

Научное издание



# ВЕСТНИК

Луганского государственного  
педагогического университета

Серия 4

Биология  
Медицина  
Химия

№4(91)  
2022



**КНИТА**

Издатель ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
«Книга»

ул. Оборонная, 2, г. Луганск, 91011, т/ф (0642)58-03-20

№4(91) • 2022 ВЕСТНИК ЛУГАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

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(91) • 2022

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:**

<b>Агафонов В. А.</b>	– доктор биологических наук, профессор
<b>Андреева И. В.</b>	– доктор медицинских наук, профессор
<b>Бойченко П. К.</b>	– доктор медицинских наук, профессор
<b>Виноградов А. А.</b>	– доктор медицинских наук, профессор
<b>Волгина Н. В.</b>	– доктор сельскохозяйственных наук, профессор
<b>Высоцкая Е. А.</b>	– доктор биологических наук, доцент
<b>Гинс М. С.</b>	– доктор биологических наук, профессор
<b>Доценко В. В.</b>	– доктор химических наук, доцент
<b>Крадинова Е. А.</b>	– доктор медицинских наук, профессор
<b>Кривоколыско С. Г.</b>	– доктор химических наук, профессор
<b>Мечетный Ю. Н.</b>	– доктор медицинских наук, профессор
<b>Митченко С. А.</b>	– доктор химических наук, профессор
<b>Ненайденко В. Г.</b>	– доктор химических наук, профессор
<b>Олейников В. А.</b>	– доктор медицинских наук, профессор
<b>Остапко В. М.</b>	– 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, 2022. – № 4(91) : 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.

*Издание включено в Перечень рецензируемых научных изданий  
(приказ МОН ДНР № 433 от 8 мая 2018 г.; приказ МОН ЛНР № 273-ОД от 14 апреля 2022 г.).  
Включено в РИНЦ*

*Печатается по решению Ученого совета Луганского государственного  
педагогического университета (протокол № 5 от 23 декабря 2022 г.)*

УДК 08:378.4(477.61)ЛГПУ:[57+61+54(062/552)]  
ББК 95/4z43+28z5+5z5+24z5

© Коллектив авторов, 2022  
© ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

### БИОЛОГИЯ

<b>Косогова Т. М., Иваненко А. В., Лудина А. А.</b> Современное состояние флоры природного заповедника Провальская степь ЛНР...	5
<b>Несторенко С. Н., Мудрая Т. А., Хроленок М. С.</b> Использование биогуруса при выращивании полевых культур.....	11
<b>Орлова А. А., Волгина Н. В.</b> История изучения видового состава медоносных растений в разных регионах Российской Федерации (обзорная статья).....	17
<b>Фомина Ю. С.</b> Географическая структура синантропной флоры Луганского геоботанического района.....	22

### МЕДИЦИНА

<b>Воронов М. В., Скребцова Н. И.</b> Значение онкомаркеров при лабораторной диагностике и мониторинге онкологических заболеваний (обзор литературы).....	27
<b>Левенец С. В., Никитенко Н. А., Коваль К. Ф.</b> Изменение морфометрических показателей семенников крыс на 7 и 15 дни эксперимента при металлоостеосинтезе большеберцовой кости титаном.....	34
<b>Москвин А. А., Москвина А. А.</b> Преаналитическая фаза лабораторных исследований: <i>per aspera ad astra</i> (обзор).....	38
<b>Перепелица Ю. Г.</b> Ингибиторы тирозинкиназ как основа терапии хронического миелолейкоза.....	45
<b>Соловьева И. В., Лузин В. И.</b> Динамика изменения макромикроскопических показателей строения гипофиза крыс после имплантации в большеберцовые кости керамического гидроксилатапата.....	51
<b>Чурилин О. А., Белинская А. С., Бровенко В. А.</b> Лабораторная диагностика при политравме у детей (обзор литературы).....	57
<b>Чурилин О. А., Белинская А. С., Гончарова Е. В.</b> Клинические и биохимические исследования крови у детей с ожоговой болезнью (обзор литературы).....	63

### ХИМИЯ

<b>Барышев Б. Н.</b> Использование ингибиторов киназ в терапии онкологических заболеваний.....	69
<b>Гаркуша Д. С., Дяченко В. Д.</b> Новые варианты реакции Торпа-Циглера, приводящие к образованию пиридиновых систем (обзор).....	76
<b>Дяченко И. В.</b> Синтез новых производных акриламидов.....	82
<b>Дяченко И. В.</b> Многокомпонентный синтез новых функционализированных производных акрилонитрила.....	86
<b>Ковалева О. С., Дяченко В. Д.</b> Цитотоксическое действие производных 2-амино-4 <i>H</i> -пиранов в отношении клеточных линий гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 (обзор).....	92

**Рубежная Д. В., Дяченко В. Д.** Салицилаль в реакциях получения  
производных кумарина (обзор).....95

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ .....100**

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ .....102**

# БИОЛОГИЯ

УДК 582:[581.9:502.](470.6–ЛНР)

**Косогова Татьяна Михайловна,**  
канд. биол. наук, доцент,  
доцент кафедры биологии  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
*inbotanlit87@list.ru*

**Иваненко Анна Васильевна,**  
ст. преподаватель кафедры биологии  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
*annaivanenko\_rb@list.ru*

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

## Современное состояние флоры природного заповедника Провальская степь ЛНР

*Статья является логическим продолжением цикла работ по изучению флоры заповедных территорий ЛНР, начатых на кафедре ботаники ЛГПУ в период с 1970 по 2023 гг. Представлены (в сравнительном аспекте) результаты изучения современного состояния флоры Королевских скал природного заповедника Провальская степь ЛНР. Показана значимость заповедных территорий в сохранении генофонда редких видов, уникальных природно-территориальных комплексов.*

**Ключевые слова:** флора, ассоциация, генофонд, природный заповедник, биологическое разнообразие.

На протяжении более чем 85-летнего существования кафедры ботаники (биологии) ЛГПУ изучением флоры Луганской области (ЛНР) занимались М. П. Дика, П. И. Кузнецова, Л. Т. Дрель, Е. С. Николаева, А. Г. Михельсон, А. А. Михельсон, Р. Я. Исаева, А. И. Луценко, А. Н. Серебрякова, А. П. Швечикова, В. Р. Маслова, Н. И. Конопля, А. С. Макеев, Л. И. Лесняк, Т. М. Косогова, С. В. Петренко, В. Ф. Дрель, В. М. Позднякова-Каспари, О. В. Копанева-Грибачева, Н. Перегрим, Е. Перегрим, Д. Шевченко, О. Н. Конопля-Курдюкова, Т. Н. Бекенова, З. В. Ермошкина, Р. П. Ганжа, О. А. Белая, Г. В. Зосименко, Н. И. Червякова, Т. Плугина, Е. А. Мартыненко, И. Н. Зозуля, Л. Терентьева, В. В. Селедцова и др. [1].

Результаты флористических исследований послужили делу охраны уникальных природных объектов в XX и начале XXI ст. [2; 3].

Р. Я. Исаева (заведующая кафедрой ботаники) и сотрудники кафедры особое внимание уделяли изучению флоры природного заповедника Провальская степь.

По ряду причин усиление воздействия антропогенного характера в настоящее время может привести к уничтожению этой уникальной флоры и фауны, что служит основанием необходимости изучения данного вопроса [1].

Представляло интерес изучить в сравнительном аспекте современное состояние флоры природного заповедника Провальская степь ЛНР.

Описания растительности проводили по общепринятой методике геоботанических исследований [4; 5]. Выделение ассоциаций производили по доминирующим видам, образующим основные ярусы.

Обилие видов определяли по шкале Друде [2]. Почвы изучали по методике Н. Г. Федорец [6].

Черноземы центральной части Королевских скал характеризуются значительной сухостью, слабой гумусированностью и сильной щебнистостью. Все это сказывается и на характере растительности.

Как указывали Р. Я. Исаева и соавт. [2; 3], у подножия северного склона Королевских скал мощность почвенного профиля 68 см, почва темно-серого цвета, структура крупнозернистая. Здесь произрастает *мятликово-типчакковая ассоциация*. Доминантами являются мятлик луковичный (*Poa bulbosa* L.), типчак бороздчатый (*Festuca sulcata* (Hach) Nym). Субдоминантами – молочай Сегье (*Euphorbia seguieriana* Neck), желтушник раскидистый (*Erysimum diffusum* Ehrh.), полынь австрийская (*Artemisia austriaca* Jacq.). Здесь произрастают также грыжник голый (*Herniaria glabra* L.), грыжник Бессера (*Herniaria besseri* Fischet Horkem), подорожник средний (*Plantago media* L.), синеголовник полевой (*Eryngium compestre* L.), кохия расprostертая (*Kochia prostrata* (L.) Schrader) [2; 3].

Прибровочная микроразона Королевских скал северного склона характеризуется энергичным смывом частиц входящих коренных пород. Почвы маломощные, неразвитые. Мощность гумусного горизонта равна 10 см. На северном склоне (около гребня) расположена *спирейно-типчакково-полынная ассоциация*. Проективное покрытие составляет около 90%. Доминантами являются спирея зверобоелистная (*Spiraea hypericifolia* L.), типчак бороздчатый (*Festuca sulcata* (Hach) Nym), полынь австрийская (*Artemisia austriaca* Jacq.). *Из разнотравья* здесь произрастает проломник Турчанинова (*Androsace maxima* (Freyn) Fed), лапчатка серебристая (*Potentilla argentea* L.), костенец зонтичный (*Holosteum bellatum* L.), желтушник раскидистый (*Erysimum diffusum* Ehrh.). *Злаковые* представлены *ковылями* – ковыль длиннолистный (*Stipa longifolia* Borb.), ковыль украинский (*Stipa ucrainica* P. Smirn.), ковыль Лессинга (*Stipa Lessingiana* Trinet Rupr.), мятликом луковичным (*Poa bulbosa* L.).

Несколько ниже расположена скердо-типчакково-полынная ассоциация. Проективное покрытие травянистого яруса 70%. Доминантами являются скерда кровельная (*Crepis tectorum* L.), типчак бороздчатый (*Festuca sulcata* (Hach) Nym), полынь австрийская (*Artemisia austriaca* Jacq.). Реже здесь встречаются молочай Сегье (*Euphorbia seguieriana* Neck), коровяк фиолетовый (*Verbascum phoeniceum* L.), лабазник обыкновенный (*Filipendula vulgaris* Moench), ковыль узколистный (*Stipa tirsia* Stev.), желтушник расprostертый (*Erysimum diffusum* Ehrh), астрагал шерстистоцветковый (*Astragalus dasyanthus* Pall), звездочка злаколистная (*Stellaria graminea* L.) и др. [2; 3].

Видовой состав растений Королевских скал Провальской степи в сравнительном аспекте представлен в табл. 1.

Таблица 1

**Видовой состав растений Королевских скал Провальской степи**

Виды	2008 г. (Р.Я. Исаева и соавт.)	2022 г. (Т.М. Косогова, А.В. Иваненко, А.А. Лудина)
мятлик луковичный ( <i>Poa bulbosa</i> L.)	+	+
типчак бороздчатый ( <i>Festuca sulcata</i> (Nash) Nym)	+	+
молочай Сегье ( <i>Euphorbia seguieriana</i> Neck)	+	+
желтушник раскидистый ( <i>Erysimum diffusum</i> Ehrh.)	+	+
полынь австрийская ( <i>Artemisia austriaca</i> Jacq.)	+	+
грыжник голый ( <i>Herniaria glabra</i> L.)	+	+
грыжник Бессера ( <i>Herniaria besseri</i> Fisch et Horkem)	+	+
подорожник средний ( <i>Plantago media</i> L.)	+	+
синеголовник полевой ( <i>Eryngium compestre</i> L.)	+	+
кохия распростертая ( <i>Kochia prostrata</i> (L.) Schrader)	+	+
спирея зверобоелистная ( <i>Spiraea hypericifolia</i> L.)	+	+
полынь австрийская ( <i>Artemisia austriaca</i> Jacq)	+	+
проломник Турчанинова ( <i>Androsace maxima</i> (Freyn) Fed)	+	+
лапчатка серебристая ( <i>Potentilla argentea</i> L.)	+	+
костенец зонтичный ( <i>Holosteum umbellatum</i> L.)	+	+
ковыль длиннолистный ( <i>Stipa longifolia</i> Borb.)	+	+
ковыль украинский ( <i>Stipa ucrainica</i> P.Smirn.)	+	+
ковыль Лессинга ( <i>Stipa Lessingiana</i> Trin et Rupr)	+	+
ковыль узколистый ( <i>Stipa tirsia</i> Stev.)	+	+
тысячелистник благородный ( <i>Achillea nobilis</i> L.)	+	+



тысячелистник почти обыкновенный ( <i>A. Millefolium L.</i> )	+	+
серпуха донецкая ( <i>Serratula donetzica Dubovik</i> )	+	+
зопник колючий ( <i>Phlomis pungens Willd</i> )	+	+
икотник серый ( <i>Berteroa snzana (L.) DC</i> )	+	+
скерда кровельная ( <i>Crepis tectorum L.</i> )	+	+
коровяк фиолетовый ( <i>Verbascum phoeniceum L.</i> )	+	+
лабазник обыкновенный ( <i>Filipendula vulgaris Moench</i> )	+	+
астрагал шерстистоцветковый ( <i>Astragal usdasyanthus Pall</i> )	+	+
звездочка злаколистная ( <i>Stellaria graminea L.</i> )	+	+
вяз голый ( <i>Ulmus glabra Huds.</i> )	+	+
клен полевой ( <i>Acer campestre L</i> )	+	+
ясень высокий ( <i>Fraxinus excelsior L.</i> )	+	+
клен татарский ( <i>A. tatricum L.</i> )	+	+
чистяк весенний ( <i>Ficaria verna Huds</i> )	+	+
ясотка пурпурная ( <i>Lamium purpureum L.</i> )	+	+
ветреница лютичная ( <i>Anemone ranunculoides L.</i> )	+	+
аронник восточный ( <i>Arum orientale var. elongatum Boiss</i> )	+	+
дельфиниум Сергия ( <i>Delphinium Sergii Wissjul</i> )	+	+
тюльпан дубравный ( <i>Tulipa quercetorum Klokt Zoz</i> )	+	+
лагозерис палестинский ( <i>Lagoseris sancata (L.)K.Maly</i> )	+	+
барвинок малый ( <i>Vinca minor L</i> )	+	+
хори спора нежная ( <i>Chorispora tenella (Pall) D.C.</i> )	+	+
боярышник кривочашечковый ( <i>Crataegus curvisepalalindm</i> )	+	+
житняк гребенчатый ( <i>Agropyron pectinifore Poet et Schult</i> )	+	+
бурачок покрученный ( <i>Allysum tortuosum W.K.</i> )	+	+
бурачок шерстистый ( <i>A. hirsutum M.B.</i> )	+	+
бурачок пустынный ( <i>A. desertorum Stapf</i> )	+	+

василистник простой (Thalictrum simplex L.)	+	+
спаржа аптечная (Asparagus officinalis L.)	+	+
люцерна румынская (Medicago romanica Proct)	+	+
карагана кустарниковая (Caragana frutex (L.)g-Koch)	+	+
ковыль опушеннолистный (S. dasiphilla Trautv)	+	
пижма тысячелистниковая (Tatacetum millefolium (L.) Tzvel)	+	+
вязель изменчивый (Coronilla varia L.)	+	+
роза украинская (Rosa ucrainica Chrshan.)	+	+
кизилник черноплодный (Cotonea stermelanocarpus Lodd.)	+	+
миндаль степной (Prunus tenella Batsch)	+	+
эфедра двухколосковая (Ephedra distachia L.)	+	+
спаржа мутовчатая (A. verticillatus L.)	+	+
василек Маршалла (Psephellus marschallianus (Spreng.) C. Koch)	+	+
тюльпан змеелистный (T. Ophiophylla klok. Et Zoz)	+	+
осока приземистая (Carex cupine Willd).	+	+

Как видно из табл. 1, видовой состав Королевских скал Провальской степи в 2022 г. (по сравнению с 2008 г.) не претерпел существенных изменений, однако встречаемость видов значительно уменьшилась.

#### Список литературы

- Иваненко, А. В.** Воздействие экологических факторов на видовое разнообразие рода *Rosa* L. в природном заповеднике Провальская степь / А. В. Иваненко, А. А. Лудина // 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, 2022. – № 3 : Серия 4 : Биология. Медицина. Химия – С. 4–10.
- Исаева, Р. Я.** Растительность Королевских скал Провальской степи / Р. Я. Исаева, Т. М. Косонова, А. П. Швечикова // Збірник наукових праць Луганського національного аграрного університету. Сільськогосподарські науки / ред. В. Г. Ткаченко. – Луганськ : Елтон-2, 2008. – № 93. – С. 40–43.
- Исаева, Р. Я.** Растительность каменистых склонов Грушевой балки Провальской степи / Р. Я. Исаева [и др.] // Вісник Луганського національного педагогічного університету імені Тараса Шевченка. Біологічні науки. – Луганськ, 2007. – № 19 (135). – С. 31–35.

4. **Миркин, Б. М.** Современная наука о растительности / Б. М. Миркин, Л. Г. Наумова, А. И. Соломец. – М. : Логос, 2001. – 264 с.
5. **Определитель высших растений Украины.** – К. : Наукова думка, 1987. – 546 с.
6. **Федорец, Н. Г.** Методика исследования почв урбанизированных территорий / Н. Г. Федорец, М. В. Медведева. – Петрозаводск : Карельский научный центр РАН, 2009. – 84 с.

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

#### **The current state of the flora of the natural reserve Provalskaya steppe LPR**

*The article is a logical continuation of the cycle of works on the study of the flora of the protected areas of the LPR, started at the Department of Botany of the Leningrad State Pedagogical University in the period from 1970 to 2023. The article presents (in a comparative aspect) the results of studying the current state of the flora of the Royal Rocks of the Provalskaya Steppe Natural Reserve of the LPR. The importance of protected areas in the preservation of the gene pool of rare species, unique natural territorial complexes is shown.*

**Key words:** *flora, association, gene pool, nature reserve, biological diversity.*

**Несторенко Светлана Николаевна,**  
канд. с.-х. наук, доцент,  
доцент кафедры биологии  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
*nestorenko@internet.ru*

**Мудрая Татьяна Александровна,**  
магистрант кафедры биологии  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

**Хроленок Мария Сергеевна,**  
магистрант кафедры биологии  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

## **Использование биогумуса при выращивании полевых культур**

*Снижение почвенного плодородия формирует систему негативных факторов, когда чрезмерная химизация сельскохозяйственного производства направлена только на воспроизводство урожайности. Внесение в почву биогумуса предупреждает явление деградации почв, улучшает процесс восстановления и поддержания уровня плодородия, гарантирует получение высоких урожаев сельскохозяйственных культур и качественных продуктов питания. Данные аспекты важны в условиях Донбасса, где антропогенная нагрузка значительно возросла в последние годы.*

**Ключевые слова:** биогумус, вермикомпостирование, почва, плодородие, урожайность.

Современное сельскохозяйственное производство характеризуется увеличивающимся воздействием человека на окружающую среду. Одним из результатов такого влияния является состояние почв республики. Поэтому необходим поиск возможных путей улучшения ее биологической активности и сохранения плодородия, и, как результат, – повышение урожайности сельскохозяйственных культур, выращиваемых в регионе.

Одной из безотходных и малоотходных технологий является технология получения биогумуса. Она применима для переработки органических отходов различных предприятий и, в первую очередь, сельскохозяйственных и городских органических отходов [1; 2].

Для получения этого удобрения используются отходы растениеводческой и животноводческой продукции, пищевой промышленности. Внедрение технологии производства вермикомпоста с заданными агрохимическими показателями и содержанием гумуса, приближенного к почвенному, очищенного от семян сорняков, является очень актуальным на современном этапе развития земледелия [1].

Прежде всего, внесение в почву биогумуса предупреждает явление деградации почв, улучшает процесс восстановления и поддержания уровня

плодородия, впоследствии гарантирует получение высоких урожаев сельскохозяйственных культур и качественных продуктов питания. Естественное же восстановление нарушенного почвенного плодородия происходит крайне медленно, в среднем за столетие восстанавливается только около одного сантиметра гумусного слоя.

Биогумус – это не только гумусное удобрение, но и уникальное микробиологическое удобрение, содержащее в своем составе сообщество полезных почвенных микроорганизмов, определяющих плодородие земель. Внесение его в почву нормализует развитие свойственных здоровой почве микробных ассоциаций. Известно, что биогумус превосходит навоз и компосты по содержанию гумуса в 4–8 раз. В отличие от навоза и компостов, биогумус не обладает замедленным действием: растения и семена растений весьма отзывчивы на него, а урожайность выращенных на нем культур резко возрастает. Под влиянием биогумуса у растений ускоряются процессы органогенеза, улучшается обмен веществ, а в результате формируется ранняя продукция и большая величина урожайности. Биогумус ускоряет распад пестицидов в почве и растениях, оздоравливает выработанные и загрязненные почвы [3].

Так, по данным Росстата, посевные площади по РФ в настоящий момент составляют свыше 79,6 млн. га, из них 46,3 млн. га под зерновыми культурами, отличающимися особой отзывчивостью на внесение биогумуса даже в небольших количествах [5].

В Луганской Народной Республике в лаборатории вермикомпостирования ГОУ ВО «ЛГАУ» используют красного калифорнийского червя Старатель, копролиты которого содержат до 35% гумуса. Копролиты червей естественных популяций, при этом, содержат всего лишь до 15% гумуса [4].

Следует отметить, что гумус в копролитах отличается не только высокой концентрацией, но и рядом качественных преимуществ перед гумусом, образующимся в почве без участия червей в результате жизнедеятельности микрофлоры. Так, в организме дождевого червя при переваривании пищи вырабатываются молекулы гуминовых кислот, образующие комплексные химические соединения с минеральными компонентами поглощаемого питательного субстрата. Данные соединения, именуемые гуматами, формируют растворимый и нерастворимый гумус. Растворимый гумус, преимущественно представленный гуматами лития, калия и натрия, представляет собой легкодоступные растениям запасы ценных питательных веществ, которые стимулируют прорастание семян и развитие растений, усиливают процессы фотосинтеза, повышают усвоение растениями содержащихся в почве минеральных солей. При этом растворимые гуматы проявляют себя особо действенным образом во время наибольшего напряжения биохимических процессов в растениях, имеющих место в начальном периоде их развития, а также при отклонениях внешних условий в агробиоценозе от оптимальных, в том числе засухах и заморозках, что является особо актуальным в условиях Донбасса.

Технология переработки отходов и производство биогумуса состоит из нескольких этапов.

Первый этап – подготовка кормового субстрата (корма для червей), проходит на площадке внутри корпуса, где проводится доработка исходного сырья до необходимой кондиции и смешивание всех компонентов.

Второй этап – этап компостирования. Здесь происходит параллельная ферментация получаемого субстратного корма для червей, увлажнение его водой. Для производства биогумуса применяют следующее основное сырье (отходы): малоплодородная земля, пищевые отходы, растительные отходы, опилки, навоз, бумага, целлюлоза и прочие органоминеральные отходы.

Третий этап – вермикультивирование. Здесь создаются оптимальные условия для червей, аналогичные природным. Температурный диапазон от 16 до 32°C, оптимальная температура 22–28°C, влажность субстрата 70–80%, pH 7,0. Ежемесячно необходимо определять численность червей и их биомассу. Для этого в шахматном порядке берут несколько проб субстрата с червями на всю глубину пластиковых ящиков объемом 10 л с поддонами. Из взятых образцов проб подсчитывают количество червей и определяют массу. Затем полученные средние результаты умножают на 100 и устанавливают среднюю численность червей на 1 м. При разведении в помещении все ящики с червями и секторы нумеруются. Для этого обычно указывают тип корма, вид и количество червей, дату внесения, начала и окончания приготовления базового субстрата.

Четвертый этап – гумификация: отделение червей от биогумуса, дозревание, сушка и просеивание, фасовка [1; 3].

Таким образом, биогумус представляет собой результат жизнедеятельности популяции красного калифорнийского червя в результате переработки органических отходов. Это комплексное удобрение полностью органического происхождения. Внешне представляет собой массу, по консистенции сходную с рассыпчатой легкой по весу землей. Цвет близок к черному. Содержит макроэлементы (азот, фосфор, калий, магний, кальций), микроэлементы (цинк, железо, медь и т. д.), соли гуминовых кислот и полезные микроорганизмы, подавляющие развитие грибковых заболеваний. Все составляющие имеют только органическое происхождение, что важно для экологически чистого способа выращивания сельскохозяйственной продукции. В составе есть абсолютно все элементы, необходимые для всех фаз развития растений (рост, бутонизация, завязь, период активного плодоношения, созревание плодов).

Положительное воздействие биогумуса на урожайность культур в результате накопления полезных штаммов микроорганизмов и сочетания с минеральными и химическими удобрениями отличает его от других видов органических удобрений. По сравнению с другими видами полезной органики, биогумус содержит значительный процент азота биологического происхождения. Это объясняется большим количеством азотфиксирующих бактерий, содержащихся в продуктах жизнедеятельности дождевых червей. Также биогумус уникален из-за гуминовой составляющей, содержание которой – не менее 6%. Гуматы, как основная составляющая в биогумусе, не содержат в себе токсичных, канцерогенных, мутагенных элементов и не являются отравляющими для эмбрионов. Применение биогумуса в растениеводстве способствует уменьшению сорности почвы, так как в процессе переработки семени,

попавшие в компост, служат пищей червям и, проходя через их организм, полностью теряют свою всхожесть. Таким образом, внесение этого удобрения в почву уменьшает количество сорных трав на обрабатываемых землях [2].

Биогумус обладает рядом физических преимуществ, таких как способность почвы лучше удерживать воду, ее аэрация, улучшение структуры и рыхлости, уменьшение эрозии почвы. Биологические преимущества данного удобрения проявляются в стимуляции роста корневой системы и, как следствие, – улучшение питания растений и роста надземной части. Результатом такого влияния является значительное сокращение вегетационного периода развития растений и их устойчивость к заболеваниям в течение всего периода плодоношения. Так, исследования М. Горбова показывают, что использование биогумуса предотвращает ряд вирусных и грибковых заболеваний [2].

Нерастворимый гумус, формируемый в основном гуматами таких элементов, как кальций, магний, кремний и различные тяжелые металлы, не подвержен гидролизу, долго сохраняется в почве в форме гидрофильных и механически прочных агрегатов. При этом в экологическом плане важно то, что гуматы тяжелых металлов связываются в почве, практически не усваиваясь растениями.

Для исследования эффективности биогумуса был проведен полевой опыт, задачей которого было: определить, как изменяется питательный режим почвы при внесении биогумуса, и в какой степени это отображается на урожайности полевых культур. Для этого в полевом севообороте вносили биогумус в количестве 9 т/га осенью. Полученные результаты в посевах ячменя приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Содержание элементов питания в почве в посевах ярового ячменя,  
(мг/100г)**

№ п/п	Вариант	Дата отбора	Азот			Фосфор P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Калий K <sub>2</sub> O
			NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>		
1.	Контроль	21.04.21	1,20	1,02	2,22	13,37	18,2
2.		01.06.21	0,87	0,96	1,85	10,50	19,8
3.		24.07.21	0,12	0,52	0,64	10,80	14,6
4.	Биогумус 9 т/га	21.04.21	1,20	1,02	2,22	13,37	18,2
5.		01.06.21	0,89	1,56	2,43	13,70	27,8
6.		24.07.21	0,30	0,54	0,74	11,60	15,8

В результате проведенных исследований, установлено, что содержание основных элементов питания в почве на участках, где вносили биогумус, было выше к концу вегетации культуры. Это позволяет говорить о том, что происходит накопление основных элементов питания в почве, в результате формируется благоприятный питательный режим почвы.

В среднем, по литературным данным, биогумус обеспечивает прибавку урожайности сельскохозяйственных культур на 20–30% и, что не менее важно, повышает качество конечной сельскохозяйственной продукции [2].

В результате проведенных исследований урожайность ячменя, где применяли биогумус в количестве 9 т/га, была на 5,2 ц/га выше по сравнению с участками без биогумуса, что составило 38,8%.

Таблица 2

**Урожайность ярового ячменя, (2021 г.)**

Вариант	Урожайность, ц/га	Прибавка урожая, ц/га	Масса 1000 семян, г
Контроль	13,4	-	46,15
Биогумус 9 т/га	18,6	5,2	49,21
НСР <sub>05</sub>	2,49		

Применение биогумуса позволило улучшить питательный режим почвы в условиях неустойчивого увлажнения, что наблюдалось летом, тем самым обеспечив большую прибавку урожая. Масса 1000 семян при внесении биогумуса увеличилась незначительно, на 1,1 г.

Стабилизировать и восстановить плодородие эродированных черноземных почв юго-востока степной зоны возможно путем применения органико-минеральных удобрений на основе биогумуса, которые удовлетворяют потребности культур в элементах питания, и значительно улучшить водно-физические свойства эродированных почв, что дает возможность получать растениеводческую продукцию для детского питания в промышленных зонах.

Биогумус применяют для возрождения плодородия пахотных полей, в тепличных комплексах, в парковом хозяйстве в городской среде. Он очень эффективен в качестве органического удобрения для повышения урожайности – в первый же год применения, благодаря водорастворимости и быстрому усваиванию корневой системой растений, может принести повышение урожая до 200% [5].

**Список литературы**

- 1. Бекенова, У. С.** Изучение влияние доз биогумуса на рост и развитие, урожайность сельскохозяйственных культур в лабораторных и полевых условиях / У. С. Бекенова, Ж. Ш. Жумадилова, Е. Ж. Шорабаев // Молодой ученый. – 2017. – № 46 (180). – С. 106–108.
- 2. Козенко, К. Ю.** Вермикультура как базис развития зеленой экономики сельских территорий / К. Ю. Козенко, О. П. Комарова, С. В. Земляничина // Фундаментальные исследования. – 2019. – № 10. – С. 34–41.
- 3. Лавров, В. В.** Вермикультивирование в США и Канаде / В. В. Лавров // Дождевые черви и плодородие почв: мат. 1-й Межд. конф. – Владимир, 2002. – С. 73–76.
- 4. Рыбина, В. Н.** Изучение комплексного действия биогумуса, гуминового удобрения и регулятора роста при выращивании кукурузы / В. Н. Рыбина [и др.] // Научный вестник Луганского государственного аграрного университета. – 2022. – № 2 (15). – С. 65–71.
- 5. Старостин, К. В.** Использование органического удобрения (биогумуса) для возрождения плодородия почв и повышения урожая / К. В. Старостин // Молодой ученый. – 2017. – № 20 (154). – С. 231–233.



6. Сулейманов, Б. У. Влияние гуминового удобрения «биоэкогум» на биохимические показатели качества зерна озимой пшеницы / Б. У. Сулейманов, А. Т. Сейтменбетова // Почвоведение и агрохимия. – 2021 – № 1. – С. 64–70.

