметилсульфоксид (ДМСО) способствует высокому выходу (до 98%) производных 4H-пирана за короткое время реакции. Смесь альдегида **1**, малононитрила **3** и димедона **2** в ДМСО перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. (схема 2). Полученную смесь выливали на лед и перемешивали в течение 15 минут, полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой и диэтиловым эфиром, получая чистый продукт [4].

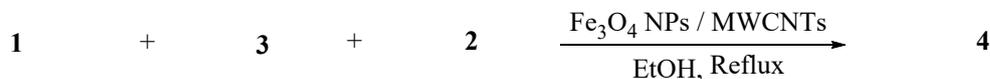
Схема 2



Синтез нескольких типов замещенных 4H-пиранов **4** с использованием ряда ароматических альдегидов **1** с различными заместителями в орто-, мета- или пара-положениях, малононитрила **3** и димедона **2**, катализируемый многостенными углеродными нанотрубками (MWCNTs – multi-walled carbon nanotubes) на основе наночастиц Fe_3O_4 (Fe_3O_4 NPs), дает соответствующие продукты с выходом от хорошего до отличного. Примечательно, что ароматические альдегиды с электроноакцепторными группами (такие как нитро- и галогенид) реагировали быстрее с более высокими выходами, чем их электронодонорные аналоги (такие как гидроксил- и метокси-). Наночастицы Fe_3O_4 / MWCNT добавляли к смеси альдегида **1**, малононитрила **3** и димедона **2** в этаноле (схема 3). Реакционная смесь перемешивалась с помощью магнитной мешалки при кипячении с обратным холодильником либо подвергалась микроволновому излучению мощностью 800 Вт при 40°C в течение нескольких минут в зависимости от реагентов. После завершения реакции по показаниям ТСХ, катализатор

собирали магнитной сепарацией с использованием внешнего магнита и многократно промывали теплым этанолом. Водную фазу фильтровали и охлаждали до комнатной температуры. Затем твердый продукт собирали и промывали теплым этанолом, чтобы получить чистый продукт. Для дальнейшей очистки продукты перекристаллизовывали из этанола. Выход чистого продукта составил при кипячении 80-97%, при микроволновом облучении – 81-98% [5].

Схема 3



Ar = 4-хлорфенил, 3-нитрофенил, 4-цианофенил, 2-хлор-6-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, 4-нитрофенил, 4-метоксифенил, 3-феноксифенил, 4-изопропилфенил.

Ионно-жидкий катализатор на носителе (SILC) был использован для синтеза различных производных 2-амино-4*H*-хроменов в условиях отсутствия растворителей с отличными выходами (88-96%). SILC добавляли к смеси альдегида **1**, димедона **2** и малонитрила **3** в круглодонной колбе (схема 4). Затем реакцию проводили на магнитной мешалке при 80°C в течение подходящего времени. После завершения реакции по данным ТСХ смесь обрабатывали необходимым количеством этилацетата, а затем удаляли катализатор фильтрацией при пониженном давлении и промывали горячей дистиллированной водой. Фильтрат концентрировали и охлаждали до комнатной температуры до образования твердого продукта в кристаллической форме. Продукт фильтровали и при необходимости кристаллизовали из этанола [6].

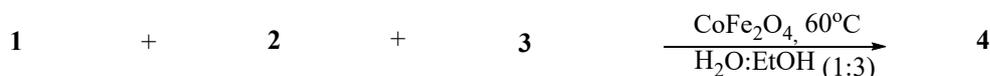
Схема 4



Ar = C₆H₅, 2-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-НОС₆H₄, 4-НО-3-CH₃OC₆H₃, 2-фурил, 2-тиенил, 2,4-Cl₂C₆H₃, 3-НОС₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄.

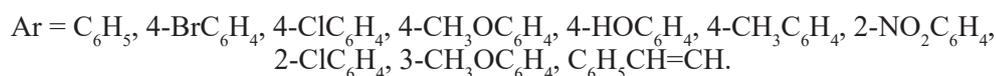
Производные 2-амино-4-(фенил)-5,6,7,8-тетрагидро-7,7-диметил-5-оксо-4*H*-хромен-3-карбонитрила с выходом 80–96% были получены путем проведения одnoreакторной трехкомпонентной реакции димедона **2**, малонитрила **3** и широкого спектра альдегидов **1** в присутствии наночастиц CoFe₂O₄ в смеси H₂O – EtOH (1:3) при 60° C (схема 5) [7].

Схема 5



Ar = 4-ClC₆H₄, C₆H₅, 2-ClC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-N(CH₃)₂C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-НОС₆H₄, 3,4-CH₃OC₆H₃, C₆H₅CH=CH, 4-НО-3,5-(CH₃O)₂C₆H₂, фурил.

Эффективным способом получения производных бензо[*b*]пирана является одnoreакторный трехкомпонентный синтез с использованием наноорганокатализатора $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{VB}_1$ (витамин B_1 на основе ферритовых наночастиц нанесенных на кремнезем). К смеси димедона **2**, малонитрила **3** и альдегидов **1** в водном этаноле (4:1) добавляли 8 мг наночастиц $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{VB}_1$ (схема 6). Затем раствор подвергали ультразвуковому облучению при 50/80°C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, и по завершении катализатор извлекали магнитным способом. Затем смесь выливали в ледяную воду, где твердое вещество отделялось. Продукт фильтровали, а затем перекристаллизовывали из теплого этанола. Выход продукта при этом составляет 88–93% в зависимости от альдегида [8].



Для получения тетрагидробензо[*b*]пиранов смесь димедона **2**, арилальдегидов **1** и малонитрила **3**, а также каталитическое количество комплекса V (IV) (оксованадиевые комплексы пиридоксальных оснований Шиффа [VO(L1)], [VO(L2)] и [VO(L3)]) нагревали на масляной бане при соответствующей температуре и времени (схема 7). По завершении превращения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли кипящий этанол. Это приводило к осаждению катализатора, который собирали фильтрованием. Продукт собирали из фильтрата после охлаждения до комнатной температуры и перекристаллизовывали из этанола с высокими выходами 80-95% [9].

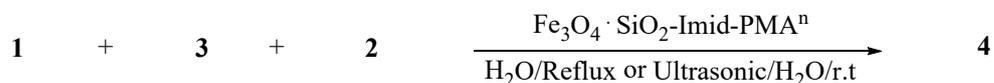


Различные производные 2-амино-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-бензо[*b*]пирана были синтезированы трехкомпонентной реакцией димедона **2**, соответствующего альдегида **1** и малонитрила **3** в присутствии каталитического количества наноцеолита клиноптилолита в водной среде при кипячении с обратным холодильником (схема 8). Реакции ароматических альдегидов, имеющих электроакцепторные группы, протекали несколько быстрее, чем альдегидов с электронодонорными группами, из-за легкости реакции циклизации между альдегидом и нуклеофильной группой на первой стадии. Хотя мета- и пара-замещенные альдегиды дали отличные результаты, орто-замещенные альдегиды дали несколько более низкие выходы из-за стерических эффектов. Выход чистого продукта составил 90-98% [10].



Ar = 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-НОС₆H₄, 4-CH₃ОС₆H₄, 2,3-(СН₃О)₂С₆H₃, 4-N(CH₃)₂С₆H₄, 2-фурил, 2-тиенил.

Для получения производных 2-амино-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-бензо[*b*]пиранов возможно использование одnoreакторной трехкомпонентной реакции различных альдегидов **1**, димедона **2** и малононитрила **3** либо при ультразвуковом облучении в H₂O в присутствии катализатора при комнатной температуре, либо при кипячении воды с обратным холодильником в присутствии катализатора (схема 9). Катализатором при этом выступают магнитные наночастицы Fe₃O₄·SiO₂-имид-РМАⁿ. Синтез является экологически безопасным и эффективным при высоком выходе продукта (82-97% при кипячении с обратным холодильником и 89-97% при ультразвуковом облучении) [2].



Ar = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 2-CH₃C₆H₄, 4-CH₃ОС₆H₄, 3-CH₃ОС₆H₄, 4-(СН₃)₂NC₆H₄, 3,4-(СН₃О)₂С₆H₃, 2,3-(СН₃О)₂С₆H₃, 4-НОС₆H₄, 4-НО-3-СН₃О-С₆H₃, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 4-Cl-3-NO₂C₆H₃, 4-CNC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2,4-(Cl)₂С₆H₄, 3-PhOC₆H₄, 2-нафталин, 4-С₃H₇С₆H₄, 2-тиенил, 2-фурил.

