

Научное издание



ВЕСТНИК

Луганского государственного
педагогического университета

Серия 4

Биология
Медицина
Химия

№4(110)
2023



КНИТА

Издатель ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
«Книта»

ул. Оборонная, 2, г. Луганск, 291011, т/ф +7 857-258-03-20

№4(110) • 2023 ВЕСТНИК ЛУГАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ВЕСТНИК



Луганского
государственного
педагогического университета

Серия 4

Биология. Медицина. Химия

№ 4(110) • 2023

Сборник научных трудов



Луганск
2023

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

ББК 95/4z43+28z5+5z5+24z5

В 38

Учредитель и издатель
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»

Основан в 2015 г.

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

Дяченко В. Д. – доктор химических наук, профессор

Заместитель главного редактора

Ротерс Т. Т. – доктор педагогических наук, профессор

Выпускающий редактор

Калинина Г. Г. – заведующий редакционно-издательским отделом

Редактор серии

Воронов М. В. – кандидат медицинских наук, доцент

Состав редакционной коллегии серии:

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

В38 **Вестник Луганского государственного педагогического университета :**
сб. науч. тр. Сер. 4, Биология. Медицина. Химия. № 4(110) / гл. ред.
В. Д. Дяченко ; вып. ред. Г. Г. Калинина ; ред. сер. М. В. Воронов ; ФГБОУ ВО
«ЛГПУ». – Луганск : Книта, 2023. – 92 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 № 6 от 25 декабря 2023 г.)*

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

© Коллектив авторов, 2023
© ФГБОУ ВО «ЛГПУ», 2023

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЯ

Волгина Н. В., Орлова А. А., Медведев А. Ю., Быкадоров П. П. Пчеловодство в Луганской Народной Республике: состояние и перспективы научных исследований	4
Несторенко С. Н., Липко О. В., Ивлева Д. А. Особо охраняемые виды растений общезоологического заказника «Алешкин бугор»	12
Петренко С. В., Королецкая Л. В. Род ковыля (<i>Stipa L.</i>) во флоре Луганской Народной Республики	18

МЕДИЦИНА

Бойченко П. К., Москвин А. А., Никитенко Н. А. Влияние предварительного фармакогенетического тестирования на профиль безопасности и эффективности варфарина при антитромботической терапии	22
Кизищенко С. В., Криничная Н. В., Воронов М. В. Биохимические показатели крови как лабораторно-диагностические маркеры при множественной миеломе III стадии	29
Криничная Н. В., Кизищенко С. В., Воронов М. В. Некоторые особенности гиперкальциемии при впервые диагностированной множественной миеломе	36
Левенец С. В., Самойленко А. А., Садовая А. Ю., Савенок М. А. Изменение показателей крови при травмах опорно-двигательного аппарата различной степени тяжести	41
Самойленко А. А., Левенец С. В., Мацько Ю. В., Довбня И. В. Применение биокерамики «БКС» и других материалов в травматологии	47
Скворцов В. В., Бангаров Р. Ю. Применение фитотерапии в комплексном лечении хронического некалькулезного холецистита	52

ХИМИЯ

Дяченко В. Д. Четырехкомпонентный синтез 2-амино-4-(4-метоксифенил)-6-этилтиопиридин-3,5-дикарбонитрила	60
Дяченко И. В. Рециклизации замещенных 2-амино-3-циано-4H-пиранов (обзор)	64
Рубежная Д. В., Дяченко В. Д. Получение производных кумарина реакцией конденсации (обзор)	69
Сукач С. М., Дяченко В. Д. Катализаторы в реакции Михаэля 1,3-дикарбонильных соединений с α,β -ненасыщенными кетонами (обзор)	76
Тихий А. А. Расчёт влияния заместителей на спектры оптического поглощения (<i>E</i>)-2-(2-арил-1-циановинил)-4-циклопропилтиазолов	80
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	85
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	87

БИОЛОГИЯ

УДК 638. 11(670.6-ЛНР)-028.42.-047.48

Волгина Наталья Васильевна,
д-р с.-х. наук, профессор,
зав. кафедрой биологии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
volgina_n.v@mail.ru

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

Медведев Андрей Юрьевич,
д-р с.-х. наук, профессор,
зав. кафедрой технологии производства и
переработки продукции животноводства
ФГБОУ ВО «ЛГАУ им. К. Е. Ворошилова»
andrej_medvedev_74@inbox.ru

Быкадоров Павел Петрович,
канд. с.-х. наук, доцент,
доцент кафедры технологии производства
и переработки продукции животноводства
ФГБОУ ВО «ЛГАУ им. К. Е. Ворошилова»
pavel-1605@mail.ru

Пчеловодство в Луганской Народной Республике: состояние и перспективы научных исследований

*Изучено состояние пчеловодства и перспективы научных исследований в отрасли в Луганской Народной Республике. Проанализировав количественный состав пчелиных семей у разных владельцев и учитывая физико-географические, климатические и экологические особенности разных районов и городов в качестве территорий для дальнейших научных исследований и определения возможности использования пчел медоносных (*Apis mellifera*) для мониторинга состояния окружающей среды, авторы выбрали условно чистую территорию (Марковский, Меловской, Беловодский, Станично-Луганский районы) и загрязненную территорию (Краснодонский, Лутугинский, Перевальский районы, город Луганск). Результаты исследований на обоснованно выбранных таким образом территориях будут репрезентативными, так как количество пчелиных семей в первой группе составляет 34%, а во второй – 37% от количества семей, разводимых на территории аграрного севера и промышленного юга, соответственно.*

Ключевые слова: мониторинг, пчеловодство, пчелиные семьи, пасека, экологическая обстановка, климатические условия.

Пчеловодство на Луганщине всегда было одной из наиболее массовых отраслей. Способствовал этому широкий спектр производимых продуктов, а также их пищевая и биологическая ценность. Мед, воск, прополис, пчелиный яд, пыльцевая обножка и перга, маточное молочко, трутневой гомогенат широко используются человеком в питании, фармацевтической промышленности, народной медицине, косметологии, ветеринарии и других отраслях народного хозяйства. Существенную прибыль приносят пчелы при опылении энтомофильных культур, повышая их урожайность до 90% и более [11; 14].

На качество и свойства продуктов пчеловодства влияют многие факторы: климатические (солнечная радиация, свет и световой режим, температура, влажность, атмосферные осадки, ветер, атмосферное давление и др.) [5], географические (рельеф, экспозиция склона, крутизна склона, перепад высот, высота над уровнем моря) [6], фенологические (сроки цветения) [7], кормовая база (пыльце- и нектаропродуктивность) [8], благополучие пасек по заболеваемости, наличию врагов и вредителей (простейшие, клещи, гельминты) [2], экологическая обстановка [5].

В последние годы в литературе все чаще поднимается вопрос о пользе и безопасности продуктов отрасли, что связано с повсеместным ухудшением экологической ситуации [3; 7]. Особенную актуальность эта проблема приобретает на территории Луганской Народной Республики (ЛНР) в связи с проведением боевых действий, бомбардировками, увеличением выбросов автотранспорта и продуктов горения. Это приводит, в первую очередь, к загрязнению атмосферы углекислым газом, оксидами серы и азота, сажей, соединениями свинца, альдегидами, углеводородом. Почвы накапливают тяжелые металлы, вследствие чего возникают разнообразные негативные процессы, приводящие не только к снижению урожайности сельскохозяйственных культур, деградации почвенного плодородия, но и к изменениям природной среды в целом [1]. Химические отравляющие вещества способны внедряться и передвигаться по трофической цепи «почва – растение – медоносная пчела – продукты пчеловодства», представляя высокую токсичную опасность для жизнедеятельности организмов [7].

При этом научных исследований по этим вопросам на территории ЛНР за последние десять лет не проводилось. В связи с этим целью нашей работы было изучить состояние пчеловодства и перспективы научных исследований в отрасли в ЛНР.

Для достижения цели поставлены следующие задачи: изучить численность пчеловодов и пчелиных семей на всей территории Республики; обосновать выбор территорий для проведения дальнейших научных исследований с учетом различных факторов.

Исследования были проведены на территории 9 городов и 16 районов ЛНР.