**Nestorenko S. N.,  
Mydraya T. A.,  
Hrolenok M. S.**

### **The use of vermicompost in the cultivation of field crops**

*The decrease in soil fertility forms a system of negative factors when excessive chemicalization of agricultural production is aimed only at reproducing yields. The introduction of vermicompost into the soil prevents the phenomenon of soil degradation, improves the process of restoring and maintaining the level of fertility, guarantees high yields of agricultural crops and high-quality food. These aspects are important in the conditions of Donbass, where the anthropogenic load has increased significantly in recent years.*

**Key words:** *vermicomposting, vermicomposting, soil, fertility, productivity.*

**Орлова Анастасия Андреевна,**  
ассистент кафедры биологии  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
anactasiya02orlova12@mail.ru

**Волгина Наталья Васильевна,**  
д-р с.-х. наук, профессор,  
зав. кафедрой биологии  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
volgina\_n.v@mail.ru

## **История изучения видового состава медоносных растений в разных регионах Российской Федерации (обзорная статья)**

*Изучена история исследований видового состава медоносных растений в разных регионах Российской Федерации. Выявлены факторы, влияющие на процессы образования и выделения нектара и пыльцы различными медоносами. Изучены классификации медоносов и пыльценосов. Определены дальнейшие направления исследований.*

**Ключевые слова:** видовой состав, медоносные растения, нектаропродуктивность, пыльценосы.

Медоносные растения являются основной кормовой базой для пчёл. В свою очередь, пчелы являются опылителями энтомофильных культур, повышая их урожайность на 40–90%, а на таких культурах, как гречиха, – более чем на 100–200% [20]. Разнообразие медоносных растений определяется многообразием жизненных форм флоры: древесная, кустарниковая, травянистая. В мире насчитывают более 3000 видов медоносных растений [16]. Все медоносы отличаются по территории распространения, срокам цветения и нектаропродуктивности. Помимо углеводистых кормов, для пчел растения являются источником белковой пищи, необходимой для нормального роста и развития пчелиных особей. Ботаническое разнообразие и соотношение в нем различных медоносных растений обуславливают органолептические и химические особенности меда и пыльцы [4; 5].

Именно поэтому наличие медоносных ресурсов, как кормовой базы для пчел, а также постоянный мониторинг их численности, видового состава, медопродуктивности и факторов, на это влияющих, является актуальным вопросом для науки и практики.

Цель работы – исследовать историю изучения видового состава медоносных растений в разных регионах Российской Федерации.

В ходе исследований были решены следующие задачи:

– проанализировать литературные данные по истории изучения видового состава медоносных растений;

- выявить факторы, влияющие на процессы образования и выделения нектара и пыльцы различными медоносами;
- изучить классификации медоносов и пыльценосов.

Первые работы по изучению медоносных растений в России были опубликованы, начиная с конца XIX века (И. Я. Ковалевский, 1869; В. Н. Фоминых, 1917; И. И. Кораблев, 1917; А. И. Молозев, 1927). Внимание авторов было приковано к выявлению источников нектара и пыльцы в составе региональных флор и инвентаризации ресурсов медоносных растений. В своих исследованиях они характеризовали видовой состав медоносов, условия их произрастания и возможность использования для отрасли пчеловодства. В последующие годы исследования в этом направлении продолжились в различных регионах нашей страны многими учёными [6; 7; 8; 10; 12; 14; 15; 17; 18].

Неоднократно учеными предпринимались попытки объяснить сложное физиологическое явление – процесс нектаровыделения. По химическому составу нектар схож с содержимым ситовидных трубок – флоэмным соком, основным компонентом которого являются сахара [8]. Длительное время изучением закономерностей выделения медоносными растениями нектара занимался французский ботаник Бонье. Он сделал вывод о том, что нектарники служат резервуарами, в которых накапливаются сахара в качестве запасных веществ, используемые растением для роста завязи плода. Ч. Дарвин предполагал, что нектарники сначала возникли как органы выделения ненужных растению продуктов, получающихся в процессе обмена веществ [19]. В 80–90-е гг. XX в. исследователи считали, что нектарники выделяют избыток начальных или промежуточных продуктов углеводного обмена, который по тем или иным причинам возникает в растениях [12]. Согласно последним исследованиям, нектар служит и для транспортировки биологически активных веществ к завязи [16].

Отдельные авторы выявили прямую зависимость нектароносности медоносов от физиологии растения в целом [1]. Считают, что чем интенсивнее происходит фотосинтез, тем сильнее выделяется нектар. Нектарник быстро реагирует на изменение внешних условий, о чем можно судить по количеству выделяющегося нектара и по его сахаристости [3].

Выделение нектара медоносами является сложным биологическим процессом. Поэтому на процесс выделения нектара влияют различные факторы: географическое положение, погодные, почвенные и агротехнические условия, определяющие интенсивность фотосинтеза [9].

По данным авторов, нектаропродуктивность одних и тех же видов медоносов повышается по мере продвижения с юга на север [19]. Увеличению выделения нектара при прочих благоприятных условиях способствует солнечная погода. Травянистые и кустарниковые медоносы, произрастающие на хорошо освещенных солнцем полях или вырубках, выделяют нектар интенсивнее, чем находящиеся под пологом леса. При этом немаловажным условием является наличие достаточной влаги в воздухе и почве [10]. Наиболее благоприятной для высокой нектаропродуктивности медоносов считается влажность хорошо удобренных почв на уровне 50–60% [8].

Существенное влияние на нектаропродуктивность энтомофильных сельскохозяйственных культур оказывают агротехнические мероприятия, среди которых авторы отмечают оптимальные сроки и широкорядный способ посева. При этом растения меньше затеняют друг друга, а систематическое рыхление почвы и уничтожение сорняков способствуют более полному использованию растениями запасов влаги и питательных веществ. Имеет значение и размещение рядков посева относительно сторон света. Расположение рядков с запада на восток обеспечивает меньшее затенение растений [15].

Все растения, составляющие кормовую базу пчеловодства, принято классифицировать по времени цветения, виду угодий, на которых они встречаются, и по характеру их использования пчелами [3].

По времени цветения различают медоносы ранневесенние, весенние, раннелетние, летние, позднелетние и осенние. Определение сроков цветения медоносных растений и особенностей их размещения на территориях, находящихся в зоне лета пчел, имеет большое практическое значение для планирования мероприятий на пасеках и получения большого количества продуктов пчеловодства [16].

По месту произрастания растения, посещаемые пчелами, делят на медоносы: лесных угодий, парков и лесных защитных полос; культивируемые в полевых и кормовых севооборотах; садов и ягодных плантаций; овощных участков и бахчей; лугов, пастбищ и неудобных участков; высеваемые специально для пчел [9].

Большую ценность для пчеловодства представляют лесные массивы, изобилующие такими медоносами, как липа, ива, иван-чай, вереск, лесная малина, акация белая, клен, орешник. На втором месте по количеству нектара, собираемого пчелами, медоносные растения, возделываемые в полевых и кормовых севооборотах. Величина медосбора в хозяйствах с преимущественно сеянными медоносами зависит, прежде всего, от площади посева таких культур, как гречиха, подсолнечник, кориандр, кормовые травы – эспарцет, клевер ползучий и гибридный, донник. Сады и овощные участки дают пчелам обычно лишь поддерживающий медосбор. Луга в большинстве зон страны представляют интерес для пчеловодства также в основном как угодья, обеспечивающие заполнение безмедосборного периода по окончании цветения садов. Однако там, где лугов много, а травостой богат представителями бобовых и медоносным разнотравьем, пасеки во время их цветения получают товарный мед [11; 14; 19].

В медоносном потенциале Российской Федерации ведущее значение принадлежит естественным медоносным угодьям (81,4%), липовые леса которых, а также растительность гарей, вырубок, редины больше всего дают нектара пчелам. Значительный медовый потенциал создают сенокосы, пастбища (18%) и болота (9,3%). Посевы медоносных культур и сорная медоносная растительность полевых угодий обеспечивают создание 18,3% медового потенциала в стране [2].

По характеру использования пчелами растения бывают: пыльценосы, нектаро-пыльценосы и нектароносы. К группе пыльценосов относят растения, дающие пчелам только пыльцу (орешник, мак, береза, осина, хвойные растения, кукуруза, рожь), а также – пыльцу и незначительное коли-

чество нектара (дуб) [3; 11]. В группу нектаро-пыльценосов входят почти все основные растения, выделяющие нектар и одновременно пыльцу (липа, гречиха, подсолнечник, эспарцет, клевер и т. д.). Растения, имеющие одни пестичные цветки (ива) или внецветковые нектарники (вика яровая) и дающие пчелам лишь нектар, составляют группу нектароносов [10].

В зависимости от того, насколько защищены нектарники в цветках и как они устроены, нектароносные растения классифицируют на безнектарниковые, у которых нет обособленных органов выделения нектара (вишня, черешня), и нектарниковые, имеющие специальные железы, выделяющие нектар. Нектарниковые растения, в свою очередь, могут быть: открытонектарниковые с открытыми цветками и нектарниками, расположенными на цветоножке (горчица, гречиха, липа); полускрытонектарниковые – нектарники находятся в глубине более удлиненных венчиков (фацелия, огуречная трава); скрытонектарниковые – нектарники скрыты в глубине сильно удлиненных венчиков (синяк, медуница) или в шпорце (фиалка); сильноскрытонектарниковые – нектарники находятся в глубине длинной и узкой трубочки венчика [19].

Таким образом, изучением видового состава медоносных ресурсов пчеловодства на различных территориях ученые занимаются достаточно длительное время. Они исследуют механизмы выделения нектара и пыльцы разными видами растений, определяют факторы, влияющие на интенсивность этих процессов, классифицируют растения, составляющие кормовую базу пчеловодства. Эти вопросы представляют научный и практический интерес на всех территориях произрастания медоносных растений и ведения отрасли пчеловодства в постоянно изменяющихся условиях. Это позволяет проводить мониторинг биоразнообразия естественных медоносных растений, создавать кормовую базу и планировать производство продукции отрасли пчеловодства, повышать урожайность энтомофильных сельскохозяйственных культур.

Дальнейшие исследования будут проводиться в следующих направлениях: изучение видового состава медоносных растений Луганщины; определение их нектаро- и пыльценосной продуктивности и изучение факторов, ее обуславливающих; выявление возможности увеличения биоразнообразия медоносов и их численности; использование медоносных растений для проведения биомониторинга антропогенного воздействия на исследуемых территориях.

#### Список литературы

1. **Абдушаева, Я. М.** Медоносные ресурсы Новгородской области / Я. М. Абдушаева // Пчеловодство. – 2008. – № 5. – С. 20–21.
2. **Бурмистров, А. Н.** Медоносные ресурсы Российской Федерации / А. Н. Бурмистров // Пчеловодство. – 2013. – № 3. – С. 20–24.
3. **Глухов, М. М.** Медоносные растения / М. М. Глухов – М., 1974. – 304 с.
4. **Елизарова, И. В.** Состав пыльцы в медах Красноярского края / И. В. Елизарова // Пчеловодство. – 2008. – № 8. – С. 52–53.
5. **Ендовицкий, Р. В.** Кумулятивные свойства медоносов Тюменской области / Р. В. Ендовицкий, С. А. Пашаян // Пчеловодство. – 2022. – № 6. – С. 13–15.
6. **Иванов, Е. С.** Медоносные ресурсы Рязанской области / Е. С. Иванов, Е. П. Прибылова // Пчеловодство. – 2010. – № 9. – С. 24–26.

7. **Ишемгулов, А. М.** Медоносные ресурсы и медовый запас Республики Башкортостан / А. М. Ишемгулов, Р. Н. Каипкулов, Г. Р. Мурсалимова // Пчеловодство. – 2020. – № 5. – С. 22–25.
8. **Карташева, Н. Н.** Медоносные растения Томской области / Н. Н. Карташева. – Томск, 1955. – 80 с.
9. **Клименкова, Е. Г.** Медоносы и медосбор / Е. Г. Клименкова, Л. Г. Кушнир, А. М. Бачило. – К. : Ураджай, 1981. – С. 87.
10. **Ковалёв, А. М.** Типы медосборных условий в Российской Федерации / А. М. Ковалёв, А. Н. Бурмистров // Тр. НИИП. – Рязань, 1969. – С. 165–167.
11. **Копелькиевский, Г. В.** Улучшение кормовой базы пчеловодства / Г. В. Копелькиевский, А. Н. Бурмистров. – М. : Россельхозиздат, 1965. – 166 с.
12. **Кулаков, В. Н.** Медоносные угодья и медовый потенциал РФ / В. Н. Кулаков // Вестник РАСХН. – 2010. – № 4. – С. 78–80.
13. **Кулиев, А. М.** Задачи изучения медоносных и пергааносных растений / А. М. Кулиев. – М. : Изд-во АН СССР, 1952. – 300 с.
14. **Мартынов, А. И.** Дикорастущие нектароносы Забайкалья / А. И. Мартынов // Тр. НИИП. – 1974. – Вып. 9. – С. 147.
15. **Мельниченко, А. Н.** Цветочно-нектарный конвейер и управление медосбором / А. Н. Мельниченко. – Горький : Горьковское кн. изд-во, 1953. – 158 с.
16. **Наумкин, В. П.** Биомониторинг медоносных растений и продуктов пчеловодства / В. П. Наумкин // Пчеловодство. – 2012. – № 3. – С. 6–7.
17. **Параева, Л. К.** Медоносные растения Западной Сибири / Л. К. Параева. – Новосибирск : Зап.-Сиб. кн. изд-во, 1970. – 165 с.
18. **Пельменев, В. К.** Медопродуктивность лесных угодий Дальнего Востока / В. К. Пельменев // Сб. докладов XXII Межд. конгресса по пчеловодству. – М. : Колос, 1969. – С. 196–199.
19. **Пономарева, Е. Г.** Медоносные ресурсы и опыление сельскохозяйственных растений / Е. Г. Пономарева, Н. Б. Детерлеева. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Агропромиздат, 1986. – 224 с.
20. **Савин, А. П.** Опыление – важный фактор возделывания энтомофильных культур / А. П. Савин // Пчеловодство. – 2022. – № 6. – С. 30–32.

**Orlova A. A.,  
Volgina N. V.**

### **The history of studying the species composition of honey plants in different regions of the Russian Federation (review article)**

*The history of studies of the species composition of honey plants in different regions of the Russian Federation is studied. Factors influencing the formation and excretion of nectar and pollen by various honey plants have been identified. Classifications of honey plants and pollen plants have been studied. Further directions of research are determined.*

**Key words:** species composition, honey plants, nectar productivity, pollen carriers.

УДК [582.521.21:581.9] (477.61)

**Фомина Юлиа Сергеевна,**  
ст. преподаватель кафедры биологии  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
yulya.belovol87@mail.ru

## **Географическая структура синантропной флоры Луганского геоботанического района**

*В статье дан анализ географической структуры синантропной флоры Луганского геоботанического района. Установлено, что во флоре исследуемой территории ведущее положение занимают палеарктические и причерноморские виды. Высокий процент плюрирегиональных и адвентивных видов растений изучаемой флоры подчеркивает ее синантропный характер, что свидетельствует об участии многих флористических центров в сложении данной флоры. А неоднородность состава слагающих флору географических элементов говорит о сильной трансформации флоры под влиянием деятельности человека и об её интразональном и миграционном характере.*

**Ключевые слова:** географическая структура, синантропная флора, Луганский геоботанический район.

Специфику формирования любой флоры и ее связи с другими флорами позволяет выявить географический анализ. Особое значение он приобретает при изучении синантропной флоры, так как дает возможность не только проследить историю формирования флоры, но и прогнозировать направления дальнейшего развития и трансформации.

Географический анализ флоры является одним из методов типологического анализа флоры, основанный на характеристике современных ареалов видов, имеет большое значение для установления флорогенетических связей синантропной флоры Луганского геоботанического района с флорами других регионов.

В пределах общего анализа синантропной флоры Луганского геоботанического района проведен и анализ географической структуры, необходимый для выявления закономерностей распространения видов на исследуемой территории и за ее границами.

Объектом исследований были все синантропные виды высших растений, которые произрастают на территории Луганского геоботанического района. Под географической структурой флоры понимали присущий ей спектр географических элементов (ареалогических групп) [6].

Обследование территории осуществляли маршрутно-экспедиционным методом по общепринятым методикам [3; 6].

Материалами для анализа географической структуры синантропной флоры Луганского геоботанического района послужили флористические списки, составленные на основе собственных полевых обследований и критически обработанных материалов гербарных коллекций ЛГПУ [2]. Сведения об общем распространении растений были получены из «Флоры СССР» [8], «Флоры европейской части СССР» [7].

Планомерные флористические исследования флоры Луганской области были развернуты еще в начале XIX в., осуществлялись они в направлении инвентаризации флоры и ее структурно-сравнительного анализа. Вопросам антропогенных изменений флоры, указывающим на процессы синантропизации, посвящены фундаментальные работы ученых-ботаников нашего региона Р. И. Бурды (1991), В. В. Протопоповой (1991), О. Н. Курдюковой (2018) и др. [1; 4; 5].

Было установлено, что современная синантропная флора Луганской области в пределах Луганского геоботанического р-на насчитывала 257 видов сосудистых растений, относящихся к 179 родам, 44 семействам, 2 отделам [9; 10].

Таблица 1

**Географическая структура синантропной флоры  
Луганского геоботанического района**

Группы и типы ареалов	Количество видов, шт	%
1	2	3
<b>Плюризональная группа</b>	<b>63</b>	<b>24,6</b>
Палеарктический	31	12,0
Голарктический	23	9,0
Плюрирегиональный	9	3,5
<b>Причерноморский</b>	<b>31</b>	<b>12,0</b>
<b>Европейская группа</b>	<b>27</b>	<b>10,5</b>
Европейский	7	5,0
Европейско-средиземноморский	9	5,8
Средиземноморский	11	7,4
<b>Европейско-азиатская группа</b>	<b>24</b>	<b>9,4</b>
Центральноевроазиатский	24	9,3
Адвентивный	112	43,5
Всего	257	100

Результаты изучения географической структуры синантропной флоры Луганского геоботанического р-на указали на большую гетерогенность изучаемой флоры. Установлено, что ведущую роль в сложении изучаемых флор играют виды плюризональной группы (63 вида или 24,6%). Подавляющее большинство видов этой группы обладают палеарктическим типом ареалов, которые находятся в значительном отрыве от других геоэлементов. Это обусловлено, в том числе, довольно высоким участием в ее сложении видов, входящих в состав плюризональных сообществ. Представлена видами, широко распространенными в гумидных областях Евразии и в особых условиях субаридных и аридных регионов (в степях Европы и Казахстана, горах Средней Азии, Средиземноморье, Малой Азии). Некоторые не проникают далеко на юг. По экологии и фитоценотической приуроченности палеарктические виды сходны с голарктическими. Эта группа представлена такими распространенными видами, как *Convolvulus arvensis* L., *Poa annua* L., *Chenopodium album* L., *Capsella bursa-pastoris* L. Medik., *Sonchus arvensis* L., *Descurainia sophia* L., *Chenopodium hybridum* L., *Chelidonium majus* L., *Plantago media* L.



Преобладание видов плюризональной группы не случайно, так как это, в основном, виды, произрастающие на рудеральных и сегетальных местообитаниях, что подчеркивает антропогенный характер изучаемых флор, а также способность ряда лесных видов заселять местообитания с различными экологическими условиями в силу их довольно высокой экологической пластичности.

На втором месте по численности стоят причерноморские виды, которые составляют 12,0% (31 вид) от количества видов изучаемой флоры в пределах Луганской области.

На третьем месте стоит по видовой представленности европейская группа – более 10,5% (27 видов) от изучаемой флоры в пределах Луганской области. В этой группе преобладают европейский, европейско-средиземноморский и средиземноморский виды ареалов, составляющие соответственно 5,0%, 5,8%, 7,4%.

Группа видов с голарктическим типом ареала в составе сегетальной и рудеральной флоры Луганской области занимает четвертое место и содержит 23 вида (9,0%). Довольно много сегетальных и рудеральных видов *Artemisia absinthium*, *Descurainia sophia*, *Draba nemorosa*, *Fallopia convolvulus*, *Chenopodium hybridum*, *Cirsium vulgare*, *Cynoglossum officinale*.

Голарктический тип ареала имеют виды, распространенные в большинстве областей (гумидных и аридных) Голарктики. Часть голарктических видов проникает далеко на юг в субаридную и аридную области Евразии (например, в Евразийскую степную) по горным системам (горы Средней Азии, Центрального и Восточного Казахстана, Монголии), но приурочены они там к местообитаниям с повышенным увлажнением. Другая часть голарктических видов ограничена в своем распространении бореальными областями Старого и Нового Света.

Голарктический элемент включает виды, ареалы которых совпадают с Голарктическим флористическим царством, а Палеарктический элемент – лишь с той его частью, которая относится к странам Старого Света.

Пятое место занимает космополитный (плюрирегиональный) тип ареала, имеют растения, встречающиеся во многих гумидных и аридных ботанико-географических областях северного и южного полушария, многие водные и сегетальные и рудеральные растения. К нему отнесены виды глобального распространения, так называемые космополиты. Растения-космополиты – виды, ареал которых занимает несколько материков, захватывая различные природные зоны. В минувшие геологические эпохи, когда климат на земле был однородным (например, в каменноугольный период), видовой состав растений также был более однородным. В настоящее время, когда климат на земле разнообразен и состав видов растений в различных странах также разный, лишь немногие растения могут мириться с различными условиями среды и естественно распространяться в различных странах.

В составе сегетальной и рудеральной флоры Луганской области таких видов – 34 (5,2% от общего количества видов). Космополитами являются многие сегетальные и рудеральные виды растений, широко распространенные благодаря деятельности человека: *Chenopodium album*, *Capsella bursa-pastoris*, *Trifolium repens*, *Convolvulus arvensis*, *Sonchus arvensis*, *Taraxacum officinale*,

*Setaria viridis*, *Urtica dioica*, *Taraxacum officinale*, *Poa annua*, *Alsine media* и др., ныне встречаются почти на всех континентах.

Группу адвентивных растений составляют 112 видов. Их первичные ареалы расположены в умеренном, субтропическом, а некоторые – и тропическом поясах северного полушария. В настоящее время некоторые из них превратились в космополитов.

Таким образом, проведенный географический анализ сегетальной и рудеральной флоры Луганской области показал, что она представлена различными региональными и зональными типами ареалов и ее формирование происходило за счет широкоареальных плюризональных циркумполярных видов. Характерной особенностью флоры исследуемой территории является большое количество видов плюризональной группы. Ведущее положение в ней занимают причерноморские и голарктические виды. Высокий процент космополитных видов растений подчеркивает синантропный характер изучаемой флоры, что свидетельствует об участии многих флористических центров в ее сложении. А неоднородность состава слагающих флору географических элементов говорит о сильной ее трансформации под влиянием деятельности человека и об её интразональном и миграционном характере.

#### Список литературы

1. **Бурда, Р. И.** Антропогенная трансформация флоры / Р. И. Бурда. – К. : Наукова думка, 1991. – 167 с.
2. **Доброчаева, Д. Н.** Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокудин. – К. : Наукова думка, 1987. – 548 с.
3. **Доспехов, Б. А.** Методика полевого опыта / Б. А. Доспехов – М. : Агропромиздат, 1985. – 351 с.
4. **Курдюкова, О. Н.** Семенная продуктивность и семена сорных растений : монография / О. Н. Курдюкова, Н. И. Конопля – СПб. : Свое издательство, 2018. – 200 с.
5. **Протопопова, В. В.** Синантропная флора Украины и пути ее развития / В. В. Протопопова. – К. : Наукова думка, 1991. – 204 с.
6. **Тахтаджян, А. Л.** Флористические области Земли / А. Л. Тахтаджян. – Л. : Наука, 1978. – 248 с.
7. **Флора европейской части СССР (Флора Восточной Европы).** – Л. : Наука, 1974–1995. – Т. 1–11.
8. **Флора СССР :** в 30 т. : Т. 1–30. – М. ; Л. : Изд-во АН СССР, 1934–1960.
9. **Фоминова, Ю. С.** Синантропные растения как угроза биоразнообразию / Ю. С. Фоминова // Сб. тезисов докладов Межд. науч.-практ. конф. «Перспективы развития науки в области биологии» (6 марта 2019 г., г. Луганск). – С. 24–28.
10. **Фоминова, Ю. С.** Синантропные растения как показатель экологического состояния г. Луганска / Ю. С. Фоминова // Актуальные вопросы биологии и медицины : мат. I Универс-кой науч. конф. (28 апреля 2020 г., г. Луганск) / под ред. П. К. Бойченко. – Луганск : Книта, 2020. – С. 88–90.

Fominova Y. S.

### **Geographical structure of synanthropic flora Lugansk geobotanical district**

*The article analyzes the geographical structure of the synanthropic flora of the Lugansk geobotanical region. It was found that Palearctic and Black Sea species occupy a leading position in the flora of the studied territory. The high percentage of pluriregional and adventitious plant species of the studied flora emphasizes its synanthropic nature, which indicates the participation of many floral centers in the composition of this flora. And the heterogeneity of the composition of the geographical elements composing the flora indicates a strong transformation of the flora under the influence of human activity and its intrazonal and migratory nature.*

**Key words:** *geographical structure, synanthropic flora, Lugansk geobotanical region.*

---

---

# МЕДИЦИНА

УДК [616-076:616-006]-047.36

**Воронов Михаил Владимирович,**

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

**Скребцова Нина Ивановна,**

магистрант кафедры лабораторной диагностики,  
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
*kataartuhova753@gmail.com*

## **Значение онкомаркеров при лабораторной диагностике и мониторинге онкологических заболеваний (обзор литературы)**

*В статье проведен анализ данных источников литературы об опухолевых маркерах и о значении их для ранней диагностики, проведения мониторинга и установления прогноза онкологических заболеваний.*

**Ключевые слова:** *опухолевые маркеры, рак, диагностика, мониторинг, онкологические заболевания.*

Социальная значимость онкологических заболеваний на сегодняшний день не требует подтверждения. Они занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний среди причин смертности населения экономически развитых стран мира и Российской Федерации (РФ). Во всем мире, по данным ВОЗ, из года в год около 10 млн. человек заболевают раком и ежегодно причиной смерти 6–7 млн. человек являются злокачественные новообразования. В РФ онкологические заболевания уносят каждый год не менее 300 тысяч жизней и наносят весьма существенный урон обеспечению демографической безопасности страны. Негативная статистика связана с поздним обнаружением патологии. Причиной позднего обращения за медицинской помощью является скрытое течение болезни до появления симптомов, когда человек приходит с уже образовавшимися метастазами в легких, костях, печени и других органах. По мнению специалистов, с помощью ранней диагностики заболевания выживаемость онкологических пациентов можно увеличить в два раза [2; 4; 11].

Принято считать, что рак является патологией пациентов пожилого возраста и по мере старения людей частота опухолевых заболеваний увеличивается. Достаточно отметить, что, по данным статистики,  $\frac{3}{4}$  пациентов погибают от рака в возрасте 65 или более лет. Исключения составляют больные, страдающие раком яичка (часто встречаемая злокачественная опухоль у молодых мужчин в возрасте от 20 до 34 лет), раком молочной железы (наиболее частая причина смерти у женщин в возрасте от 40 до 45 лет) и детскими онкологи-

ческими заболеваниями (особенно лейкозом, лимфомами, опухолями мозга и др.). В последние десятилетия наблюдается тенденция к росту числа опухолевых заболеваний среди лиц молодого возраста, поэтому проблема рака в настоящее время – одна из наиболее актуальных и сложных в медицине [2; 5].

Среди злокачественных новообразований наиболее часто встречаются: рак легкого – 27%, рак молочной железы – 18%, колоректальные опухоли – 2%. В индустриально развитых странах Запада рак легких и рак предстательной железы остаются довольно часто встречаемыми онкологическими заболеваниями у мужчин. Затраты на лечения таких больных могут неоправданно возрастать за счет несвоевременной диагностики и отсутствия послеоперационного мониторинга эффективности операции и химиотерапии. Для решения этой задачи широко используется лабораторный метод ранней диагностики рака – анализ крови на специфические химические соединения – онкомаркеры. По его результатам нельзя точно установить, болен человек раком или нет. Диагностическая ценность исследования состоит в возможности заподозрить начальную стадию заболевания, продолжив исследование клиническими методами. Лабораторные показатели становятся информативными лишь тогда, когда их интерпретируют с учетом данных клинического наблюдения [4; 6].

Цель исследования: изучить значение онкомаркеров при лабораторной диагностике и мониторинге онкологических заболеваний.

Опухолевые маркеры (онкомаркеры) – важная составляющая диагностического комплекса в онкологии. Злокачественный рост сопровождается продукцией аномальных типов или уровней биологических веществ. В 1988 году в Стокгольме на 5-й Международной конференции по онкомаркерам человека было использовано следующее определение: «Биохимические опухолевые маркеры – это вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами» [3; 6]. В настоящее время измерение уровня онкомаркеров широко используется в диагностике, лечении, при мониторинге состояния онкологических больных и доклинического выявления рецидивов. К опухолевым маркерам относится большая группа факторов, концентрация которых в сыворотке зависит от развития злокачественного процесса. Они представляют собой макромолекулы, в основном белки с углеводным или липидным компонентом, но могут иметь иную природу (ферментную, гормональную или рецепторную), продуцируемые патологически измененными опухолевыми клетками, содержание которых в крови коррелирует с наличием или прогрессирующим ростом злокачественной опухоли. Большинство таких маркеров синтезируют и здоровые клетки организма, но в гораздо меньших количествах. От соединений, продуцируемых нормальными клетками, онкомаркеры отличаются или качественно (опухолеспецифичные, т. е. характерные только для одной опухоли) или количественно (ассоциированные с опухолью, но присутствующие также и в нормальных клетках). Речь может идти об антигенах, локализованных на поверхности мембран, метаболических ферментах или фрагментах цитоплазматических структур, которые освобождаются при гибели клеток. При этом онкомаркеры могут находиться внутри или на поверхности клетки, их часть секретируется в кровь, что позво-

ляет определить их методом иммунологического (иммуноферментного, радиоиммунного) анализа [9; 10].

Опухолевые маркеры открывают новые возможности в лечении онкологических заболеваний: они позволяют своевременно отбирать для детального обследования больных группы повышенного риска; дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли; не подвергать тяжелой, дорогостоящей и бесполезной операции больных с отдаленными метастазами, которые далеко не всегда выявляются методами визуализации; определять стадию заболевания и главное – задолго (за 4–6 месяцев) до появления клинических признаков выявлять и диагностировать локальные рецидивы и определять характер метастазирования у прооперированных больных, что позволит принять правильное решение по тактике лечения и тем самым снизить расходы на него. Поэтому измерение уровня соответствующего маркера может решающим образом повлиять на эффективность лечения.

В процессе исследования опухолевых маркеров нужно учитывать их информативность при различных формах рака, а также необходимое количество измерений. Специфичность отдельно определяемого опухолевого маркера довольно низкая, она повышается, прежде всего, при комбинировании нескольких маркеров. Надежность исследований опухолевых маркеров зависит от их чувствительности и специфичности, т. е. от возможности получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов.

Существуют маркеры главные, второстепенные и дополнительные. Главным является маркер с высокой чувствительностью и специфичностью к определенному виду опухоли. Установление второстепенного маркера проводится, как правило, параллельно с определением главного маркера. Дополнительный маркер обладает, как правило, более низкой чувствительностью при детекции данного заболевания, чем второстепенный, но бывает специфичным для конкретного органа (т. е. имеет высокую органоспецифичность). Кроме того, возрастание его уровня связано с рецидивом опухоли.

Клиническое значение отдельных опухолевых маркеров является одним из наиболее дискутируемых вопросов. Несмотря на то, что идет постоянная проверка значимости опухолевых маркеров, в настоящее время некоторые из них используют в клинической практике. Значение отдельных опухолевых маркеров нельзя переоценивать, так как они являются лишь дополнительным диагностическим методом с относительной применимостью и точностью для каждого диагноза.

Существует понятие «идеальный маркер», включающее в себя следующие характеристики:

- 100% клинической специфичности: определяется только при злокачественных заболеваниях, отсутствует у здоровых людей и при доброкачественных процессах;
- 100% клинической чувствительности: определяется уже на самых ранних стадиях злокачественного процесса;
- концентрация коррелирует с размером опухоли, стадией заболевания, прогнозом;
- отражает гетерогенность опухоли;

– короткий период полужизни такой, чтоб маркер быстро отражал эффективность лечения;

– предоставляет адекватное время опережения для ранней диагностики и раннего лечения.