Трехкомпонентные реакции – ценный синтетический инструмент для синтеза высокоэффективных молекул производных 2-амино-4*H*-пиранов. Преимущество протокола трехкомпонентных реакций заключается во многих аспектах, таких как более короткое время реакции, выход продуктов от хороших до отличных, экологичность (устранение токсичных растворителей).

Список литературы

- Ahankar H.** One-pot synthesis of substituted 4*H*-chromenes by nickel ferrite nanoparticles as an efficient and magnetically reusable catalyst / H. Ahankar, A. Ramazani, K. Slepokura, T. Lis, S.W. Joo // Turk J Chem. – 2018. – Vol.42. – №3. – P. 719–734.
- Esmailpour M.** A green one-pot three-component synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyran and 3,4-dihydropyrano[*c*]chromene derivatives using Fe₃O₄@SiO₂-imid-PMAⁿ magnetic nanocatalyst under ultrasonic irradiation or reflux conditions / M. Esmailpour, J. Javidi, F. Dehghani, F.N. Dodeji // RSC Adv. – 2015. – №5. – P. 26625–26633.
- Survase D.N.** Polyethylene glycol in water: Simple, efficient, and catalyst-free synthesis of 4*H*-pyran derivatives / D.N. Survase, H.V. Chavan, S.B. Dongare, V.B. Helavi // Synth Commun. – 2016. – Vol.46. – №20. – P. 1665–1670.

4. **Ponpandian T.** One-Pot, Catalyst-Free Synthesis of Spirooxindole and 4*H*-Pyran Derivatives / T. Ponpandian, S. Muthusubramanian // Synth Commun. – 2014. – Vol.44. – №6. – P. 868–874.
5. **Fallah-Shojaei A.** Multi-walled carbon nanotubes supported Fe₃O₄NPs: an efficient and reusable catalyst for the one-pot synthesis of 4*H*-pyran derivatives / A. Fallah-Shojaei, K. Tabatabaeian, F. Shirini, S.Z. Hejazi // RSC Adv. – 2014. – Vol.4. – №19. – P. 9509–9516.
6. **Sharma P.** One-pot synthesis of various 2-amino-4*H*-chromene derivatives using a highly active supported ionic liquid catalyst / P. Sharma, M. Gupta, R. Kant, V.K. Gupta // RSC Adv. – 2016. – Vol.6. – №38. – P. 32052–32059.
7. **Rajput J.K.** Synthesis and applications of CoFe₂O₄ nanoparticles for multicomponent reactions / J.K. Rajput, G. Kaur // Catal. Sci. Technol. – 2014. – №4. – P. 142–151.
8. **Nongrum R.** A Nano-organo catalyzed route towards the efficient synthesis of benzo[*b*]pyran derivatives under Ultrasonic irradiation / R. Nongrum, G.S. Nongthombam, M. Kharkongor, J.W.S. Rani, N. Rahman, C. Kathing, M. Bekington and R. Nongkhlaw // RSC Adv. – 2016. – Vol.6. – №110. – P. 108384–108392.
9. **Jafari-Moghaddam F.** Three VO²⁺ complexes of the pyridoxal-derived Schiff bases: Synthesis, experimental and theoretical characterizations, and catalytic activity in a cyclocondensation reaction / F. Jafari-Moghaddam, S.A. Beyramabadi, M. Khashi, A. Morsali // J. Mol. Struct. – 2018. – Vol.1153. – P. 149–156.
10. **Baghbanian S.M.** Nanozeolite clinoptilolite as a highly efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of various 2-amino-4*H*-chromene derivatives in aqueous media / S.M. Baghbanian, N. Rezaei, H. Tashakkorian // Green Chem. – 2013. – Vol.15. – №12. – P. 3446–3458.

**Kovaleva O.S.,
Dyachenko V.D.**

Condensation of aromatic aldehydes, malononitrile and dimedone as a highly efficient method for the synthesis of 2-amino-4*H*-pyran derivatives (review)

*The review article considers some methods for the synthesis of derivatives of 2-amino-4*H*-pyrans by means of one-pot three-component condensation of arylaldehydes, dimedone and malononitrile under various catalytic conditions.*

Key words: three-component reaction, malononitrile, dimedone, 2-amino-4*H*-pyran, tetrahydrobenzo[*b*]pyran.

Перепечай Анастасия Алексеевна,
аспирант кафедры химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
chem.post@yandex.com

Дяченко Владимир Данилович,
д-р хим. наук, профессор,
заведующий кафедрой химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
dyachvd@mail.ru

Производные орто-аминобензойной кислоты в синтезе 1,6-нафтиридинов

В статье рассмотрены производные орто-аминобензойной как возможные реагенты для получения функциональных 1,6-нафтиридинов с высокими выходами.

Ключевые слова: орто-аминобензойная кислота, 1,6-нафтиридин.

В синтезе 1,6-нафтиридинов наиболее часто используемыми реагентами являются производные никотиновой кислоты, поскольку они содержат в своем составе пиридиновое кольцо, к которому достраивается еще один пиридин. Нами проанализированы реакции, в которых нафтиридиновые системы получают из производных 2-аминобензойной кислоты **1**, которая не является функциональным азотсодержащим гетероциклом (схема 1).

Взаимодействуя с пропаргиламином **2** в присутствии DBU (диазабициклоундецена) альдегид **1** давал сначала имин **3**, который в дальнейшем циклизовался до бензо-1,6-нафтиридина **4** с выходом 78%. При увеличении времени реакции до 48 часов образовывалась сопряженная ароматическая система 3-метилбензо[*h*][1,6]-нафтиридин **5**, в котором пропаргильная группа отсутствовала (схема 1) [1].

Для образования 1,6-нафтиридина **4** предполагается следующий механизм. На начальной стадии DBU реагирует с тройной связью у иминогруппы интермедиата **3** и изомеризуется в соответствующий аллен **A**. Затем реакция внутримолекулярного [2+4] циклоприсоединения между алкиновой и диеновой системой в аллене дает промежуточное соединение **B**. После 1,5-*H* сдвига с последующим окислением метиленовой группы образуется трициклическая система **4** (схема 2) [1].

Катализируемая $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (трифторметансульфонатом скандия) и опосредованная воздухом каскадная реакция о-аминоацетофенонов **1** с метанаминами **2** является эффективным синтетическим подходом к получению нового класса флуоресцентных конденсированных тетрациклических производных дибензо[*b,h*][1,6]нафтиридинов **6**. Низкие выходы наблюдались при использовании аминов с низшими алкильными радикалами (схема 1) [2].

Конденсированная система **6** образуется, вероятно, следующим образом. Конденсация *o*-аминоацетофенона **1** с соединением **2** приводит к образованию продукта **3**, после чего последний снова реагирует с веществом **2** путем межмолекулярной альдольной конденсации, дающей промежуточное соединение **D** (схема 3)[2].