Мы установили, что в 2023 году на территории ЛНР у 526 владельцев содержится 11901 пчелосемья. Из них 11047 семей в различных районах ЛНР (Табл. 1) и 854 семьи в городах (Табл. 2), что вполне объяснимо обилием кормовой базы в первых. Менее 5% пчелосемей сосредоточено в каждом из 8 районов ЛНР (от 0,6% – в Кременском до 4,5% – в Антрацитовском). В 6 районах ЛНР содержится от 6,0% (Белокуракинский район) до 8,9%

(Старобельский район). Наибольшее количество пчелосемей содержится в Новопсковском (15,0%) и Троицком (23,5%) районах.

В среднем на одного владельца в различных районах ЛНР приходится 25,3 пчелосемей. Наиболее распространено пчеловодство среди населения Антрацитовского, Беловодского, Меловского, Станично-Луганского, Троицкого районов и в городе Луганске, где разведением пчел и производством продуктов отрасли занимаются от 40 до 51 владельца. В четырех районах ЛНР пасеки имеют от 27 до 32 человек, в шести – от 10 до 16, в одном – 2 человека.

Таблица 1

Пчеловодческие хозяйства по районам ЛНР

Район ЛНР	Количество владельцев	Количество пчелосемей		Пчелосемей на 1-го владельца, штук
		штук	%	
Антрацитовский	51	502	4,5	10
Беловодский	49	912	8,3	18
Белокуракинский	13	658	6,0	51
Краснодонский	16	199	1,8	12
Кременской	2	70	0,6	36
Лутугинский	13	115	1,5	9
Марковский	32	884	8,0	28
Меловской	40	672	6,1	17
Новоайдарский	12	275	2,5	23
Новопсковский	27	1710	15,0	63
Перевальский	10	78	0,7	8
Свердловский	29	259	2,3	9
Славяносербский	30	411	3,7	14
Станично-Луганский	49	727	6,6	15
Старобельский	15	980	8,9	65
Троицкий	48	2595	23,5	54
Итого	436	11047	100	25,3

Более 50 семей имеют пчеловоды в Белокуракинском, Троицком, Новопсковском и Старобельском районах, 10 и менее – в Антрацитовском, Лутугинском, Свердловском и Перевальском. В остальных районах ЛНР количество пчелиных семей у одного владельца составляет от 14 до 36 штук.

Из девяти городов ЛНР в пяти выявлено менее 5% пчелосемей в каждом (от 0,6% – в Стаханове до 4,6% – в Брянке), в Алчевске и Красном Луче – 6,7%, в Ровеньках – 14,9%. Наибольшее количество пчелосемей отмечено в городе Луганске – 57,0%.

На одного владельца в городах приходится 9,5 пчелосемей, что более, чем в 2 раза меньше, чем в разных районах ЛНР. Наибольшее количество пчелосемей на 1 владельца приходится в Алчевске (19,0 шт.) и Лисичанске (23,0 шт.), в остальных городах пчеловоды содержат от 4 до 11 семей.

Таблица 2

Состояние пчеловодства в городах ЛНР

Город ЛНР	Количество владельцев	Количество пчелосемей		Пчелосемей на 1-го владельца, штук
		шт.	%	
Лисичанск	1	23	2,7	23
Алчевск	3	57	6,7	19
Кировск	6	28	3,3	5
Луганск	44	487	57,0	11
Ровеньки	19	127	14,9	7
Стаханов	1	5	0,6	5
Брянка	4	40	4,6	10
Красный Луч	5	57	6,7	11
Первомайск	7	30	3,5	4
Итого	90	854	100	9,5

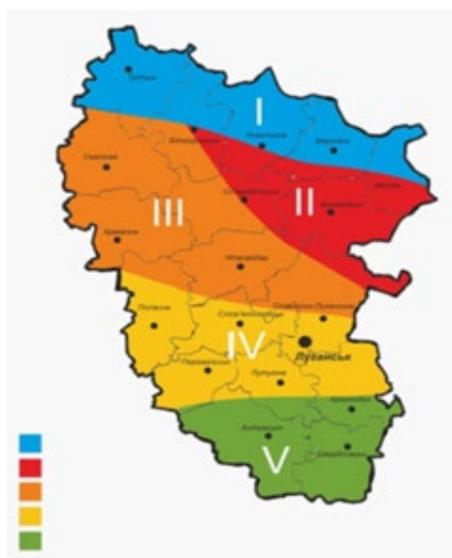
Таким образом, количество пасек в разных городах и районах ЛНР различно, следовательно, различно и количество производимой продукции, можно предположить, что и качество отличается. Как известно, на качество продукции пчеловодства существенное влияние оказывает экологическая обстановка. Кроме того, территория ЛНР отличается, прежде всего, по климатическим, эдафическим и орографическим условиям, обуславливая кормовую базу пчеловодства и численность пасек в различных административных единицах [2; 5; 7].

С целью выбора территории для дальнейших исследований мы изучили деление ЛНР на агроклиматические районы, физико-географические и агропромышленные регионы.

ЛНР расположена в бассейне среднего течения реки Северский Донец, которая пересекает её территорию с запада на восток, разделяя ее на северную и южную часть, с разными физико-географическими (Рис. 1) [6] и климатическими условиями (Рис. 2).



Рис. 1. Карта рек Луганщины



I (первый район) – север области.
Умеренно-теплый, слабо засушливый
(МС Троицкое).
II (второй район) – умеренно-теплый,
засушливый (МС Беловодск).
III (третий район) – теплый,
засушливый (МС Сватово).
IV (четвертый район) – центральный,
очень теплый, засушливый (МС
Луганск).
V (пятый район) – южный, теплый,
слабо засушливый (МС Дарьевка).

Рис. 2. Агроклиматические условия Луганщины

Территория ЛНР представлена пятью агроклиматическими районами [10]. В северной части Республики располагаются три района: умеренно-теплый, слабо засушливый; умеренно-теплый, засушливый и теплый, засушливый, в южной – два: очень теплый, засушливый и теплый, слабо засушливый.

Такие физико-географические и климатические условия способствовали тому, что в одних районах Республики развивалось сельское хозяйство, в других – промышленность. В результате ЛНР условно разделена на аграрный север и промышленный юг (Рис. 3) [6].

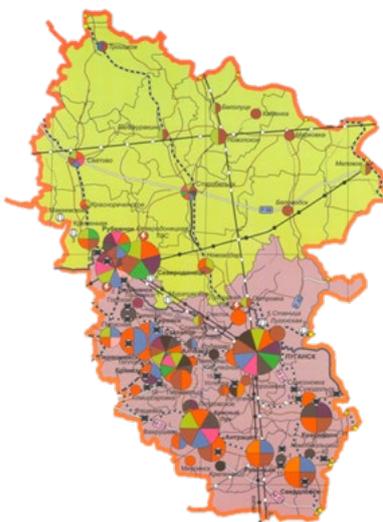


Рис. 3. Экономическая картосхема Луганщины

При таком условном разделении 9506 пчелиных семей, что составляет 79,9%, располагаются на территории аграрного севера, а 2395 семей (20,1%) – промышленного юга.

Исходя из местонахождения промышленных предприятий и удаленности от зоны проведения СВО, можно предположить, что экологическая обстановка в разных районах и частях республики различна. Еще более 20 лет назад наибольший объем выбросов загрязняющих веществ в атмосферу наблюдался в нескольких районах: Краснодонском, Лутугинском и Перевальском, где количество валовых выбросов составляло от 7000 до 130000 тонн. В Новопокровском, Кременском и Славяносербском районах выбросы загрязняющих веществ наблюдались в меньшем объеме – от 2000 до 7000 тонн и уменьшались по мере приближения к условной границе с аграрным севером. Наименее загрязненными районами были Марковский, Меловской, Старобельский, Беловодский, Новоайдарский и Станично-Луганский, где количество выбросов в атмосферу составило до 2000 тонн (Рис. 4) [13].