Известно огромное количество различных классов веществ, которые могут рассматриваться как онкомаркеры при различных локализациях рака. К ним относятся ассоциированные с опухолью антигены или антитела к ним, гормоны, ферменты, продукты обмена – креатин, гидроксипролин, полиамины, белки плазмы – ферритин, церулоплазмин,  $\beta_2$ -микроглобулин, цитокины, молекулы адгезии, металлопротеиназы, маркеры клеточного цикла, апоптоза, деградации внеклеточного матрикса и т. д. [1]. В настоящее время не известно ни одного «идеального маркера» со 100% специфичностью и 100% чувствительностью. В клинической практике используют около двух десятков онкомаркеров, обладающих достаточной диагностической значимостью и рекомендованных к использованию группами экспертов различных стран.

Сейчас известно более 200 соединений, относящихся к опухолевым маркерам, и их количество постоянно растет. Существует несколько принципов классификации онкомаркеров. Наиболее часто их группируют по химической структуре или по биологической функции, которую они выполняют в организме. С химической точки зрения их можно разделить на гликопротеины, полипептиды, углеводные детерминанты гликопротеинов, гликолипиды, белки, полиамины, иммуноглобулины и др. По биологической функции их делят на онкофетальные антигены (раково-эмбриональный антиген (РЭА),  $\alpha_1$ -фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), специфический  $\beta_1$ -протеин беременности, СА 125, СА 15–3, СА 19–9, СА 50, СА 72–4); ферменты (кислая фосфатаза простаты, лактатдегидрогеназа, нейронспецифическая енолаза, тимидинкиназа, тканевый полипептидный антиген, специфический антиген простаты); гормоны (адренокортикотропный гормон, антидиуретический гормон, плацентарный лактоген, кальцитонин, паратгормон, пролактин); рецепторы (прогестероновые, эстрогенные) и другие соединения, роль которых до конца не выяснена (ферритин,  $\beta_2$ -микроглобулин, иммуноглобулины, тканевой специфический антиген) [7; 8; 12; 13].

Большинство онкомаркеров относится к онкофетальным антигенам. Речь идет о веществах, которые обнаруживаются в относительно высоких концентрациях в тканях эмбриона, где они появляются на поверхности дифференцирующихся клеток (дифференцировочные антигены) и играют важную роль в развитии плода. У взрослых людей их уровень значительно ниже, а биологическая функция неизвестна. При большинстве опухолевых заболеваний их концентрация заметно повышается. Характерно, что наиболее часто онкофетальные маркеры появляются при дифференцированных опухолях, а их уровень коррелирует с размером опухоли. Поэтому определение этих маркеров играет важную роль для диагностики, прогнозирования заболевания и контроля за ходом его лечения.

Обладающие ферментативной активностью онкомаркеры – вторая по распространенности группа маркеров, которую можно разделить на две подгруппы. Первую подгруппу образуют ферменты, характерные для разви-

вающихся эмбриональных тканей, и их биологическая функция у взрослых не выяснена. К ним относятся тканевый полипептидный антиген, тимидинкиназа, нейронспецифическая енолаза. Вторая подгруппа – это ферменты с установленной биологической функцией во взрослом организме, например, лактатдегидрогеназа, кислая фосфатаза простаты. Уровень онкомаркеров первой подгруппы, как правило, повышается при состояниях, характеризующихся выраженной клеточно-пролиферативной активностью и низкой дифференциацией клеток, что позволяет использовать их для определения прогноза и стадии заболевания. Вторая подгруппа является высокоспецифичной для дифференцированных опухолей, а потому ее применяют для определения локализации первичной опухоли, а также для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных заболеваний.

Следующим видом онкомаркеров являются гормоны, которые продуцируются специализированными эндокринными клетками (например, кальцитонин секретируется медуллярной карциномой щитовидной железы, а тиреоглобулин – фолликулярной ее формой) или синтезируются эктопически (например, подобные АКТГ или ХГЧ соединения при бронхогенной карциноме). Эти маркеры наиболее часто применяют для контроля за ходом медикаментозного лечения в послеоперационном периоде.

С ростом гормонально активных опухолей увеличивается и количество их рецепторов. В отличие от предыдущих групп онкомаркеров, которые обнаруживаются в сыворотке крови, в данном случае речь идет о тканевых маркерах, измерение которых проводят в биопсийном материале. Эти маркеры используют для определения прогноза, а также для выбора наиболее подходящей терапии (например, при опухолях молочной железы).

Последняя группа онкомаркеров, которые не обладают ферментной либо гормональной активностью, относится к соединениям, продуцируемым нормальными тканями организма. Однако их концентрация резко возрастает как неспецифическая реакция организма на развитие опухоли (ферритин,  $\beta_2$ -микроглобулин, иммуноглобулины).

Обнаруженная взаимосвязь между изменением уровня  $C_3(H_2O)$  и ракового антигена СА 125 у больных раком яичников позволила отнести к маркеру онкопатологии различия в профиле спонтанного гидролиза  $C_3$  компонента комплемента ( $C_3(H_2O)$ ) в процессе инкубации сыворотки крови онкологических больных [7]. Позже в экспериментах на животных была доказана также возможность использования данного показателя в качестве критерия эффективности проводимой терапии [8]. При клинической оценке результатов определения онкомаркеров следует учитывать, что опухолевые маркеры не являются органоспецифическими, можно лишь говорить о специфике в отношении определенного типа тканей. Так, повышенный уровень СА 19–9 может свидетельствовать о карциноме поджелудочной железы, однако этот же маркер могут продуцировать карциномы репродуктивных органов. Заболевания органов, влияющих на метаболизм онкомаркеров, таких как печень и почки, могут изменять результаты анализа; при длительном наблюдении пациентов решающим является не абсолютный показатель уровня маркера, а динамика изменения его концентрации.



Количество маркеров, предлагаемых для диагностики злокачественных онкологических заболеваний, постоянно увеличивается, поэтому остро встал вопрос о дифференцированном подходе к ним, создании на основе многофакторного анализа комплексов диагностических тестов, патогномичных для того или иного вида злокачественной опухоли, которое позволит оптимизировать план обследования конкретного больного, проведение мониторинга и установление прогноза заболевания.

Приходится признать, что, несмотря на наличие широкого спектра опухолевых маркеров, позволяющих проводить диагностику и мониторинг злокачественных новообразований, до сих пор не существует четкой системы внедрения маркеров в практику. На основании анализа современного состояния проблемы использования опухолевых маркеров, для первичной диагностики и мониторинга рака разработаны схемы из наиболее эффективных и адекватных маркеров. В эти схемы включены как опухолеиндуцированные неспецифические маркеры, так и опухолепродуцируемые маркеры, обладающие наиболее высокой специфичностью и чувствительностью и зарекомендовавшие себя как адекватные в плане топической диагностики. Внедрение биохимических тестов в диагностику и мониторинг должно быть решено с учетом уровня оснащенности лабораторий. Для неспециализированных лабораторий, в задачи которых входит обследование больного с целью диагностики, в частности, выявления патологии, могут быть рекомендованы простые, доступные для выполнения комплексы неспецифических маркеров. Совокупность изменений этих маркеров может быть основой для проведения дополнительных исследований с целью своевременной диагностики рака или формирования групп повышенного риска.

Таким образом, несмотря на широкое использование в практической деятельности, до сих пор не обнаружено универсальных и специфичных онкомаркеров для ранней диагностики рака, а также первичного скрининга в группах риска. Не существует дифференцированного подхода на основе многофакторного анализа диагностических тестов для того или иного вида злокачественного новообразования, которое могло бы оптимизировать обследование конкретного больного, проведение мониторинга и установление прогноза заболевания. Все это требует проведения дальнейших исследований, направленных на поиск новых маркеров онкологических заболеваний.

#### Список литературы

1. **Бастрон, А. С.** Особенности формирования патологии иммунной системы и оптимизация иммунологической помощи населению Челябинской и Тюменской областей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.36, 14.00.33 / Бастрон Александр Саламонович // Челяб. гос. мед. акад. – Челябинск, 2006. – 46 с.
2. **Давыдов, М. И.** Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2014 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. – М. : Издательская группа РОНЦ, 2015. – 226 с.

3. Заздравная, А. В. Онкомаркеры и их клиническое значение / А. В. Заздравная // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016. – № 2. – С. 26–32.
4. Заридзе, Д. Г. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения / Д. Г. Заридзе // Российский онкологический журнал. – 2016. – № 5. – С. 5–14.
5. Камышников, В. С. Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация тестов / В. С. Камышников. – 6-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2019. – 128 с.
6. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. Н. У. Тица; гл. ред. рус. изд. В. В. Меньшиков. – М. : ЮНИМЕД-пресс, 2013. – 960 с.
7. Князева, О. А. Особенности конформационных изменений С3-комплемента в процессе его спонтанного гидролиза при неопластических процессах / О. А. Князева, Д. Д. Сакаева, Ф. Х. Камилов // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 5. – С. 268–271.
8. Князева, О. А. Взаимосвязь между изменением под действием химиотерапии уровня С3(Н<sub>2</sub>О) комплемента и опухолеассоциированного антигена СА-125 в плазме крови больных раком яичников / О. А. Князева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 46, № 6. – С. 696–698.
9. Лабораторная диагностика / под ред. В. В. Долгова, О. П. Шевченко. – М. : Реафарм, 2015. – 440 с.
10. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М. : Медицина, 2017. – 544 с.
11. Организация онкологической службы в России / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Б. Н. Ковалева. – М. : ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологии, 2017. – 663 с.
12. Черенков, В. Г. Клиническая онкология / В. Г. Черенков. – М. : Медицинская книга, 2017. – 432 с.
13. Якупова, К. И. Онкомаркеры в диагностике онкологических заболеваний / К. И. Якупова, О. А. Князева // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2019. – № 5. – Ч. 3. – С. 126–129.

Voronov M. V.,  
Skrebtsova N. I.

### The importance of oncomarkers in laboratory diagnostics and monitoring of oncological diseases (overview of literature)

*In the article, an analysis of literature sources on tumor markers and their significance for early diagnosis, monitoring and establishing the prognosis of oncological diseases is carried out.*

**Key words:** tumor markers, cancer, diagnostics, monitoring, oncological diseases.

УДК 616.314-77-034

**Левенец Сергей Валентинович,**

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

**Никитенко Наталья Александровна,**

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

**Коваль Кристина Фёдоровна,**

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

## **Изменение морфометрических показателей семенников крыс на 7 и 15 дни эксперимента при металлоостеосинтезе большеберцовой кости титаном**

*Образование мужских половых клеток является динамическим процессом, который на разных его стадиях более или менее восприимчив к изменениям факторов среды. В процессе адаптации организма к стрессорным факторам среды наблюдается угнетение сперматогенеза, что отражается на морфологических характеристиках семенников. Известно, что стресс-реакция подавляет функционирование гипофизарно-семенникового комплекса. Так, свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов, образующиеся при стрессе, угнетают процесс сперматогенеза. В свою очередь морфометрические показатели отражают реакцию органа на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды.*

**Ключевые слова:** семенники, титан, металлоостеосинтез, имплантат, большеберцовая кость.

Семенник является парной мужской половой железой. Главная функция данной железы – образование мужских половых клеток и половых гормонов, которые влияют на развитие первичных и вторичных половых признаков [5]. Семенник крысы имеет форму овоида, сдавленного в поперечном направлении и вытянутого сагиттально, покрыт плотной белой блестящей соединительнотканной белочной оболочкой, которая отдает перегородки вглубь органа [1; 2]. У неполовозрелых крыс семенники расположены в брюшной полости и мошонка развита слабо. После наступления полового созревания в период интенсивного сперматогенеза и активизации инкреторной функции семенник находится в мошонке.

Придаток семенника имеет вид небольшого вытянутого тельца и расположен вдоль дорсального края семенника. В нем проходят выносящие протоки семенника и канал придатка. Сперматозоиды, образующиеся в семенных канальцах, попадают в канальцы придатка, а оттуда в семявыносящий проток. Весь придаток окружен соединительнотканной оболочкой, дающей тяжи внутрь органа [1].

Процесс образования мужских половых клеток является одним из наиболее динамичных процессов в организме. Нормальное протекание сперматогенеза требует взаимосвязанного влияния многочисленных факторов, в том числе генетических, клеточных, гормональных. Сложность данного процесса определяет его восприимчивость к действию внешних и внутренних факторов [8]. Защита и сохранность мужских половых клеток от негативных влияний факторов внешней и внутренней среды является одной из наиболее важных проблем исследователей. В многочисленных работах, как клинических, так и экспериментальных, нарушения дифференцировки и созревания полового эпителия объясняются повышенной чувствительностью сперматогенного эпителия к различного рода агентам. На всех стадиях созревания сперматозоиды имеют неодинаковую чувствительность к воздействию агента [4].

Цель работы – изучить изменения морфометрических параметров семенников крыс при моделировании перелома большеберцовой кости и металлоостеосинтезе перелома титаном.

Исследование проводилось на 24 самцах белых крыс начальной массой  $120 \pm 15$  г, разделенных на 2 группы: 1-я группа – интактные (контрольные) животные; 2-я группа – животные, которым в область дефекта большеберцовой кости имплантировался титан марки ВТ1-0. На 7 и 15 дни эксперимента изучали морфологические параметры семенников.

Эксперименты на животных проводились в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция – октябрь 2008 г.) [7].

В конце эксперимента животных всех групп взвешивали, затем декапировали. После декапитации у животных производили забор крови, выделяли семенники, органы взвешивали и оценивали их массу с точностью до 0,01 мг. При помощи штангенциркуля производили линейные замеры: длины – от краниального до каудального полюса, ширины – от медиальной до латеральной поверхности, толщины – от вентрального до дорсального края, с точностью до 0,01 мм. Объем органа вычисляли по формуле:

$$V = L \times T \times H \times 0,53,$$

где L – длина, T – ширина, H – толщина органа, а 0,53 – коэффициент.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ «Excel» и «Statistica». Для оценки достоверности полученных данных использовали t-критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

Полученные в ходе эксперимента органомерические данные подопытных животных сравнивали с аналогичными данными интактных животных такого же возраста.

Масса тела у интактных животных с 7 по 15 сутки наблюдения увеличивалась с  $143,67 \pm 3,94$  г до  $151,83 \pm 4,25$  г. При этом наблюдалось и увеличение массы семенника с  $880,67 \pm 16,51$  мг до  $916,17 \pm 19,03$  мг. Однако

величина относительной массы семенника уменьшилась с  $613,91 \pm 8,44$  мг% до  $604,59 \pm 12,23$  мг%.

Нами проанализированы изменения линейных размеров семенника крыс с 7 по 15 дни эксперимента. Так, длина семенника увеличилась с  $16,17 \pm 0,29$  мм до  $16,83 \pm 0,30$  мм, ширина – с  $9,77 \pm 0,14$  мм до  $10,18 \pm 0,17$  мм, толщина – с  $8,84 \pm 0,10$  мм до  $8,85 \pm 0,16$  мм.

Такое изменение размеров семенника отражалось и на увеличении его объема с  $780,44 \pm 19,27$  мм<sup>3</sup> на 7 день наблюдения до  $825,53 \pm 11,37$  мм<sup>3</sup> на 15 день наблюдения.

При металлоостеосинтезе дефекта большеберцовой кости титаном на 7 и 15 дни масса животных статистически не отличалась от показателей контрольной группы и группы с дефектом и составляла  $135,67 \pm 4,50$  г и  $150,5 \pm 3,42$  г. Но отмечены статистически значимые отклонения в массе и линейных размерах семенника.

На 7 и 15 дни масса семенника составляла  $794,00 \pm 15,85$  мг и  $915,50 \pm 13,96$  мг соответственно. Данный показатель статистически ниже показателя группы с дефектом большеберцовой кости на 7 день на 3,87% и статистически выше на 14 день эксперимента на 7,39% соответственно.

Относительная масса семенника на 7 и 15 дни составляла  $587,13 \pm 13,92$  мг% и  $609,09 \pm 9,25$  мг%. Данный показатель на 7 день статистически значимо отличался как от показателей контрольной группы – уменьшался на 4,36%, так и от показателей группы с дефектом – увеличивался на 1,68%. На 15 день показатель статистически значимо увеличивался по сравнению с группой с дефектом на 9,94%.

Длина семенника на 7 и 15 дни составляла  $15,28 \pm 0,24$  мм и  $15,62 \pm 0,29$  мм соответственно, что на 5,50% и 7,19% соответственно ниже показателей контрольной группы и на 1,55% и 1,84% ниже показателей группы с дефектом.

Показатели ширины, толщины и объема семенника на 7 день составляли  $9,48 \pm 0,18$  мм,  $7,93 \pm 0,12$  мм,  $626,03 \pm 10,37$  мм<sup>3</sup>, что соответственно на 2,97%, 10,19% и 17,68% оказалось ниже показателей контрольной группы и на 1,25%, 4,11%, 6,67% соответственно ниже показателей группы с дефектом.

Показатели ширины, толщины и объема семенника на 15 день составляли  $9,82 \pm 0,19$  мм,  $8,40 \pm 0,11$  мм,  $701,38 \pm 15,84$  мм<sup>3</sup>, что по сравнению с контрольной группой ниже на 3,54%, 5,08% и 15,04% соответственно. При сравнении показателей ширины, толщины и объема семенника с группой с дефектом также отмечено статистически значимое увеличение показателей на 1,55%, 3,7% и 3,29% соответственно.

Таким образом, заполнение дефекта большеберцовой кости титаном сопровождается к 7 дню эксперимента уменьшением морфометрических показателей семенников, а на 15 день – уменьшением показателей в сравнении с контрольной группой и увеличением в сравнении с группой с дефектом.

#### Список литературы

1. Бессалова, Е. Ю. Морфологические и биохимические показатели репродуктивной системы самцов при парентеральном введении цереброспинальной жидкости в эксперименте / Е. Ю. Бессалова [и др.] // Весенние

- анатомические чтения : мат. науч. конф., посвящ. памяти доцента Н. Г. Назимовой (30 мая 2014 г., г. Гродно) / редкол. : Е. С. Околокулак (отв. ред.), А. В. Иванцов ; М-во здравоохр. Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», каф. норм. анат. – 2014. – С. 17–22.
2. **Кащенко, С. А.** Органометрические и морфометрические изменения семенников неполовозрелых крыс в результате искусственной иммуносупрессии / С. А. Кащенко, А. А. Захаров // Журнал медико-биологических исследований. – 2017. – № 1. – С. 63–71.
  3. **Кидун, К. А.** Стресс-индуцированные изменения антиоксидантного статуса сперматозоидов и морфологии семенников крыс / К. А. Кидун [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 2 (40). – С. 125–129.
  4. **Поплавская, Е. А.** Морфофункциональные особенности сперматоцитов семенников крыс в ранние сроки после воздействия липополисахарида *Escherichia coli* / Е. А. Поплавская, Д. Ю. Поплавский // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – № 2. – С. 16–22.
  5. **Сапин, М. Р.** Анатомия человека : учебник : в 2-х т. : Т. 1. / М. Р. Сапин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 497 с.
  6. **Солодова, Е. К.** Состояние сперматогенеза и эндокринного аппарата семенников крыс в условиях острого иммобилизационного стресса / Е. К. Солодова, К. А. Кидун, Т. С. Угольник // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 3 (45). – С. 57–60.
  7. **Хельсинская декларация** всемирной медицинской ассоциации: этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования (Сеул, 2008) / Морфология. – 2010. – № 2, Т. 4. – С. 69–72.
  8. **Sofikitis, N.** Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. / N. Sofikitis [et al.] // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2008. – № 109 (3/5). – P. 323–330.

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

#### **Changes in morphometric parameters of rat testicles on days 7 and 15 of the experiment during tibial bone metallosteosynthesis with titanium**

*The formation of male germ cells is a dynamic process, which at its various stages is more or less susceptible to changes in environmental factors. In the process of adaptation of the organism to environmental stress factors, spermatogenesis is inhibited, which affects the morphological characteristics of the testes. It is known that the stress reaction suppresses the functioning of the pituitary-testicular complex. Thus, free radicals and lipid peroxidation products formed during stress inhibit the process of spermatogenesis. In turn, morphometric indicators reflect the organ's response to changing conditions of the external and internal environment.*

**Key words:** testes, titanium, metallosteosynthesis, implant, tibia.

УДК 001.891.53

**Москвин Александр Александрович,**  
аспирант кафедры лабораторной диагностики,  
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
*moskvin.ldl@gmail.com*

**Москвина Анна Андреевна,**  
биолог КЛД ООО «Диагностический центр  
«Луганская диагностическая лаборатория»»  
*anna.ldl.hp@gmail.com*

## **Преаналитическая фаза лабораторных исследований: per aspera ad astra (обзор)**

*В данной статье обсуждаются важные аспекты качественного улучшения преаналитической фазы лабораторных исследований. Указаны наиболее распространенные интерферирующие факторы и способы их устранения или же минимизации степени их влияния на конечный результат тестирования. Также в данном материале приведен перечень актуальных рекомендаций и руководств по преаналитике, отмечены важнейшие исторические вехи её становления.*

**Ключевые слова:** преаналитическая фаза, индикаторы качества, флеботомия, липемия, гемолиз, иктеричность, критерии приемлемости.

Чтобы гарантировать безопасность пациентов, медицинские лаборатории по всему миру стремятся обеспечить высочайшее качество в кратчайшие сроки. Значительный скачок в улучшении качества был достигнут благодаря стремлению избежать преаналитических ошибок в рамках всего процесса тестирования. Несмотря на то, что эти ошибки были впервые описаны ещё в 1970-х годах, потребовалось немало времени и усилий для улучшения преаналитического качества путем стандартизации и гармонизации. Первоначально эти инициативы проводились, в основном, на местном и реже – на государственном уровне. Чтобы заполнить этот пробел, в 2011 году на базе Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) была создана рабочая группа по проблемам преаналитического этапа лабораторного тестирования WG-PRE. За 11 лет своего существования эта группа смогла изложить и выпустить несколько рекомендаций по различным преаналитическим процедурам. Одним из основных достижений WG-PRE стала разработка комплексного руководства по сбору образцов венозной крови. В последние годы определение преаналитической фазы было значительно расширено. Также открылось огромное поле для улучшений за счет реализации стратегии по преодолению некорректного использования лабораторных тестов.

Многие аналитические инновации привели современную лабораторную диагностику к потрясающим возможностям. В современных медицинских учреждениях бесконечное разнообразие лабораторных тестов может быть выполнено с поразительной точностью и качеством в рекордно короткие

сроки, что является основой для принятия большинства медицинских (клинических) решений. Стремясь к еще более высокому качеству, лаборатории в скором времени выяснили, что большинство ошибок во всем процессе тестирования приходится на преаналитическую фазу [13]. В 1970-х годах внимательные наблюдатели, такие как Вальтер Гудер (Walter Guder), которого многие коллеги считают основоположником преаналитической дисциплины, обнаружили, что, несмотря на высокое аналитическое качество, результаты тестов различаются в зависимости от влияющих переменных непосредственно до проведения анализа [8]. Затем в 1977 году был введен и сам термин «преаналитика» (Statland et al.). Пренебрегая, в некоторой степени, очевидной важностью данных заключений, лабораториям потребовалось еще около двух десятилетий, чтобы признать ряд внутрилабораторных преаналитических факторов интерференции. В последующие годы лаборатории расширили поиск ошибок, сфокусировавшись также и на внелабораторном этапе преаналитики. В настоящее время актуальным является пациент-ориентированный подход, направленный на избежание всех ошибок, связанных с лабораторными тестами, которые могут привести к неверному, отсроченному или же упущенному диагнозу. Научный интерес к преаналитике постоянно развивался с конца 70-х годов XX века до сегодняшнего дня [13].

Ошибки на преаналитическом этапе многочисленны и могут возникать при сборе образцов, их транспортировке, хранении, а также пробоподготовке перед непосредственным анализом. Среди всех ошибок гемолиз можно рассматривать как отдельную категорию, включающую большинство отбракованных образцов, поэтому ряд современных анализаторов имеют встроенные функции обнаружения гемолиза (также как и липемии, иктеричности). Тем не менее, до сих пор нет единообразия в отношении измерения свободного гемоглобина, определения его интерферирующих значений для конкретных тестов или того, следует ли отклонять результаты гемолизированных образцов вовсе [9]. Обстоятельства, вызывающие гемолиз, могут быть вызваны состоянием самого пациента (гемолиз *in vivo*), однако подавляющее большинство гемолиза возникает *in vitro* вследствие неправильных методов флеботомии, неадекватной транспортировки образцов, некорректной внутрилабораторной обработки или хранения образцов. Другие же нередкие преаналитические ошибки, такие как неверная идентификация пациента, могут остаться и вовсе незамеченными. Как следствие, эти ошибки могут серьезно угрожать безопасности пациента из-за неправильного лечения или упущенного/отсроченного диагноза. Помимо того, что они влияют на безопасность пациентов, преаналитические ошибки также могут привести к серьезным финансовым последствиям [8].

За 11 лет своего существования WG-PRE выпустила несколько рекомендаций и руководств о практике проведения флеботомии и преаналитической обработке проб. Среди прочего, это такие материалы, как:

- согласованное с Латинской конфедерацией по клинической биохимии COLABIOCLI руководство по забору венозной крови [18];
- руководство по подготовке пациента перед сдачей образцов крови [16];
- руководство по валидации, а также порядку использования вакуумных систем забора крови [4; 10];



- рекомендации по обращению с гемолизированными образцами при проведении биохимических исследований [9];
- рекомендации по обеспечению локального контроля индексов гемолиза/иктеричности/липемии (HIL) [11];
- контрольный список CRESS для подготовки отчёта об исследованиях стабильности [5];
- контрольный список PREDICT, информирующий том, как избежать преаналитической интерференции в клинических исследованиях [12];
- согласованный документ, регламентирующий выполнение преаналитических требований Международной организации по стандартизации (ISO) 15189:2012 в клинико-диагностических лабораториях [17].

Текущие проекты включают рекомендации по пробоподготовке мочи для биохимических исследований, разработку рекомендаций по проведению и оценке стабильности лабораторных параметров в различных матрицах. Также WG-PRE бесплатно предоставляет саму базу данных о стабильности аналитов. Кроме того, WG-PRE организовала и провела шесть крупных преаналитических конференций по всей Европе, число участников которых неуклонно растёт. В последнее время WG-PRE активизировала сотрудничество с постаналитической рабочей группой EFLM WG-POST, что позволило сосредоточиться на темах, широко охватывающих процессы как до, так и после аналитической фазы. В частности, эта тема касается алгоритмов применения тестов в клинической лабораторной диагностике.

Без определенных правил, руководств или стандартных операционных процедур соблюдение адекватного преаналитического процесса невозможно. Проблема контроля качества преаналитики заключается в том, что, в отличие от аналитической фазы, большинство этапов процесса происходят за пределами лаборатории и выполняются самыми различными специалистами (врачами, медсестрами, медрегистраторами, перевозчиками и т. д.). И, тем не менее, имеется ряд возможностей, которые могут и должны быть реализованы каждой клинико-диагностической лабораторией, чтобы поддерживать и даже улучшать высокое качество всего процесса тестирования [10].

Преаналитические переменные, потенциально влияющие на результаты испытаний, могут быть выявлены и задокументированы в виде ключевых показателей эффективности – так называемых индикаторов качества. Они обычно отражают частоту преаналитических ошибок, таких как количество неправильно идентифицированных образцов, количество образцов со сгустками крови, количество образцов с гемолизом и т. д. Преаналитические индикаторы качества должны быть доступны в автоматическом режиме, должны иметь отношение к постоянному повышению качества лабораторного тестирования. Лабораториям следует определить критерии приемлемости, а также непосредственные действия при отклонении от этих критериев. В стремлении к стандартизации рабочая группа EFLM по лабораторным ошибкам и безопасности пациентов (WG-LEPS) разработала модель показателей качества для преаналитического, аналитического и постаналитического процессов. Данные показатели качества, исходя из степени влияния на конечный результат, классифицированы по уровням приоритета, имеются рекомендации по их изме-

рению. Кроме того, WG-LEPS предоставляет лабораториям бесплатную базу данных для ввода и документирования своих собственных индикаторов качества, что делает возможным постоянный его контроль, а также национальный и международный сравнительный анализ [12]. Помимо этого международного проекта существуют и другие аналогичные, такие как:

- немецко-австрийская база данных преаналитического бенчмаркинга [14];
- австрало-азиатская программа индикаторов качества и ключевых систем мониторинга инцидентов (KIMMS) [1];
- бразильская программа сравнительного анализа лабораторных показателей [15];
- преаналитическая программа внешнего обеспечения качества Испанского общества лабораторной медицины (SEQCML) [2];
- проект стран Северной Европы по гемолизу [7] и др.

На основании данных о том, что существует несколько различных руководств по флеботомии с частично противоречащими друг другу утверждениями, WG-PRE в сотрудничестве с COLABIOCLI решила выпустить общеевропейское руководство по сбору образцов венозной крови. Данное руководство, в отличие от существующих руководств, содержит гораздо более подробные разъяснения, в нём обозначены приоритеты рекомендаций. Также WG-PRE выпустила бесплатные дополнительные образовательные материалы (презентации в формате PowerPoint, плакаты для печати, обучающие видео) [18].

Гемолиз, иктеричность и липемия являются преаналитическими переменными, вносящими погрешность в конечный результат лабораторного исследования и могут быть измерены аналогично другим параметрам клинической биохимии. Учитывая частоту гемолиза и тот факт, что он является одним из основных факторов преаналитической интерференции и даже отбраковки – уровень свободного гемоглобина следует измерять в каждой пробе, поступающей в лабораторию. После превышения установленных порогов лаборатория должна действовать стандартизированным образом. Как упоминалось выше, WG-PRE предоставляет соответствующие рекомендации, включая детальную информацию о том, как управлять неприемлемыми данными индикаторов качества на этапе преаналитики [6].

Исторически сложилось так, что процессы преаналитической фазы простираются от сбора образцов до их обработки (пробоподготовки) перед анализом. Однако, с технической точки зрения, преаналитический процесс начинается с намерения клиницистов назначить конкретные лабораторные тесты, определенные на основе состояния здоровья пациента. Эта фаза была названа некоторыми авторами допреаналитической фазой. Риск для безопасности пациентов, связанный с процессом выбора теста, намного превышает риск, присущий всем другим этапам преаналитического процесса вместе взятым. Опубликованные данные о частоте чрезмерного необоснованного или же, напротив, недостаточного для постановки достоверного диагноза использования лабораторных тестов, расходятся. И, тем не менее, все они демонстрируют довольно высокий процент некорректного подхода при назначении

лабораторных исследований. Одной из причин данного явления может быть отсутствие должной обратной связи лабораторных специалистов с клиницистами. Следует отметить возможность применения ряда методов, доказавших свою эффективность в преодолении вышеуказанной проблемы. Все они включены в общую стратегию управления спросом на лабораторные тесты [6; 19].

В настоящее время в лабораторной медицине реализовано лишь несколько моделей искусственного интеллекта (ИИ), в то время, как в других диагностических дисциплинах, таких как, например, радиология, они используются гораздо чаще. Причина, скорее всего, кроется в том, что в лабораторной медицине необходимо учитывать гораздо более сложную сеть переменных, таких как анамнез пациента, данные физикального обследования, симптоматику, лекарственную терапию, различные медицинские предпосылки, текущие и предыдущие результаты анализов и так далее. Тем не менее, количество публикаций по моделям ИИ в лабораторной медицине в последние годы экспоненциально растет, что дает надежду на грядущий прорыв в этой области [3].