Схема 1

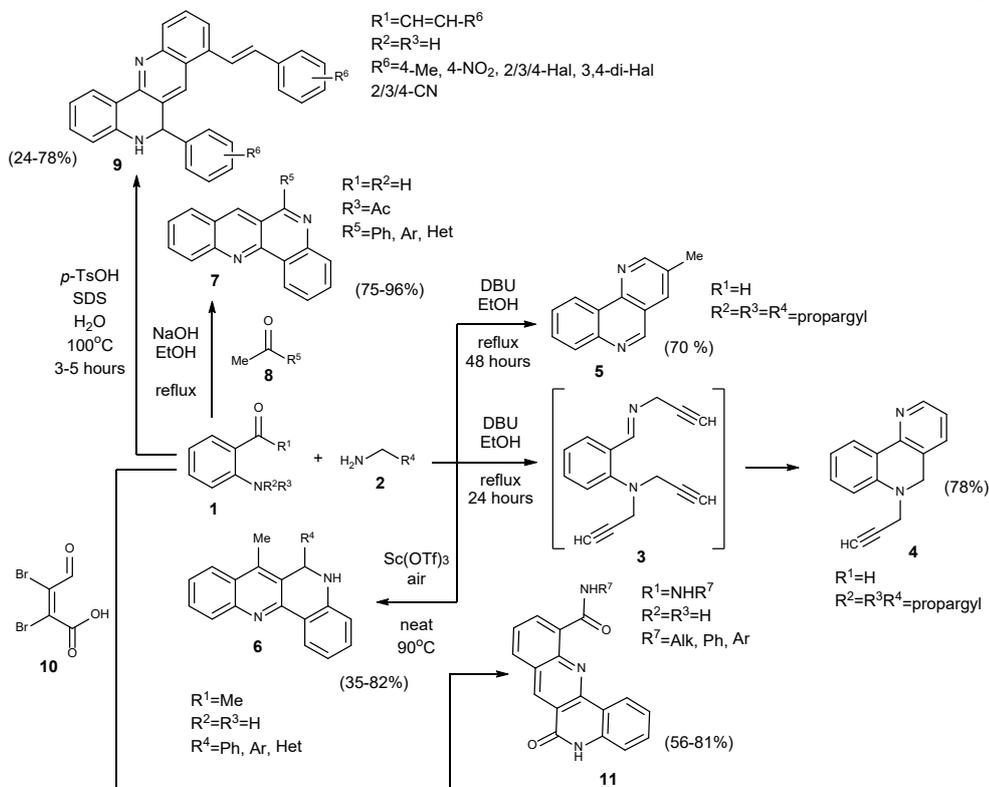
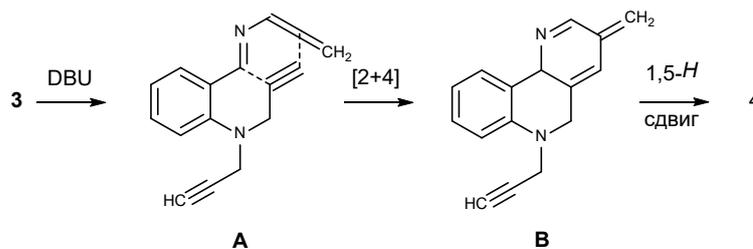
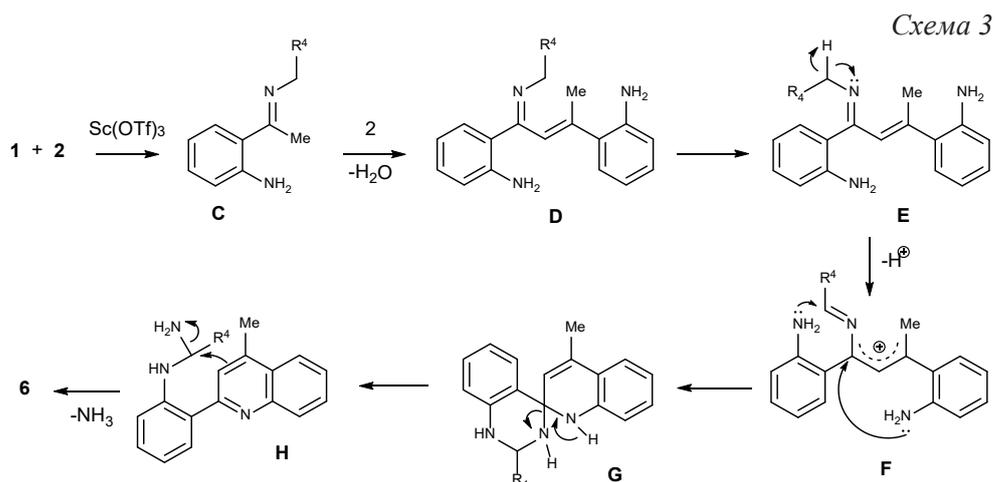


Схема 2

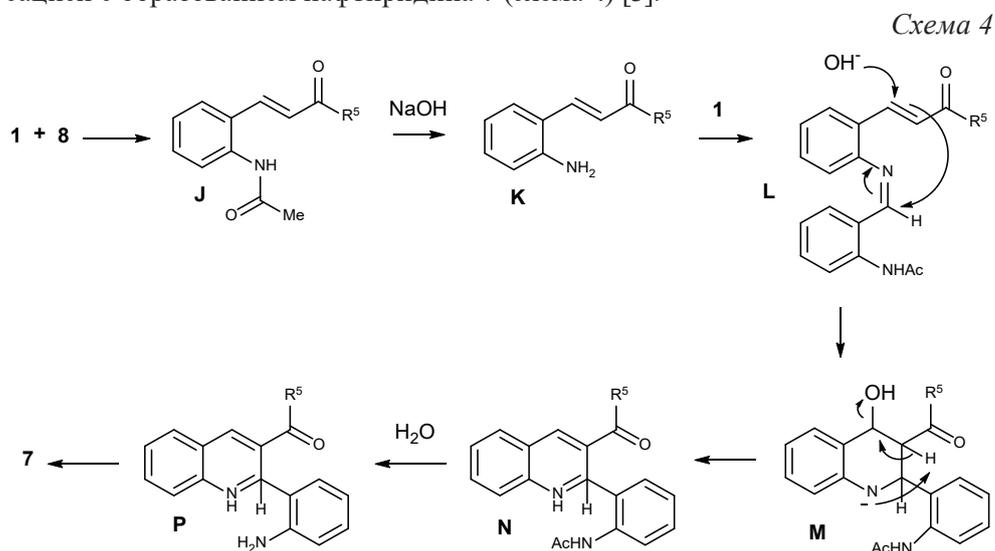




Стоит отметить, что Sc(OTf)₃ является очень эффективным катализатором данного процесса. Затем интермедиат **D** окисляется до промежуточного звена **F** кислородом воздуха посредством радикальной реакции. Образование предполагаемого спиро-интермедиата **G**, разлагающегося до соединения **H**, и последующее отщепление от него аммиака дает конечный продукт **6** (схема 3) [2].

Дибензо[*b,h*][1,6]нафтиридины **7** также могут быть синтезированы однореакторно путем взаимодействия 2-ацетиламинобензальдегида **1** с метилкетонами **8** в присутствии основания с помощью четырех последовательных реакций конденсации (схема 1) [3].

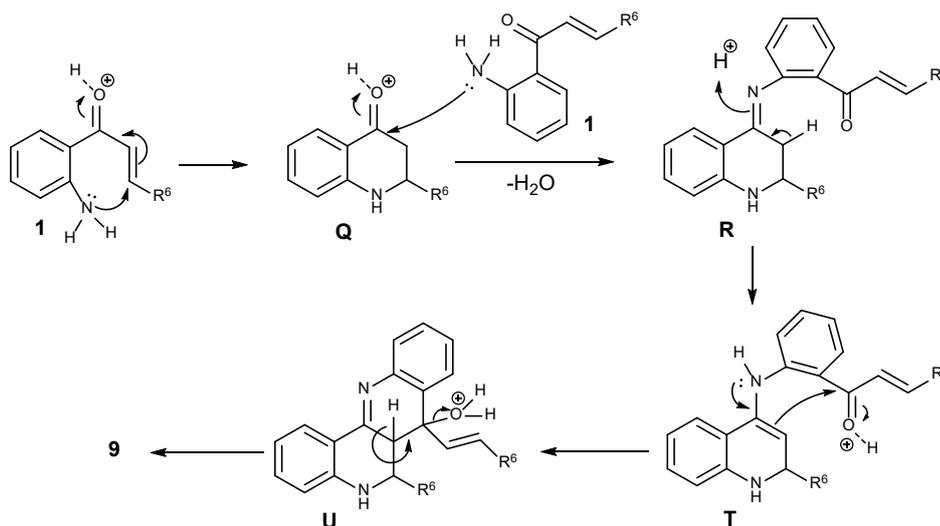
Предполагается, что начальная альдольная конденсация 2-аминобензальдегида **1** с ацетофеноном **8** дает халкон **J**, подвергающийся гидролизу и иминированию с образованием имина **L**. Внутримолекулярная аза-циклизация Морита–Бейлиса–Хиллмана приводит к дигидрохинолиновому производному **N**. Завершается реакция окислением и внутримолекулярной конденсацией с образованием нафтиридина **7** (схема 4) [3].



Каскадный одnoreакторный синтез дигидробензо[*b,h*][1,6]нафтиридинов **9** в присутствии *p*-TsOH осуществлялся путем димеризации 2'-аминохалконов **1**. Низкий выход в 24% наблюдается при использовании параметокси-фенильного заместителя у двойной связи, а высокие – при использовании 4-галогенфенильного (схема 1) [4].

2'-Аминохалкон **1** претерпевает внутримолекулярное аза-присоединение по Михаэлю в присутствии кислоты с образованием аза-флаванона **Q**. Последний впоследствии вступает в реакцию с другой молекулой 2'-аминохалкона через реакцию Фридлендера с получением гомодимеризованного продукта **9** (схема 5) [4].