Рис. 4. Объемы выбросов загрязняющих веществ в атмосферу Луганщины

Проанализировав количественный состав пчелиных семей у разных владельцев в ЛНР и учитывая физико-географические, климатические и экологические особенности разных районов и городов в качестве территорий для дальнейших научных исследований и определения возможности использования пчел медоносных (*Apis mellifera*) для мониторинга состояния окружающей среды, мы выбрали условно чистую территорию (Марковский, Меловской, Беловодский, Станично-Луганский районы) и загрязненную территорию (Краснодонский, Лутугинский, Перевальский районы, город Луганск). Результаты исследований на обоснованно выбранных таким образом территориях будут репрезентативными, так как количество пчелиных семей в первой группе составляет 34%, а во второй – 37% от количества семей, разводимых на территории аграрного севера и промышленного юга, соответственно.

Список литературы

1. **Алимов, А. А.** Экологические последствия современного военного конфликта / А. А. Алимов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 6, Философия, Политология, Социология. Психология. Право. Международные отношения. – 2005. – Вып. 2. – С. 135–142.
2. **Будникова, Н. В.** Требования безопасности к продукции пчеловодства / Н. В. Будникова // Пчеловодство. – 2023. – № 6. – С. 24–29.
3. **Лапынина, Е. П.** Показатели безопасности медоносных пчел, используемых в апитерапии / Е. П. Лапынина // Сборник научных трудов КНЦЗВ / [редкол.: Д. В. Осепчук (гл. ред.), М. П. Семененко]. – Краснодар, 2021. – Т. 10, № 1 : по материалам XV междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы повышения здоровья и продуктивности животных», посвящ. 75-летию Краснодарского науч.-исслед. ветеринарного ин-та. – С. 265–268.
4. **Ларькина, Е. О.** Влияние антропогенных и биотических факторов на популяцию пчелиных семей Рязанской области / Е. О. Ларькина, Д. В. Свищук, Е. П. Лапынина // Вестник Рязанского государственного агротехнологического университета им. П. А. Костычева. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 23–29.
5. **Лебедев, В. И.** Влияние основных факторов на качество меда / В. И. Лебедев, Е. А. Мурашова // Вестник Рязанского государственного агротехнологического университета им. П. А. Костычева. – 2012. – № 4(16). – С. 39–44.
6. **Луганщина:** комплект картосхем по физической и социально-экономической географии / сост.: Ю. Ю. Чикина, Т. И. Слонева, Н. С. Краснокутская ; под общ. ред. Ю. Ю. Чикиной ; Министерство образования и науки ЛНР, ГОУ ВО ЛНР «Луганский гос. пед. ун-т». – 2-е изд., испр. и доп. – Луганск : Книта, 2021. – 28 с.
7. **Наумкин, В. П.** Антропогенное воздействие на медоносные растения и пчел / В. П. Наумкин, Н. И. Велкова // Пчеловодство. – 2023. – № 3. – С. 4–6.
8. **Орлова, А. А.** История изучения видового состава медоносных растений в разных регионах Российской Федерации (обзорная статья) / А. А. Орлова, Н. В. Волгина // Вестник Луганского государственного педагогического университета. Сер. 4, Биология. Медицина. Химия. – 2022. – № 4(91). – С. 17–21.
9. **Оценка здоровья пчелиных семей** на пасеках Башкортостана / М. Д. Каскинова, Л. Р. Гайфуллина, Е. С. Салтыкова, Р. Р. Байтуллин // Пчеловодство. – 2023. – № 8. – С. 10–14.
10. **Попытченко, Л. М.** Изменение климата и формирование продуктивности подсолнечника в Донбассе / Л. М. Попытченко, Н. В. Решетняк // Экология промышленных регионов : материалы Всеукр. науч.-практ. конф., посвящ. Всемирному дню охраны окружающей среды (Алчевск, 5 июня 2010 г.). – Алчевск, 2010. – С. 45–49.
11. **Продукты пчеловодства** в условиях разной антропогенной нагрузки / К. А. Сидорова, М. В. Калашникова, С. А. Пашаян, Т. А. Сидорова. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=14540> (дата обращения: 03.10.2023).

12. Развитие пчеловодства в Республике Таджикистане / Д. Х. Алимов, Д. Ф. Абдуллоев, С. А. Каландаров, Б. М. Умаров // Endless light in science. – 2023. – № 7. – С. 998–1000.
13. Річний звіт про стан навколишнього природного середовища в Луганській області у 2002 році / під ред. Кошеля В. М. ; Державне упр. екології та природних ресурсів у Луган. обл. – Луганськ : [Б. в.], 2003. – 135 с.
14. Скичко, Н. Д. Продукты пчеловодства – фармакологическая кладовая биологически активных веществ / Н. Д. Скичко // Пчеловодство. – 2015. – № 8. – С. 52–55.

**Volgina N. V.,
Orlova A. A.,
Medvedev A. Y.,
Bykadorov P. P.**

Beekeeping in the Luhansk People's Republic: the state and prospects of scientific research

*The state of beekeeping and the prospects of scientific research in the industry in the Luhansk People's Republic have been studied. Having analyzed the quantitative composition of bee colonies from different owners and taking into account the physical, geographical, climatic and ecological features of different districts and cities as territories for further scientific research and determining the possibility of using honey bees (*Apis mellifera*) to monitor the state of the environment, we chose a conditionally clean territory (Markovsky, Melovskaya, Belovodsky, Stanichno-Lugansk districts) and polluted territory (Krasnodon, Lutuginsky, Perevalsky districts, the city of Lugansk). The results of the studies on the territories reasonably selected in this way will be representative, since the number of bee colonies in the first group is 34%, and in the second – 37%, of the number of families bred in the agricultural north and industrial south, respectively.*

Key words: monitoring, beekeeping, bee colonies, apiary, ecological situation, climatic conditions.

УДК [502.211:582]:502.14

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

Липко Оксана Владимировна,
магистрант кафедры биологии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»

Ивлева Диана Александровна,
магистрант кафедры биологии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»

Особо охраняемые виды растений общеэкологического заказника «Алешкин бугор»

*Вопросы сохранения природных комплексов и объектов в естественном состоянии, имеющих генетическое, экологическое, научное, культурно-просветительское значение, находятся в центре внимания государственных органов. На территории Луганской Народной Республики расположены 65 особо охраняемых природных территорий, общей площадью 18607 га, что составляет порядка 4% ее территории. В Свердловском районе Луганской Народной Республики находится 8 особо охраняемых природных территорий и объектов. В Свердловском районе произрастает до 15 видов исчезающих растений, из них 7 видов произрастает на территории заказника «Алешкин бугор». В Красную книгу ЛНР занесены *Stipa ucrainica* P. Smirn, *Fritillaria ruthenica*, *Tulipa quercetorum*.*

Ключевые слова: заказник, охраняемые виды, Красная книга ЛНР, биоразнообразие.

Одной из основных проблем социально-экономического развития нашей Республики является обеспечение экологической безопасности граждан, охрана окружающей природной среды и рационального природопользования. За последние годы принят ряд документов, направленных на оздоровление экологической обстановки как в России в целом, так и в Луганской Народной Республике (ЛНР) [2; 4; 6].

ЛНР является густонаселённой территорией, которая характеризуется изначально высоким уровнем биоразнообразия животного и растительного мира. Данный факт обусловлен разнообразием геоморфологических, гидрологических, почвенных и климатических условий, поэтому вопрос о сохранении биоразнообразия растительного мира и природных ландшафтов является одной из важных природоохранных проблем данной территории.

Всего на территории ЛНР расположены 65 особо охраняемых природных территорий общей площадью 18607 га, что составляет порядка 4% ее территории. В их число входят 1 природный заповедник, 36 заказников, 6 парков-памятников, 1 заповедное урочище и 21 памятник природы [1; 4; 6; 7].

Война оставила свой отпечаток и на особо охраняемых природных территориях нашего края. В результате боевых действий в Донбассе пострадали 33 заповедных территории.

Так как территория ЛНР характеризуется высокой плотностью населения, густой сетью железнодорожных и шоссейных дорог, добычей и переработкой угля и других полезных ископаемых, развитием разнообразных отраслей промышленности и сельского хозяйства – всё это привело к интенсивному использованию ресурсов.