Преаналитической фазе уделяется всё большее внимание за последние годы, однако еще предстоит пройти долгий путь, чтобы иметь возможность в полной мере контролировать все этапы преаналитического процесса и минимизировать соответствующие ошибки. Включение алгоритма выбора диагностических тестов в преаналитическую фазу привело к максимально корректному и гораздо более точному терапевтическому подходу в лабораторной медицине.

#### Список литературы

1. **Badrick, T.** The key incident monitoring and management system – history and role in quality improvement / T. Badrick, S. Gay, M. Mackay, K. Sikaris // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2018. – № 56. – P. 264–72.
2. **Caballero, A.** Evaluation of 18 quality indicators from the external quality assurance preanalytical programme of the Spanish Society of Laboratory Medicine (SEQCML) / A. Caballero, R. Gómez-Rioja, M. Ventura, M. A. Llopis, J. M. Bauça, C. Gómez-Gómez et al. // *Adv. Lab. Med.* – 2022. – № 3. – P. 175–87.
3. **Cabitzza, F.** Machine learning in laboratory medicine: waiting for the flood? / F. Cabitzza, G. Banfi // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2018. – № 56. – P. 516–24.
4. **Cornes, M.** Order of blood draw: Opinion Paper by the European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE) / M. Cornes, E. van Dongen-Lases, K. Grankvist, M. Ibarz, G. Kristensen, G. Lippi et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2017. – № 55. – P. 27–31.
5. **Cornes, M.** The CRESS checklist for reporting stability studies: on behalf of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE). / M. Cornes, A. M. Simundic, J. Cadamuro, S. J. Costelloe, G. Baird, G. B. B. Kristensen et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – № 59. – P. 59–69.
6. **Fryer, A.A.** Managing demand for laboratory tests: a laboratory toolkit. / A. A. Fryer, W. S. A. Smellie // *J. Clin. Pathol.* – 2013. – № 66. – P. 62–72.

7. **Gidske, G.** Handling of hemolyzed serum samples in clinical chemistry laboratories: the Nordic hemolysis project. / G. Gidske, K. M. Aakre, P. Rustad, S. Sandberg, A. Norling, J. Pelanti et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2019. – № 57. – P. 1699–711.
8. **Guder, W. G.** History of the preanalytical phase: a personal view / W. G. Guder // *Biochem Med (Zagreb)*. – 2014. – № 24. – P. 25–30.
9. **Lippi, G.** Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing / G. Lippi, J. Cadamuro, A. von Meyer, A. M. Simundic, European Federation of Clinical C, Laboratory Medicine Working Group for Preanalytical P. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2018. – №56. – P. 718–27.
10. **Lippi, G.** EFLM WG – preanalytical phase opinion paper: local validation of blood collection tubes in clinical laboratories / G. Lippi, M. P. Cornes, K. Grankvist, M. Nybo, A. M. Simundic // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2016. – № 54. – P. 755–60.
11. **Lippi, G.** Local quality assurance of serum or plasma (HIL) indices / G. Lippi, J. Cadamuro, A. von Meyer, A. M. Simundic, European Federation of Clinical C, Laboratory Medicine Working Group for Preanalytical P. // *Clin. Biochem.* – 2018. – № 54. – P. 112–8.
12. **Lippi, G.** PREDICT: a checklist for preventing preanalytical diagnostic errors in clinical trials / G. Lippi, A. von Meyer, J. Cadamuro, A.M. Simundic, European Federation of Clinical C, Laboratory Medicine Working Group for Preanalytical P. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – №58. – P. 518–26.
13. **Plebani, M.** Mistakes in a stat laboratory: types and frequency / M. Plebani, P. Carraro // *Clin. Chem.* – 1997. – № 43. – P. 1348–51.
14. **Referenzinsitut für Bioanalytik.** Preanalytical Benchmark Database. <https://www.rfb.bio/cgi/haemolysisLogin> [Accessed 15 Sept 2022].
15. **Shcolnik, W.** Brazilian laboratory indicators benchmarking program: three-year experience on pre-analytical quality indicators / W. Shcolnik, F. Berlitz, C. A. O. Galoro, V. Biasoli, R. Lopes, D. Jeronimo et al. // *Diagnosis (Berl)*. – 2021. – № 8. – P. 257–68.
16. **Simundic, A. M.** Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) / A. M. Simundic, M. Cornes, K. Grankvist, G. Lippi, M. Nybo // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – № 432. – P. 33–7.
17. **Vermeersch, P.** How to meet ISO15189:2012 pre-analytical requirements in clinical laboratories? A consensus document by the EFLM WG-PRE / P. Vermeersch, G. Frans, A. von Meyer, S. Costelloe, G. Lippi, A. M. Simundic // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2021. – № 59. – P. 1047–61.
18. **von Meyer, A.** Standard operating procedure for peripheral venous blood sampling / A. von Meyer, J. Cadamuro, T. Streichert, E. Gurr, G.M. Fiedler, A. B. Leichtle et al. // *J. Lab. Med.* – 2017. – № 41. – P. 333–40.
19. **Zhi, M.** The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis / M. Zhi, E. L. Ding, J. Theisen-Toupal, J. Whelan, R. Arnaout // *PLoS One.* – 2013. – № 8. – e78962.

**Moskvin A. A.,  
Moskvina A. A.**

**Prenalytical phase of laboratory studies: per aspera ad astra (review)**

*This article discusses important aspects of the qualitative improvement of the preanalytical phase of laboratory research. The most common interfering factors and ways to eliminate them or minimize the degree of their influence on the final test result are indicated. Also in this material is a list of current recommendations and guidelines for preanalytics, the most important historical milestones of its formation are noted.*

**Key words:** *preanalytical phase, quality indicators, phlebotomy, lipemia, hemolysis, icterus, acceptance criteria.*

**Перепелица Юлия Геннадиевна,**  
аспирант кафедры лабораторной диагностики,  
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
yuliya2107.yuliya@gmail.com

## **Ингибиторы тирозинкиназ как основа терапии хронического миелолейкоза**

*В статье представлен обзор по применению ингибиторов тирозинкиназ для лечения пациентов с хроническим миелоидным лейкозом. Иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, босутиниб, понатиниб и ассиминиб являются одобренными ингибиторами тирозинкиназы, каждый из которых имеет определенный фармакологический профиль. Иматиниб, первый одобренный ингибитор тирозинкиназы для лечения пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, продемонстрировал значительное превосходство по сравнению с предыдущими методами лечения. Но новые, более мощные ингибиторы тирозинкиназ: нилотиниб, дазатиниб, босутиниб, понатиниб и ассиминиб продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с иматинибом в качестве терапии первой линии и обеспечивают эффективное лечение пациентов с резистентностью или непереносимостью иматиниба.*

**Ключевые слова:** хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, понатиниб, ассиминиб.

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) представляет собой клональное миелопролиферативное заболевание, патогенетическим фактором которого является наличие Филадельфийской (Ph<sup>+</sup>) хромосомы, специфического цитогенетического маркера t(9;22)(q34;q11.2). Филадельфийская хромосома образуется в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22. При этой генетической транслокации хромосома 9 в локусе q34, 3'-сегмент гена ABL транслоцируется в кластерную область хромосомы 22 в локусе q11.2 на 5'-конец гена BCR. В результате этого появляется химерный ген BCR-ABL, который обладает высокой тирозинкиназной активностью [1, с. 8].

Для лечения ХМЛ был разработан специфический таргетный подход, в основе которого лежит воздействие на функционирование белка-тирозинкиназы BCR-ABL препаратами-ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) для контроля опухолевой прогрессии, которые оказались весьма эффективными по сравнению с другим таргетным методом лечения [1, с. 8].

Цель данного обзора – прояснить лекарственные профили ИТК (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, понатиниб и ассиминиб), применяемые для терапии ХМЛ, чтобы понять их фармакологические различия, которые могут быть причиной выбора этих ИТК с учетом потребностей пациента.

В конце 1990-х годов биохимик Nicholas Linden разработал иматиниб в Novartis Pharmaceuticals, впоследствии были проведены клинические испытания препарата. И после получения одобрения от Управления по санитар-

ному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в мае 2001 года препарат начали использовать в Dana-Farber Institute для лечения больных ХМЛ [7, с. 788].

Иматиниб является производным 2-фениламинопиримидина, который специфичен только к определенным тирозинкиназам. Структурный анализ показал, что в основе действия препарата лежит блокирование участков тирозинкиназы, ответственных за связывание с АТФ, что приводит к нарушению передачи сигнала и снижению пролиферации клеток, индуцирует апоптоз BCR-ABL-позитивных клеточных линий и лейкозных клеток с положительной Ph-хромосомой [1; 2; 5, с. 1263].

Иматиниб селективен в отношении гена BCR-ABL, а также эффективен в отношении других тирозинкиназ. Он ингибирует рецепторы тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора стволовых клеток (SCF), C-KIT, подавляет клеточные реакции, опосредуемые этими факторами. Иматиниб действует не только на раковые клетки, он также ингибирует ген ABL1 в нормальных клетках. Но нормальные клетки продолжают делиться за счет дополнительных тирозинкиназ. Поскольку опухолевые клетки полностью зависят от белка BCR-ABL-киназы, раковые клетки, экспрессирующие BCR-ABL онкоген, можно лечить иматинибом. Несмотря на ингибирование иматинибом, белок BCR-ABL проникает в ядро, но не выполняет ни одну из своих функций, таких как антиапоптотическая функция и в конечном итоге вызывает гибель опухолевых клеток [1; 3, с. 2].

Иматиниб оказался весьма действенным препаратом, но примерно у 20% пациентов оказался неэффективным из-за мутаций, множественной лекарственной устойчивости и побочного действия. Это привело к разработке и внедрению ингибиторов тирозинкиназ второго поколения с более высокой селективностью (дазатиниб, нилотиниб и босутиниб), что привело к более быстрым и глубоким терапевтическим эффектам.

Дазатиниб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2006 году для лечения ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или фазе лимфоидного или миелоидного бластного криза при устойчивости к предыдущей терапии. Как и другие, этот препарат также назначается перорально, но структурно отличается от иматиниба. Дазатиниб является АТФ-конкурентным ингибитором и связывается с теми конформациями BCR-ABL, с которыми иматиниб не связывается. Дазатиниб имеет расширенный спектр активности против тирозинкиназ BCR-ABL и группы SRC-киназ, C-KIT, рецепторов эфрина EPHA2, PDGFR $\alpha$  и 26 PDGFR $\beta$ . Дазатиниб также подавляет рост клеток ХМЛ с большинством мутаций в гене BCR-ABL, за исключением мутаций T315I, F317L/V/I/C, V299L, T315A. Также дазатиниб способен проникать через гематоэнцефалический барьер, что дает возможность профилактики нейролейкоза [1; 2; 3, с. 1263].

Исследование *in vitro*, показало, что дазатиниб прочно связывается с BCR-ABL киназой и более эффективен, чем иматиниб и нилотиниб. Одной из причин такой высокой эффективности является способность дазатиниба связываться с активной и неактивной формами фермента BCR-ABL и в субнанолярных концентрациях ингибировать ее. Таким образом, считается, что

из-за этого различия дазатиниб эффективен против устойчивых к иматинибу мутаций BCR-ABL, кроме мутации T315I [1].

Нилотиниб является аналогом иматиниба, производного фениламинопиримидина, в котором расположение амида изменено на противоположное, а метилпиперазин заменен трифторметилом и метилимидазолом. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило этот препарат в 2007 году для лечения пациентов с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, а также пациентов с устойчивостью к иматинибу [1; 5, с. 1263].

Как и иматиниб, нилотиниб является перорально принимаемым препаратом, обладающим в 30 раз большей эффективностью и селективностью в отношении точечных мутаций в гене BCR-ABL, за исключением мутаций Y253H, E255K/V, F359V, T315I, по сравнению с иматинибом [4, с. 3–6].

С 2010 и 2011 годов дазатиниб и нилотиниб были одобрены в качестве терапии первой линии впервые диагностированного ХМЛ у взрослых [4, с. 2–4].

Бозутиниб, замещенный 4-анилино-3-хиолинкарбонитрил, является перорально доступным ингибитором киназы, который действует против SRC и ABL киназ и ингибирует онкопротеин BCR-ABL. Даже при низкой дозировке бозутиниб оказался более эффективным, чем иматиниб и эффективен к большинству устойчивых к иматинибу мутаций BCR-ABL (D276G, Y253F и E255K; за исключением T315I). Бозутиниб, как и дазатиниб, относится к ИТК широкого спектра и может блокировать киназы BCR-ABL, SRC-киназы, LYN и HEK. Кроме того, бозутиниб обладает минимальной ингибирующей активностью в отношении рецепторов PDGF и C-KIT. Транскрипты BCR-ABL с мутациями T315I, V299L, G250E, E255K/V слабо чувствительны к бозутинибу. Этот препарат был лицензирован в США в 2012 году и в Европе в 2013 году, для терапии ХМЛ в комбинации с предыдущими ИТК (иматиниб, нилотиниб и дазатиниб). Позже был одобрен в качестве терапии первой линии для впервые диагностированных пациентов с хронической фазой ХМЛ, для пациентов с устойчивостью или непереносимостью к предыдущему лечению одним и более ИТК в США и Европейском Союзе в 2017 и 2018 годах соответственно [1; 2; 6, с. 2728–2734].

ИТК третьего поколения, понатиниб, был одобрен в США в 2012 году и в Европе в 2013 году для лечения пациентов с ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или при бластном кризе, пациентов резистентных или не переносящих дазатиниб и нилотиниб. Это единственный одобренный ИТК для пациентов, имеющих мутацию T315I BCR-ABL, для пациентов с острым лимфобластным лейкозом, а также для пациентов с лейкемией, которые не принимали никаких ИТК, кроме понатиниба [7, с. 789–794].

Понатиниб – это перорально доступный ингибитор кластерного региона точечного разрыва онкогена BCR-ABL тирозинкиназы, обладающий высокой аффинностью к нативной BCR-ABL и мутантным формам киназы ABL. Понатиниб ингибирует активность тирозинкиназы ABL и мутантной формы T315I ABL. Понатиниб ингибирует активность других клинически значимых киназ: FGFR, PDGFR и VEGFR, и киназы RET, FLT3, KIT. Понатиниб эффективен при мутации T315I благодаря наличию в нем нового этинильного линкера с тройной связью, благодаря которому понатиниб преодолевает стериче-



ский барьер, возникающий при замене треонина изолейцином в положении 315 (T315I) мутантного онкобелка BCR-ABL. Исследования показали, что тройные связи дают в десять раз более высокую активность, чем системы с одинарными или двойными связями и это еще одна причина, по которой понатиниб является наиболее эффективным ИТК [5, с. 1270].

Асциминиб непрерывно изучался в течение последних пяти лет и 29 октября 2021 года получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения пациентов с хронической фазой ХМЛ с мутацией T315I. Асциминиб, первый в своем классе ингибитор STAMP (воздействующий специфически на миристоиловый карман ABL), специфически и мощно ингибирует BCR-ABL1 путем связывания с карманом, отличным от АТФ-связывающего сайта киназы. Благодаря этому асциминиб воздействует как на нативный, так и на мутированный онкопротеин BCR-ABL1 даже после мутации T315I. Асциминиб действует как аллостерический ингибитор и задействует свободный карман в месте киназного домена, обычно занимаемого миристоилированным N-концом ABL1, который служит аллостерическим негативным регуляторным элементом, утраченным при слиянии ABL1 с BCR [1; 5, с. 1273].

Связывая миристоильный сайт, асциминиб имитирует миристант и восстанавливает ингибирование активности киназы. Благодаря четкой конформации миристоильного кармана, асциминиб обладает высокой селективностью только в отношении киназ ABL1 и, гипотетически, ABL2, с низкой активностью в наномолярном диапазоне против немутантного BCR-ABL1 и всех клинически наблюдаемых мутантов АТФ-сайта, включая T315I. Поскольку миристоиловый карман редко присутствует в других киназах, асциминиб оказался высокоселективным в отношении BCR/ABL1 и клинически значимым для пациентов с ХМЛ, у которых многие из одобренных ИТК оказались неэффективными [1; 5, с. 1273].

На сегодняшний день шесть перорально вводимых ингибиторов тирозинкиназ (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, босутиниб, понатиниб и асциминиб) получили одобрение в США и Европейском Союзе и четыре (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, босутиниб) в Российской Федерации для терапии ХМЛ, и каждый из них обладает своей эффективностью и фармакологическим профилем. Все они также различаются по химической структуре, но наличие пиримидиновой структуры является общим для всех, за исключением босутиниба, который является хинозолином. В дополнение к различиям в структуре и фармакологических эффектах, эти ИТК также отличаются друг от друга своей ассоциацией с изоформ СУР450. Иматиниб, нилотиниб, дазатиниб и босутиниб метаболизируются СУР3А4, тогда как понатиниб метаболизируется главным образом СУР3А4/5 и в меньшей степени СУР2С8 и СУР2D6. Относительно асциминиба имеется мало информации, но было изучено ингибирующее действие этого препарата на несколько печеночных ферментов (СУР3А4/5, СУР2В6, СУР2С8 и СУР2С9). Кроме того, все ИТК, за исключением босутиниба, модулируют взаимодействия СУР450 с другими соединениями и, таким образом, изменяют эффективность этого фермента [5, с. 1275; 6, с. 2724–2727].

Исследователи продолжают изучать всё новые методы лечения и в погоне за этим разрабатывают другие ИТК. Радотиниб является структурным аналогом иматиниба, вызывает все больший интерес и проходит III фазу исследований для анализа эффективности и безопасности при лечении пациентов с хронической фазой ХМЛ. Установлено, что данусертиб является мощным ингибитором как Aurogа-киназы, так и BCR-ABL и находится во II фазе клинических испытаний для терапии ХМЛ. На этом поиски не прекращаются, и проводятся клинические испытания новых ингибиторов, таких как бафетиниб, ребастиниб, тозасертиб, данусертиб и производные 1,3,4-тиадиазола находятся в стадии разработки. Ожидается, что эти новые ингибиторы могут помочь бороться с ранее сформированной устойчивостью к ИТК при лейкозах. В многочисленных исследованиях сообщают об изменениях в гене BCR-ABL и производстве новых ИТК, но существует мало данных о сравнительной фармакологии этих ИТК [1; 4, с. 1–3].

Как известно на сегодняшний день, методы терапии ХМЛ радикально изменились после внедрения нескольких ИТК, что позволило пациентам с ХМЛ и клиницистам выбрать наиболее подходящий препарат, учитывая сопутствующие лекарства пациентов, сопутствующие заболевания и факторы риска. Этот обзор посвящен фармакокинетике одобренных ИТК, связанных с терапией ХМЛ, чтобы понять их специфику, переносимость и целевые эффекты, которые могли бы помочь клиницистам сделать индивидуальный выбор препаратов для лечения ХМЛ.

#### Список литературы

1. **Лекарственные препараты** из группы низкомолекулярные ингибиторы протеинкиназ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://medzai.net>.
2. **Хронический миелолейкоз** : клинические рекомендации / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». – 2020. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://oncology-association.ru.pdf>.
3. **Chenghao, D.** Computationally guided design of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors / D. Chenghao, K. S. Simon, B. S. Justin [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.biorxiv.org.pdf>.
4. **Hehlmann, R.** Chronic Myeloid Leukemia in 2020 / R. Hehlmann // *HemaSphere*. – 2020. – № 4. – P. 1–11.
5. **Veerandra, K.** Transport and metabolism of tyrosine kinase inhibitors associated with chronic myeloid leukemia therapy: a review / K. Veerandra, S. Priyanka, S. K. Gupta // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2022. – № 477. – P. 1261–1279.
6. **Vener, C.** First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis / C. Vener, R. Banzi, F. Ambrogi // *Blood Advances*. – 2020. – V. 4. – № 12. – P. 2723–2735.
7. **Wong, S.** Use of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: management of patients and practical applications for pharmacy practitioners / S. Wong, H. Mirshahidi // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2011. – № 45. – P. 787–797.

Perepelica Y. G.

**Tyrosine kinase inhibitors as the basis of therapy  
for chronic myeloid leukemia**

*The article presents an overview of the use of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of patients with chronic myeloid leukemia. Imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib and assiminib are approved tyrosine kinase inhibitors, each of which has a specific pharmacological profile. Imatinib, the first approved tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia patients, has demonstrated significant superiority over previous treatments. But new, more powerful tyrosine kinase inhibitors: nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib and assiminib have demonstrated higher efficacy compared to imatinib as first-line therapy and provide effective treatment for patients with resistance or intolerance to imatinib.*

**Key words:** *chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib, ponatinib, asiminib.*

**Соловьева Ирина Викторовна,**  
канд. мед. наук, доцент,  
доцент кафедры медицинской химии  
ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»  
*soloviovairyna@gmail.com*

**Лузин Владислав Игоревич,**  
д-р мед. наук, профессор,  
зав. кафедрой анатомии человека,  
оперативной хирургии и топографической анатомии  
ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»  
*vladyslav\_luzin@mail.ru*

## **Динамика изменения макро-микроскопических показателей строения гипофиза крыс после имплантации в большеберцовые кости керамического гидроксилата**

*В эксперименте на 105 белых крысах исследовали изменения макро-микроскопических параметров гипофиза у крыс после имплантации в большеберцовые кости керамического гидроксилата. Установили, что имплантация в большеберцовые кости материала ОК-015 к 7 и 15 суткам сопровождается более выраженным, в сравнении с группой без имплантации, увеличением относительной площади аденогипофиза. С 30 суток после операции наблюдается более быстрое восстановление исследуемых показателей.*

**Ключевые слова:** крысы, костный дефект, керамический гидроксилатит, гипофиз, макро-микроскопическая анатомия.

Свыше 20 миллионов человек во всем мире ежегодно страдают от потери костной ткани, а патологические изменения в костях сопровождаются еще и грозными медицинскими, социальными и экономическими последствиями [6, с. 949].

Около 10% переломов костей нормально не срастаются, что происходит после резекций кости по поводу остеосаркомы, остеопороза, остеомалации, остеомиелита, аваскулярного некроза и атрофического несращения, особенно при формировании крупных костных дефектов [5, с. 47].

Костно-пластические операции по поводу замещения костных дефектов сопровождаются сложными гормональными, метаболическими и иммунологическими изменениями в организме [7, с. 117]. Изменения иммунного ответа организма после переломов костей и костно-пластических вмешательств достаточно подробно описаны в доступной литературе [4, с. 409], но изменения гормонального фона в этих условиях описаны только на самых ранних этапах после травмы скелета [3, с. 69]. Изменения морфогенеза эндокринных желез после пластики костных дефектов в доступной литературе не описаны вообще.

Цель данного исследования – установить изменения макро-микроскопических параметров гипофиза у крыс после имплантации в большеберцовые кости керамического гидроксилатапата.

Исследование было проведено на 105 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 190–225 г, распределенных на 3 группы: 1-я группа – интактные животные (виварный контроль), 2-я группа – крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,0 мм на границе проксимального метафиза и диафиза обеих большеберцовых костей. В 3-й группе животным в область повреждения кости имплантировали гидроксилатапатитный материал ОК-015 биогенного происхождения (производитель ООО «ТЕРЕН», патент Украины №23250, приоритет от 22.07.97 г.).

Через 7, 15, 30, 60 и 90 суток после нанесения дефекта либо пластики дефекта большеберцовых костей животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Хирургическими ножницами отделяли свод черепа от основания, отделяли головной мозг и после удаления диафрагмы турецкого седла извлекали гипофиз. Выделенный гипофиз фиксировали в 5% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 4–6 мкм, окрашенные гематоксилином-эозином, исследовали при помощи микроскопа МБС-10. Калибровку измерительной сетки производили с помощью миллиметрового отрезка ГОСТ 2 07513–55 2. Определяли площадь гипофиза на максимальном поперечном срезе, абсолютную и относительную площадь аденогипофиза, нейрогипофиза и промежуточной доли гипофиза [2, с. 42].

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ. Использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонфферони; статистически значимыми различия считали при  $p \leq 0,05$ .

Было установлено, что у животных контрольной группы площадь гипофиза на максимальном поперечном срезе за период наблюдения (с 7 по 90 сутки) увеличилась с  $2,933 \pm 0,035$  мм<sup>2</sup> до  $3,008 \pm 0,040$  мм<sup>2</sup> (табл. 1). При этом в ходе наблюдения относительная площадь аденогипофиза увеличилась с  $83,28 \pm 1,00\%$  до  $84,98 \pm 1,11\%$ , а относительные площади нейрогипофиза и промежуточной доли гипофиза уменьшились с  $15,10 \pm 1,01\%$  до  $13,47 \pm 1,11\%$  и с  $1,62 \pm 0,03\%$  до  $1,54 \pm 0,02\%$ .

Таблица 1

**Макро-микроскопические показатели морфометрии гипофиза белых крыс после имплантации материала ОК-015 в дефект большеберцовых костей и введения МСК ( $X \pm Sx$ )**

Группа	Сроки	Общая площадь, мм <sup>2</sup>	Отн. площадь аденогипофиза, %	Отн. площадь нейрогипофиза, %	Отн. площадь промежуточной доли гипофиза, %
Контроль (1-я группа)	7	$2,933 \pm 0,035$	$83,28 \pm 1,00$	$15,1 \pm 1,01$	$1,62 \pm 0,037$
	15	$2,958 \pm 0,041$	$83,76 \pm 1,07$	$14,61 \pm 1,08$	$1,63 \pm 0,03$
	30	$2,947 \pm 0,037$	$84,32 \pm 0,95$	$14,07 \pm 0,95$	$1,61 \pm 0,02$
	60	$2,988 \pm 0,035$	$84,74 \pm 0,93$	$13,69 \pm 0,94$	$1,57 \pm 0,02$
	90	$3,008 \pm 0,040$	$84,98 \pm 1,11$	$13,47 \pm 1,11$	$1,54 \pm 0,02$

Дефект (2-я группа)	7	3,147±0,039 <sup>^</sup>	90,03±0,75 <sup>^</sup>	8,34±0,75 <sup>^</sup>	1,63±0,02
	15	3,209±0,036 <sup>^</sup>	90,14±0,73 <sup>^</sup>	8,26±0,74 <sup>^</sup>	1,61±0,02
	30	3,084±0,034 <sup>^</sup>	88,18±1,00 <sup>^</sup>	10,18±1,00 <sup>^</sup>	1,64±0,02
	60	2,995±0,035	86,20±0,25	12,20±0,24	1,60±0,02
	90	2,967±0,034	84,88±0,99	13,56±0,98	1,56±0,02
ОК015 (3-я группа)	7	3,290±0,037* <sup>^</sup>	92,10±0,63*	6,26±0,63*	1,63±0,02
	15	3,320±0,004* <sup>^</sup>	92,14±0,54* <sup>^</sup>	6,24±0,56* <sup>^</sup>	1,62±0,02
	30	2,926±0,032 <sup>^</sup>	85,13±0,84 <sup>^</sup>	13,26±0,84 <sup>^</sup>	1,61±0,02 <sup>^</sup>
	60	2,900±0,033	82,51±0,84 <sup>^</sup>	15,86±0,85 <sup>^</sup>	1,63±0,02
	90	3,014±0,035	82,41±0,82	16,04±0,82	1,55±0,02

Примечание: \* – обозначает статистически значимое отличие с показателями 1-й группы (p£0,05);  
<sup>^</sup> – обозначает статистически значимое отличие с показателями 2-й группы (p£0,05).

После хирургического повреждения большеберцовых костей (2-я группа) через 7, 15 и 30 суток после операции площадь гипофиза на максимальном поперечном срезе превышала значения 1-й (контрольной) группы на 7,28%, 8,48% и 4,67% (все приведенные здесь и далее цифровые отличия являются достоверными, p£0,05). Это происходило за счет увеличения относительной площади аденогипофиза, которая с 7 по 30 сутки превышала аналогичные значения 1-й группы на 8,10%, 7,62% и 4,57% (рис. 1). Хотя абсолютная площадь нейрогипофиза не изменялась, его относительная площадь в этих условиях уменьшалась и отставала от значений 1-й группы с 7 по 30 сутки после операции на 44,74%, 43,51% и 27,66%.

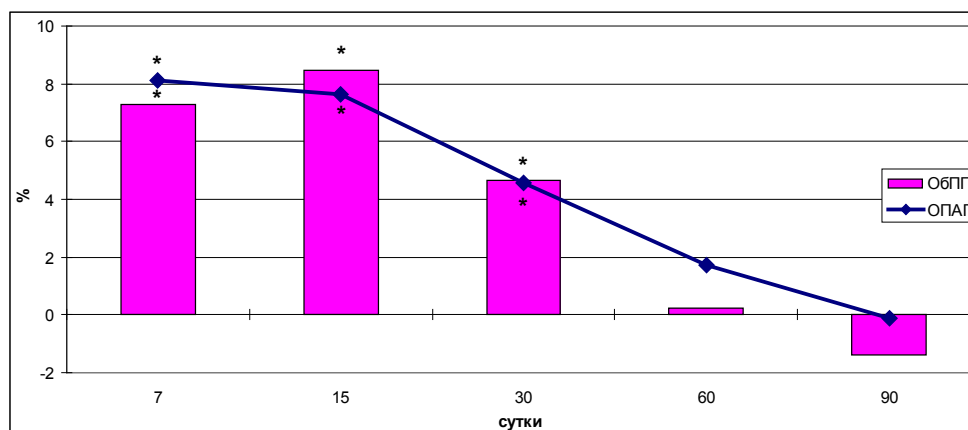


Рис. 1. Динамика изменения общей площади гипофиза на максимальном поперечном срезе (ОбПГ) и относительной площади аденогипофиза (ОПАГ) у животных 2-й группы в зависимости от длительности эксперимента (в % по отношению к значениям 1-й группы)

Примечание: \* – обозначает статистически значимое отличие с показателями 1-й группы (p£0,05)

К 60 и 90 суткам после операции исследуемые макро-микроскопические параметры гипофиза животных 2-й группы эксперимента статистически значимо не отличались от контрольных значений.

Заполнение дефекта большеберцовых костей костнопластическим материалом ОК-015 (3-я группа) в сравнении с группой интактных животных сопровождалось увеличением площади гипофиза на максимальном поперечном срезе к 7 и 15 суткам после операции на 12,16% и 12,23%. При этом в те же сроки относительная площадь аденогипофиза превышала значения 1-й группы на 10,59% и 10,01%, а относительная площадь нейрогипофиза отставала от них на 59,52% и 57,31%.

В более поздние сроки статистически значимые отличия исследуемых показателей от значений 1-й группы не были выявлены.

При сравнении результатов макро-микроскопической морфометрии гипофиза животных 3-й группы с аналогичными показателями 2-й группы установили, что общая площадь гипофиза на максимальном поперечном срезе к 7 и 15 суткам после операции превышала значения сравнения на 4,54% и 3,45%, а относительная площадь аденогипофиза к 15 суткам – на 2,22% (рис. 2). В связи с этим к 15 суткам после операции относительная площадь нейрогипофиза была меньше значений 2-й группы на 24,43%.

После 15 суток от момента имплантации восстановление макро-микроскопических параметров гипофиза происходило быстрее, и к 30 суткам общая площадь гипофиза на максимальном поперечном срезе была уже меньше значений 2-й группы на 5,14%, а относительная площадь аденогипофиза к 30 и 60 суткам – на 3,46% и 4,28%. Вследствие этого относительная площадь нейрогипофиза превышала значения 2-й группы к 30 и 60 суткам после имплантации на 30,32% и 29,99%.