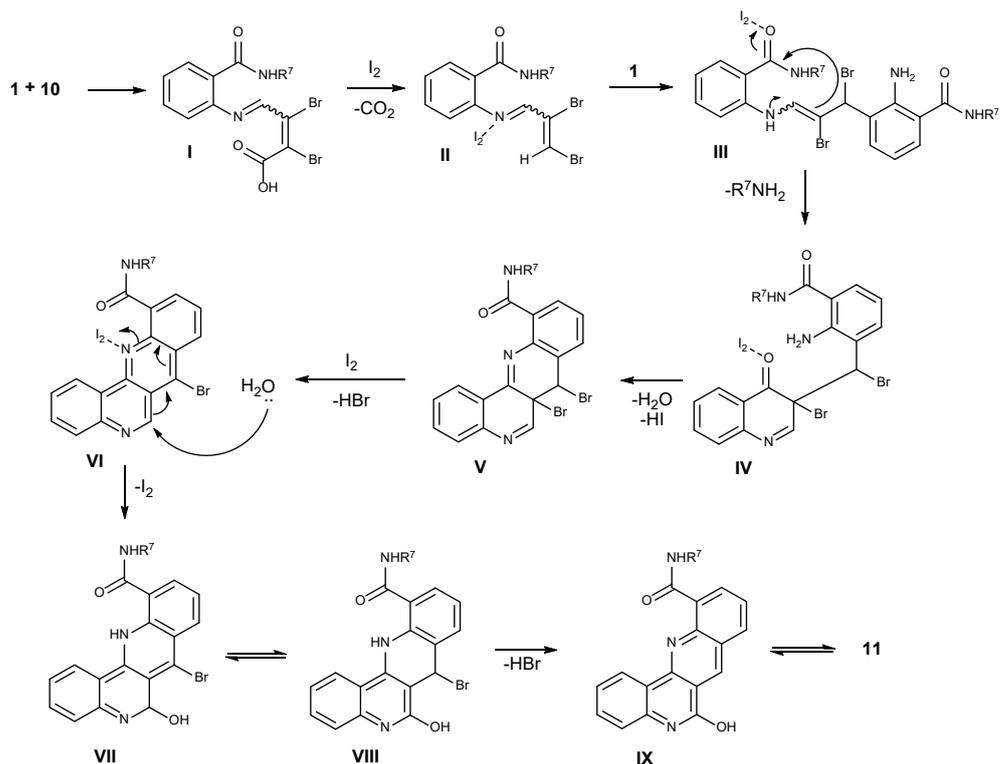
Схема 5



Катализируемая йодом реакция 2-аминобензамидов **1** и мукобромовой кислоты **10** может быть использована для синтеза разнообразных производных 6-оксо-5,6-дигидробензо[*b,h*][1,6]нафтиридин-11-карбоксамидов **11**. Реакция протекала в кипящем THF (схема 1) [5].

Реакция конденсации между производным 2-аминобензойной кислоты **1** и кислоты **2** дает основание Шиффа **I**. Затем происходит декарбоксилирование с образованием, α,β -ненасыщенного имина **II**. Далее следует реакция присоединения по Михаэлю между йод-активированным соединением **II** и реагентом **1** для получения енамина **III**. После этого дибензонафтиридиновое ядро **VI** образуется путем каскадных реакций внутримолекулярного нуклеофильного присоединения, конденсации и отщепления. Второе присоединение по Михаэлю и элиминирование HBr приводит к образованию конечного продукта **11** (схема 6) [5].

Схема 6



Таким образом, можно говорить об успешном применении производных *o*-аминобензойной кислоты в синтезе гетероциклов. Использование этого реагента позволяет получать бензо- и дибензо-1,6-нафтиридины с хорошими выходами.

Список литературы

1. **Hoplamaz E.** Regioselective Synthesis of Benzo[H][1,6]naphthyridines and Chromenopyrazinones via Alkyne Cyclization / E. Hoplamaz, S. Keskin, M. Balci // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – №11. – P. 1489–1497.
2. **Mao D.** A $Sc(OTf)_3$ -catalyzed Cascade Reaction of *o*-Aminoacetophenone with Methanamine: Construction of Dibenzo[b,h][1,6]naphthyridine / D. Mao, J. Tang, W. Wang, X. Liu, S. Wu, J. Yu, L. Wang // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2015. – №13. – P. 2122–2128.
3. **Okuma K.** One-pot Synthesis of Dibenzo[b,h][1,6]naphthyridines from 2-Acetylaminobenzaldehyde: Application to a Fluorescent DNA-binding Compound / K. Okuma, T. Koga, S. Ozaki, Y. Suzuki, K. Horigami, N. Nagahora, K. Shioji, M. Fukuda, M. Deshimaru // *Chemical Communications Journal*. – 2014. – №50. – P. 15525–15528.
4. **Ravi M.** P-TsOH-promoted Synthesis of (E)-6-Phenyl-7-styryl-5,6-dihydrodibenzo[b,h][1,6]naphthyridines via Cascade Intramolecular aza-Michael addi-

tion/Friedlander Condensation of 2'-Aminochalcones in a SDS/H₂O System / M. Ravi, P. Chauhan, S. Singh, R. Kant, P. Yadav // RSC Advances. – 2016. – №6. – P. 48774–48778.

5. **Feng B.-B.** Iodine-Catalyzed Synthesis of Dibenzo[b,h][1,6]naphthyridine-11-carboxamides via a Domino Reaction Involving Double Elimination of Hydrogen Bromide / B.-B. Feng, L. Lu, C. Li, X.-S. Wang // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2016. – № 14. – P. 2774–2779.

**Perepechay A.A.,
Dyachenko V.D.**

Using *ortho*-Aminobenzoic Acid Derivatives for 1,6-Naphthyridines Synthesis

Ortho-aminobenzoic acid derivatives as possible reagents for 1,6-naphthyridines synthesis with high yields of product is considered in the article.

Key words: *ortho-aminobenzoic acid, 1,6-naphthyridine.*

Тихий Александр Александрович,
канд. физ.-мат. наук,
докторант кафедры химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
ea0000ffff@mail.ru

Исследование возможностей теории функционала плотности для описания оптического поглощения производных 3-тиоизохинолин-4-карбоновой кислоты на примере 1-метил-3-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбоксамиды

Осуществлена попытка применения теории функционала плотности для описания спектров оптического поглощения производных 3-тиоизохинолин-4-карбоновой кислоты с использованием функционалов, доступных в программном пакете GAMESS. Показано, что ни один из использованных функционалов не обеспечил приемлемой точности описания. Это может быть обусловлено тем, что низшие возбужденные состояния данных соединений возникают в результате переходов с переносом заряда.

Ключевые слова: теория функционала плотности, оптическое поглощение, производные 3-тиоизохинолин-4-карбоновой кислоты.

Теория функционала плотности (DFT) – один из основных подходов для расчета электронной структуры систем многих частиц, широко применяемый в квантовой химии и физике. В частности, она применяется для расчёта электронной структуры молекул и предсказания их свойств. Суть данного метода состоит в решении уравнения Шрёдингера с использованием понятия электронной плотности, зависящей только от трёх пространственных координат, вместо многоэлектронной волновой функции.

Основной проблемой DFT является учет корреляционной и обменной энергии. Для их описания на сегодняшний день существует более сотни различных функционалов, что придаёт расчетам по теории DFT подгонный характер относительно выбора взаимодействия системы электронов по воле исследователя. Наиболее часто используются функционалы B3LYP («Бекке, 3 параметра, Ли-Янг-Парр») и PBE (Пердью-Берка-Эрнцерхофа). Однако, как показывают авторы работы [1], в большинстве случаев они не обеспечивают максимальную точность, поэтому для её достижения следует перебрать все доступные функционалы для каждого исследуемого соединения, но это является весьма времязатратной процедурой. К тому же различные функционалы с различной точностью описывают различные свойства. Поэтому важно перед применением какого-либо функционала (как и DFT в целом) оценить его точность при решении конкретной задачи, по крайней мере, для некоторых представителей интересующего класса соединений.

Целью данной работы является исследование возможностей теории функционала плотности для описания спектров оптического поглощения производных 3-тиоксоизохинолин-4-карбоновой кислоты на примере 1-метил-3-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбоксамиды с использованием различных функционалов.

Указанные соединения являются привлекательными объектами для биологических исследований. Например, среди них найдены агонисты канабинOIDных рецепторов типа 2, ингибиторы 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы, а также соединения, обладающие положительной инотропной активностью [2].

Эксперимент. Модельное соединение было получено авторами [2]. Измерение спектра оптического поглощения проведено для раствора в диметилформамиде с концентрацией $5 \cdot 10^{-5}$ М в диапазоне длин волн 270-800 нм на спектрофотометре Simadzu UV-2450.