Важную роль в сохранении биоразнообразия растительного и животного мира играют государственные природные заказники – территории (акватории), имеющие особое значение для сохранения или восстановления природных комплексов и их компонентов и поддержания экологического баланса. Государственные природные заказники могут иметь различный профиль, в том числе быть:

- комплексными (ландшафтными), предназначенными для сохранения и восстановления природных комплексов (природных ландшафтов);
- биологическими (ботаническими и зоологическими), предназначенными для сохранения и восстановления редких и исчезающих видов растений и животных, в том числе ценных видов в хозяйственном, научном и культурном отношении;
- палеонтологическими, предназначенными для сохранения ископаемых объектов;
- гидрологическими (болотными, озерными, речными, морскими), предназначенными для сохранения и восстановления ценных водных объектов и экологических систем;
- геологическими, предназначенными для сохранения ценных объектов и комплексов неживой природы [1; 2; 6; 7].

Заказники являются важной формой охраны, которые, в отличие от заповедников, решают более узкие задачи. Например, может быть заказник по охране одного лекарственного растения. Также в заказниках разрешены некоторые виды хозяйственной деятельности, которые не мешают выполнению задач, ради которых был создан заказник.

Государственные природные заказники могут быть отнесены либо к особо охраняемым природным территориям федерального значения, либо к особо охраняемым природным территориям регионального значения.

В Свердловском районе ЛНР находится 8 особо охраняемых природных территорий и объектов:

- Луганский природный заповедник, отделение «Провальская степь»;
- Ботанический памятник природы местного значения «Провальский дуб»;
- Геологический памятник природы местного значения «Королевские скалы»;
- Ботанический заказник местного значения «Курячий»;
- Ботанический заказник местного значения «Медвежанский»;
- Общезоологический заказник местного значения «Алёшкин бугор»;
- Общезоологический заказник местного значения «Урочище «Мурзино»;
- Ландшафтный заказник местного значения «Нагольный кряж».

Общезоологический заказник местного значения «Алёшкин бугор» объявлен особо охраняемой территорией решением Луганского областного совета от 29 мая 2010 года № 36/37.

Расположен «Алёшкин бугор» в Свердловском районе между населенными пунктами Свердловск, Володарск, Комсомольский. Его площадь – 312 га. Заказник находится на землях государственного лесного фонда в пределах постоянного землепользования государственного предприятия «Свердловское лесохозяйственное хозяйство». Он состоит из пяти лесных урочищ. Лесные группировки представлены преимущественно искусственно созданными лесными насаждениями и лесополосами. В долинах балок сохранились естественные байрачные леса. На опушках и каменистых склонах встречаются участки разнотравно-типчакowo-ковыльной степи [1; 3; 6; 7; 9].

Территория имеет природоохранную ценность также благодаря произрастанию растений, которые занесены в Красную книгу ЛНР: сон-трава луговая, тюльпан змеелистный, шафран сетчатый, ковыль волосатик, ковыль украинский, тюльпан дубравный, рябчик русский.

Животный мир представлен лесными и степными видами: ежом белогрудым, зайцем, белкой обыкновенной, соней лесной, каменной куницей, лаской, лисицей, волком, кабаном, косулей, куропаткой серой, фазаном.

На территории заказника встречаются виды, занесенные в Красную книгу ЛНР – луговой лунь, перевязка [1; 5; 9].

В заказнике «Алёшкин бугор» представлен широколиственный лес. Это искусственно созданные лесные насаждения и лесополосы. В долинах балок, по дну и склонам (байракам), сохранились естественные байрачные леса. Это широколиственные леса, которые представляют собой интразональный тип растительности, который встречается южнее основной зоны распространения лесов.

Занесение вида в охраняемые списки (Европейский красный список, Красные книги и др.) и произрастание (обитание) вида на особо охраняемых природных территориях является мерой охраны. Также сохранение вида на особо охраняемых природных территориях, поиск новых местонахождений, организация контроля за состоянием их популяций, общий мониторинг флоры региона. И важным инструментом в именной охране видов растений является их выращивание в искусственно созданных условиях и последующая их интродукция в природу.

Важную роль в охране видов играет бережное отношение граждан к природным ресурсам. Каждый житель ЛНР должен осознавать личную ответственность за свой вклад в общее дело охраны природы. Это касается и браконьерства, и незаконного сбора лекарственных растений, и нарушения режима охраны заповедных объектов, и всего того, от чего, в конечном счете, зависит состояние окружающей среды – нашего дома.

В Свердловском районе произрастает до 15 видов исчезающих растений, из них 7 видов растёт на территории заказника «Алёшкин бугор» (Табл. 1).

Таблица 1

Виды особо охраняемых растений заказника «Алёшкин бугор»

№ п/п	Название вида	Название вида
1.	Ковыль волосатик	<i>Stipa apillata</i>
2.	Ковыль украинский	<i>Stipa ucrainica P. Smirn</i>
3.	Сон-трава луговая	<i>Pulsatilla pratensis</i>
4.	Рябчик русский	<i>Fritillaria ruthenica</i>
5.	Тюльпан дубравный	<i>Tulipa quercetorum</i>
6.	Тюльпан змеелистый	<i>Tulipa ophiophylla</i>
7.	Шафран сетчатый	<i>Crócus reticulátus</i>

Из этих растений в Красную книгу ЛНР занесены *Stipa ucrainica P. Smirn*, *Fritillaria ruthenica*, *Tulipa quercetorum*, остальные отнесены к исчезающим видам, входят в Красные книги других.

Stipa ucrainica P. Smirn – вид травянистых растений рода Ковыль (*Stipa*) семейства Злаки (*Poaceae*). Многолетнее травянистое растение, образующее дерновину. Стебли гладкие, высотой 30–70 см. Листья более или менее вдоль свернутые, 0,4–1 мм в диаметре, снаружи усеянные бугорками и волосками [4; 7]. Соцветие – рыхлая метёлка. Колоски одноцветковые. Колосковые чешуи узколанцетной формы. Нижние цветковые чешуи при основании опушенные, длиной 16–20 мм. Цветёт в мае, плодоносит в июне. Ксерофит. Произрастает в степях, на каменистых и степных склонах, на скалах. Занесён в Красную книгу России и ряда субъектов Российской Федерации и встречается на территории ряда особо охраняемых природных территорий России.

Fritillaria ruthenica – род Рябчик (*Fritillaria*) семейства Лилейные (*Liliaceae*) порядка Лилиецветные (*Liliales*) [4; 7]. Многолетнее травянистое растение, вид рода Рябчик (*Fritillaria*) семейства Лилейные (*Liliaceae*). На территории России растение встречается в Европейской части, Предкавказье и Западной Сибири. Произрастает на лугах и в зарослях кустарников, на каменистых местах, вдоль рек. Цветки: стебель высотой 20–50 см, гладкий, тонкий, голый. Листья очерёдные, острые, слегка стеблеобъемлющие, 6–9 см длиной и 3–5 мм шириной. Цветки собраны по 1–5 в рыхлых кистевидных соцветиях на верхушке стебля, а также в пазухах верхних листьев. Околоцветник колокольчатый, снаружи тёмно-красный, покрытый неясным, более тёмным шахматным рисунком, внутри желтоватый, с зеленоватой полоской на каждой доле. Плод – коробочка до 3,5 см длиной и 1,8 см шириной, крылатая, шестигранная, с притупленным верхом, книзу слегка суженная.

Tulipa quercetorum – многолетнее травянистое растение; вид рода Тюльпан (*Tulipa*) семейства Лилейные (*Liliaceae*). В настоящее время вид сведён к синонимам тюльпана южного (*Tulipa sylvestris ssp. australis*), который в свою очередь является подвидом тюльпана лесного (*Tulipa sylvestris*) [4; 7]. Поликарпик с безрозеточным побегом. Высота 15–30 (до 40) см. Стебель голый, простой, прямой, тонкий. Луковица яйцевидная, до 2 см толщиной, длиной до 4 см, оболочки кожистые, чёрно-бурые, с внутренней стороны прижатогустоволосистые. Листья прикорневые, линейно-ланцетные,

отклонённые, голые, обычно нижний лист более широкий. Цветки одиночные, поникающие перед цветением, с жёлтыми острыми листочками околоцветника до 3 см в диаметре. Плод – прямостоячая сухая коробочка 1,5–2,5 см длиной с остриём на верхушке.