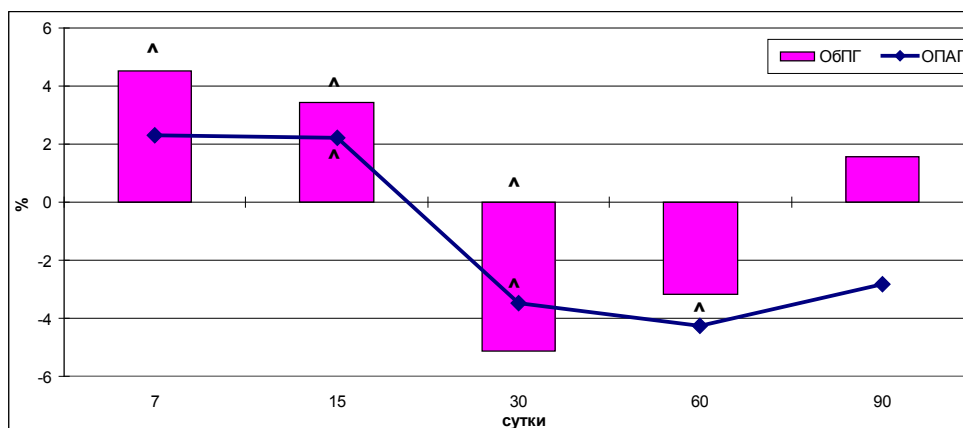


Рис. 2. Динамика изменения общей площади гипофиза на максимальном поперечном срезе (ОбПГ) и относительной площади аденогипофиза (ОПАГ) у животных 3-й группы в зависимости от длительности эксперимента (в % по отношению к значениям 2-й группы)

Примечание: ^ – обозначает статистически значимое отличие с показателями 2-й группы ( $p \leq 0,05$ )

Полученные нами данные макро-микроскопического исследования гипофиза у животных 1-й группы в целом соответствуют возрастной динамике макро-микроскопических параметров у интактных самцов крыс половозрелого возраста [2, с. 44].

В то же время, нанесение дефекта большеберцовых костей сопровождается увеличением абсолютной площади гипофиза с 7 по 30 сутки после операции в сравнении с показателями 1-й группы. Это происходит за счет преобладания доли аденогипофиза, относительная площадь которого в те же сроки преобладает над показателями контрольных животных. Соответственно, относительная площадь нейрогипофиза уменьшалась при практически неизменной абсолютной площади. Максимальными отклонения данных показателей были к 7 суткам после операции.

Имплантация в дефект большеберцовых костей гидроксилатапатитного материала ОК-015 в сравнении со 2-й группой (с незаполненным дефектом) сопровождается к 7 и 15 суткам после операции увеличением площади гипофиза на максимальном поперечном срезе, что происходит за счет увеличения относительной площади аденогипофиза. После 15 суток от момента имплантации наблюдается более быстрое, чем во 2-й группе, восстановление исследуемых показателей.

Выявленные изменения следует рассматривать как явления гипертрофии гипофиза за счет преимущественного увеличения относительной площади аденогипофиза в результате активизации функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с целью обеспечения оптимального протекания процессов репаративной регенерации в поврежденной кости и мобилизации кальция из неповрежденных костей скелета [1, с. 69].

Более высокая, чем во 2-й группе, степень гипертрофии аденогипофиза у животных 3-й группы к 7 и 15 суткам после операции, вероятно, объясняется необходимостью еще и биологической резорбции имплантата в области нанесенного дефекта, что требует более значительного по уровню ответа со стороны костной системы в целом и его метаболического обеспечения [7, с. 126]. В период с 30 по 60 сутки восстановление исследуемых показателей происходит быстрее, что можно объяснить оптимизацией формирования костного регенерата, что снимает необходимость избыточной мобилизации кальция из депо.

Таким образом, нанесение дефектов в большеберцовых костях сопровождается явлениями увеличения относительной площади аденогипофиза с 7 по 30 сутки эксперимента с максимальными проявлениями к 7 суткам после операции. Имплантация в большеберцовые кости материала ОК-015 к 7 и 15 суткам сопровождается более выраженным, в сравнении с группой без имплантации, увеличением относительной площади аденогипофиза. С 30 суток после операции наблюдается более быстрое восстановление исследуемых показателей.

### Список литературы

1. Астраханцев, Д. А. Рост и формирование нижней челюсти крыс после имплантации в большеберцовую кость гидроксилатапатита, насыщенного марганцем в различных концентрациях / Д. А. Астраханцев, В. И. Лузин // Украинський морфологічний альманах. – 2015. – Т. 13 (2). – С. 66–71.



2. **Бессалова, Е. Ю.** Возрастная макро-микро-анатомия гипофизов белых крыс / Е. Ю. Бессалова // Морфология. – 2011. – Т. V, №3. – С. 41–45.
3. **Свешников, А. А.** Радиоиммунологический метод в познании гормональной регуляции репаративного костеобразования / А. А. Свешников, Н. В. Офицерова // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1986. – № 2. – С. 67–70.
4. **Ben-Menachem, E.** Hormonal and metabolic response to trauma / E. Ben-Menachem, D. J. Cooper // Anaesthesia and intensive care medicine. – 2011. – Vol. 12 (9). – P. 409–411.
5. **Einhorn, T. A.** Fracture healing: mechanisms and interventions / T. A. Einhorn, L. C. Gerstenfeld // Nat. Rev. Rheumatol. – 2015. – Vol. 11. – P. 45–54.
6. **Figliomeni, A.** One year in review 2018: progress in osteoporosis treatment / A. Figliomeni, V. Signorini, M. Mazzantini // Clin. Exp. Rheumatol. – 2018. – Vol. 36. – P. 948–958.
7. **Osipov, B.** Systemic Bone Loss After Fracture / B. Osipov, A. J. Emami, B. A. Christiansen // Clin. Rev. Bone Miner. Metab. – 2018. – Vol. 16 (4). – P. 116–130.

**Soloviova I. V.,  
Luzin V. I.**

#### **Dynamics of macro-microscopic parameters of the pituitary gland structure in rats after implantation of ceramic hydroxyapatite into the tibia**

*In the experiment that involved 105 white rats, we studied changes in the macro-microscopic parameters of the pituitary gland in rats after implantation of ceramic hydroxylapatite into the tibia. We found out that implantation of hydroxyapatite material OC-015 into the tibia by the 7<sup>th</sup> and the 15<sup>th</sup> days was accompanied by a more pronounced increase in the relative area of the adenohypophysis compared to the group without implantation. Beginning from the 30<sup>th</sup> day after the operation, a more rapid recovery of the studied parameters was observed.*

**Key words:** rats, bone defect, ceramic hydroxylapatite, pituitary gland, macro-microscopic anatomy.

УДК [616-071:616-001](053.2/5)

**Чурилин Олег Александрович,**

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

**Белинская Анастасия Сергеевна,**

заведующий лабораторией медико-биологических  
проблем кафедры лабораторной диагностики,  
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
*n\_nosova\_97@mail.ru*

**Бровенко Владислава Александровна,**

магистрант кафедры лабораторной диагностики,  
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

## **Лабораторная диагностика при политравме у детей (обзор литературы)**

*В статье проведен анализ литературных источников об основных аспектах политравмы у детей. Систематизированы данные, касающиеся лабораторной диагностики при сочетанной травме у детей. Рассмотрены и отмечены наиболее значимые клинические и биохимические показатели крови у детей с политравмой.*

**Ключевые слова:** политравма, сочетанные повреждения, дети, клинические исследования крови, биохимические исследования крови.

Любая травма, независимо от характера и степени тяжести повреждения, негативно влияет на физическое здоровье пострадавших и качество их жизни, а также оставляет последствия в виде психологической и моральной травмы [16].

Травматизм среди детей является актуальной проблемой не только медицинского, но и социального характера.

Согласно статистическим данным, в 2015–2016 гг. воздействие внешних причин, которые привели к тяжелой травме головы, шеи, сочетанным и множественным травмам, являлись наиболее частой причиной смерти среди детей, возраст которых составлял 10–17 лет. Также отмечено, что наиболее распространенной причиной гибели детей были дорожно-транспортные происшествия (ДТП), где дети являлись пешеходами, велосипедистами, водителями мопедов или находились как пассажиры в автотранспортном средстве. Единичными являлись случаи падения детей с высоты, балконов и из окон, а также последствия экстремальных игр подростков, в том числе на железной дороге [4].

Ситуация с подростковыми ДТП остается достаточно сложной: рост числа погибших подростков отмечается практически в 28 субъектах РФ [6]. Дорожно-транспортный травматизм приводит к исключению из сферы производства людей трудоспособного возраста. Гибнут или становятся инвалидами

дети. Приводятся статистические данные: ежедневно в РФ в результате ДТП погибают или получают ранения свыше 275 человек. На дорогах за последнее десятилетие погибли 9852 ребенка в возрасте до 16 лет и получили травмы – 209223 ребенка [14].

Политравма при ДТП отличается высокой летальностью и особой тяжестью повреждений, требующих длительного стационарного лечения. Тяжелый шок и обильная кровопотеря являются неотъемлемой частью для большинства подобных травм [3]. Реакция систем поддержания гомеостаза у больных с политравмой носит защитно-приспособительный характер. После полученной травмы в организме включаются сначала компенсаторные, а затем адаптационные механизмы. Исходя из этого, важной задачей при комплексном лечении детей с политравмой является динамическое изучение морфофункционального состояния форменных элементов крови и метаболизма, на которых могут базироваться патогенетически обоснованная профилактика и коррекция этих нарушений [17].

Целью нашего исследования было изучить и обобщить теоретические данные, связанные с определением клинических и биохимических показателей крови у детей при политравме.

Проведён анализ доступных литературных источников, касающихся различных аспектов лабораторной диагностики при сочетанной травме у детей. Протокол исследования включал следующие вопросы: причины получения сочетанной травмы (политравмы) у детей, её особенности, выявление наиболее значимых клинических и биохимических показателей крови при комплексном лечении.

Для сочетанной травмы характерно повреждение опорно-двигательного аппарата с одновременной травмой внутренних органов (груди и живота), головы, шеи и других анатомических областей, а для множественной – повреждение двух и более анатомо-функциональных образований опорно-двигательного аппарата. Сегодня понятия «сочетанной» и «множественной» травм объединяются одним термином «политравма» [10].

Согласно исследованиям Г. А. Красноярова с соавторами (2009) [10], на первом месте по механизму получения стоит травма, полученная в ДТП (66%), на втором – уличная травма (18%). Наибольший пик травматизма приходится на летне-осенний период. На первом месте стоит сочетание черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и травм плечевого пояса, тогда как по данным литературы ведущее место занимает сочетание ЧМТ и травм нижних конечностей.

За последние годы отмечается значительный рост сочетания ЧМТ с переломами нескольких сегментов тела [3; 10].

В составе сочетанной травмы (политравмы) у детей ЧМТ определяется не менее чем в 70% случаев. Наиболее частыми сочетаниями повреждений с ЧМТ являются: абдоминальная травма – 67,8%, скелетная травма – 58,2%, травма груди – 37,1%. Распространенность сочетанной ЧМТ среди детей составляет 0,87%, а коэффициент смертности равен 0,88 случая на 10000 человек детского населения. В возрастных группах сочетанная травма преобладает (до 70%) у детей старше 7 лет, преимущественно у мальчиков. Множественный характер повреждения головы носят в 30% случаев тяжелой ЧМТ [1; 19].

Политравма отличается особой тяжестью клинических проявлений, сопровождающихся значительным расстройством жизненно важных функций организма, трудностью диагностики, сложностью лечения, большим процентом инвалидности, высокой летальностью. Самой частой причиной смерти при политравме является тяжелый травматический шок одновременно с острой массивной потерей крови и тяжелые повреждения жизненно важных органов [10]. Исходя из этого, лабораторная диагностика при политравме, прежде всего, ориентирована на оценку состояния пострадавшего, компенсаторно-адаптационных возможностей его организма с прогнозированием течения посттравматического периода, развития осложнений и исхода, а также на оценку эффективности лечения [18].

Известно, что система крови прямо и косвенно реагирует на воздействия различных факторов. Кровь как функциональная система объединяет работу многих физиологических систем организма. Поскольку система крови участвует в интеграции организменного ответа наряду с центральной нервной системой и гуморальными регуляторами, то она приобретает значение системы гомеостатического регулирования, определяя возможность организма к сопротивлению на воздействие экстремальных состояний и способность к восстановлению [2].

Общеклиническое исследование крови – это один из важнейших диагностических методов. Он тонко отражает реакцию кроветворных органов на воздействие различных физиологических и патологических факторов на организм. Во многих случаях оно играет большую роль в постановке диагноза.

В понятие «общеклиническое исследование крови» входят: определение концентрации гемоглобина, подсчет количества эритроцитов, цветового показателя, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и лейкоцитарной формулы. В необходимых случаях дополнительно определяют время свертывания крови, длительность кровотечения, количество ретикулоцитов и тромбоцитов. Эти исследования проводят всем стационарным больным [2; 9].

При политравмах, вследствие острой массивной кровопотери, характерно снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, а также наблюдается неизменная реакция системы крови – эритродиерез, которая играет важную роль в развитии постгеморрагической, посттравматической анемии [7; 15]. На продолжающуюся кровопотерю может указывать снижение гематокрита на 10% и более при его серийном измерении у травмированных пациентов [18].

Исследование лейкоцитарной формулы имеет большое значение не только в диагностике гематологических, инфекционных, воспалительных заболеваний, но и при травмах. Уже на 1–7 сутки посттравматического периода наблюдается статистически значимое повышение лейкоцитов периферической крови по сравнению со здоровыми лицами. При этом степень увеличения лейкоцитов зависит от степени тяжести травмы. Так, при ЧМТ наблюдается зависящее от степени тяжести травмы снижение индекса соотношения лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитар-

но-гранулоцитарного индекса, что указывает на преобладание клеточного фагоцитарного звена иммунитета и активацию гранулоцитарного ростка гемопоэза, в частности, увеличения доли нейтрофильных лейкоцитов [13].

Множество исследований, направленных на изучение изменения белкового метаболизма при травмах, демонстрируют однотипность полученных результатов: на ранних стадиях посттравматического периода происходит снижение уровня общего белка сыворотки крови на фоне развивающейся диспротеинемии, которая связана, в первую очередь, со снижением альбуминов и разнонаправленными изменениями отдельных глобулиновых фракций. В ряде работ отечественных и зарубежных авторов [5; 11; 12; 20] отмечено снижение уровня общего белка и альбуминов в крови людей в течение первых суток после травмы (изолированной, множественной, сочетанной, открытой). При травмах, сопровождаемых длительным сдавливанием мягких тканей, в сыворотке крови происходит увеличение содержания креатинина [8].

Анализ доступной нам литературы позволяет сделать вывод, что среди детей травматизм является актуальной проблемой как медицинского, так и социального характера. Наиболее частыми причинами гибели и инвалидности у детей оказываются травмы, полученные в результате ДТП, среди которых превалирует сочетание ЧМТ и травм плечевого пояса, тогда как, по данным литературы, ведущее место занимает сочетание ЧМТ и травм нижних конечностей. Для политравмы характерна тяжесть клинических проявлений, за редким исключением протекает без осложнений. Следовательно, большую роль в обследовании пациентов с политравмой играет своевременная диагностика нарушений функционирования различных органов и систем, а также прогнозирование возможных осложнений. При оценке результатов исследований при политравме необходимо учитывать патофизиологию компенсаторных и адаптационных процессов в организме, их нормальную динамику и признаки недостаточности функциональных резервов организма.

Основными лабораторными показателями, которые позволяют оценить степень кровопотери и развивающейся анемии, являются гемоглобин и гематокрит. Также можно отметить, что при политравме в системе крови происходят стереотипные изменения: снижение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита, повышение лейкоцитов, снижение уровня общего белка, увеличение содержания креатинина.

#### Список литературы

1. **Агаджанян, В. В.** Особенности диагностики и лечения детей с черепно-мозговыми повреждениями / В. В. Агаджанян [и др.] // Политравма. – 2021. – № 2. – С. 75–80.
2. **Алексеев, В. В.** Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2-х т. : Т. 1. / В. В. Алексеев [и др.] ; под ред. А. И. Карпищенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
3. **Ахмедов, М. М.** Анализ сочетанных и множественных травм у детей после дорожно-транспортного происшествия / М. М. Ахмедов, Т. С. Мусаев // Вестник экстренной медицины. – 2015. – № 2. – С. 19–20.

4. **Баиндурашвили, А. Г.** Детский травматизм и оказание специализированной помощи детям в мегаполисе (на примере Санкт-Петербурга) / А. Г. Баиндурашвили [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – № 2. – С. 16–23.
5. **Борzych, А. В.** Особенности метаболических изменений при тяжелых открытых повреждениях конечностей, сочетанных с травмой сосудов и нервов / А. В. Борzych [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2003. – № 1. – С. 20–23.
6. **Государственный доклад** «О состоянии защиты населения и территорий Российской Федерации от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера в 2018 году». – М. : Всерос. науч.-иссл. ин-т по пробл. гражд. обор. и чрезвычай. ситуац. МЧС России, 2019. – 344 с.
7. **Ершова, Л. И.** Механизмы регуляции постгеморрагического и посттравматического эритродиереза: экспериментально-клиническое исследование : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.29 / Ершова Людмила Ивановна. – М., 1992. – 46 с.
8. **Киреева, Е. А.** Белковые фракции крови у пациентов со скелетной травмой при лечении методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову / Е. А. Киреева, С. Н. Лунева, С. П. Бойчук // Гений ортопедии. – 2015. – № 1. – С. 30–33.
9. **Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования** : учеб. пособие для студ. спец. «Фармация», «Клиническая фармация», «Лабораторная диагностика» вузов / под ред. И. А. Зупанца. – изд. 3-е, перераб. и доп. – Харьков : Изд-во НФаУ ; Золотые страницы, 2005. – 200 с.
10. **Краснояров, Г. А.** Анализ лечения политравмы у детей и подростков / Г. А. Краснояров, А. В. Ваулина, О. О. Козлов // Acta Biomedica Scientifica. – 2009. – № 2. – С. 55–60.
11. **Кривенко, С. Н.** Динамика метаболических процессов у пострадавших с множественными переломами костей конечностей в остром периоде травматической болезни / С. Н. Кривенко, Н. Н. Шпаченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2003. – № 1. – С. 16–19.
12. **Немченко, Н. С.** Биохимические механизмы патогенеза тяжелой сочетанной травмы / Н. С. Немченко // Клиническая медицина и патофизиология. – 1997. – № 2. – С. 85–92.
13. **Островский, В. К.** Некоторые данные о показателях нормы лейкоцитарного индекса интоксикации / В. К. Островский [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 45–46.
14. **Полякова, С. В.** Стратегические приоритеты обеспечения безопасности участников дорожного движения / С. В. Полякова // Правопорядок. – 2015. – № 1. – С. 85–89.
15. **Синица, Н. С.** Некоторые проблемы лечения политравмы у детей / Н. С. Синица [и др.] // Политравма. – 2017. – № 4. – С. 59–66.
16. **Соловьева, К. С.** Травмы у детей, пострадавших от физического насилия / К. С. Соловьева [и др.] // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2016. – Т. 4. – Вып. 3. – С. 47–51.

17. Устьянцева, И. М. Лабораторная диагностика при политравме / И. М. Устьянцева // Политравма. – 2008. – № 4. – С. 51–59.
18. Устьянцева, И. М. Особенности лабораторной диагностики критических состояний у пациентов с политравмой / И. М. Устьянцева, О. И. Хохлова // Политравма. – 2013. – № 3. – С. 81–90.
19. Шарова, Е. А. Предотвратимые потери здоровья от черепно-мозговой травмы у детей: региональные особенности и стратегические подходы по их сокращению (комплексное социально-гигиеническое исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.02.03 / Шарова Елизавета Александровна ; Науч.-иссл. ин-т неотл. дет. хирург. и травм. – М., 2019. – 47 с.
20. Chatzipapas, C. N. Stress fractures in military men and bone quality related factors / C. N. Chatzipapas [et al.] // Int. J. Sports Med. – 2008. – Vol. 29. – № 11. – P. 922–926.

**Churilin O. A.,  
Belinskaya A. S.,  
Brovenko V. A.**

#### **Laboratory diagnostics for polytrauma in children (literature review)**

*The article analyzes the literature sources on the main aspects of polytrauma in children. The data concerning laboratory diagnostics in combined trauma in children are systematized. The most significant clinical and biochemical blood parameters in children with polytrauma are considered and marked.*

**Key words:** *polytrauma, combined injuries, children, clinical blood tests, biochemical blood tests.*

УДК [616-072.5:616-07]:616-001.17(053.2/5)

**Чурилин Олег Александрович,**

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

**Белинская Анастасия Сергеевна,**

заведующий лабораторией медико-биологических  
проблем кафедры лабораторной диагностики,  
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
*n\_nosova\_97@mail.ru*

**Гончарова Елена Владимировна,**

магистрант кафедры лабораторной диагностики,  
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

## **Клинические и биохимические исследования крови у детей с ожоговой болезнью (обзор литературы)**

*В статье проведен анализ литературных источников, касающихся изучения изменений биохимических показателей крови, клеточного состава периферической крови у детей с термической травмой. Систематизированы данные, касающиеся лабораторной диагностики ожоговой болезни у детей. Рассмотрено и выявлено, что важную роль в нарушении реологических свойств крови у пациентов с термической травмой играют количественные изменения клеточного состава периферической крови, возрастание вязкостных свойств крови, гипопротейнемия и дисферментопатия.*

**Ключевые слова:** *ожог, термическая травма, дети, клинические исследования крови, биохимические исследования крови.*

Среди детского травматизма ожоговая болезнь продолжает оставаться одной из актуальных проблем. Главной причиной получения термической травмы являются горячие жидкости [19].

Общее количество проанализированных случаев ожогов у детей за 2017 год – 135, что составляет 31,4% от общего числа случаев ожогового травматизма за 2017 год среди детей и взрослых [9], а за 2018 год – 79, что составляет 25,6% от общего числа случаев ожогового травматизма за 2018 год среди детей и взрослых [4]. Также отмечено, что ожоги чаще встречаются у городского детского населения – 66,3%, у дошкольников – 77,2%; наиболее часто встречающийся вид ожога – термический (93%). По глубине поражения доля поверхностных ожогов составила 89%, глубоких – 11%; по площади поражения: от 1–10% – 62%, от 11–15% – 11%, от 16–30% – 18%, от 31–50% – 5%, более 50% – 1% [4; 9]. У мальчиков ожоги наблюдаются в 2 раза чаще, чем у девочек – 29 и 15 случаев соответственно. Преобладают дети первого года жизни (0–1 год) – 27 детей (61,4%),



2–5 лет – 9 детей (20,5%), 6–10 лет – 5 пациентов (11,4%), старше 10 лет – 3 случая (7,1%). В детской практике преобладают ожоги кипятком – 75%; контактные ожоги – 7 случаев; ожоги пламенем – 4 случая [2].

Термические ожоги являются третьей по распространенности причиной непреднамеренных травм у детей [20]. У детей ожоги площадью более 10% от общей площади поверхности тела, для которых характерно развитие общих и местных нарушений, вызывают наиболее тяжелые последствия. К факторам, которые определяют степень выраженности патологических реакций со стороны разных органов и исход заболевания в целом, являются возраст ребенка, тяжесть ожога, правильность и своевременность проводимого лечения пациента [5].

В патогенезе тяжелой термической травмы (ТТ) особую роль играет нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов. В первые часы после ожога вследствие нарушения механизмов транспорта и утилизации кислорода может развиваться кислородное голодание. Из-за этого изменяется метаболизм, компенсаторно активируется анаэробный гликолиз и возрастает продукция свободных радикалов (СР). Кроме того, с увеличением количества СР при гипоксии, вызванной ожоговой травмой, активируется и перекисное окисление липидов, способствующее в свою очередь изменению физико-химических свойств плазмы крови, а далее – повышению агрегации эритроцитов и тромбоцитов [17].

Целью нашего исследования было изучить и обобщить теоретические данные, связанные с определением и оценкой изменений клинических и биохимических показателей крови у детей с термической травмой.

Был проведен анализ доступных литературных источников, касающихся изучения изменений биохимических показателей крови, реологических свойств крови, клеточного состава периферической крови у детей с термической травмой. Протокол исследования включал следующие вопросы: этиология ожоговой болезни у детей, особенности течения раневого процесса и местного лечения ожоговой раны у детей, выявление изменений клинических и биохимических показателей крови.

Ожоги – повреждение тканей организма, возникающее в результате воздействия высокой температуры, различных химических веществ, электрического тока и ионизирующего излучения.

Ожоговая болезнь – это патологическое состояние, развивающееся как следствие обширных и глубоких ожогов, сопровождающееся своеобразными нарушениями функций центральной нервной системы, обменных процессов, деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой, кровянообразовательных систем, поражением ЖКТ, печени, развитием ДВС-синдрома, эндокринными расстройствами и т. д.

В процессе развития ожоговой болезни выделяют 4 основных периода (стадии) ее течения:

- ожоговый шок;
- ожоговая токсемия;
- септикотоксемия;
- реконвалесценция [13].

Глубокое термическое поражение кожи сопровождается развитием целого комплекса симптомов неспецифического воспаления, результатом которого становится иммунодефицитное состояние и полиорганная недостаточность. Тяжесть ожоговой болезни определяется адаптивными возможностями организма, которые развиваются на фоне различных дополнительных иммуносупрессорных факторов [11].

Понятие гомеостаза лежит в основе реакции организма на любое повреждение для сохранения жизни в условиях изменчивости внешней среды. Постоянство внутренней среды достигается путем запуска адаптивных реакций, общим адаптационным синдромом [15], взаимодействием функциональных систем и др. [1]. Ответная реакция организма, защитно-приспособительного характера, необходима и не может быть оценена однозначно. Т. А. Ушакова [16] изучала процесс адаптации к ожоговой травме и разработала рекомендации по его коррекции. Тяжесть состояния больных обусловлена нарушениями адаптивных реакций, степень которых зависит от тяжести травмы. У пострадавших с различными травмами течение стрессовой реакции различное. Адаптационная стрессовая реакция наблюдалась у пациентов с ожогами >50% поверхности тела. Ответная реакция организма на тяжелую термическую травму может включать три стадии: адаптивное системное воспаление, дезадаптивную супрессию воспаления и срыв адаптации – воспалительную анергию. При неблагоприятном течении – усиление клеточной гибели [16].

Кровь – это соединительная ткань. Она состоит из плазмы, в которой содержатся форменные элементы. Плазма крови состоит из воды (90–93%) и сухого остатка (7–10%). В состав сухого вещества входят белки, углеводы, липиды, электролиты, органические кислоты и основания. Из 7–10% сухого остатка 6,6–8,5% составляют белки плазмы крови, а остальные 1,5–3,5% – органические вещества (углеводы, липиды, азотсодержащие продукты белкового катаболизма) и минеральные соединения ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и др.) [3].

Сыворотка крови – это плазма крови, лишенная фибриногена. Она содержит множество белков, выполняющих разнообразные функции. Синтезируются они преимущественно в печени, имеют разный срок циркуляции в крови [12]. Клинические и биохимические показатели крови широко используются в практической медицине и научной литературе для оценки адаптационных изменений и влияния экстремальных ситуаций на организм.

Н. В. Диденко с соавторами [7], исследуя состояние системы гомеостаза при гипоксии, вызванной термической травмой у детей, отметили, что в ранние сроки (0–5-е сутки) после ТТ у детей выявлен дисбаланс системы гомеостаза (СГ), характеризующийся повышением прокоагулянтной активности СГ и снижением антикоагулянтного потенциала крови. К 25–30-м суткам отмечалась нормализация состояния СГ. Следовательно, хронометрические тесты (активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время) могут быть использованы для диагностики СГ в острый период ожоговой болезни. Развитие гипоксии и нарушения СГ при ТТ являются взаимозависимыми, что подтверждается высокой степенью корреляции.

К наиболее тяжелым осложнениям ожоговой болезни относится ожоговый сепсис: он развивается у 8–42,5% тяжело обожженных пациентов и становится основной причиной их смерти (летальность 65% и выше) [18]. Предложенная Е. В. Жилинским [8] модель прогнозирования сепсиса у тяжело обожженных пациентов на основе метода логистической регрессии, включающая в себя площадь наличия тромбоцитопении, содержания фибриногена и альбумина, доли нейтрофилов и частоты сердечных сокращений, позволяет выделять пациентов с высоким риском данного осложнения и может быть использована для оптимизации и выбора тактики лечения у тяжело обожженных пациентов.

В. Д. Горичева определила, что при срочной адаптации организма к высокой внешней температуре происходят поэтапные изменения физиологических свойств белых клеток крови. Умеренное повышение функциональной активности лейкоцитов происходит при непродолжительной тепловой нагрузке: возрастают показатели адгезии, фагоцитоза и миграции, снижается сопротивляемость средам с измененной осмолярностью при кратковременной экспозиционной нагрузке. Поэтапное повышение локомоционной и фагоцитарной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов при экзогенном перегревании организма является отражением реакций, регулируемых на клеточном уровне. Изменения хемотаксического дифференциала свидетельствуют об увеличении содержания в плазме крови гуморальных факторов. Изменение сопротивляемости лейкоцитов средам с низкой и высокой температурами может быть отнесено к стадиям тревоги и устойчивой резистентности общего адаптационного синдрома. Стрессорный характер реагирования в экстремальных для теплообмена организма согревающих условиях ограничивает возможность использования экспозиционных нагрузок в качестве способа определения резервных возможностей лейкоцитов [6].

Характерными признаками ожогового шока являются развитие эритроцитоза, повышение среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в одном эритроците, ускорение СОЭ и увеличение показателей гематокрита, умеренное повышение функциональной активности лейкоцитов происходит при непродолжительной тепловой нагрузке, снижение концентрации фракции альбуминов (альбумина, преальбумина) и глобулинов [14].

При тяжелой ожоговой травме очень быстро развиваются метаболическое истощение и иммунодефицит. Также следует отметить возможность использования параметров белкового спектра в качестве маркеров неблагоприятного (сомнительного) прогноза ожоговой болезни.

Исследования О. В. Костиной с соавторами [10] указывают на то, что острый период ожоговой болезни у детей протекает на фоне гипо- и диспротеинемии. Выявлено снижение концентрации фракции альбуминов (альбумина, преальбумина) и глобулинов. Изучение отдельных представителей глобулиновой фракции показало повышенное содержание фибриногена и С-реактивного белка, практически неизменную активность антитромбина III и снижение среднего значения активности протромбина. В то же время обращает на себя внимание тот факт, что самые низкие значения антитромбиновой активности наблюдались у детей с развившимся сепсисом. Минимальное значение протромбиновой активности и содержания преальбумина обнаружено у больного с летальным исходом.

Анализ доступных литературных данных позволяет сделать вывод о том, что ожоговая болезнь является актуальной проблемой в медицине. Чаще всего горячая жидкость является причиной получения термической травмы. Нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов играет особую роль в патогенезе ожоговой болезни. Комплекс симптомов неспецифического воспаления является неотъемлемой частью глубокого термического поражения кожи.