Расчёты спектров оптического поглощения проводились с помощью программного пакета GAMESS. Для обеспечения приемлемого времени расчётов был выбран базис 6-31+G(d). Перед расчётом спектров оптического поглощения пространственная конфигурация молекулы рассчитывалась по методу MM2. Влияние растворителя не учитывалось.

Результаты и обсуждение. Исследованное соединение демонстрирует два пика оптического поглощения при длинах волн 296 и 386 нм (пик №1 и пик №2, соответственно). Результаты сравнения расчётных и экспериментальных значений длин волн, соответствующих максимумам оптического поглощения представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, такие расчёты приводят к существенной недооценки энергий оптических переходов. Такая недооценка является следствием того, что DFT существенно недооценивает энергии переходов с переносом заряда [3], к которым на основании [4], возможно, относятся наблюдаемые переходы.

Таблица 1

Разность расчётных положений максимумов оптического поглощения от экспериментальных значений

Функционал	Разность, нм	
	Пик №1	Пик №2
BLYP	-209,439	-303,568
B3LYP	-148,388	-145,893
B3LYP1	-142,572	-145,437
PBE	-211,508	-290,032
PBE0	-129,332	-113,131
SP86	-216,332	-292,994
SVWN	-219,099	-302,419
SVWN1	-219,313	-303,184

SPZ81	-219,099	-302,419
SOP	-218,457	-300,893
BVWN	-207,796	-304,335
BVWN1	-208,001	-304,72
BPZ81	-207,592	-303,951
BP86	-203,131	-290,77
BOP	-205,961	-299,754
OLYP	-196,001	-278,795
B3PW91	-137,967	-139,58
X3LYP	-143,193	-135,6

Выводы. При использовании рассмотренных функционалов DFT не позволяет описать спектры оптического поглощения производных 3-тиоксоизохинолин-4-карбоновой кислоты в исследованном диапазоне длин волн, так как наблюдаемые полосы поглощения обусловлены переходами с внутримолекулярным переносом заряда.

Список литературы

1. **Goerigk L.** A look at the density functional theory zoo with the advanced GMTKN55 database for general main group thermochemistry, kinetics and noncovalent interactions / L. Goerigk, A. Hansen, C. Bauer, S. Ehrlich, A. Najibi, S. Grimme // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2017. – V.19(48). – P. 32184–32215.
2. **Дяченко И.В.** Синтез и превращение новых производных 3-оксо(тиоксо)-1-фенил-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбоновой кислоты / И.В. Дяченко, М.В. Вовк // *Журнал общей химии*. – 2012. – Т.82, Вып. 4. – С. 611–616.
3. **Dreuw A.** Failure of Time-Dependent Density Functional Theory for Long-Range Charge-Transfer Excited States: The Zincbacteriochlorin–Bacteriochlorin and Bacteriochlorophyll–Spheroidene Complexes / A. Dreuw, M. Head-Gordon // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V.126 (12). – P. 4007–4016.
4. **Bernard V.** *Molecular Fluorescence: Principles and Applications* / V. Bernard // Wiley-VCH Verlag GmbH. – 2001. – 381 p.

Tikhii A.A.

Investigation of the capacity of the density functional theory for describing the optical absorption of 3-thioisoquinoline-4-carboxylic acid derivatives using the example of 1-methyl-3-thioxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroisoquinoline-4-carboxamide.

An attempt was made to apply the density functional theory to describe the optical absorption spectra of 3-thioisoquinoline-4-carboxylic acid derivatives using the functionals available in the GAMESS software package. It is shown that none of the used functionals provided an acceptable accuracy of the description. This may be due to the fact that the lowest excited states of these compounds arise as a result of charge transfer transitions.

Key words: *density functional theory, optical absorption, 3-thioisoquinoline-4-carboxylic acid derivatives.*

УДК 547.729.1; 547.822.1; 547.821

Ширяев Илья Андреевич,
аспирант кафедры химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
sh-elijah@yandex.ru

Дяченко Владимир Данилович,
д-р хим. наук, профессор,
заведующий кафедрой химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
dyachvd@mail.ru

Синтез 2-фурилзамещенных пиридинов и дигидропиридинов (обзор)

Синтез 2-фурилзамещенных пиридинов и дигидропиридинов, катализируемых салициловой кислотой, уксусной кислотой и наночастицами.

Ключевые слова: *фурфурол, катализ, пиридин, салициловая кислота, уксусная кислота, многокомпонентные реакции.*

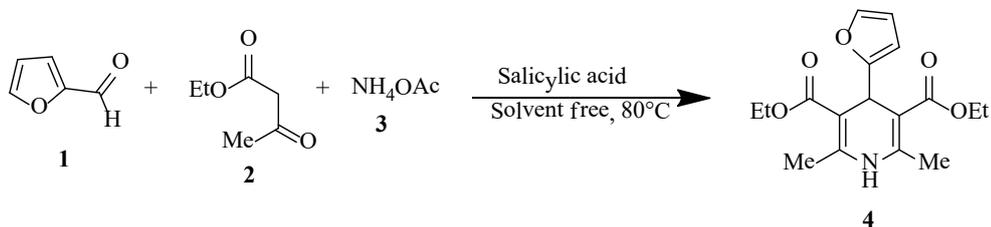
Многие 2-фурилзамещенные пиридины являются биологически активными веществами и используются для лечения различных заболеваний. Они применяются в качестве антигипертензивных, снотворных, противовоспалительных, антигипоксических и противоишемических препаратов [1; 2]. По этим причинам пиридиновые соединения не только привлекли внимание химиков к синтезу, но и представляют собой интересную исследовательскую задачу. Многочисленные методы синтеза производных пиридинов были описаны в связи с биологической важностью этих соединений. Большинство методов нацелены на многокомпонентные реакции, так как они превратились в эффективный и мощный инструмент современного органического синтеза. Многокомпонентные реакции способствуют соблюдению требований экологически безопасного процесса за счет сокращения количества этапов синтеза, потребления энергии и образования отходов [3]. Поэтому исследователи превратили эту мощную технологию в один из наиболее эффективных и экономичных инструментов комбинаторного и параллельного синтеза.

Многокомпонентные реакции часто ускоряются соответствующими каталитическими системами в зависимости от электрофильной или нуклеофильной природы субстратов [4; 5]. Поэтому для многокомпонентных реакций были разработаны различные гомогенные или гетерогенные каталитические системы. [6; 7]. Рассмотрим некоторые из таких каталитических систем в синтезе 2-фурилзамещенных пиридинов и дигидропиридинов.

Не так давно был описан метод синтеза 2-фурилзамещенного дигидропиридина с хорошим выходом [8], без растворителей с помощью многокомпонентной реакции, катализируемой салициловой кислотой. Классический метод включает трехкомпонентное соединение альдегида с β -кетоефиром и аммиаком в уксусной кислоте или в спирте. 2-фурилзамещенный дигидро-

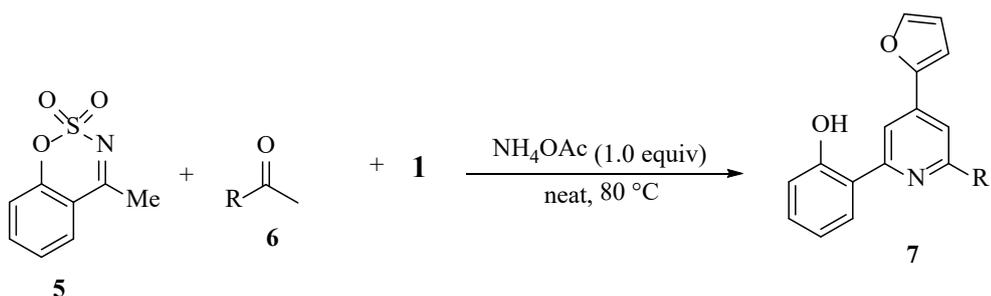
пиридин имеет высокую антикоагулянтную активность, сравнительно с другими заместителями, и потому представляет особый интерес в связи с потенциальной возможностью использования в терапии сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Схема 1



В этой многокомпонентной реакции, конденсация 1 экв. фурфура **1** с 2 экв. этилацетоацетата **2** и 4 экв. NH_4OAc **3** в присутствии 20 моль% салициловой кислоты привела к образованию 2-фурилзамещенного дигидропиридина **4** (схема 1). Реакцию также проводили в этаноле, и продукт был выделен только с 45% выходом, однако реакция в условиях отсутствия растворителя и с нужным количеством катализатора дала лучшие результаты. 20 моль% катализатора (салициловая кислота) в условиях отсутствия растворителя при 80 °С дала выход 88% 2-фурилзамещенного ДГП **4**.