Лимитирующие факторы – антропогенная деградация степных сообществ, распашка целинных степей, сбор цветущих растений на букеты, разработка карьеров, хозяйственное использование территорий, пожары; умеренный выпас скота и сенокошение не наносят вреда популяциям.

Вопросы сохранения в естественном состоянии природных комплексов и объектов, имеющих генетическое, экологическое, научное, культурно-просветительское значение, находятся в центре внимания государственных органов [2; 5].

Создание государственных природных заказников является актуальным для сохранения и восстановления природных комплексов и поддержания экологического баланса. В целом заповедный фонд создаётся с целью сохранения природного разнообразия ландшафтов, животного и растительного мира, поддержания общего экологического баланса и обеспечения наблюдений за окружающей природной средой.

Список литературы

1. **Биоразнообразие Луганского природного заповедника: растительный мир** / сост.: Т. В. Сова, Н. В. Русина, Г. В. Гузь [и др.]. – Луганск : Элтон-2, 2010. – 130 с. – ISBN 978-617-563-4.
2. **Горбунов, Ю. А.** Особо охраняемые природные территории Российской Федерации. Ботанические сады и дендрологические парки / Ю. А. Горбунов, А. С. Демидов. – Москва : КМК, 2018. – 362 с. – ISBN 978-5-87317-836-0.
3. **Домбровская, С. С.** Изменение видового состава и продуктивности фитоценозов залежных земель Донбасса в процессе сукцессий / С. С. Домбровская // Вестник Луганского национального университета имени Тараса Шевченко. Сер. 6, Биология. Медицина. Химия. – 2019. – № 1(31). – С. 20–26.
4. **Красная книга Луганской Народной Республики** : справочник / под общ. ред. Е. И. Соколовой. – 2-е изд. перераб. – Луганск : Минприроды ЛНР, МОН ЛНР, 2020. – 188 с.
5. **Косогова, Т. М.** Современное состояние флоры природного заповедника Провальская степь ЛНР / Т. М. Косогова, А. В. Иваненко, А. А. Лудина // Вестник Луганского государственного педагогического университета. Сер. 4, Биология. Медицина. Химия. – 2022. – № 4(91). – С. 5–11.
6. **Об охране окружающей среды** : Закон Луганской Народной Республики № 100–II : принят 17 июня 2016 г. : вступил в силу 16 июля 2016 г. : (с изм., внесенными Законом ЛНР № 278–II от 08 нояб. 2018 г.). – Текст : электронный // Народный Совет ЛРН : [офиц. сайт]. – URL: <https://www.nslnr.su/zakonodatelstvo/normativno-pravovaya-baza/3086/?ysclid=lr6ornlrdo238635811> (дата обращения: 09.12.2023).
7. **Особо охраняемая природная территория.** – Текст : электронный // Академик : [сайт]. – URL: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/32621> (дата обращения: 09.12.2023).

8. **Страницы Красной книги** : науч.-попул. очерки / [М. Л. Рева, Л. И. Тараненко, Г. Н. Молодан и др.]. – 2-е изд. доп. – Донецк : Донбасс, 1989. – 110, [2] с. : [8] л. ил. – (Охрана окружающей среды). – ISBN 5-7740-0138-5.
9. **Фоминова, Ю. С.** Географическая структура синантропной флоры Луганского геоботанического района // Вестник Луганского государственного педагогического университета. Сер. 4, Биология. Медицина. Химия. – 2022. – № 4(91). – С. 22–27.

**Nestorenko S. N.,
Lipko O. V.,
Ivleva D. A.**

**Specially protected plant species of the general zoological reserve
«Alyoshkin hillock»**

*Issues of conservation of natural complexes and objects in their natural state, having genetic, ecological, scientific, cultural and educational significance, are in the focus of attention of state bodies. There are 65 specially protected natural territories on the territory of the Luhansk People's Republic, with a total area of 18,607 hectares, which is about 4% of its territory. There are 8 specially protected natural territories and objects in the Sverdlovsk region of the Luhansk People's Republic. Up to 15 species of endangered plants grow in the Sverdlovsk region, of which 7 species grow on the territory of the AlyoshkinBugor Nature Reserve. Of these, *Stipa ucrainica* P. Smirn, *Fritillaria ruthenica*, *Tulipa quercetorum* are listed in the Red Book of the LPR.*

Key words: nature reserve, protected species, Red Book biodiversity.

УДК [581.9:582.542](470.6-ЛНР)

Петренко Сергей Витальевич,

канд. биол. наук, доцент,
доцент кафедры биологии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
petrik5625@yandex.com

Королецкая Лариса Викторовна,

канд. пед. наук, доцент кафедры биологии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
lara.koroletskaya@mail.ru

Род ковыля (*Stipa L.*) во флоре Луганской Народной Республики

*В статье обобщены флористические данные исследований степной растительности Луганской Народной Республики. Приведены сведения о флористическом составе рода ковыль (*Stipa L.*). Указано состояние некоторых популяций ковылей (*Stipa L.*) по следующим эколого-биологическим характеристикам: жизненного состояния, степени возобновления популяций в разных условиях природной среды и антропогенных воздействий.*

Ключевые слова: флора, степная растительность, ковыль, популяция, Луганская Народная Республика.

Луганская Народная Республика (ЛНР) – промышленно и сельскохозяйственно развитый регион, в котором под мощным влиянием хозяйственной деятельности человека происходит антропогенная трансформация степной флоры, что приводит к деградации природных растительных сообществ. Вследствие чрезмерного выпаса скота, распашки земель, степных пожаров и других факторов антропогенного воздействия происходит сокращение и фрагментация площадей, занятых ковыльными степями. Наиболее характерный тип зональной растительности представлен различными типами разнотравно-типчаково-ковыльных степей, основой которых являются многолетние ксерофитные дерновые злаки рода ковыль (*Stipa L.*). Важной и актуальной задачей для Донбасса есть сохранение популяций рода ковыля (*Stipa L.*) как степного эдификатора в составе растительных сообществ.

Сведения о флористическом составе рода ковыль (*Stipa L.*) в Донбассе, и, в частности, в ЛНР, находим в трудах В. М. Клокова, Е. М. Лавренко, М. И. Котова, В. И. Талиева, Е. М. Кондратюка, Р. И. Бурды, В. М. Остапка и других [1; 2; 3; 4; 5; 6]. Однако данный вопрос остается окончательно не решенным вследствие характерного среди видов ковыля гибридогенеза и изменения флористических комплексов под влиянием деятельности человека.

В составе разнотравно-типчаково-ковыльных степных группировок ЛНР выявлены следующие виды ковыля: ковыль волосистый (*Stipa capillata L.*), ковыль Лессинга (*Stipa lessingiana Trinet Rupr.*), ковыль опушеннолистный (*Stipa dassyphylla Trautv.*), ковыль Залесский (*Stipa zaleskii Wilensky*), ковыль красивейший (*Stipa pulcherrima C. Koch.*), ковыль

узколистный (*Stipa tirsia* Stev.), ковыль украинский (*Stipa ucrainica* P. Smirn.), ковыль перистый (*Stipa pennata* L.), ковыль днепровский (*Stipa borysthenica* Klokex Procuđ), ковыль Браунера (*Stipa brauneri* Klok.), ковыль уклоняющийся (*Stipa anomala* Klok.).

Наиболее распространенными в степных биоценозах ЛНР есть ковыль Лессинга (*Stipa lessingiana* Trinet Rupr.), ковыль украинский (*Stipa ucrainica* P. Smirn.) и волосистый (*Stipa capillata* L.). Довольно обычными – ковыль Залесский (*Stipa zalesskii* Wilensky), ковыль опушеннолистный (*Stipa dassyphylla* Trautv.), ковыль красивейший (*Stipa pulcherrima* C. Koch.), ковыль перистый (*Stipa pennata* L.), ковыль днепровский (*Stipa borysthenica* Klokex Procuđ). Изредка встречается ковыль узколистный (*Stipa tirsia* Stev). Единичная находка ковыля Браунера (*Stipa brauneri* Klok.) сделана в Лутугинском районе на окраине поселка Первозвановка.