#### Список литературы

1. **Анохин, П. К.** Очерки физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. – М., 1985. – 306 с.
2. **Бегимова, А. Б.** Термические ожоги у детей как часть бытового травматизма / А. Б. Бегимова, А. Б. Жумагулов // FORCIPE. – 2022. – № 1. – С. 36.
3. **Биологическая химия** : учебник / В. К. Кухта [и др.]; под ред. А. Д. Тагановича. – Минск : Асар ; М. : БИНОМ, 2008. – 688 с.
4. **Ганиева, Р. Р.** Эпидемиология ожогового травматизма у детей за 2018 год / Р. Р. Ганиева [и др.] // Форум молодых ученых. – 2019. – № 3 (31). – С. 261–265.
5. **Глуткин, А. В.** Термический ожог кожи у детей раннего возраста (опыт эксперимента и клиники) : монография / А. В. Глуткин, В. И. Ковальчук. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 180 с.
6. **Горичева, В. Д.** Функциональные свойства и реактивность лейкоцитов крови в условиях гипертермии : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13 / Горичева Вера Дмитриевна. – Ярославль, 2000. – 19 с.
7. **Диденко, Н. В.** Состояние системы гемостаза при гипоксии, вызванной термической травмой у детей / Н. В. Диденко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – С. 33.
8. **Жилинский, Е. В.** Прогнозирование сепсиса при ожоговой болезни с учетом специфических показателей / Е. В. Жилинский // Вестник ВГМУ. – 2017. – № 2. – С. 79–84.
9. **Киямова, Г. М.** Эпидемиология ожогового травматизма у детей за 2017 год / Г. М. Киямова [и др.] // Форум молодых ученых. – 2019. – № 3 (31). – С. 450–455.
10. **Костина, О. В.** Нарушения белкового обмена у детей в острый период ожоговой болезни / О. В. Костина [и др.] // Медицинский альманах. – 2019. – № 5–6 (61). – С. 98–100.
11. **Лабораторные исследования в травматологии** // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 9. – С. 113.
12. **Мельник, А. А.** Клинические лабораторные тесты для практической медицины, их интерпретация / А. А. Мельник. – К. : Книга-плюс, 2013. – 288 с.
13. **Ожоги у детей**: клинические протоколы МЗ РК [Электронный ресурс] / Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. – 2016. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/ожоги-у-детей/14739>.
14. **Полутова, Н. В.** Качественные и количественные изменения эритроцитов периферической крови у больных с ожоговой болезнью как объективные критерии оценки тяжести патологии / Н. В. Полутова, Н. П. Чеснокова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – № 3.

15. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М. : Медгиз, 1960. – 255 с.
16. Ушакова, Т. А. Адаптивные реакции у тяжелообожженных в условиях интенсивной терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27, 14.00.16 / Ушакова Тамара Алексеевна; [Место защиты: Ин-т хирургии им. А. В. Вишневского РАМН]. – М., 2008. – 50 с.
17. Хайбуллина, З. Р. Состояние периферической крови при острой гипоксии в эксперименте / З. Р. Хайбуллина, Н. Т. Вахидова // Медицина: вызовы сегодняшнего дня : мат. Межд. науч. конф., Челябинск, 20–23 июня 2012 г. – Челябинск : Два комсомольца, 2012. – С. 24–29.
18. Chipp, E. Sepsis in Burns / E. Chipp, C. Milner, A. Blackburn // Annals of Plastic Surgery. – V. 65. – № 2. – P. 228–236.
19. Choi, M. Pediatric handburns: thermal, electrical, chemical / M. Choi, M. B. Armstrong, Z. J. Panthaki // J. Craniofac. Surg. – 2009 Jul. – № 20 (4). – P. 1045–1048.
20. Marsden, N. J. Measuring coagulation in burns: an evidence-based systematic review [Электронный ресурс] / N. J. Marsden [et al.] // Scars, Burns & Healing. – 2017. – V. 3. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2059513117728201>.

**Churilin O. A.,  
Belinskaya A. S.,  
Goncharova E. V.**

**Clinical and biochemical blood tests in children with burn disease  
(literature review)**

*The article analyzes the literature sources concerning the study of changes in the biochemical parameters of blood, the cellular composition of peripheral blood in children with thermal trauma. The data concerning laboratory diagnostics of burn disease in children are systematized. It is considered and revealed that quantitative changes in the cellular composition of peripheral blood, an increase in the viscosity properties of blood, hypoproteinemia and dysfermentopathy play an important role in the violation of the rheological properties of blood in patients with thermal trauma.*

**Key words:** burn, thermal injury, children, clinical blood tests, biochemical blood tests.

---

---

# ХИМИЯ

УДК:616-006: 577.15

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

## Использование ингибиторов киназ в терапии онкологических заболеваний

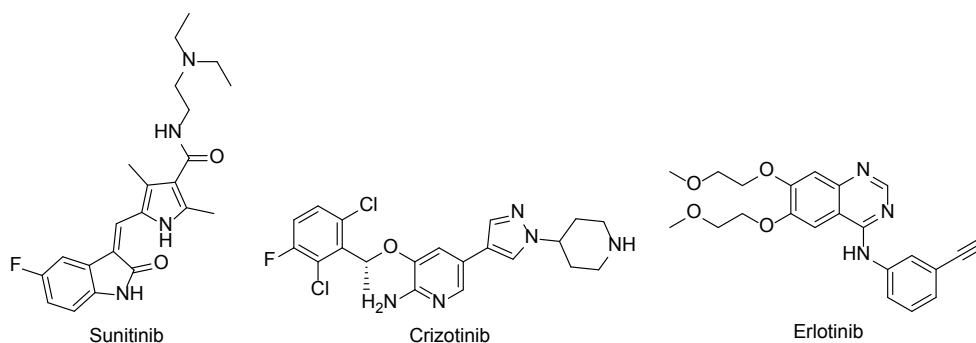
*В статье приведены некоторые данные по применению ингибиторов киназ для терапии раковых заболеваний. Приведено условное деление ингибиторов киназ на типы в зависимости от механизма взаимодействия с целевым ферментом. Показаны наиболее распространённые примеры действующих веществ, используемых в качестве терапевтических агентов.*

**Ключевые слова:** киназы, конкурентное ингибирование, иматиниб, сунитиниб, кинол, селективное ингибирование.

В предыдущей статье уже была обоснована важность разработки селективных ингибиторов различных киназ, а также показаны структуры некоторых ферментов в комплексе с их ингибиторами. Сейчас более подробно остановимся на классификации ингибиторов киназ, равно как и на их структурах.

На данный момент существует несколько мишеней для создания киназных ингибиторов. Ингибиторы I-типа конкурируют с субстратом и взаимодействуют с АТФ-связывающим карманом активной конформации. Такое взаимодействие обеспечивается за счёт имитации пуринового кольца аденинового фрагмента АТФ; ингибитор, в данном случае, связывается с фосфорилированным активным каталитическим центром киназ. Следствием этого является изменение благоприятной для фосфототрансфера структурной конформации [1].

Ингибиторы первого типа обычно содержат гетероциклическую систему, которая встраивается в пуриновый центр связывания, где она служит каркасом для боковых цепей, занимающих соседние гидрофобные области. Киназные ингибиторы I типа во всех случаях взаимодействуют с аденин-связывающим фрагментом киназы, а более точное «нацеливание» на конкретный фермент достигается за счёт включения в структуру дополнительных цепей, взаимодействующих с другими регионами (рибозный карман, фосфорный карман, гидрофобные области фермента). На сегодняшний день существует множество ингибиторов киназ I типа, одобренных FDA для лечения рака: босутиниб, кризотиниб, дасатиниб, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, пазопаниб, руксолитиниб, сунитиниб и вемурафениб.

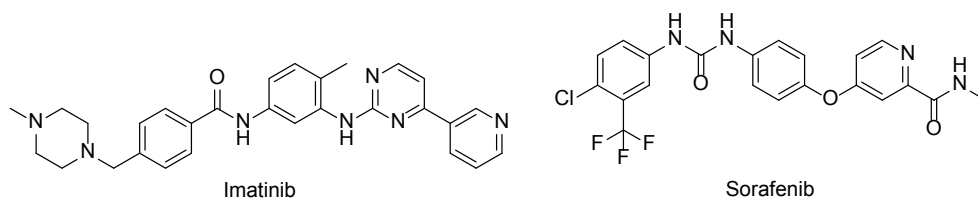


К сожалению, киназные ингибиторы I типа не лишены неблагоприятных побочных эффектов. В данном случае речь идёт о достаточно низкой селективности, т. к. целевой карман АТФ не уникален для онкогенных киназ. Как следствие этого, применение ингибиторов киназ I типа может привести к кардиотоксичности и/или возможному ухудшению сердечной функции.

Ингибиторы II-типа направлены на связь с неактивной формой фермента [2]. Активационная петля всех киназ достаточно консервативна и начинается с фрагмента Asp-Phe-Gly (или же DFG, если использовать однобуквенную номенклатуру). Данный фрагмент ответственен за связывание атома магния в активированной конформации – за счёт координации с аспарагиновой кислотой. Фенилаланин фрагмента DFG размещается в гидрофобном кармане между одним остатком из N-доли и одним остатком из C-доли, создавая таким образом гидрофобный регуляторный шип. Это упаковочное взаимодействие называют конформацией «DFG-in». Во многих киназах инактивация происходит, когда фенилаланин перемещается из гидрофобного кармана, нарушая ориентацию аспартата DFG и, в некоторых случаях, стерически блокируя сайт связывания АТФ. Такие конформации называются «DFG-out» – в описанной конформации аспарагиновая кислота в DFG больше не способна координировать магний.

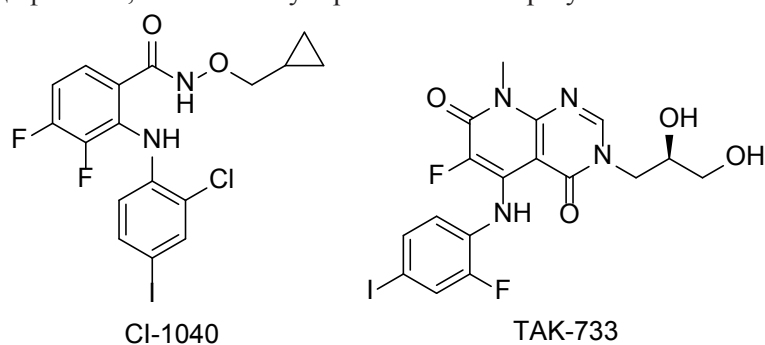
Конформация DFG-out создает дополнительный гидрофобный карман, прилегающий к карману АТФ, который часто называют «аллостерическим центром». Поскольку аминокислоты, окружающие этот карман, менее консервативны по сравнению с аминокислотами в кармане связывания АТФ, высказывалось предположение, что ингибиторы II типа будут обладать более высокой селективностью. Препараты данного класса обычно обладают высокой активностью, предположительно из-за того, что они распознают (или индуцируют) DFG-out конформацию, которая имеет более низкое сродство к АТФ, чем активная киназа. Хотя ингибиторы II типа косвенно конкурируют с АТФ, наблюдаемая разница между  $IC_{50}$ , измеренная в биохимическом и клеточном анализе, показывает, что ингибиторы II типа по-разному взаимодействуют с активной и не активной конформациями. Анализ известных кристаллических структур ингибиторов II типа показывает, что все они обладают консервативной парой водородных связей между лигандом (амидом или мочевиной) и остатками аминокислот в аллостерическом центре: одна водородная связь с боковой цепью консервативной глутаминовой кислоты в  $\alpha$ C-спирали, а другая – с амидом аспарагиновой кислоты в DFG фрагменте. Все

ингибиторы II типа также имеют в своей структуре гидрофобный фрагмент, который расположен сразу после пары «донор-акцептор водородной связи» и образует ван-дер-ваальсово взаимодействие с аллостерическим центром. Хотя для ингибиторов типа II характерно занятие аллостерического участка, они также могут смещаться в адениновую область и образовывать одну или две водородные связи с шарнирными остатками киназы аналогично ингибиторам I типа. Последние могут связываться с киназами как в активной, так и в неактивной конформации, в то время, как ингибиторы II типа при сокристаллизации с киназами до сих пор образовывали структуры, не фосфорилированные в петле активации, что позволяет предположить наличие DFG-outконформации.



В целом, ингибиторы киназ II типа демонстрируют более высокую селективность в отношении ингибирования киназ по сравнению с ингибиторами киназ I типа, а также значимое влияние на клеточную активность.

III и IV-типы – это аллостерические ингибиторы ферментов. Третий класс киназных ингибиторов связывается с ферментом вне каталитического домена/АТФ-связывающего сайта и модулирует активность аллостерически. Некоторые авторы разделили аллостерические ингибиторы на два подтипа. По упомянутой классификации ингибиторы типа А взаимодействуют с аллостерическим сайтом рядом с аденин-связывающим карманом, а ингибиторы типа В – с другими регионами фермента [3]. В целом, аллостерические ингибиторы или ингибиторы третьего типа демонстрируют самую высокую степень селективности в отношении киназ-мишеней, поскольку они используют сайты связывания и физиологические механизмы, присущие только конкретной киназе [4]. По отношению к АТФ эти препараты являются устойчиво-неконкурентными или полностью неконкурентными ингибиторами, поскольку АТФ не может предотвратить их взаимодействие с киназой-мишенью. Одним из самых ранних аллостерических ингибиторов был CI-1040, высокоспецифичный, низкомолекулярный ингибитор пути MEK1/MEK2.

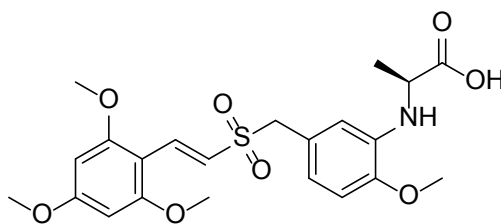




Аналогичным образом ТАК-733 связывается с комплексом МЕК1-АТФ в области ворот и задней щели, прилегающей к АТФ-связывающему карману; при этом он не может связываться с адениновым карманом из-за того, что последний занят АТФ.

В целом, взаимодействие с киназами при помощи аллостерических ингибиторов считается прогрессивным подходом для преодоления недостатков других ингибиторов киназ, таких как ограниченная селективность, побочные эффекты вне киназы-мишени и лекарственная устойчивость. Можно предполагать, что в будущем будут открыты более активные и специфичные для конкретной цели аллостерические ингибиторы, поскольку все большее внимание уделяется клеточным анализам, в которых киназы исследуются в их родной клеточной среде.

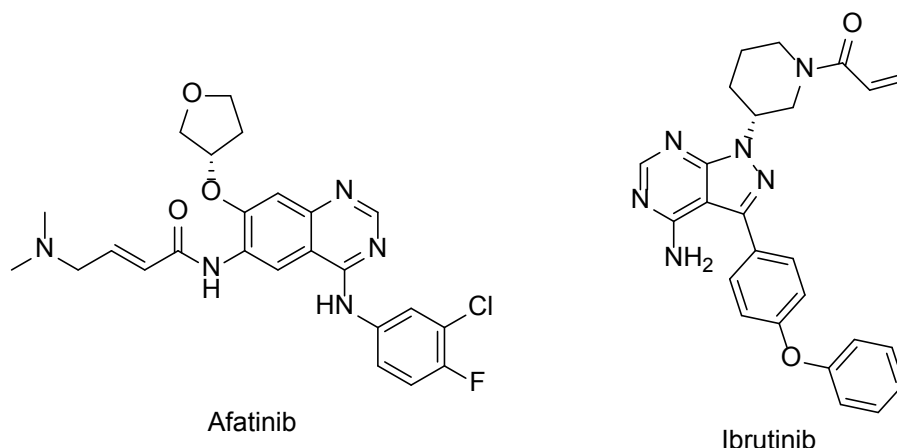
Ингибиторы киназ IV типа вступают в обратимое взаимодействие вне кармана АТФ, расположенного в субстрат-связывающем сайте киназы. Эти ингибиторы не конкурируют с АТФ и обеспечивают более высокую степень селективности в отношении целевых киназ [5]. Субстрат-направленные ингибиторы включают АТФ-неконкурентные ингибиторы, такие как ON012380, которые применяются в терапии лейкоемий с положительной хромосомой Филадельфии. Более того, было обнаружено, что ON012380 игнорирует лекарственную устойчивость в новообразованиях, резистентных к иматинибу, при физиологически значимых концентрациях  $<10$  нМ.



ON012380

И, наконец, V тип – ковалентные (необратимые) ингибиторы киназ. Данные вещества, по большей части, нацелены на каталитический нуклеофильный цистеин в активном центре фермента [6]. Химическая основа разработки ингибиторов V типа базируется на обнаженной боковой цепи цистеина в АТФ-связывающем сайте. Данное пространственное положение позволяет ввести упомянутую боковую цепь в реакцию с молекулой, содержащей электрофильный акцептор Михаэля, в результате чего образуется прочная ковалентная связь. Этот тип ингибирования осуществляется за счёт захвата цистеинового остатка либо путем  $S_N2$  замещения уходящей группы, либо путем реакции с акцептором Михаэля, входящим в состав ингибитора киназы [7]. Афатиниб (мишени EGFR (ErbB1), ErbB2 и ErbB4) и ибрутиниб в настоящее время являются одобренными FDA препаратами, которые образуют ковалентную связь со своей киназой-мишенью. Афатиниб, в отличие от EGFR-ингибиторов первого поколения, таких как gefitinib и erlotinib,

является мутант-селективным EGFR ингибитором с низким профилем токсичности, несмотря на необратимый механизм действия.



Подобно афатинибу, ибрутинибу также нацелен на киназу мутантного EGFR с другой конформацией связывания. Оба этих ингибитора киназы инициируют реакцию Михаэля с присоединением нуклеофила (-SH цистеина) к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенному карбонильному соединению [8] (рис. 1).

Помимо упомянутых препаратов, относительно недавно для клинического использования одобрен нератиниб (HKI-272), ингибирующий герцептин-2 (HER-2) и предотвращающий рецидивы у пациентов с ранней стадией HER2-положительного рака молочной железы (сверхэкспрессия HER-2 наблюдается у 25-30% больных раком молочной железы). Показанные ингибиторы киназ демонстрируют увеличенный период полураспада, что минимизирует побочные эффекты вне молекулы-мишени [9].

В качестве примера успешного клинического применения ингибиторов киназ V типа можно привести недавнее исследование, показавшее, что девять необратимых ингибиторов EGFR и два ингибитора ВТК имеют более высокую селективность ингибирования киназ, чем обратимые соединения [10]. Молекулы данного типа имеют значительный потенциал для изучения, поскольку около 200 различных киназ содержат цистеиновую цепь, расположенную вблизи кармана АТФ.

Таким образом, можно отметить, что за счёт развития методов исследований клеточных процессов, равно как и методов синтеза химически сложных соединений открывается возможность получения узкоспециальных препаратов, позволяющих хирургически точно лечить конкретные отклонения клеточного цикла. Такой подход не только благоприятно сказывается на результатах лечения, но и позволяет минимизировать количество побочных эффектов по сравнению с другими противораковыми препаратами. Можно предположить, что в дальнейшем данная область исследований будет расширяться и позволит значительно увеличить эффективность терапии раковых заболеваний.

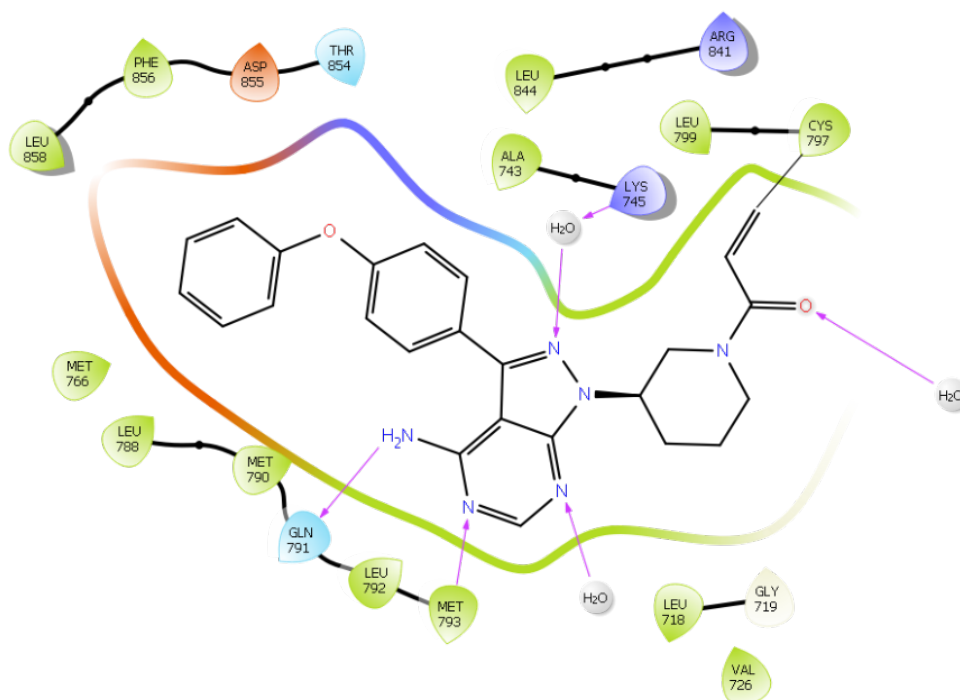
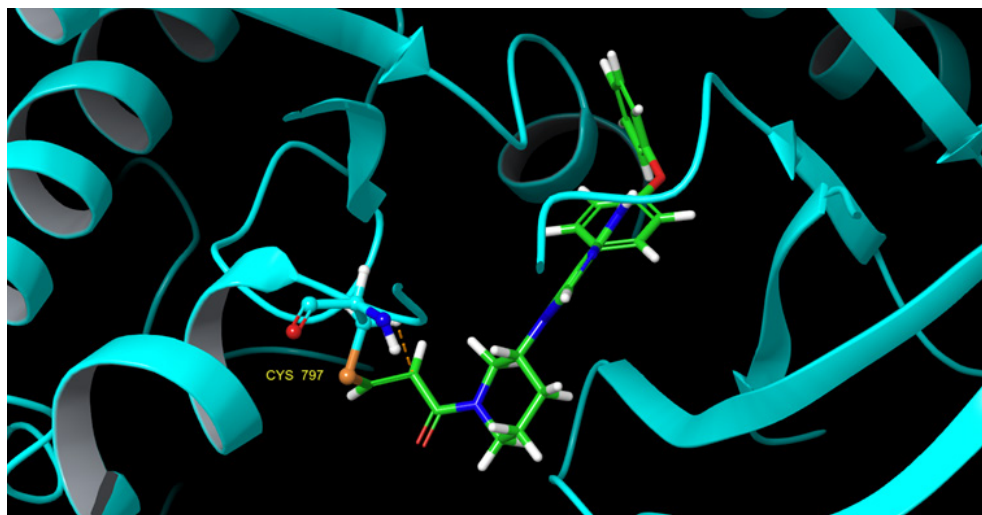


Рис. 1. Взаимодействие ибрутиниба с цистеином (Cys797) в активном центре фермента

#### Список литературы

1. Liu, Y. Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations / Y. Liu, N. S. Gray // Nature Chemical Biology. – 2006. – V. 2. – № 7. – P. 358–364.
2. Kufareva, I. Type-II Kinase Inhibitor Docking, Screening, and Profiling Using Modified Structures of Active Kinase States / I. Kufareva, R. Abagyan // Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – V. 51. – № 24. – P. 7921–7932.

3. **Lamba, V.** New Directions in Targeting Protein Kinases: Focusing Upon True Allosteric and Bivalent Inhibitors / V. Lamba, I. Ghosh // *Current Pharmaceutical Design*. – 2012. – V. 18. – № 20. – P. 2936–2945.
4. **Eglen, R.** Drug discovery and the human kinome: Recent trends / R. Eglen, T. Reisine // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – V. 130. – № 2. – P. 144–156.
5. **Blanc, J.** Type II Kinase Inhibitors: An Opportunity in Cancer for Rational Design / J. Blanc, R. Geney, C. Menet // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 13. – № 5. – P. 731–747.
6. **Kwak, E. L.** Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib / E. L. Kwak [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2005. – V. 102. – № 21. – P. 7665–7670.
7. **Barf, T.** Irreversible Protein Kinase Inhibitors: Balancing the Benefits and Risks / T. Barf, A. Kaptein // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – V. 55. – № 14. – P. 6243–6262.
8. **Schwartz, P. A.** Protein kinase biochemistry and drug discovery / P. A. Schwartz, B. W. Murray // *Bioorganic Chemistry*. – 2011. – V. 39. – № 5–6. – P. 192–210.
9. **Leproult, E.** Cysteine Mapping in Conformationally Distinct Kinase Nucleotide Binding Sites: Application to the Design of Selective Covalent Inhibitors / E. Leproult [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – V. 54. – № 5. – P. 1347–1355.
10. **Klaeger, S.** The target landscape of clinical kinase drugs / S. Klaeger [et al.] // *Science*. – 2017. – V. 358. – № 6367.

**Baryshev B. N.**

#### **The usage of kinase inhibitors in threatening oncologic diseases**

*The article presents some data on the use of kinase inhibitors for the treatment of cancer. A nominal division of kinase inhibitors into types is given, depending on the mechanism of interaction with the target enzyme. The most common examples of active substances used as therapeutic agents are shown.*

**Key words:** *kinases, competitive inhibition, imatinib, sunitinib, allosteric site, selective inhibition.*

Гаркуша Даниил Сергеевич,  
ст. лаборант кафедры химии и биохимии  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
64garik64@gmail.com

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

## Новые варианты реакции Торпа-Циглера, приводящие к образованию пиридиновых систем (обзор)

*Проанализированы литературные данные по реакции Торпа-Циглера, приводящей к образованию пиридиновых систем.*

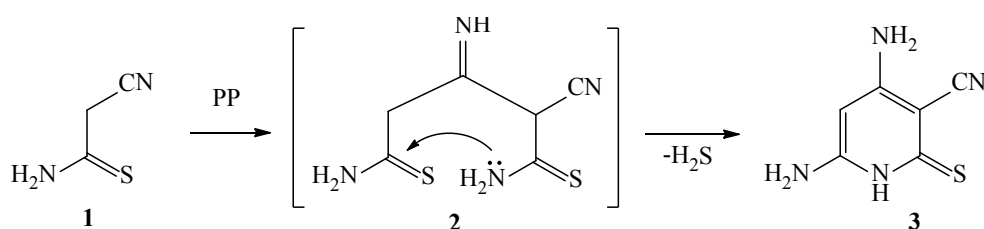
**Ключевые слова:** реакция Торпа-Циглера, цианотиоацетамид, циано-селеноацетамид, конденсация, алкилирование, внутримолекулярная конденсация.

Открытая в 1904 году реакция димеризации нитрилов в иминонитрилы (реакция Торпа-Циглера) явилась удобной не только для наращивания углеродной цепи в молекулах, но и для разнообразных корбо- и гетероциклизаций [1].

В данной работе систематизированы конденсации, приводящие к формированию пиридинового цикла и его конденсированных функционализированных производных.

Обработка цианотиоацетамида **1** пиперидином в этаноле при комнатной температуре инициирует его димеризацию в аддукт **2**, неустойчивый в данных условиях и легко внутримолекулярно циклизующийся с элиминированием сероводорода в 4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонилтрил **3** (схема 1) [2].

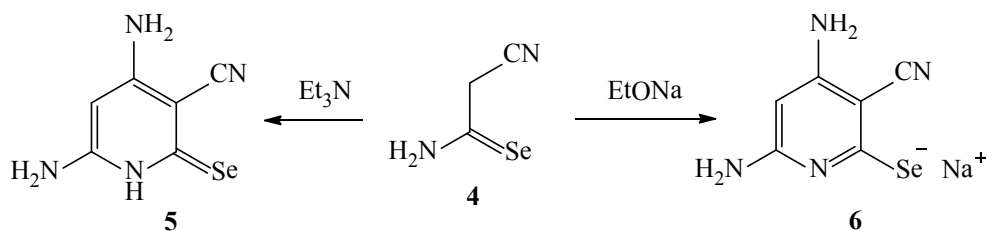
Схема 1



Аналогично предыдущей схеме подвергается димеризации цианоселеноацетамид **4** в присутствии триэтиламина в этаноле при 20<sup>0</sup>С с образованием

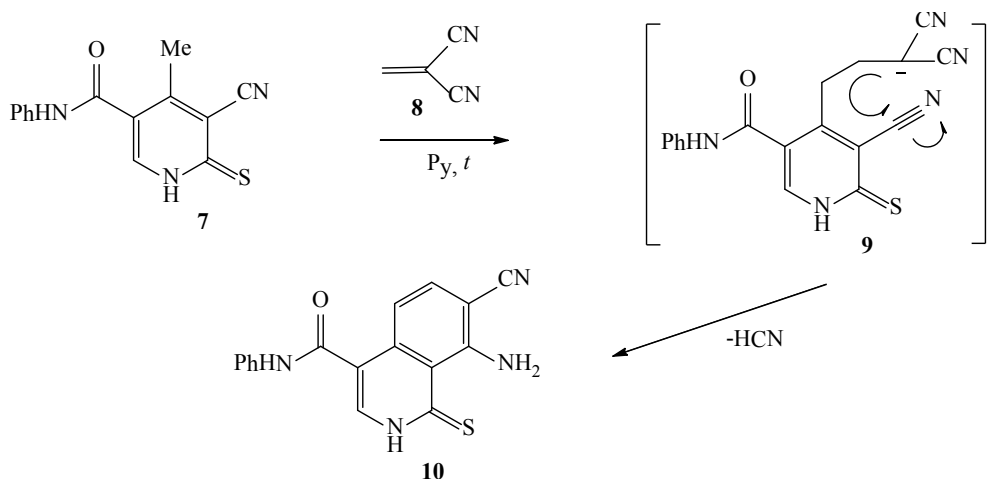
4,6-диамино-2-селеноксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонит-рила **5** [3]. Использование в качестве катализатора этилата натрия приводит к образованию натрий 4,6-диамино-3-цианопридин-2-селенолата (схема 2) [4].

Схема 2



Взаимодействие 4-метил-*N*-фенил-2-тиоксо-5-циано-1,6-дигидро-пиридин-3-карбоксамид **7** с 2-метилденмалонитрилом **8** протекает в кипящем пиридине на первой стадии как присоединение по Михаэлю с образованием соответствующего аддукта **9**, циклизующему далее по Торпу-Циглеру с элиминированием циановодорода в 8-амино-1-тиоксо-*N*-фенил-7-циано-4-карбоксамид **10** (схема 3) [5].

Схема 3



Присоединение 2-амино-4-[(1,3-диоксоиндолин-2-ил)метил]тиофен-3-карбонитрила **11** к арилметиленмалонитрилам **12** реализуется в кипящем этаноле в присутствии пиперидина по схеме аза-реакции Михаэля с образованием аддукта **13**, который вступает далее в реакцию Торпа-Циглера и даёт 4-амино-6-арил-3-[(1,3-диоксоиндолин-2-ил)метил]тиено[1,3-*b*]пиридин-5,5(4*H*)-дикарбонитрил **14** (схема 4) [6].

Подобным образом осуществляется взаимодействие соединения **11** и с цианоацетамидом **1** – синтезирован 4-амино-3-[(1,3-диоксоиндолин-2-ил)

метил]-6-тиоксо-6,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил **15** (схема 4) [7].

Конденсация пропионового альдегида **16** с малонитрилом **17** осуществляется при комнатной температуре в этаноле при катализе процесса морфолином. В качестве интермедиатов логично постулировать возникновение алкена Кнёвенагеля **18** и продукта его димеризации по Михаэлю **19**. Продуктом данной реакции явился 2-амино-5-метил-4-этилизофталонитрил **20** (схема 5) [8].