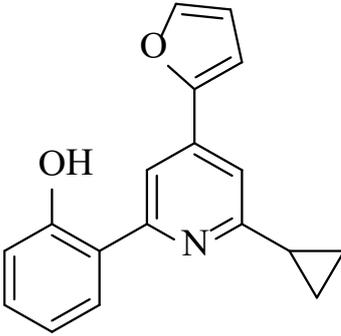
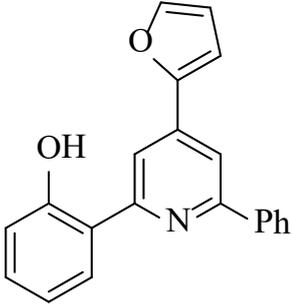
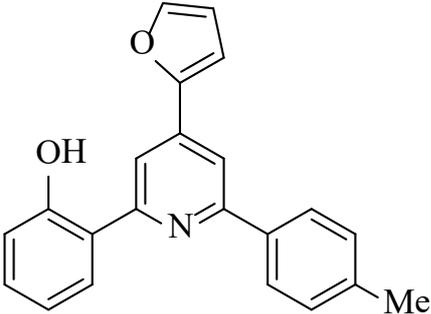
Схема 2

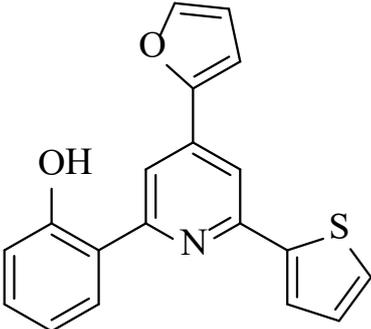


Схожим способом [10], без растворителя и с применением салициловой кислоты, в трехкомпонентном синтезе были получены следующие структуры **7** по общей схеме 2. Данные структуры приведены в таблице 1 №1–4.

Таблица 1

Многокомпонентный синтез 2-фуриламещенных пиридинов

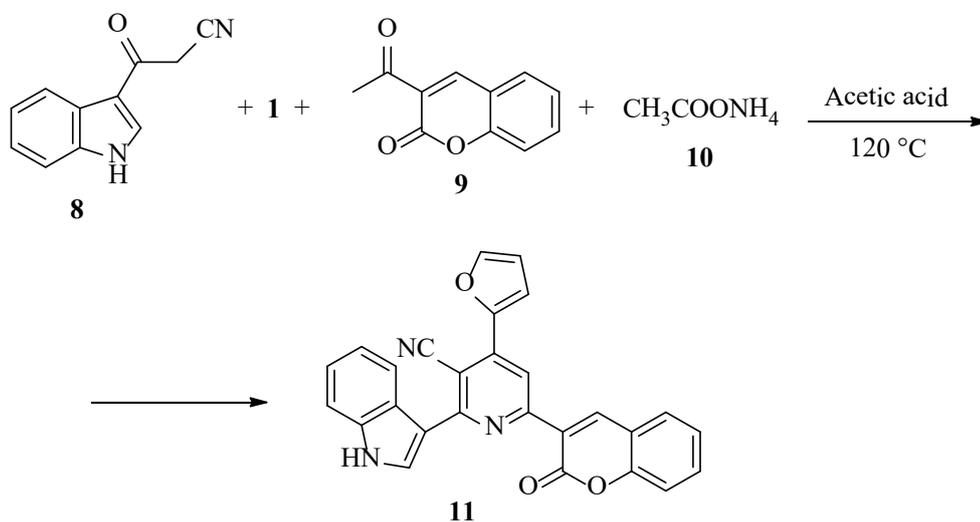
№	R	Продукт	Выход
1	Me		55%
2	-Ph		77%
3	4-MeC ₆ H ₄		78%

4	2-Тиофенил		80%
---	------------	--	-----

Условия реакции: **5** (0,15 ммоль), кетон **6** (0,18 ммоль), фурфурол **1** (0,18 ммоль) и **7** (0,15 ммоль) при 80°C в чистом состоянии в течение 10–18 ч. В реакции №4 (табл. 1) кетон использован в количестве 0,3 ммоль (2,0 экв.).

Описана четырехкомпонентная реакция с уксусной кислотой в качестве катализатора (схема 3) с еще большим выходом [11].

Схема 3



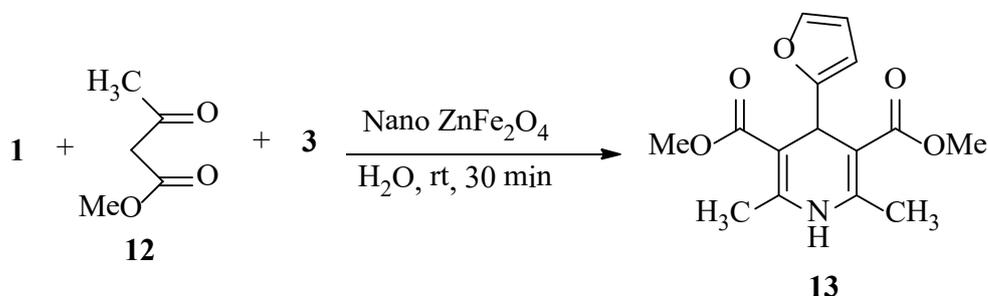
Условия реакции (схема 3): реагент **8** – 1 ммоль, фурфурол **1** – 1 ммоль, реагент **9** – 1 ммоль и ацетат аммония **10** – 2,0 ммоль в 15 см³ уксусной кислоты при 120°C, перемешивали в течение 3 ч. Выход продукта **11** составил 86%.

Существует еще более экологичный метод синтеза 2-фурилзамещенного пиридина с помощью многокомпонентных реакций с использованием наночастиц в качестве катализаторов.

В последние годы наночастицы феррита привлекают значительное внимание благодаря их интересным биологическим применениям [12; 13]. Несмотря на их широкое применение в биологических системах, гораздо меньше внимания уделяется каталитическому поведению ферритовых наночастиц в органических превращениях.

Наночастицы ZnFe_2O_4 недороги, эффективны, безопасны, пригодны для вторичной переработки и требуют лишь мягких условий реакции для получения высоких выходов в более короткие сроки, чем это возможно при использовании традиционных катализаторов. Зеленый и эффективный метод синтеза дигидропиридина с использованием наночастиц ZnFe_2O_4 в качестве катализатора (схема 4).

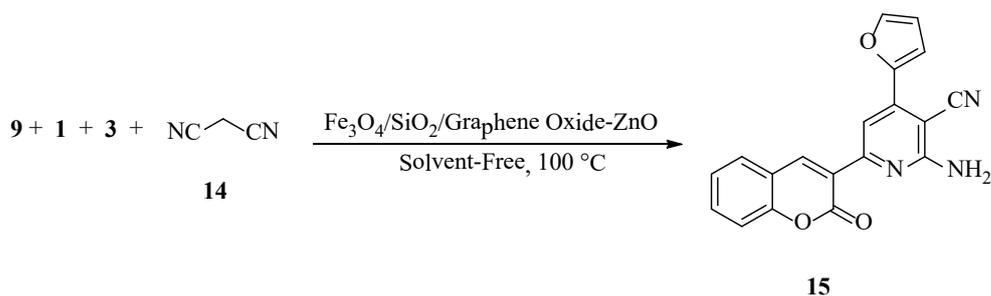
Схема 4



Выход продукта **13** составил 90%, реакция проводилась при комнатной температуре [14].

В продолжении темы использования наночастиц, как катализаторов для многокомпонентных реакций, сообщается о применении диоксида кремния с Fe_3O_4 , вместе с оксидом графена ковалентно соединенным с ZnO , в качестве нового, высокоэффективного, многоазового катализатора [15].

Схема 5



Выход продукта реакции **15** составил 96% в течении 15 минут (схема 5). Авторы отмечают, что после проведения реакции, с помощью внешнего магнита, катализатор был извлечен и может быть использован повторно.

Таким образом, мы рассмотрели синтез 2-фурилзамещенных пиридинов при различных условиях и с разными катализаторами в многокомпонентных реакциях. Можно заключить, что использование наночастиц в качестве катализаторов является самым эффективным и экологически безопасным методом.