Таким образом, по территориальному распространению в ЛНР выделили несколько групп видов ковыля:

1) виды, распространенные по всей территории области, к ним относятся ковыль украинский (*Stipa ucrainica* P. Smirn.), ковыль волосистый (*Stipa capillata* L.) и ковыль Лессинга (*Stipa lessingiana* Trinet Rupr.);

2) виды, распространенные главным образом на Донецком кряже и редко встречающиеся в северной части Луганщины, к ним относятся: ковыль красивейший (*Stipa pulcherrima* C. Koch.), ковыль перистый (*Stipa pennata* L.), ковыль днепровский (*Stipa borysthenicavar gabubosa*), ковыль Залесского (*Stipa zalesskii* Wilensky);

3) виды, встречающиеся только на Донецком кряже, к ним относятся: ковыль гранитный (*Stipa borysthenicavar graniticola*), ковыль узколистный (*Stipa tirsia* Stev.), ковыль Браунера (*Stipa brauneri* Klok.), ковыль отклоненный (*Stipa anomala* Klokex Ossychnjuk).

По ценограммам виды ковыля, встречающиеся в ЛНР, принадлежали к зустепантам (7 видов), степантам-петрофитам (5 видов), степантам-псамофитам (1 вид), луговым степантам (1 вид), степантам-кальцифилам (3 вида). Некоторые виды ковыля встречались в некоторых типах биоценозов (Табл. 1).

Таблица 1

Ценограммы видов *Stipa* L. в ЛНР

Виды ковылей	Фитоценозы				
	1	2	3	4	5
1. <i>Stipa capillata</i>	+			+	
2. <i>Stipa lessingiana</i>	+			+	
3. <i>Stipa dassyphylla</i>	+				
4. <i>Stipa zalesskii</i>	+	+			
5. <i>Stipa pulcherrima</i>		+			
6. <i>Stipa tirsia</i>					+
7. <i>Stipa ucrainica</i>	+			+	
8. <i>Stipa pennata</i>	+				
9. <i>Stipa anomala</i>	+	+			
10. <i>Stipa brauneri</i>		+			

11. <i>Stipa borysthenicavar sabulosa</i>			+		
12. <i>Stipa borysthenicavar graniticola</i>		+			

Некоторые виды ковыля, произрастающие в ЛНР, принадлежат к эндемичным и реликтовым видам. Так, ковыль украинский (*Stipa ucrainica* P. Smirn.) принадлежит к эндемам Южной Европейской части, ковыль днепровский (*Stipa borysthenicavar gabubosa*) – Восточно-Понтический эндем, ковыль красивейший (*Stipa pulcherrima* C. Koch.) – Причерноморско-Сибирский эндем, ковыль перистый (*Stipa pennata* L.) – Причерноморский эндем, ковыль опушеннолистный (*Stipa dassyphylla* Trautv.) – Каспийско-Причерноморский эндем. Вид ковыль украинский (*Stipa ucrainica* P. Smirn.) принадлежит к древнестепным реликтовым видам после ледникового периода. Все указанные выше виды ковыля занесены в Красную книгу, а такие виды ковыля, как ковыль Залесский (*Stipa zaleskii* Wilensky), ковыль уклоняющийся (*Stipa anomala* Klok.) – включены в Красный список редких и исчезающих растений Европы.

Анализ жизненного состояния ценопопуляций различных видов ковыля по степени жизнестойкости и возобновления показал, что большинству ценопопуляций свойственна неполноценность, их зависимость от эколого-ценотических и антропогенных влияний (Табл. 2).

Таблица 2

Состояние ценопопуляций различных видов рода *Stipa* L. в ЛНР

Виды ковылей	Состояние популяции	Жизнестойкость особей в популяциях	Степень возобновления популяций
1. <i>Stipa capillata</i>	T	B	1.0
2. <i>Stipa lessingiana</i>	T	C	0.8
3. <i>Stipa dassyphylla</i>	T-R	C	0.7
4. <i>Stipa zaleskii</i>	T	B	0.9
5. <i>Stipa pulcherrima</i>	T-R	C	0.6
6. <i>Stipa tirsia</i>	R	C	0.3
7. <i>Stipa ucrainica</i>	T	B	1.0
8. <i>Stipa pennata</i>	T-R	C	0.7
9. <i>Stipa anomala</i>	T-R	C	0.7
10. <i>Stipa brauneri</i>	T-R	C	0.5
11. <i>Stipa borysthenica</i>	T-R	C	0.6

Условные отметки:

T – толерантные популяции;
R – регрессивные популяции;

B – высокая жизнестойкость;
C – средняя жизнестойкость.

Так, только 4 вида ковыля в ЛНР имеют вполне толерантные популяции, 6 видов имели популяции с тенденцией к регрессивности, а популяции ковыль узколистый (*Stipa tirsia* Stev.) можно отнести к регрессивным. Большинство видов ковыля имели средний уровень жизнестойкости особей в популяциях и только у *Stipa ucrainica*, *Stipa capillata* и *Stipa zaleskii* особи в популяциях

были с высоким уровнем жизнеспособности. Только *Stipa ucrainica* и *Stipa capillata* имели полное возобновление популяций (1,0). У большинства видов ковыля уровень обновления популяций оказался сниженным (0,7–0,9), а у *Stipa tirsia*, *Stipa pulcherrima* и *Stipa braunerii* был довольно низким (от 0,3 до 0,6).

Таким образом, все виды рода ковыль (*Stipa L.*) в ЛНР нуждаются в немедленных мерах, направленных на их охрану.

Для предотвращения дальнейшей деградации степной растительности неперенным условием является рациональное использование растительных ресурсов и проведение мероприятий по их улучшению. В системе мероприятий, направленных на повышение средообразующей роли растительного покрова, важное место занимает региональное исследование степи с целью поиска и выделения новых степных участков для привлечения их к ПЗФ и разработки режимов их содержания, а также создание целостной экосети, что должно обеспечить достаточный уровень сохранения популяций различных видов ковыля.

Список литературы

1. **Клоков, М. В.** Ковыли Украины / М. В. Клоков, В. В. Осичнюк // Новости систематики высших и низших растений : [сб. статей] / редкол.: М. В. Клоков (отв. ред.) [и др.]. – Киев, 1976. – С. 7–92.
2. **Котов, М. И.** Нові види рослин Донбасу / М. И. Котов // Ботанический журнал АН УРСР. – 1940. – Т. 1, № 2. – С. 297–300.
3. **Лавренко, Е. М.** Новые данные к флоре Харьковской губернии / Е. М. Лавренко // Труды Общества испытателей природы Харьковского университета. – 1923. – Т. 50, вып. 1. – С. 26–33.
4. **Луганский государственный заповедник** : растительный мир / Е. Н. Кондратюк, Р. И. Бурда, Т. Т. Чуприна, М. Т. Хомяков ; [отв. ред. В. П. Тарабрин] ; АН УССР, Донецкий ботан. сад. – Киев : Наукова думка, 1988. – 187 с. – ISBN 5-12-000263-3.
5. **Талиев, В. И.** Растительность крайнего юго-восточного пункта Екатеринославской губернии (с. Ольховатка, Славяносербского уезда) / В. И. Талиев // Труды Общества испытателей природы при Императорском Харьковском университете. – 1896. – Т. 30. – С. 145–205.
6. **Остапко, В. М.** Раритетный флорофонд юго-востока Украины (хорология) / В. М. Остапко. – Донецк : Лебедь, 2001. – 121 с. – ISBN 966-508-193-4.

**Petrenko S. V.,
Koroletskaya L. V.**

The genus of kovyl (*Stipa L.*) in flora Luhansk People's Republic

The article summarizes the floristic data of studies of steppe vegetation of the Luhansk People's Republic. The information on the floral composition of the genus Stipa L. is given. The state of some populations of Stipa L. is indicated according to the following ecological and biological characteristics: the state of life, the degree of renewal of populations in different environmental conditions and anthropogenic influences.

Key words: flora, steppe vegetation, grasshopper, population, Luhansk People's Republic.