Схема 4

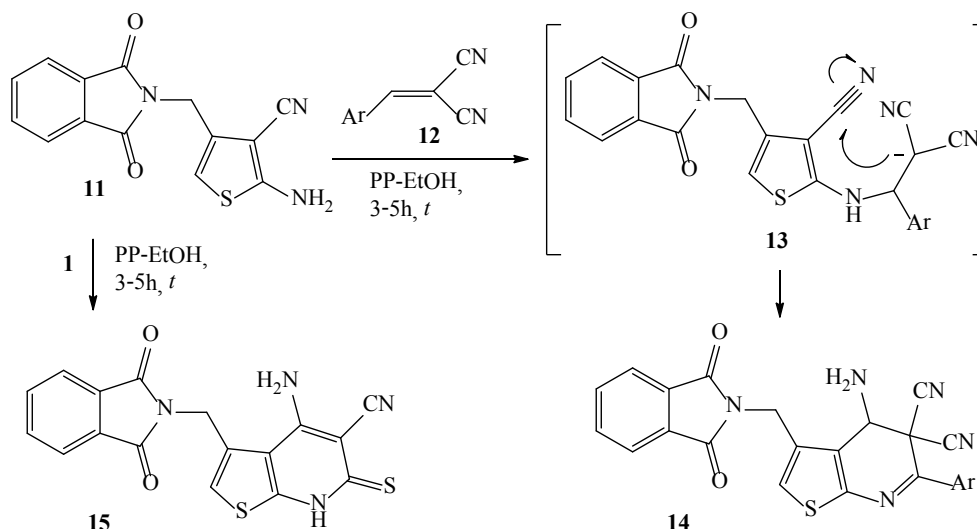
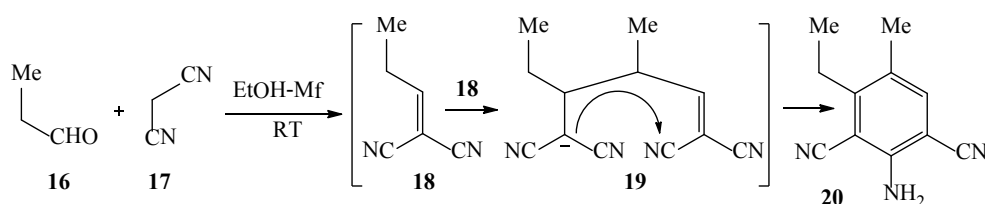


Схема 5



Конденсация 3-хлорхиноксалин-2-карбонитрила **21** с цианотиоацетамидом **1** протекает в кипящем пиридине в течение 4 ч. через стадию продукта нуклеофильного замещения **22**. Последующая за тем циклизация по Торпу-Циглеру привела к построению 4-амино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбонитрила **23** (схема 6) [9].

Производное никотинитрила **24** алкилируется хлорацетонитрилом **25** по атому серы с образованием соответствующего тиоэфира **26**. В дальнейшем реализовалась реакция Торпа-Циглера, приведшая к образованию замещённого тиено[2,3-*b*]пиридина **27** (схема 7) [10].

Схема 6

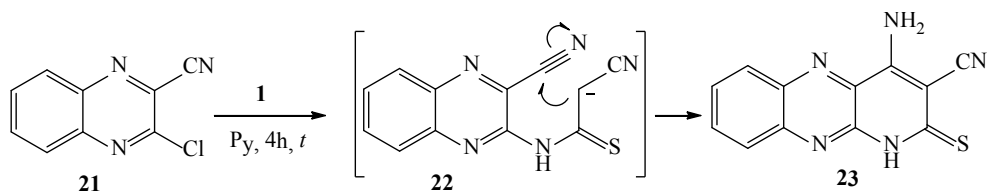
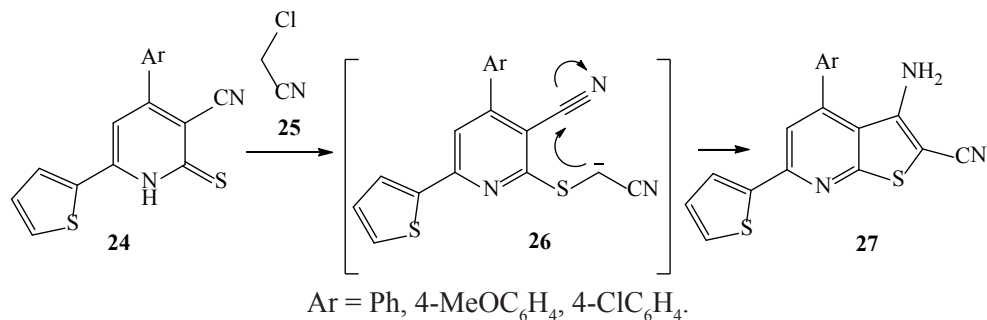
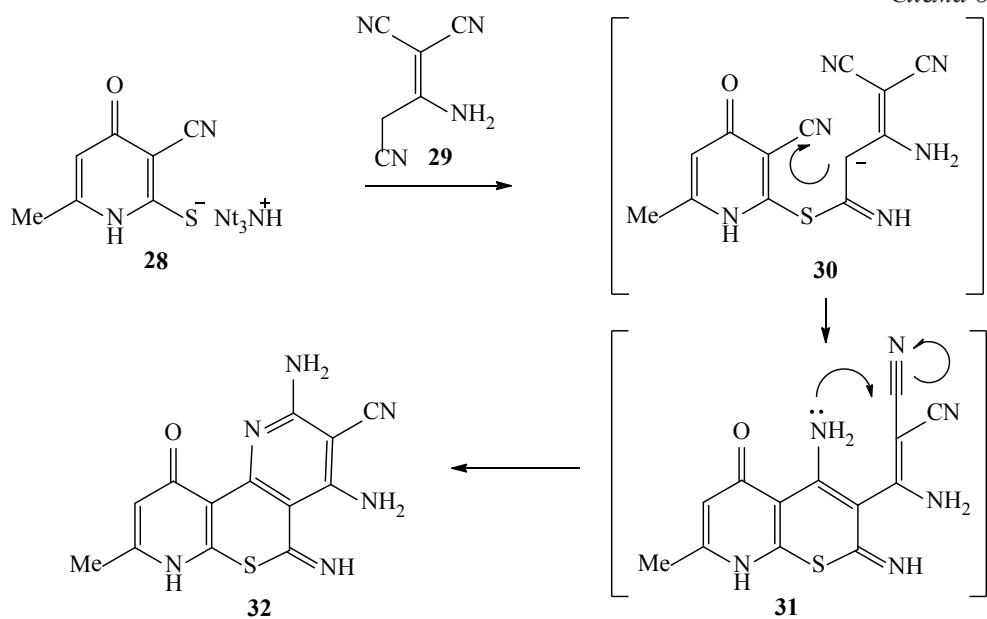


Схема 7



Триэтиламмоний 6-метил-4-оксо3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат **28** алкилируется димером малонитрила **29** с образованием соответствующего тиоэфира **30**. Затем последовала циклизация в производное **31**, подвергшееся ещё одной внутримолекулярной циклизации в конечную структуру – 2,6-диамино-5-имино-8-метил-10-оксо-7,11-дигидро-5*H*-тиопирано[2,3-*b*:4,5-*b'*]пиридин-3-карбонитрил **32** (схема 8) [11].

Схема 8





**Вывод:** реакция Торпа-Циглера расширяет границы своего применения. Синтезированные по такому пути карбо- и гетероциклы являются потенциально перспективными объектами для дальнейших конденсаций при создании практически важных органических молекул.

#### Список литературы

1. **Вацуру, К. В.** Именные реакции в органической химии. / К. В. Вацуру, Г. Л. Мищенко. – М. : Химия, 1976. – 528 с.
2. **Дяченко, В. Д.** Новое направление самотрансформации цианотиоацетамида под действием оснований / В. Д. Дяченко // Журн. орг. хим. – 2012. – Т. 48. – Вып. 10. – С. 1389–1390.
3. **Дяченко, В. Д.** Реакции циклизации нитрилов. 43. Синтез и реакции 4,6-диамино-3-циано-2(1H)-пиридинселенона. Кристаллическая структура 2-аллилселено-4,6-диамино-3-циано-пиридина / В. Д. Дяченко [и др.] // Журн. общ. хим. – 1991. – Т. 61. – Вып. 3. – С. 747–753.
4. **Литвинов, В. П.** Цианоселеноацетамиды – новые удобные реагенты в синтезе функционально замещенных пиридин-2-селенонов, 1,4-дигидропиридин-2-селенонов и селеназолов / В. П. Литвинов, В. Д. Дяченко // Журн. орг. хим. – 1999. – Т. 35. – Вып. 9. – С. 1406–1412.
5. **Нестеров, В. Н.** Синтез и свойства 4,6-диамино-3-циано-2(1H)-пиридинселенона: молекулярная и кристаллическая структура 2-аллилселено-4,6-диамино-3-циано-пиридина / В. Н. Нестеров [и др.] // Изв. АН СССР. Серия : «Химия». – 1989. – № 11. – С. 2585–2590.
6. **Elmati, T. M. A.** Alkyl Heterocycles in heterocyclic synthesis. Part 2. Novel synthesis of isoquinoline, thiazolopyridine, and thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives / T. M. A. Elmati // J.H.C. – 2004. – Vol. 41. – № 6. – P. 947–950.
7. **Fatima, A.-O.** Novel synthesis of thieno[2,3-*b*]pyridine and substituted 2-thienylthiourea derivatives as antibiotic agents / A.-O. Fatima, A. A. El-Khair // J. Heterocycl. Chem. – 2004. – Vol. 41. – № 6. – P. 909–914. (РЖХим. – 2007. – 07.03–19Ж.240).
8. **Дяченко, В. Д.** Синтез замещенных циклобутана и анилина конденсацией алифатических альдегидов с малонодинитрилом / В. Д. Дяченко // Журн. общ. хим. – 2004. – Т. 74. – Вып. 7. – С. 1227–1228.
9. **Moustafa, O. S.** Synthesis of new pyridoquinoxalines, thienopyridoquinoxalines and pyrimidothienopyridoquinoxalines / O. S. Moustafa, M. Z. A. Badr, E. M. Kamel // Pharmazie. – 2000. – В. 55. – № 12. – P. 896–899.
10. **Abdel-Rahman, A. E.** Some reactions of 2-functionalized 3-amino-4-aryl-6-(2'-thienyl)-thieno[2,3-*b*]pyridines: synthesis of new pyridothienopyrimidines, pyridothienotriazines and related fused tetracyclic systems / A. E. Abdel-Rahman [et al.] // Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. – 2003. – Vol. 178. – № 1. – P. 89–106.
11. **Доценко, В. В.** Взаимодействие дикетена с цианотиоацетамидом: удобный и региоселективный способ получения новых производных пиридин-4(1H)-она / В. В. Доценко [и др.] // Хим. гетероцикл. соед. – 2007. – № 5. – С. 716–725.

**Garkusha D. S.,  
Dyachenko V. D.**

**New versions of the Thorp-Ziegler reaction, leading to the formation of pyridine systems (review)**

*Literature data on the Thorp-Ziegler reaction leading to the formation of pyridine systems are analyzed.*

**Key words:** *Thorp-Ziegler reaction, cyanothioacetamide, cyanoselenoacetamide, condensation, alkylation, intramolecular condensation.*

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

## Синтез новых производных акриламидов

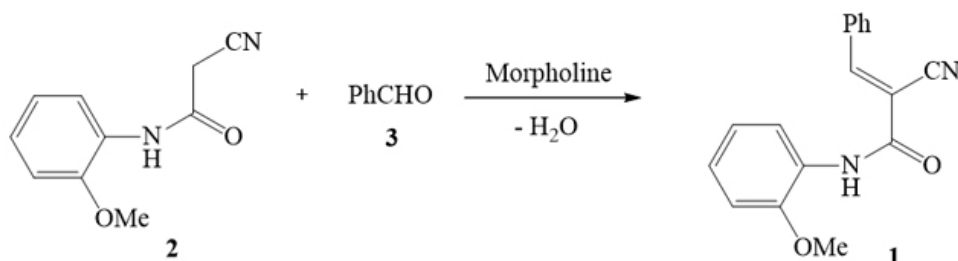
Конденсацией 3-формилиндола или бензальдегида, с *N*-(пиридин-2-ил)-2-цианоацетамидом, или *N*-(2-метоксифенил)-2-цианоацетамидом, синтезированы соответственно 4-амино-3-[(1*H*-индол-3-ил)метиле]-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-он и *N*-(2-метоксифенил)-3-фенил-2-цианоакриламид. Структура полученных соединений подтверждено данными ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и масс-спектрологии.

**Ключевые слова:** конденсация, 3-формилиндол, бензальдегид, замещенные акриламиды, пиридо[1,2-*a*]пиримидин, спектроскопия.

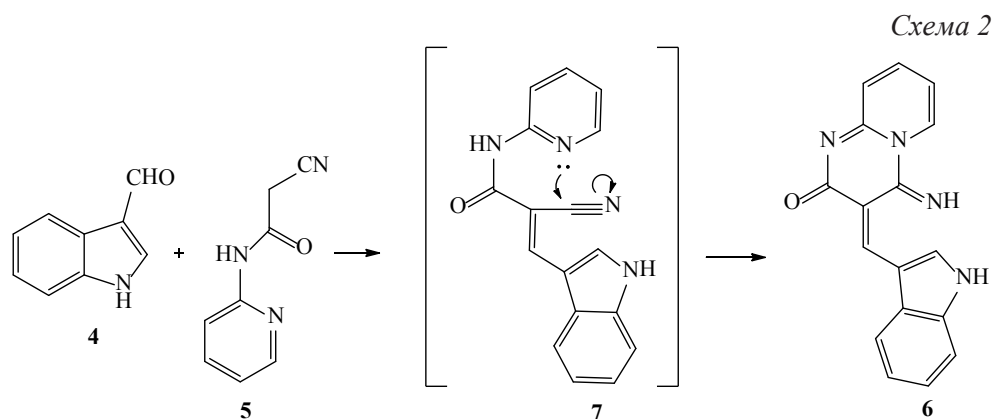
Функционализированные акриламиды широко используются в качестве исходных реагентов для получения солей 1,3-бутадиен-1-тиолатов [1], 5-арилкарбамоил-2-пиридонов [2-4], 3,5-диарилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-тионов [5], этиловых эфиров 6-арил-2,4-диоксо-5-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты [6], замещенных никотинонитрилов [7; 8] и 1,2,3,4-тетрагидроникотинамидов [9].

С целью расширения ряда указанных выше практически важных активированных олефинов нами получен новый их аналог – *N*-(2-метоксифенил)-3-фенил-2-цианоакриламид **1** путем конденсации 2-метоксибензальдегида **2** с *N*-(2-метоксифенил)-2-цианоацетамидом **3**. Взаимодействие осуществляется при 20°C в этаноле при катализе процесса морфолином (схема 1).

Схема 1



При введении в указанную выше конденсацию в качестве СН-кислоты *N*-(пиридин-2-ил)-2-цианоацетида **4**, в качестве альдегида 3-формилиндола **5**, синтезирован 4-имино-3-[(1*H*-индол-3-ил)метиле]-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-он **6**. По-видимому, реакция не остановилась на стадии алкена Кнёвенагеля **7**, а реализовалась внутримолекулярная циклизация, что и привело к формированию гетероциклической системы **6** (схема 2).

**Выводы:**

1. Бензальдегид при конденсации с *N*-(2-метоксифенил)-2-цианоацетамидом образует *N*-(2-метоксифенил)-3-фенил-2-цианоакриламид.

2. В результате конденсации 3-формилиндола с *N*-(пиридин-2-ил)-2-цианоацетамидом синтезирован 4-имино-3-[[*1H*-индол-3-ил)метиле]-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-он.

**Экспериментальная часть**

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной  $\text{HCOOH}$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 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.

***N*-(2-Метоксифенил)-3-фенил-2-цианоакриламид (1).** К перемешиваемому раствору 1.0 мл (10 ммоль) бензальдегида **3** и 1.9 г (10 ммоль) СН-кислоты **2** в 20 мл этанола при 20°C прибавляли 0.9 мл (10 ммоль) морфолина, перемешивали 3 ч и оставляли. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 2.1 г (77%), желтый порошок, т. пл. 171-173°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3325 (NH), 2202 (C≡N), 1666 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.86 с (3H, Me), 6.96 т (1H<sub>аром.</sub>,  $J$  7.8 Гц), 7.11 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J$  7.2 Гц), 7.19 т (1H<sub>аром.</sub>,  $J$  7.0 Гц), 7.53-7.66 м (3H<sub>аром.</sub>), 7.87 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J$  7.9 Гц), 7.99 д (2H<sub>аром.</sub>,  $J$  2.0 Гц), 8.33 с (1H, CH=), 9.40 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 56.0, 106.3, 111.5, 116.5, 120.5, 122.7, 126.0, 126.2,

129.3 (2С), 130.3 (2С), 131.9, 132.7, 150.6, 151.6, 159.1. Масс-спектр, (ESI),  $m/z$ : 279.1128  $[M+H]^+$ .  $C_{17}H_{14}N_2O_2$ .  $[M+H]$  279.1055.

**4-Имино-3-[(1*H*-индол-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]-пиримидин-2-он (6)** получали аналогично соединению **1** исходя из 1.5 г (10 ммоль) 3-формилиндола **4** и 0.16 г (10 ммоль) СН-кислоты **5**. Выход 2.3 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 221-223°C (BuOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3333 (NH), 1665 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.14 д. д (1H<sub>аром.</sub>,  $J$  7.3 Гц), 7.16-7.27 м (2H<sub>аром.</sub>), 7.53 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J$  7.3 Гц), 7.81 д. д (1H<sub>аром.</sub>,  $J$  7.4 Гц), 8.06 д (2H<sub>аром.</sub>,  $J$  6.7 Гц), 8.36 д (1H<sub>аром.</sub>,  $J$  6.8 Гц), 8.50 с (1H, =CH), 8.76 с (1H, H<sup>2</sup><sub>индола</sub>), 10.69 уш. с (1H, C=NH), 12.40 уш. с (1H, NH<sub>индола</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 98.2, 110.2, 113.2, 114.9, 119.0, 119.4, 120.3, 122.0, 123.8, 127.9, 131.3, 136.5, 138.7, 143.6, 148.4, 152.3, 162.6. Масс-спектр, (ESI),  $m/z$ : 287.0935  $[M-H]^+$ .  $C_{17}H_{12}N_4O$ .  $[M-H]$  287.1011.

#### Список литературы

1. Дяченко, В. Д. Гетероциклизации 1,3-бутадиентолатов / В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, А. Н. Чернега // Хим. гетероцикл. соед. – 2005. – № 4. – С. 589–596.
2. Дяченко, В. Д. Формирование пиридинового ядра из двух молекул цианоацетамидов с предварительной трансформацией одной из них в этоксиметилиденпроизводное / В. Д. Дяченко, В. П. Ткачева, Н. Ю. Горобец // Журн. орг. хим. – 2011. – Т. 47. – Вып. 10. – С. 1512–1515.
3. Дяченко, В. Д. Конкурирующие процессы в конденсации 3,3-бис(метилтио)-2-циано-*N*-арилакриламидов с цианоацетанилидами / В. Д. Дяченко [и др.] // Журн. общ. хим. – 2011. – Т. 81. – Вып. 5. – С. 857–868.
4. Дяченко, В. Д. Синтез и строение 2-амино-1-бензил-4-метилтио-6-оксо-*N*-фенил-5-циано-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид / В. Д. Дяченко, О. С. Битюкова // Журн. общ. хим. – 2012. – Т. 82. – Вып. 3. – С. 468–471.
5. Дяченко, В. Д. Синтез и алкилирование *N*<sub>(3)</sub>-арил-*N*<sub>(5)</sub>-фенил-6-амино-4-арил-(2-фурил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксамидов / В. Д. Дяченко, Д. А. Красников, М. В. Хорик // Хим. гетероцикл. соед. – 2008. – № 7. – С. 1018–1023.
6. Щепин, В. В. Синтез 3-замещенных этиловых эфиров 6-арил-2,4-диоксо-5-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты на основе модифицированной реакции Реформатского / В. В. Щепин, П. С. Силайчев // Хим. гетероцикл. соед. – 2005. – № 12. – С. 1870–1871.
7. Чигорина, Е. А. Новый подход к синтезу 4-арил-6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-олатов (солей иминов Гуарески) / Е. А. Чигорина, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско // Хим. гетероцикл. соед. – 2011. – № 7. – С. 1108–1110.
8. Nasr, T. Desing, synthesis antimicrobial evaluation and molecular docking studies of some new thiophene, pyrazole and pyridine derivatives bearing sulfisoazole moiety / T. Nasr, S. Bondock, S. Eid // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – V. 84. – P. 491–504.
9. Калме, З. Неожиданная реакция бромирования 3,4-дигидропиридин-2-(1*H*)-отов *N*-бромсукцинимидом / З. Калме [и др.] // Хим. гетероцикл. соед. – 2007. – № 5. – С. 786–788.

Dyachenko I. V.

### Synthesis of new acrylamide derivatives

*Condensation of 3-formylindole or benzaldehyde, with N-(pyridin-2-yl)-2-cyanoacetamide, or N-(2-methoxyphenyl)-2-cyanoacetamide, respectively, synthesized 4-amino-3-[(1H-indol-3-yl)methylene]-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-one; and N-(2-methoxyphenyl)-3-phenyl-2-cyanoacrylamide. The structure of the obtained compounds was confirmed by IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR and mass spectroscopy data.*

**Key words:** *condensation, 3-formylindole, benzaldehyde, substituted acrylamides, pyrido[1,2-a]pyrimidine, spectroscopy.*

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

## Многокомпонентный синтез новых функционализированных производных акрилонитрила

*Конденсацией ароматических альдегидов с двумя различными СН-кислотами получены новые функционально замещенные производные акрилонитрила, строение которых подтверждено данными ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - и масс-спектроскопии.*

**Ключевые слова:** кислота Мельдрума, ароматические альдегиды, цианотиоацетамид, бензилхлорид, аддукты Михаэля, акрилонитрилы, тиобарбитуровая кислота, димедон, 2-бензо[d]имидоазолилацетонитрил, 3-индолкарбальдегид.

Производные акрилонитрила широко используются в качестве исходных реагентов для получения цианозамещенных пиридинов – никотинонитрилов [1]. Основной метод синтеза этого активированного алкена – конденсация альдегидов с цианосодержащими СН-кислотами, катализируемая основаниями [2–6].

В продолжение работ по синтезу производных акрилонитрила [7–9] нами изучены новые варианты конденсаций, заканчивающихся образованием такого рода соединений. Установлено, что пятикомпонентная реакция, состоящая из 4-метоксибензальдегида **1**, цианотиоацетамида **2**, кислоты Мельдрума **3**, бензилхлорида **4** и *N*-метилморфолина, протекает в этаноле при 20°C. Продуктом ее явился 3-амино-3-(бензилтио)-2-[(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(4-метоксифенил)метил]акрилонитрил **5**. Интермедиатами в этом процессе могут быть структуры **A** и **B** (схема 1).

Конденсация 4-пиридилкарбальдегида **6** с бензо[d]имидоазолилацетонитрилом **7** и димедоном **8**, реализующаяся в этаноле при 20°C и катализируемая морфолином, приводит к образованию морфолин-4-иум 2-[2-(1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-циано-1-(пиридин-4-ил)этил]-5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енolata **9** – потенциального противомикробного препарата [10]. В данной реакции в качестве интермедиата логично предположить возникновение алкена Кнёвенагеля **C** (схема 2).

К неожиданным результатам привело взаимодействие индол-3-карбальдегида **10** с цианотиоацетамидом **2** и тиобарбитуровой кислотой **11**. Продуктом данной конденсации, протекающей в этаноле в присутствии морфолина при 20°C, оказался 5-[(1*H*-индол-3-ил)метил]-2-тиоксодигидропиримидин-4,6-(1*H*, 5*H*)-дион **12**.

По-видимому, интермедиат **D** прореагировал с СН-кислотой **11** до соответствующего аддукта Михаэля **E**, который отщепил цианотиоацетамид **2**.

Этот процесс можно интерпретировать как реакцию Михаэля, протекающую по типу обмена метиленовыми компонентами [11] (схема 3).

Отметим, что производные индола являются структурными фрагментами природных биологически активных соединений [12], способны обезболивать [13] и ингибировать тирозин-киназу [14].

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений **5**, **9** и **12** (см. эксперим. часть). Укажем на особенность спектра ЯМР  $^1\text{H}$  аддукта Михаэля **5**, в котором сигналы протонов групп  $\text{MeO}$  и  $\text{ArCH}$  равноинтенсивно удваиваются, что можно объяснить наличием в молекуле асимметричного метиленового атома углерода.

Кроме того, бензильный фрагмент не вращается свободно вокруг связи  $\text{C-S}$ , что проявляется в магнитной неэквивалентности метиленовых протонов и, как следствие,  $\text{KCCB } ^2J = 12.5 \text{ Гц}$  (дублеты при 4.26 и 4.37 м.д.).

**Вывод:** многокомпонентные конденсации, состоящие из ароматических альдегидов, различных  $\text{CH}$ -кислот и бензилхлорида, приводят к образованию аддуктов Михаэля – перспективных полупродуктов для создания препаратов медицинского назначения.

Схема 1

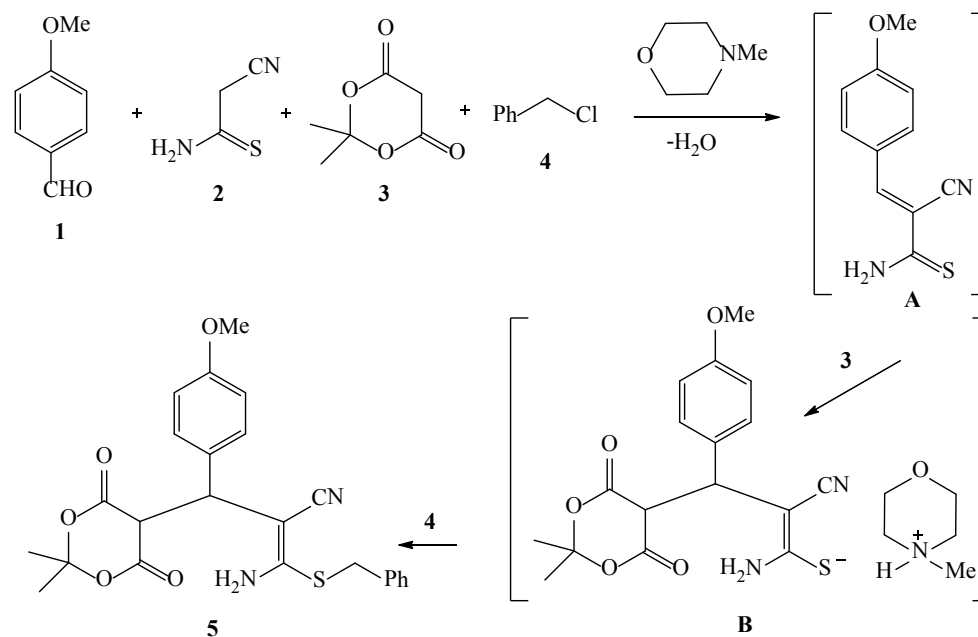




Схема 2

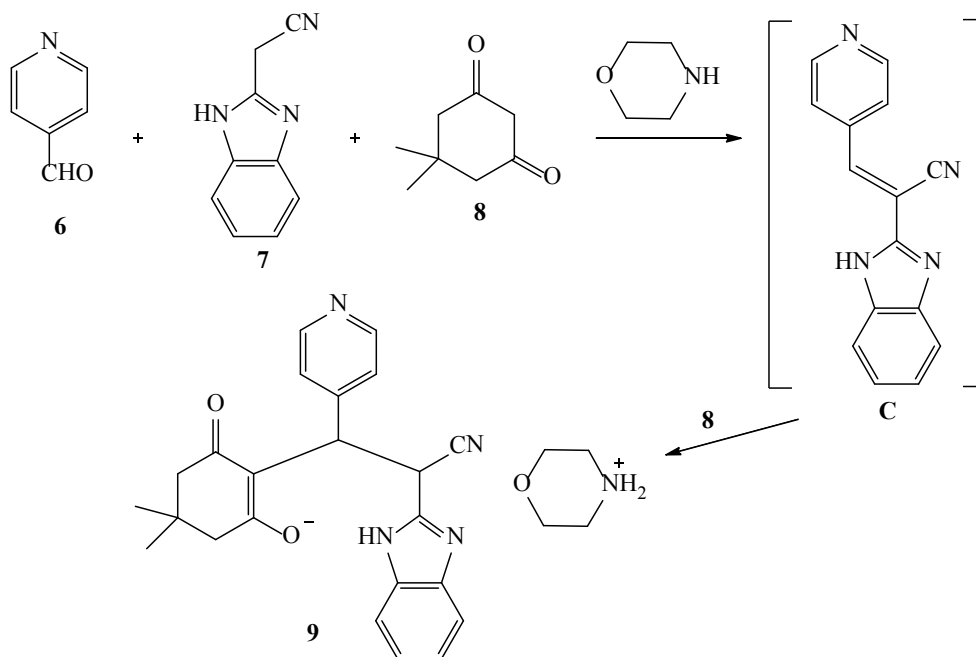
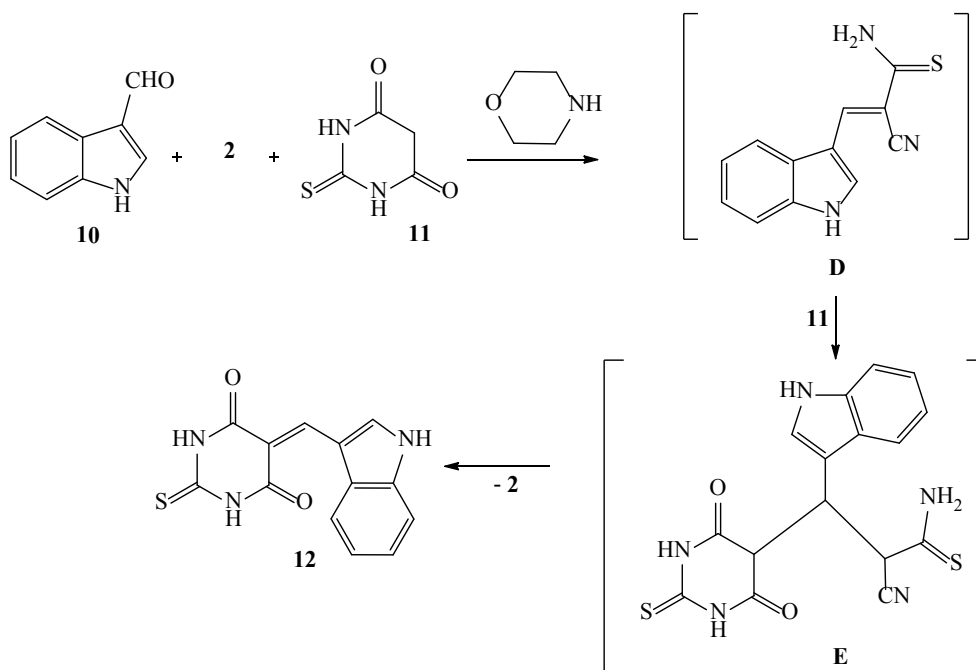


Схема 3



### Экспериментальная часть

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной  $\text{HCOOH}$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 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 и Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образец вводили в матрице  $\text{MeCOOH}$ , ионизация ЭУ, 70 эВ). 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.

**3-Амино-3-(бензилтио)-2-[(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(4-метоксифенил)метил]акрилонитрил (5).** К перемешиваемому раствору 1.4 г (10 ммоль) *n*-метоксибензальдегида **1** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **2** в 30 мл этанола при 20°C прибавляли 1 каплю *N*-метилморфолина и перемешивали до начала кристаллизации алкена Кнёвенагеля **3**, на что понадобилось 15 мин. Затем, продолжая перемешивание, последовательно прибавляли 1.44 г (10 ммоль) кислоты Мельдрума **3** и 1.1 мл (10 ммоль) *N*-метилморфолина, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 1.2 мл (10 ммоль) бензилхлорида **4**, перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 3.2 г (71%), желтый порошок, т. пл. 171–173°C (EtOH). ИК спектр,  $\gamma$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3256 ( $\text{NH}_2$ ), 2194 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1650 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.73 с (3H, Me), 0.84 с (3H, Me), 3.70 с и 3.83 с (3H, OMe), 4.26 д и 4.37 д (по 1H,  $\text{SCH}_2$ ,  $^2J = 12.5$  Гц), 4.44 с и 4.77 с (1H, ArCH), 6.84 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.00 т (3H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  8.5 Гц), 7.12 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.31–7.39 м (4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$  +  $\text{NH}_2$ ), 7.85 уш.с (1H, OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 453.2 [ $M+1$ ] $^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ .  $M$  452.5.