Список литературы

1. **Janis R.A.** New Developments in Ca^{2+} Channel Antagonists / R.A. Janis, D.J. Triggler // *J. Med. Chem.* – 1983. – Vol. 26. – №6. – P. 775–785.
2. **Liang J.C.** The new generation dihydropyridine type calcium blockers, bearing 4-phenyl oxypropanolamine, display α -/ β -adrenoceptor antagonist and long-acting antihypertensive activities / J.C. Liang, J. Yeh, C. Wang, S. Liou, C. Tsai, I. Chen // *Bioorganic and Medicinal Chemistry.* – 2002. – Vol. 10. – №3. – P. 719–730.
3. **Armstrong R.W.** Multiple-Component Condensation Strategies for Combinatorial Library Synthesis / R.W. Armstrong, A.P. Combs, P.A. Tempest, S.D. Brown, T.A. Keating // *Accounts of Chemical Research.* – 1996. – Vol. 3. – №29. – P. 123–131.
4. **Qiu G.** Recent advances in isocyanide insertion chemistry / G. Qiu, Q. Ding, J. Wu // *Chemical Society Reviews.* – 2013. – Vol. 12. – №42. – P. 5257.
5. **Jiang D.** 2-Methylindole as an indicative nucleophile for developing a three-component reaction of aldehyde with two different nucleophiles / D. Jiang, X. Pan, M. Li // *ACS Combinatorial Science.* – 2014. – Vol. 6. – №16. – P. 287–292.
6. **Jose M.** Homogeneous and heterogeneous catalysts for multicomponent reactions / M. Jose, A. Corma, S. Iborra // *RSC Advances.* – 2012. – Vol. 1. – №2. – P. 16–58.
7. **Dekamin M.G.** Chitosan: A highly efficient renewable and recoverable bio-polymer catalyst for the expeditious synthesis of α -amino nitriles and imines under mild conditions / M.G. Dekamin, M. Azimoshan, L. Ramezani // *Green Chemistry.* – 2013. – Vol. 3. – №15. – P. 811–820.
8. **Kumar R.S.** Synthesis and anticoagulant activity of a new series of 1,4-dihydropyridine derivatives / R.S. Kumar, A. Idhayadhulla, A.J. Nasser, J. Selvin // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2011. – Vol. 46. – №2. – P. 804–810.
9. **Khodja I.A.** Solvent-free synthesis of dihydropyridines and acridinediones via a salicylic acid-catalyzed hantzsch multicomponent reaction / I.A. Khodja, W. Ghalem, Z. Dehimat, R. Boulcina, B. Carboni, A. Debache // *Synthetic Communications.* – 2014. – Vol. 44. – №7. – P. 959–967.
10. **Prakash M.** NH_4OAc -Promoted Domino Route to Hydroxyarylated Unsymmetrical Pyridines under Neat Conditions / M. Prakash, S. Gudimella, R. Lodhi, S. Guin, S. Samanta // *Journal of Organic Chemistry.* – 2020. – Vol. 85. – №4. – P. 2151–2167.
11. **Krishnammagari S.K.** A one-pot four-component domino protocol for the synthesis of indole and coumarin containing pyridine-3-carbonitrile derivatives / S.K. Krishnammagari, S.G. Balwe, J.S. Kim, K.T. Lim // *Monatshefte fur Chemie.* – 2019. – №150. – P. 691–702.
12. **Gupta A.K.** Surface modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: Interaction studies with human fibroblasts in culture / A.K. Gupta, A.S. Curtis // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine.* – 2004. – Vol. 4. – №15. – P. 493–496.
13. **Pankhurst Q.A.** Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine / Q.A. Pankhurst, J. Connolly, S. Jones, J. Dobson // *Journal of Physics D: Applied Physics.* – 2003. – Vol. 36. – №13. – P. 167–181.
14. **Ravikumar Naik T.R.** Heterogeneous Bimetallic ZnFe_2O_4 Nanopowder Cat-

alyzed Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines in Water / T.R. Ravikumar Naik, S.A. Shivashankar // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – Vol. 36. – №57. – P. 4046–4049.

15. **Davoodi F.A.** Practical and highly efficient synthesis of densely functionalized nicotinonitrile derivatives catalyzed by zinc oxide-decorated superparamagnetic silica attached to graphene oxide nanocomposite / F.A. Davoodi, M.G. Dekamin, Z. Alirezvani // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2019. – Vol. 33. – №4. – P. 1–12.

**Shiriaeв I.A.,
Dyachenko V.D.**

Synthesis of 2-furylsubstituted pyridines and dihydropyridines (review)

Synthesis of 2-furylsubstituted pyridines and dihydropyridines catalyzed by salicylic acid, acetic acid and nanoparticles.

Key words: *furfural, catalysis, pyridine, salicylic acid, acetic acid, multicomponent reactions.*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барышев Богдан Николаевич, аспирант кафедры химии и биохимии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Волгина Наталья Васильевна, заведующий кафедрой биологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», доктор сельскохозяйственных наук, профессор

Волобуева Лариса Николаевна, доцент кафедры микробиологии и вирусологии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», кандидат медицинских наук, доцент

Воронов Михаил Владимирович, доцент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», кандидат медицинских наук, доцент

Довбня Ирина Валерьевна, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Долгова Анна Сергеевна, магистрант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Дяченко Владимир Данилович, заведующий кафедрой химии и биохимии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», доктор химических наук, профессор

Дяченко Иван Владимирович, доцент кафедры химии и биохимии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», кандидат химических наук, доцент

Иваненко Анна Васильевна, ассистент кафедры биологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Ковалева Ольга Сергеевна, аспирант кафедры химии и биохимии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Коваль Евгений Сергеевич, ассистент кафедры биологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Коваль Кристина Фёдоровна, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Косов Виталий Анатольевич, старший преподаватель кафедры кормления и разведения животных Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный аграрный университет»

Косогова Татьяна Михайловна, доцент кафедры биологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», кандидат биологических наук, доцент

Левенец Сергей Валентинович, доцент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», кандидат медицинских наук, доцент

Лудина Анна Алексеевна, магистрант кафедры биологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Никитенко Наталья Александровна, доцент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», кандидат медицинских наук

Перепечай Анастасия Алексеевна, аспирант кафедры химии и биохимии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Савенок Марина Анатольевна, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Садовая Алина Юрьевна, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Тихий Александр Александрович, докторант кафедры химии и биохимии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», кандидат физико-математических наук

Ширяев Илья Андреевич, аспирант кафедры химии и биохимии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Сборник научных трудов «Вестник Луганского государственного педагогического университета» (Свидетельство № ПИ 000196 от 22 июня 2021 г.) основан в 2015 г.

Учредитель и издатель сборника – ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ».

Научный сборник является периодическим печатным научным рецензируемым изданием, имеющим сериальную структуру. На страницах сборника публикуются научные работы, освещающие актуальные проблемы отраслей знания и относящиеся к отдельным группам научных специальностей. С 2016 г. издаются серии: «Педагогические науки. Образование», «Физическое воспитание и спорт», «Филологические науки. Медиакommunikации», «Биология. Медицина. Химия» «Гуманитарные науки. Технические науки».

Редакция сборника публикует научные работы, отвечающие правилам оформления статей и других авторских материалов, принятых в издании.

Авторские рукописи, подаваемые для публикации в выпусках серий, должны соответствовать их научному направлению и отличаться высокой степенью научной новизны.

Материалы могут подаваться на русском языке. Допускается публикация на английском языке. В таком случае авторы должны предоставлять развернутую русскоязычную аннотацию (до 2 тыс. знаков). Статьи публикуются на языке оригинала.

Публикация научных материалов осуществляется при условии предоставления авторами следующих документов:

1. Авторская заявка/согласие на публикацию авторских материалов.
2. Текст научной статьи (научного обзора, научного сообщения, открытой научной рецензии, публикация по материалам научных событий, информация об отечественных и зарубежных научных школах, персоналиях), соответствующий тематике серии сборника.

3. Рецензия на статью, подготовленную аспирантом или соискателем ученой степени кандидата наук, подписанная научным руководителем или заведующим кафедрой, на которой выполняется диссертационное исследование. Рецензия должна объективно оценивать научную статью и содержать всесторонний анализ ее научных достоинств и недостатков.

Заявка и научная статья или другие авторские материалы направляются в редакцию серии в электронном виде. Электронный вариант статьи представляется вложением в электронное письмо. Авторская заявка с подписью автора(-ов), рецензия на статью подаются в отсканированном виде. Названия предоставляемых файлов должны соответствовать фамилии автора(-ов) и названию документов.

Рукописи статей проходят процедуру макетирования. Все элементы статьи должны быть доступны для технического редактирования и отвечать техническими требованиями, принятым в издании.

Материал для опубликования предоставляется в текстовом редакторе Microsoft Word и сохраняется в текстовом формате, полностью совместимом с Word 97-2003. Рукопись должна иметь ограниченный объем 7–12 страниц машинописного текста (0,3–0,5 авторского листа; 12–20 тыс. печатных знаков с пробелами) включая аннотацию, иллюстративный и графический материал, список литературы.