МЕДИЦИНА

УДК 615.273.53:616-005.6

Бойченко Павел Константинович,

д-р мед. наук, профессор,
профессор кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
aveld199@gmail.com

Москвин Александр Александрович,

биолог КЛД ООО ДЦ «Луганская
диагностическая лаборатория»
moskvin.ldl@gmail.com

Никитенко Наталья Александровна,

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

Влияние предварительного фармакогенетического тестирования на профиль безопасности и эффективности варфарина при антитромботической терапии

В данной статье описаны фармакогенетические аспекты современной антитромботической терапии антагонистом витамина К – варфарином, обозначено положительное влияние персонализированного подхода при его назначении. Установлена и охарактеризована взаимосвязь между выявленными полиморфизмами генов CYP2C9, VKORC1 и профилем безопасности, а также эффективности применения данного непрямого антикоагулянта.

Ключевые слова: гемостаз, тромбоз, антикоагулянты, варфарин, международное нормализованное отношение, фармакогенетика.

Основным показанием для назначения непрямого антикоагулянта варфарина является профилактика тромбозомболических осложнений у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Однако полный спектр его применения в качестве средства тромбопрофилактики гораздо шире. Внедрение в широкую клиническую практику стандартизованного показателя МНО, как единственного корректного метода контроля за эффективностью и безопасностью терапии непрямыми антикоагулянтами, способствовало улучшению качества проводимого лечения на протяжении длительного периода. Однако, несмотря на это, геморрагические осложнения остаются основной опасностью при применении не прямых антикоагулянтов – антагонистов витамина К (АВК). Нередко возникающие кровотечения на фоне приема АВК, в том числе крупные, т. е. требующие переливания крови,

хирургического вмешательства или повлекшие за собой смерть больного, представляют настоящую угрозу для пациента [4; 5].

Актуальной представляется разработка новых подходов для повышения безопасности терапии непрямыми антикоагулянтами. Как показывает ряд проведенных исследований – фармакокинетические, а также фармакодинамические свойства варфарина по большей части зависят от генетического полиморфизма изофермента цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) и субъединицы 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (VKORC1) [1; 2; 3].

Материалом для исследования послужила цельная кровь, а также плазма крови пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию, а именно терапию непрямым антикоагулянтом варфарином. Всего было исследовано 130 образцов биоматериала, отобранного у 64 мужчин и 66 женщин, средний возраст которых составил $56 \pm 0,6$ лет и $59 \pm 0,7$ лет соответственно. Данные пациенты принимали варфарин первично, препарат был назначен на основании необходимости антитромботической терапии при:

- фибрилляции предсердий;
- транзиторных ишемических атаках;
- инсульте;
- остром и рецидивирующем венозном тромбозе;
- профилактике послеоперационных тромбозов;
- вторичной профилактике инфаркта миокарда;
- тромбозамболии легочной артерии.

Все образцы были проанализированы на предмет наличия у пациентов полиморфизмов, ассоциированных с увеличенным временем метаболизма варфарина, а именно полиморфизмы гена CYP2C9, кодирующего одноименный изофермент цитохрома P 450 (аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3). Кроме того, было проведено исследование возможного наличия полиморфизмов гена VKORC1 (субъединицы 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса). Дефицит данного фермента влечет за собой снижение интенсивности образования активной формы витамина К, антагонистом которого также является и варфарин, о чём упоминалось выше.

Исследуемую группу I составили пациенты с полиморфизмами CYP2C9: 430 C>T (rs1799853) и 1075 A>C (rs1057910). Исследуемую группу II составили пациенты с полиморфизмом VKORC1: 1639 G>A (rs9923231). Все пациенты, у которых не были выявлены указанные полиморфизмы, составили контрольную группу, поскольку в данной группе предполагался нормальный метаболизм препарата, а также нормальная интенсивность образования активной формы витамина К. Терапевтический коридор МНО у всех исследуемых пациентов составлял 2,0–3,0. В исследование не включались пациенты, у которых было проведено протезирование сердечных клапанов, поскольку рекомендованное им целевое МНО несколько выше и находится в диапазоне 2,5–3,5.

Согласно рекомендациям Института клинических лабораторных стандартов (CLSI), а также Международного комитета по стандартизации гематологии (ICSH), для взятия крови применялись вакуумные системы с раствором цитрата натрия в концентрации 109 ммоль/л (0,109 М), что соответствует 3,2% 2-водного трехзамещенного цитрата натрия. После отделения части цельной крови для проведения фармакогенетического тестирования получали плазму, бедную тромбоцитами (концентрация

тромбоцитов <10000/мкл) посредством центрифугирования с экспозицией 15 минут при 3000 об./мин. Такая плазма является основным материалом для выполнения большинства гемостазиологических исследований и протромбинового теста в частности [6].

Лабораторные исследования плазменного гемостаза проводились на автоматизированном оптическом коагулометре «Sysmex CA620» с использованием реактивов, калибраторов и контрольных материалов производителя «Ренам». На протяжении всего периода исследований МИЧ тромбопластина равнялся 1,2. В качестве контрольного материала применялся двухуровневый лиофилизат производителя – КМ-1 и КМ-2 (пул здоровых доноров и патология). Фармакогенетические исследования проводились на детектирующем амплификаторе DTrime (ДТ-96) с технологией real-time. Применялись тест-системы «ФармакоГенетика Варфарин» (ДНК-технология); реагенты, используемые для выделения ДНК – Проба-ГС-Генетика; контрольный материал качества ДНК (КВМ) для детектирующего амплификатора ДТ-96.

Проведение протромбиновых тестов, а также фармакогенетического анализа и работы с базой данных пациентов проходило на базе медико-диагностического центра «Луганская диагностическая лаборатория» д-ра мед. наук, профессора П. К. Бойченко в период с сентября 2019 года по март 2023 года.

По результатам фармакогенетического тестирования у 51 из 130 пациентов были выявлены полиморфизмы, влияющие на метаболизм варфарина, а также синтез факторов гемостаза. Количество пациентов с выявленными аллельными вариантами CYP2C9*2 и CYP2C9*3 (430 C>T и 1075 A>C), так называемыми «медленными метаболиторами», составило 21 и 14 соответственно (всего 35 человек – исследуемая группа I). Число пациентов с выявленными полиморфизмами VKORC1 (1639 G>A) равнялось 16 (исследуемая группа II). Остальные 79 человек (60,8%), у которых не были выявлены обозначенные полиморфизмы, составили контрольную группу. Данные о процентном распределении полиморфизмов представлены на Рис. 1.

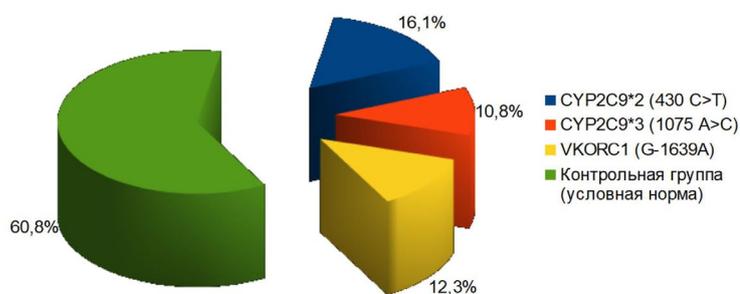


Рис. 1. Процентное распределение выявленных полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина, а также на образование факторов гемостаза

Средняя скорость выхода пациента на поддерживающую дозу варфарина по группам была определена в виде обратной зависимости от количества проведенных протромбиновых тестов с начала приёма препарата

и до попадания в терапевтический коридор 2,0–3,0 дважды подряд. Итак, в контрольной группе пациентов скорость попадания в терапевтический коридор (Рис. 2) обозначалась через среднее количество проведенных для этого определений МНО, и это количество составило 2,9; в исследуемой группе I и II – 4,4 (на 52% ниже) и 4,5 (на 55% ниже) соответственно при $p < 0,01$.