**Морфолин-4-иум 2-[2-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-2-циано-1-(пиридин-4-ил)этил]-5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енолат (9).** К перемешиваемой смеси 1.1 г (10 ммоль) 4-пиридинилкарбальдегида **6** и 1.6 г (10 ммоль) бензимидазолилацетонитрила **7** в 30 мл этанола при 20°C прибавляли 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч и последовательно прибавляли 1.4 г (10 ммоль) димедона **8** и 0.9 мл (10 ммоль) морфолина, после чего перемешивали еще 1 ч и оставляли. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 4.0 г (84%), сиреневый порошок, т. пл. 182–184°C (EtOH). ИК спектр,  $\gamma$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3330 (OH, NH), 2245 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1662 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.84 с (3H, Me), 1.02 с (3H, Me), 1.87 кв (2H,  $\text{CH}_2$ ,

$^2J$  16.5 Гц), 2.21 д и 2.36 д (по 1H, CH<sub>2</sub>,  $^2J$  17.8 Гц), 3.07 т (4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,  $J$  4.9 Гц), 3.72 т (4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>,  $J$  4.9 Гц), 5.24 д (1H, CHCN,  $J$  12.0 Гц), 5.99 д (1H, СНРу,  $J$  12.2 Гц), 6.99 д (1H, Н<sub>аром.</sub>,  $J$  5.3 Гц), 7.08 д (2H, Н<sub>аром.</sub>,  $J$  5.5 Гц), 7.23 д (2H, Н<sub>аром.</sub>,  $J$  6.2 Гц), 7.37–7.52 м (1H, Н<sub>аром.</sub>), 7.89 уш.с (1H, NH), 8.17 д (1H, Н<sub>аром.</sub>,  $J$  4.8 Гц), 8.35 д (1H, Н<sub>аром.</sub>,  $J$  4.2 Гц), 8.49 д (1H, Н<sub>аром.</sub>,  $J$  4.2 Гц), 11.79 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 18.98 (2C), 26.70, 29.16, 32.11, 43.51, 56.45, 64.02, 75.15, 106.62, 119.35, 122.47, 123.24, 123.53 (3C), 123.94, 149.71, 149.81, 150.72 (2C), 151.15, 153.07, 154.33, 154.59, 163.98, 196.40. Масс-спектр, HRMS (ESI): найдено 385.1664 [ $M_{\text{аниона}} - \text{H}$ ]<sup>+</sup>. C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено 385.1697.

**5-[(1*H*-Индол-3-ил)метиле]-2-тиоксогидропиримидин-4,6(1*H*, 5*H*)-дион (12).** К перемешиваемой смеси 1.5 г (10 ммоль) индолил-3-карбальдегида **10** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **2** в 30 мл этанола при 20°C прибавляли 1 каплю морфолина, перемешивали 30 минут, прибавляли 1.32 г (10 ммоль) тиобарбитуровой кислоты **11** и 0.9 мл (10 ммоль) морфолина. Затем реакционную смесь перемешивали 4 ч и оставляли. Через 48 ч образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном. Выход 1.7 г (62%), красный порошок, т. пл. 360°C<sub>разл.</sub> (БуОН). ИК спектр,  $\gamma$ , см<sup>-1</sup>: 2907, 3066, 3153 (NH), 1634 (CONH), 1206 (C=S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.34 д (2H, Н<sub>аром.</sub>,  $J$  4.6 Гц), 7.61 д (1H, Н<sub>аром.</sub>,  $J$  4.6 Гц), 7.88 д (1H, Н<sub>аром.</sub>,  $J$  4.6 Гц), 8.72 с (1H, СН=), 9.59 с (1H, Н<sup>2</sup><sub>индола</sub>), 12.20 уш.с (2H, 2NHCO), 12.93 уш.с (1H, NH<sub>индола</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 108.79, 112.49, 113.46, 117.93, 123.18, 124.12, 129.13, 136.70, 141.18, 144.64, 161.07, 162.89, 177.77. Масс-спектр,  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %): 272.0 [ $M+1$ ]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.  $M$  271.3.

#### Список литературы

1.  $\alpha$ -Цианотиоацетамид / А. М. Магеррамов [и др.] // М. : Техносфера, 2018. – 224 с.
2. Дерябина, Т. Г. Формирование пиридинового ядра из двух молекул цианоацетамидов с предварительной трансформацией одной из них в этоксиметилиденпроизводное / Т. Г. Дерябина [и др.] // Изв. АН. Сер. : Химия. – 2005. – № 12. – С. 2784–2792.
3. Xu, C. High surface area MgO as highly effective heterogeneous base catalyst for Michael addition and Knoevenagel condensation reactions / C. Xu [et al.] // Synthesis. – 2005. – V. 9. – P. 3468–3476.
4. Elkholy, Y. M. Reaction of acetaldehyde with cyanothioacetamide / Y. M. Elkholy // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2002. – V. 177. – № 1. – P. 115–122.
5. Глухарева, Т. В. Взаимодействие 2-пиперазинобензальдегида с цианацет(тио)амидом: стереоселективная циклизация по механизму «трет-аминоэффекта» / Т. В. Глухарева // Хим. гетероцикл. соед. – 2008. – № 6. – С. 942–944.
6. Elneairy, M. A. Cyanothioacetamide in heterocyclic chemistry: synthesis of thiopyran, pyridinethione, thienopyridine, pyridothienotriazine and pyridothienopyrimidine derivatives / M. A. Elneairy [et al.] // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2000. – V. 167. – P. 289–302.
7. Дяченко, И. В. Синтез 2,3-бис[бензилсульфанил(амино)метиле]-сукцинонитрила и производных 2-бензилсульфанилникотинитрила /

- И. В. Дяченко [и др.] // Журн. орг. хим. – 2018. – Т. 54. – Вып. 12. – С. 1771–1775.
8. **Дяченко, И. В.** 3-Диметиламино-2-цианопроп-2-ентиоамид – новый реагент для синтеза функционализированных 4-незамещенных этилникотинатов и никотинонитрилов / И. В. Дяченко // Журн. общ. хим. – 2019. – Т. 89. – Вып. 5. – С. 701–706.
  9. **Дяченко, И. В.** Новый метод синтеза тетрагидроизохинолинов / И. В. Дяченко [и др.] // Журн. орг. хим. – 2022. – Т. 58. – Вып. 5. – С. 469–475.
  10. **Wardakhan, W. W.** A one-pot synthesis of thiophenes and their annulated derivatives with potential pharmaceutical interest / W. W. Wardakhan // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2006. – V. 181. – № 9. – P. 2051–2061.
  11. **Борисов, В. Н.** Реакции обмена по углерод-углеродной двойной связи (расщепление двойной углерод-углеродной связи под действием нуклеофильных реагентов) / В. Н. Борисов // Современные проблемы органической химии : сб. обзорных ст. ; под общ. ред. К. А. Оглоблина. – Л. : Изд. Ленинградского ун-та, 1975. – 158 с. – С. 89–106.
  12. **El-Sawy Eslam, R.** 1*H*-Indole-3-carboxaldehyde: synthesis and reactions / El-Sawy Eslam R., H. M. Abo-Salem, A. H. Mandour // Egypt. J. Chem. – 2017. – V. 60. – № 5. – P. 723–751.
  13. **Manna, F.** Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic 4,6-disubstituted 3-cyano-2-aminopyridines / F. Manna [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 1999. – V. 34. – № 3. – P. 245–254.
  14. **Gazit, A.** Tyrphostings. 5. Potent inhibitors of platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase: structure-activity relationships in quinoxalines, quinolines and indole tyrphostins / A. Gazit [et al.] // J. Med. Chem. – 1996. – V. 39. – № 11. – P. 2170–2177.

**Dyachenko I. V.**

### **Multicomponent synthesis of new functionalized acrylonitrile derivatives**

*New functionally substituted acrylonitrile derivatives were obtained by condensation of aromatic aldehydes with two different CH-acids, the structure of which was confirmed by IR-, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR and mass-spectroscopy data.*

**Key words:** Meldrum's acid, aromatic aldehydes, cyanothioacetamide, benzylchloride, Michael adducts, acrylonitriles, thiobarbituric acid, dimedone, 2-benzo[d]imidoazolilacetonitrile, 3-indolylcarbaldehyde.

УДК 547.81

**Ковалева Ольга Сергеевна,**  
аспирант кафедры химии и биохимии  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
*olik\_kova@mail.ru*

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

## **Цитотоксическое действие производных 2-амино-4Н-пиранов в отношении клеточных линий гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 (обзор)**

*В обзорной статье рассмотрена цитотоксическая активность производных 2-амино-4Н-пиранов в отношении клеточной линии HepG2 по сравнению со стандартным противоопухолевым препаратом доксорубицином.*

**Ключевые слова:** клеточная линия, гепатоцеллюлярная карцинома, 2-амино-4Н-пираны, доксорубицин.

Рак печени – злокачественное новообразование с высоким уровнем осложнений и летальных исходов в большинстве стран мира. По экспертной оценке ВОЗ, ежегодно в мире от рака печени погибают более 1,3 млн. человек [1]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является пятой по распространенности формой рака и третьей по значимости причиной смерти от рака во всем мире [2].

Цитотоксические препараты остаются основным средством химиотерапии рака. Предполагается, что используемые вещества нацелены главным образом на раковые клетки, а дозы рассчитываются так, чтобы свести к минимуму побочное повреждение окружающих тканей, которое, тем не менее, происходит. Поскольку большинство широко используемых химиотерапевтических препаратов имеют серьезные побочные эффекты, разработка новых и безопасных агентов является важным направлением органического синтеза.

Одним из наиболее часто используемых химиотерапевтических средств для локализованного лечения ГЦК является доксорубицин (DOX) – цитотоксический антибиотик антрациклинового ряда. Основные механизмы действия доксорубицина приводят к активации апоптотических путей и заключаются в интеркаляции ДНК, ингибировании топоизомеразы II и образовании активных форм кислорода [3].

Молекулы замещенных пиранов показали свой потенциал в лечении рака. Были синтезированы производные 2-амино-4Н-пиранов с многообещающей противоопухолевой эффективностью в отношении клеточных линий гепатоцеллюлярной карциномы HepG2, а также отмечена их цитотоксическая активность по сравнению с доксорубицином при помощи показателя  $IC_{50}$  (доза соединения,

снижающая выживаемость клеток на 50%). Предполагается, что производные пирана действуют как двойные ингибиторы топоизомеразы I и II, останавливают клеточный цикл на стадии G2/M и индуцируют апоптоз клеток HepG2.

Соединения этил-2-амино-6-(2,7-дибром-4,6-диметоксибензофуран-5-ил)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4*H*-пиран-3-карбоксилат и (*Z*)-этил-2-амино-6-(2,7-дибром-4,6-диметоксибензофуран-5-ил)-*N*-(2,4-динитрофенил)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4*H*-пиран-3-карбимидат индуцировали умеренное ингибирование роста клеток в зависимости от дозы в отношении HepG2 (0.0065 и 0.0066  $\mu\text{M}$  соответственно) по сравнению с доксорубицином (0.00654  $\mu\text{M}$ ) [4].

2-амино-3-циано-7-диметиламино-4-(5-(4-фторфенил)-изоксазол-3-ил)-4*H*-хромен, 2-амино-3-циано-7-диметиламино-4-(5-(3-метилфенил)-изоксазол-3-ил)-4*H*-хромен, 2-амино-3-циано-7-диметиламино-4-(5-(4-метилфенил)-изоксазол-3-ил)-4*H*-хромен демонстрировали хорошую активность против клеточной линии HepG2 со значениями  $\text{IC}_{50}$  9.5 $\pm$ 0.9  $\mu\text{M}$ , 6.5 $\pm$ 1.4  $\mu\text{M}$  и 10.9 $\pm$ 0.1  $\mu\text{M}$  соответственно по сравнению с доксорубицином с  $\text{IC}_{50}$  = 0.5 $\pm$ 0.1  $\mu\text{M}$  [5].

Производное пиранопиразола 6-амино-4-(4-хлорфенил)-3-метил-2,4-дигидро-пирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрил показало хорошую цитотоксичность ( $\text{IC}_{50}$  = 22.5 $\pm$ 3.09  $\mu\text{M}$ ) по сравнению с доксорубицином ( $\text{IC}_{50}$  = 6.3 $\pm$ 0.65  $\mu\text{M}$ ) [6].

$\text{IC}_{50}$  производных тиазолопирана 4-(5-амино-6-циано-7-(4-нитрофенил)-7*H*-тиазоло[4,5-*b*]пиран-2-иламино)бензолсульфонамида и 4-(5-амино-7-(3-бромфенил)-6-циано-7*H*-тиазоло[4,5-*b*]пиран-2-иламино)бензолсульфонамида составляла 60  $\mu\text{M}$  и 72  $\mu\text{M}$  по сравнению с эталонным доксорубицином с показателем 32  $\mu\text{M}$  [7].

Поскольку рак является болезнью, поражающей население во всем мире, а 2-амино-4*H*-пираны доказывают противораковую активность, на данный момент разработка новых противоопухолевых агентов на основе пиранов является одним из перспективных направлений медицинской химии.

### Список литературы

1. **Чекмазов, И. А.** Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения / И. А. Чекмазов [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8. – № 1. – С. 5–15.
2. **Zhou, T.** Autophagy and Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Induced by EF25-(GSH)<sub>2</sub>: A Novel Curcumin Analog / T. Zhou [et al.] // PLoS One. – 2014. – V. 9. – № 9. – e107876.
3. **Dubbelboer, I. R.** Liver Cancer Cell Lines Treated with Doxorubicin under Normoxia and Hypoxia: Cell Viability and Oncologic Protein Profile / I. R. Dubbelboer [et al.] // Cancers. – 2019. – V. 11. – № 7. – P. 1024–1044.
4. **El-Nakkady, S. S.** Antitumor and antimicrobial activities of some hetero aromatic benzofurans derived from naturally occurring visnagin / S. S. El-Nakkady [et al.] // Acta Pol. Pharm. – 2012. – V. 69. – № 4. – P. 645–655.
5. **Akbarzadeh, T.** 2-Amino-3-cyano-4-(5-arylisoxazol-3-yl)-4*H*-chromenes: Synthesis and In Vitro Cytotoxic Activity / T. Akbarzadeh [et al.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2012. – V. 345. – № 5. – P. 386–392.

6. **Adibi, H.** Synthesis and Cytotoxic Evaluation of 6-Amino-4-Aryl-3-Methyl-2,4-Dihydropyrano[2,3-C]Pyrazole-Carbonitrile Derivatives Using Borax with Potential Anticancer Effects / H. Adibi [et al.] // JRPS. – 2013. – V. 2. – № 2. – P. 116–124.
7. **Soliman, A. M. M.** Computer Based Design and Synthesis of Some Novel Thiazole Derivatives Bearing a Sulfonamide Moiety and Studying Their Potential Synergistic Anticancer Effect With  $\gamma$ -Irradiation / A. M. M. Soliman // INIS. – 2011. – V. 45. – № 44.

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

**Cytotoxic effect of 2-amino-4H-pyran derivatives on hepatocellular carcinoma HepG2 cell lines (review)**

*The review article considers the cytotoxic activity of 2-amino-4H-pyran derivatives against the HepG2 cell line in comparison with the standard anticancer drug doxorubicin.*

**Key words:** cell line, hepatocellular carcinoma, 2-amino-4H-pyrans, doxorubicin.

УДК 547.576 + 547.814.1

**Рубежная Дарья Вадимовна,**  
аспирант кафедры химии и биохимии  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
dasha.rubezhnaya.99@mail.ru

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

## Салицилаль в реакциях получения производных кумарина (обзор)

*Проанализированы литературные данные по реакциям конденсации салицилала с СН-кислотами, приводящими к образованию производных кумарина.*

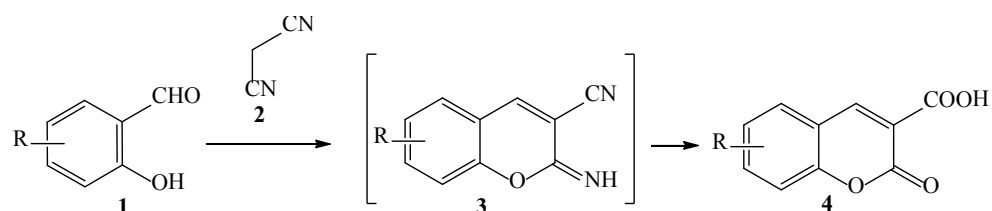
**Ключевые слова:** салицилаль, конденсация, малононитрил, СН-кислоты, кумарин.

Производные кумарина привлекают внимание исследователей в связи с широким спектром их практической значимости и нахождением в природе. В частности, они пригодны для получения чувствительных систем для детектирования ферментной активности в биологических образцах [1].

В данной работе систематизированы конденсации, приводящие к формированию кумаринового цикла и его конденсированных функционализированных производных.

Обработка замещённого салицилового альдегида **1** малононитрилом **2** в щелочной среде при 90°C инициирует его циклизацию в аддукт **3**, неустойчивый в данных условиях и легко гидролизующийся по цианогруппе в 2-оксо-2Н-хромен-3-карбоновую кислоту **4** (схема 1) [2].

Схема 1

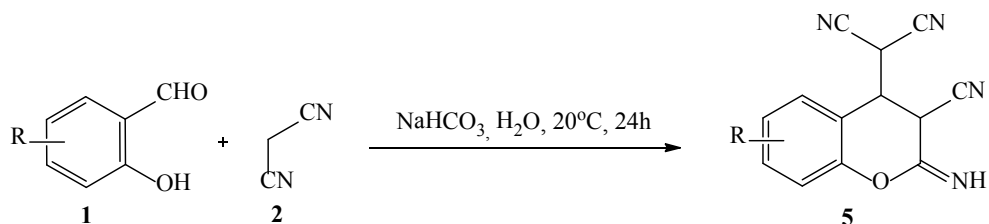


R = H, 6-Cl, 6-OH.

Повторное изучение конденсации салицилала **1** с малононитрилом **2** неожиданно привело к образованию 2-(2-имино-3-циано-хромен-4-ил)малононитрила **5** [3] (схема 2).



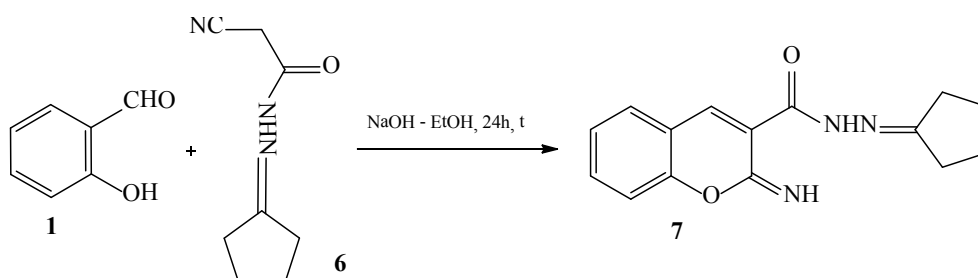
Схема 2



$\text{R} = \text{H}, 3\text{-MeO}, 3\text{-OH}, 3\text{-Br}, 3,4\text{-(OH)}_2, 4\text{-NEt}_2, 3\text{-OMe-5-Br}$ .

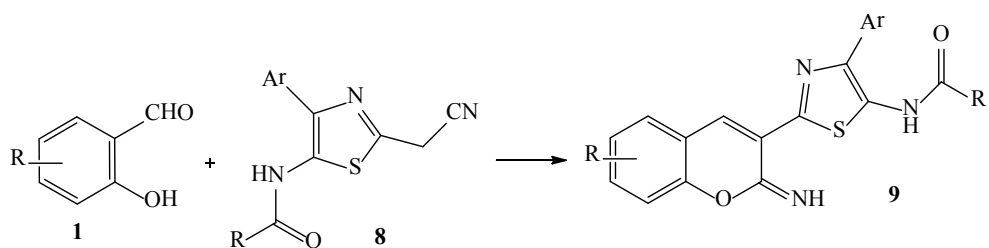
Взаимодействие салицилала **1** с 2-циано-*N*-циклопентилиден-ацетогидразидом **6** реализуется в кипящем этаноле в присутствии гидроксида натрия с образованием 2-имино-*N*-циклопентилиден-2*H*-хромен-3-карбогидрида **7** [4] (схема 3).

Схема 3



Замещенные салицилалы **1** конденсируются с функционализированными тиазолацетонитрилами **8** в кипящем метаноле с образованием 2-имино-3-тиазолилзамещенных кумаринов **9** [5] (схема 4).

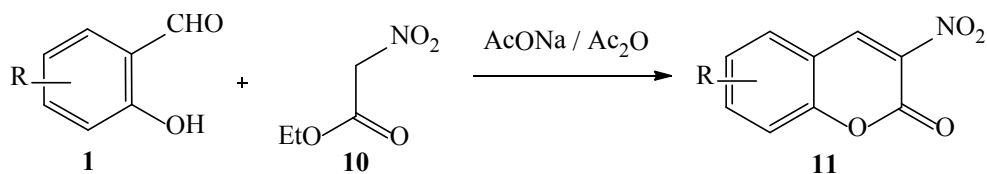
Схема 4



$\text{Ar} = \text{R} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-фурил}, 2\text{-тиенил}$ .

Салициловые альдегиды **1** в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия конденсируются с этиловым эфиром нитроуксусной кислоты **10** с образованием 3-нитрокумаринов **11** [6] (схема 5).

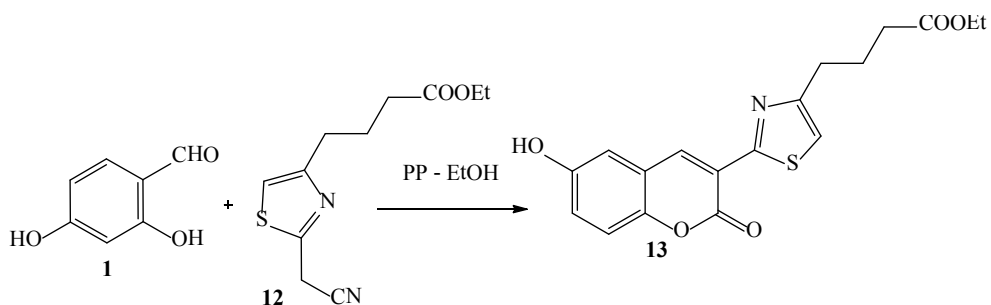
Схема 5



R = H, Br.

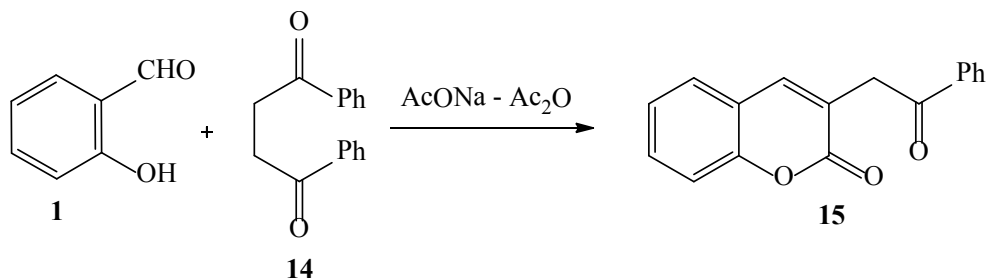
4-Гидроксисалициловый альдегид **1** реагирует с этил-4-[2-(цианометил)тиазол-4-ил]бутаноатом **12** в этаноле в присутствии пиперидина с образованием этил-4-[2-(6-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)тиазол-4-ил]бутаноата **13** (схема 6) [7].

Схема 6

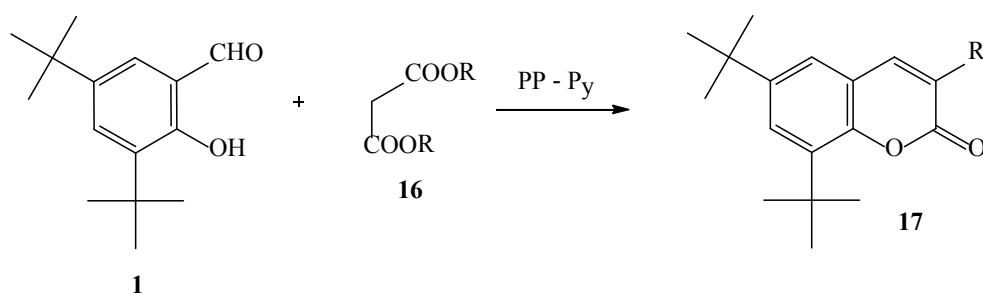


Салициловый альдегид **1** конденсируется с 1,4-дифенилбутан-1,4-дионом **14** в ацетангидриде в присутствии ацетата натрия с образованием 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-2H-хромен-2-она **15** (схема 7) [8].

Схема 7



3,5-Дитретбутил-2-гидроксibenзальдегид **1** взаимодействует с малоновой кислотой и её диэтиловым эфиром **16** в кипящем пиридине в присутствии пиперидина с образованием соответствующего замещенного кумарина **17** (схема 8) [9].



**Вывод:** функционально замещённые кумарины легко образуются при взаимодействии производных салицилового альдегида с метиленактивными СН-кислотами – малонитрилом, ацетонитрилами, малоновой кислотой и её диэтиловым эфиром.

#### Список литературы

1. **Bentsen, J. G.** Fluorogenic compounds and uses therefor / J. G. Bentsen [et al.] // Пат. 6566508 США (2004).
2. **Fringuelli, F.** One-pot synthesis of 3-carboxycoumarins via consecutive Knoevenagel and Pinner reactions in water / F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo // *Synthesis*. – 2003. – № 15. – P. 2331–2334.
3. **Cosfa, M.** The condensation of salicylaldehydes and malononitrile revisited: synthesis of ne dimeric chromene derivatives / M. Cosfa [et al.] // *JOC*. – 2008. – V. 73. – № 5. – P. 1954–1962.
4. **Abu Elmaati, T. M.** The condensation of active methylene reagents with salicylaldehyde: novel synthesis of chromene, azaanthracene, pyrano[3,4-*c*]chromene and chromeno[3,4-*c*]pyridine derivatives / T. M. Abu Elmaati // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004. – V. 41. – № 5. – P. 655–658.
5. **Сливчук, С. Р.** Циклизации продуктов конденсации 4-арил-5-ацетонитрилов с ароматическими альдегидами / С. Р. Сливчук, В. С. Броварец, Б. С. Драч // *Журн. орг. та фарм. хім.* – 2005. – Т. 3. – Вып. 1(9). – С. 25–32.
6. **Гаврилова, Н. А.** Циклоконденсация этилового эфира нитроуксусной кислоты с 2-гидроксibenзальдегидами / Н. А. Гаврилова [и др.] // *Журн. орг. хим.* – 2008. – Т. 44. – Вып. 4. – С. 628–629.
7. **Кузів, Я. Б.** Синтез реагентів на основі 7-заміщених 3-тіазолілкумаринів для ковалентного мічення олігонуклеотидів / Я. Б. Кузів [та ін.] // *Ukrainica Bioorganica Acta*. – 2008. – № 1. – P. 3–12.
8. **Бочков, А. Ю.** Синтез и фотоиндуцируемая флуоресценция 3-кумарил(-гетарил)этенон / А. Ю. Бочков [и др.] // *Журн. орг. хим.* – 2008. – Т. 44. – Вып. 4. – С. 600–607.
9. **Вольева, В. Б.** Анионные конденсации 4-(2)-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил-бензальдегидов в присутствии слабых оснований / В. Б. Вольева [и др.] // *Журн. орг. хим.* – 2008. – Т. 44. – Вып. 6. – С. 814–817.

**Rubezhnaya D. V.,  
Dyachenko V. D.**

**Salicylal in Coumarin Derivative Reactions (Review)**

*Literature data on the condensation reactions of salicylal with CH-acids leading to the formation of coumarin derivatives are analyzed.*

**Key words:** *salicylal, condensation, malononitrile, CH-acids, coumarin.*

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Барышев Богдан Николаевич**, аспирант кафедры химии и биохимии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Белинская Анастасия Сергеевна**, заведующий лабораторией медико-биологических проблем кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Бровенко Владислава Александровна**, магистрант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛНПУ», г. Луганск, ЛНР

**Волгина Наталья Васильевна**, заведующий кафедрой биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», доктор сельскохозяйственных наук, профессор, г. Луганск, ЛНР

**Воронов Михаил Владимирович**, декан факультета естественных наук, доцент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», кандидат медицинских наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

**Гаркуша Даниил Сергеевич**, старший лаборант кафедры химии и биохимии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Гончарова Елена Владимировна**, магистрант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Дяченко Владимир Данилович**, заведующий кафедрой химии и биохимии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», доктор химических наук, профессор, г. Луганск, ЛНР

**Дяченко Иван Владимирович**, доцент кафедры химии и биохимии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», кандидат химических наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

**Иваненко Анна Васильевна**, старший преподаватель кафедры биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Ковалева Ольга Сергеевна**, аспирант кафедры химии и биохимии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Коваль Кристина Фёдоровна**, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Косогова Татьяна Михайловна**, доцент кафедры биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», кандидат биологических наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

**Левенец Сергей Валентинович**, доцент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», кандидат медицинских наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

**Лудина Анна Алексеевна**, магистрант кафедры биологии ГОУ ВО ЛНР, г. Луганск, ЛНР

**Лузин Владислав Игоревич**, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки», доктор медицинских наук, профессор, г. Луганск, ЛНР

**Москвин Александр Александрович**, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Москвина Анна Андреевна**, биолог КЛД ООО «Диагностический центр «Луганская диагностическая лаборатория»», г. Луганск, ЛНР

**Мудрая Татьяна Александровна**, магистрант кафедры биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Несторенко Светлана Николаевна**, доцент кафедры биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

**Никитенко Наталья Александровна**, доцент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», кандидат медицинских наук, г. Луганск, ЛНР

**Орлова Анастасия Андреевна**, ассистент кафедры биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Перепелица Юлия Геннадиевна**, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Рубежная Дарья Вадимовна**, аспирант кафедры химии и биохимии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Скребцова Нина Ивановна**, магистрант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Соловьева Ирина Викторовна**, доцент кафедры медицинской химии ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки», кандидат медицинских наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

**Фоминова Юлия Сергеевна**, старший преподаватель кафедры биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Хроленок Мария Сергеевна**, магистрант кафедры биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

**Чурилин Олег Александрович**, доцент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР, кандидат медицинских наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

## 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 стиливых 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 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) 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 представленных авторских материалов в свободном электронном доступе.

**В заявке авторы должны подать следующую информацию:**

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

*Редакция Вестника  
Луганского государственного  
педагогического университета*

**ДЛЯ ЗАМЕТОК**

**Научное издание**

Коллектив авторов

**ВЕСТНИК**

**ЛУГАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

Серия 4

Биология. Медицина. Химия

Сборник научных трудов

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

Подписано в печать 29.12.2022. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.  
Печать ризографическая. Формат 70×100 1/16. Усл. печ. л. 8,78.  
Тираж 22 экз. Заказ № 158.

**Издатель**  
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»  
**«Книга»**

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