Формат страницы А4; книжная ориентация; поля: левое 3 см, верхнее 2 см, правое 1,5 см, нижнее 2 см; гарнитура Times New Roman; цвет текста – черный; размер шрифта 14 кегль; интервал 1,5; выравнивание по ширине текста. Абзац выделяется красной строкой, отступ 1,25. Текст печатается без переносов, соблюдается постановка знаков дефиса (-) и тире (–), а также типографских кавычек (« »), в случае использования двойных кавычек внешними являются кавычки (« ») «елочки», внутренними – („“) «лапки»).

Выравнивание отступа с помощью табуляции и пропусков не допускается. Уплотнение интервалов, набор заголовка в режиме Caps Lock, использование макросов и стилевых оформлений Microsoft Word запрещено.

В тексте статьи ссылки нумеруются в квадратных скобках, где первый номер указывает на источник в списке литературы, последующие – на страницы источника или другие источники, в таком случае номера источников отбиваются знаком (;). Например, [3, с. 65]; [4; 7; 9]; [2, т. 3, с. 41–44]; [1, с. 65; 3, с. 341–351]. Размещение в тексте прямых цитат без сносок не допускается. Сноски вниз страницы не выносятся.

При написании фамилий и инициалов используется следующее правило: инициалы печатаются через точку без пробела, инициалы от фамилии отбиваются неразрывным пробелом (Ctrl + Shift + «пробел»). Например, М.А. Крутовой. Согласно стилю оформления научной публикации предпочтительнее сначала указывать инициалы ученого, а затем его фамилию.

В качестве иллюстраций статей принимается не более 4 рисунков. Они должны быть размещены в тексте статьи в соответствии с логикой изложения. В тексте должна иметься ссылка на конкретный рисунок, например, (Рис. 2). Каждый рисунок следует создавать в отдельном файле, а затем вставлять в статью с помощью функции «вставка» с обтеканием текстом. Не допускается выход рисунков за границы текста на поля. Все рисунки должны обеспечивать простое масштабирование с сохранением взаимного расположения всех элементов и внутренних надписей. Не допускается составление рисунка из разрозненных элементов. Запрещены рисунки, имеющие залитые цветом области.

Схемы выполняются с использованием штриховой заливки или в оттенках серого цвета; все элементы схемы (текстовые блоки, стрелки, линии) должны быть сгруппированы. Каждый рисунок должен иметь порядковый номер, название и объяснение значений всех кривых, цифр, букв и прочих условных обозначений. Электронную версию рисунков следует сохранять в форматах jpg, tif.

Каждую таблицу необходимо снабжать порядковым номером и заголовком. Таблицы следует предоставлять в текстовом редакторе Microsoft Word, располагать в тексте статьи в соответствии с логикой изложения. В тексте статьи необходимо давать ссылку на конкретную таблицу, например, (Табл. 2). Все графы в таблицах должны быть озаглавлены. Одновременное использование таблиц и графиков (рисунков) для изложения одних и тех же результатов не допускается. В таблицах допускается использование меньшего кегля, но не менее 10.

Текст научной статьи должен иметь следующую структуру:

1. Индекс УДК (универсальной десятичной классификации публикуемых материалов) выставляется без абзаца.

2. Фамилия, имя и отчество (полностью), ученая степень, звание, должность автора(-ов), название учебного заведения или научной организации, в которой выполняется диссертационное исследование, электронный адрес автора(-ов).

3. Заголовок статьи. Заголовок должен быть информативным и содержать только общепринятые сокращения; набираться строчными буквами жирным шрифтом, без разбиения слов переносами, с выравниванием по центру строки, без абзацного отступа, без точки в конце.

4. Аннотация. Описывает цели и задачи проводимого исследования, а также возможности его практического применения. Аннотация на русском языке помещается в начале статьи, на украинском и английском – в конце. Аннотация должна быть написана от третьего лица и содержать фамилию и инициалы автора(-ов), заголовок статьи, ее краткую характеристику. Рекомендуемый объем аннотации 3–4 предложения; 40–60 слов; 500 знаков. Англоязычная аннотация должна выполняться на профессиональном английском языке.

5. Ключевые слова (5–7 слов / словосочетаний, определяющих предметную область научной статьи) на русском языке (располагаются после аннотации на русском языке), на украинском языке (после аннотации на украинском языке) и английском (размещаются после аннотации на английском языке). В перечне ключевых слов должны быть представлены общенаучные или профильные термины, упорядоченные от наиболее общих к более конкретным.

6. Вводная часть статьи, постановка проблемы, цель статьи, представление новизны излагаемых в статье материалов.

7. Данные о методике проводимого исследования.

8. Экспериментальная часть, анализ, обобщение, описание и объяснение полученных данных. По объему – занимает центральное место в статье.

9. Выводы и рекомендации, перспективы развития поставленной проблемы.

10. Список литературы, представленный в алфавитном порядке в виде нумерованного списка. В статье рекомендуется использовать не более 10 литературных источников. Заголовок «Список литературы» набирается

строчными буквами, с выравниванием по центру строки, без абзацного отступа, без точки в конце и ниже с выравниванием по ширине приводится пристатейный нумерованный список литературы. Фамилии и инициалы авторов набираются полужирным шрифтом, библиографическое описание источника обычным.

Каждый новый структурный элемент статьи не нужно нумеровать, выделять, называть. Изложение материала статьи должно быть последовательным, логически завершенным, с четкими формулировками, исключая двойное толкование или неправильное понимание информации. Оформление текста должно соответствовать литературным нормам, быть лаконичным, тщательно выверенным.

К публикации принимаются научные статьи, выполненные в строгом соответствии с техническими требованиями к оформлению статей и других авторских материалов. Текстовые принципы построения научной статьи могут варьироваться в зависимости от тематики и особенностей проводимого исследования. Материалы, не отвечающие основным предъявляемым требованиям, к рассмотрению не принимаются. Рукописи статей, сопроводительные документы как опубликованных, так и отклоненных авторских материалов авторам не возвращаются.

Авторы научных статей несут всю полноту ответственности за достоверность сведений, авторскую принадлежность представленного материала, точность цитирования и ссылок на официальные документы и другие источники, приведенные инициальные сокращения.

Редакционная коллегия оставляет за собой право отбора присланных материалов, их рецензирования и редактирования без изменения научного содержания авторского варианта. Принятые к публикации научные статьи включаются в очередной номер журнала в порядке поступления.

Редакция не принимает к публикации статьи, опубликованные ранее в других изданиях. Публикация статьи в сборнике не исключает ее последующего переиздания, однако, в таком случае необходимо приводить ссылку на «Вестник Луганского государственного педагогического университета» как на первоисточник.

После выхода в свет печатной версии научного сборника, его полнотекстовые электронные копии размещаются в базе данных Научной библиотеки, а также на официальном сайте Луганского государственного педагогического университета в формате pdf. Электронные материалы могут копироваться по электронным сетям и распечатываться авторами для индивидуального пользования с указанием выходных данных сборника.

Согласие автора на публикацию статьи, данное в заявке, рассматривается и принимается редакцией сборника как его согласие на размещение предоставленных авторских материалов в свободном электронном доступе.

В заявке авторы должны подать следующую информацию:

1	Полное название статьи	
	<i>Заполняется каждым автором</i>	
	ФИО (полностью)	
2	Учёная степень, звание	
3	Название организации (вуз, кафедра, лаборатория, отдел), которую представляет автор (в именительном падеже), должность	
4	Страна, город	
5	Контактный номер телефона	
6	Почтовый адрес, индекс	
7	Адрес электронной почты	
8	Авторское согласие на печать и размещение рукописи в электронных базах свободного доступа	Подпись автора

Редакция Вестника Луганского государственного педагогического университета

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научное издание

Коллектив авторов

ВЕСТНИК

**ЛУГАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

Сборник научных трудов

Серия 4

Биология. Медицина. Химия

Главный редактор – *В.Д. Дяченко*
Выпускающий редактор – *Г.Г. Калинина*
Редактор серии – *М.В. Воронов*
Корректор – *О.И. Письменская*
Компьютерная верстка – *Р.В. Жила*

Подписано в печать 08.04.2022 г. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать ризографическая. Формат 70×100 1/16. Усл. печ. л. 8,78.
Тираж 35 экз. Заказ № 47.

Издатель

ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

«Книга»

ул. Оборонная, 2, г. Луганск, 91011. Тел. : (0642)58-03-20
e-mail: knitaizd@mail.ru