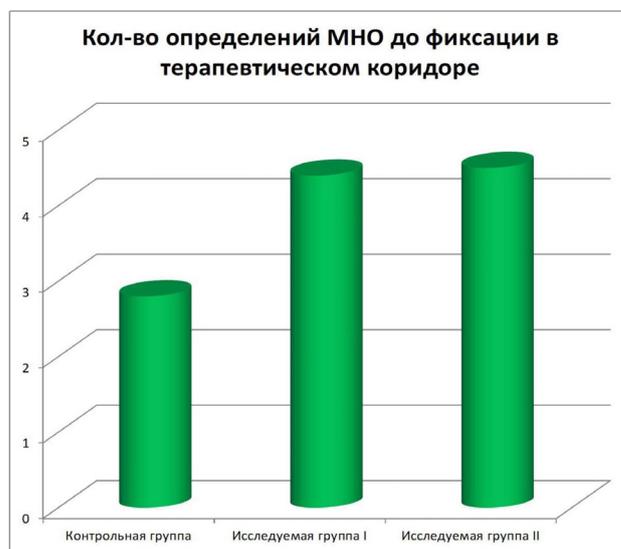


Рис. 2. Количество определений МНО до фиксации в терапевтическом коридоре (МНО 2,0–3,0)

В контрольной группе пациентов без выявленных полиморфизмов, наиболее сильно влияющих на метаболизм непрямого антикоагулянта варфарина, среднее значение МНО при первичном определении составило 1,73; в исследуемой группе I и исследуемой группе II – 2,53 (при $p < 0,01$) и 2,40 (при $p < 0,01$) соответственно (Табл. 1).

Таблица 1

Средние значения МНО по группам при первичном определении

МНО	Контрольная группа	Исследуемая группа I	Исследуемая группа II
X	1,73	2,53	2,40
m	0,03	0,08	0,15
CV	13,8%	19,0%	25,4%
SD	0,24	0,48	0,61

Среднее значение МНО при первичном проведении протромбинового теста в исследуемых группах I и II было выше на 46% ($p < 0,01$) и 38% ($p < 0,01$) соответственно. Однако, как видно из Табл. 1, – не только средние значения МНО, но также и вариабельность внутригрупповых значений определяемого параметра была выше в исследуемых группах I и II, что в некоторой степени указывает на усиленный и менее предсказуемый ответ организма в результате приема варфарина (Рис. 3, 4, 5). А это, в свою очередь, может привести к серьезным неблагоприятным последствиям.

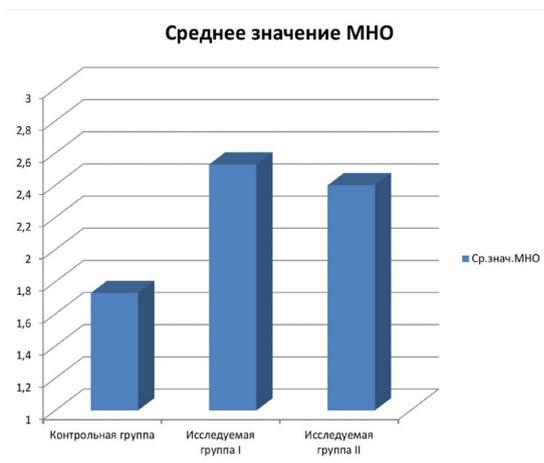


Рис. 3. Среднее значение МНО по группам при первичном определении после начала приёма препарата



Рис. 4. Степень отклонения МНО от средних значений по группам



Рис. 5. Степень разброса значений МНО по группам, выраженная в коэффициенте вариации

Проведя ряд исследований, связанных с изучением влияния выявленных полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 на ответ организма пациента при терапии варфарином, а также изучив современную научную литературу по данному вопросу, мы имеем возможность заключить, что:

– среди всей когорты обследованных (130 человек), вошедших в контрольную и исследовательские группы, аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 были выявлены у 16,1% и 10,8% пациентов соответственно;

– частота выявления полиморфизма VKORC1 (G1639A) составила 12,3%;

– суммарно процент обнаружения полиморфных маркеров, ассоциированных с метаболизмом варфарина и синтезом факторов свёртывания крови, составил 39,2%;

– скорость фиксации в целевом диапазоне МНО и выхода пациента на поддерживающую дозу варфарина в исследуемых группах I (CYP2C9) и II (VKORC1) в сравнении с контрольной группой была ниже на 52% и 55% соответственно (при $p < 0,01$ в обеих группах);

– среднее значение МНО при первичном проведении протромбинового теста в исследуемых группах I и II было выше на 46% ($p < 0,001$) и 38% ($p < 0,001$) соответственно;

– также было выявлено, что не только средние значения МНО, но и вариабельность внутригрупповых значений определяемого параметра была выше в исследуемых группах, что указывает на усиленный и менее предсказуемый ответ организма в результате приема варфарина.

Анализ полученных данных позволяет также заключить, что для максимально эффективной и безопасной терапии непрямым антикоагулянтом варфарином пациентам следует предварительно проходить фармакогенетическое тестирование. Данные этого тестирования при условии использования современных модифицированных алгоритмов подбора дозы варфарина позволят максимально быстро выйти на поддерживающую дозу препарата, а также значительно снизят вероятность неблагоприятных побочных эффектов, связанных с его передозировкой.

Список литературы

1. Скирденко, Ю. П. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий / Ю. П. Скирденко, Н. А. Николаев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 14(1). – С. 58–64.
2. Кропачева, Е. С. Фармакогенетика антитромботических препаратов: современное состояние проблемы / Е. С. Кропачева // Атеротромбоз. – 2018. – № 2. – С. 115–129.
3. Опыт использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в поликлинических условиях / Е. В. Гаврисюк, Д. А. Сычев, Р. Е. Казаков [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 60–62.
4. Bontempi, M. Semi-empirical anticoagulation model (SAM): INR monitoring during Warfarin therapy / M. Bontempi // J. Pharmacokinet. Pharmacodyn. – 2022. – № 49(3). – P. 271–282.

5. **Clark, N. P.** Role of the anticoagulant monitoring service in 2018: beyond warfarin / Nathan P. Clark // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2018. – № 1. – P. 348–352.
6. **International Council** for Standardisation in Haematology (ICSH) recommendations for collection of blood samples for coagulation testing / S. Kitchen, D. M. Adcock, R. Dauer [et al.] // Int. J. Lab. Hematol. – 2021. – № 43. – P. 571–580.

**Boychenko P. K.,
Moskvin A. A.,
Nikitenko N. A.**

**Impact of preliminary pharmacogenetic testing on the safety
and efficacy profile of warfarin in antithrombotic therapy**

This article describes the pharmacogenetic aspects of modern antithrombotic therapy with a vitamin K antagonist – warfarin, and indicates the positive impact of a personalized approach when prescribing it. The relationship between the identified polymorphisms of the CYP2C9, VKORC1 genes and the safety profile, as well as the effectiveness of this indirect anticoagulant, has been established and characterized.

Key words: hemostasis, thrombosis, anticoagulants, warfarin, international normalized ratio, pharmacogenetics.

УДК 616-071-076:616.151

Кизименко Сергей Викторович,
аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
holand88s@gmail.com

Криничная Наталия Викторовна,
канд. биол. наук, доцент,
доцент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
n.krinichnaya@bk.ru

Воронов Михаил Владимирович,
канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры химии и биохимии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
fen_dekanat@lgpu.org

Биохимические показатели крови как лабораторно-диагностические маркеры при множественной миеломе III стадии

В статье представлены результаты изучения динамики некоторых биохимических показателей крови с учётом возрастных особенностей пациентов с III стадией множественной миеломы.

Ключевые слова: *клиническая лабораторная диагностика, стадии множественной миеломы, биохимические показатели крови.*

На долю множественной миеломы (ММ) приходится примерно 1–1,8% неопластических заболеваний и 13% гематологических онкопатологий. Средний возраст при постановке диагноза составляет примерно 70 лет (37% пациентов моложе 65 лет, 26% – в возрасте от 65 до 74 лет, 37% – в возрасте 75 лет и старше) [2; 21].

Несмотря на успехи в понимании патогенеза ММ и оптимизации стратегий её лечения за последнее десятилетие, в клинической практике всё ещё существует проблема поздней диагностики заболевания [9]. В 66% случаев диагноз ставится при III стадии, что сопряжено с тяжёлым общим состоянием и худшим прогнозом. Несвоевременно поставленный диагноз обусловлен значительной изменчивостью клинических и лабораторных признаков, необходимостью использования подтверждающих лабораторных анализов [6]. Биохимический анализ крови, представляющий важное звено в клинической лабораторной диагностике ММ, включает определение следующих показателей: сывороточный β 2-микроглобулин, лактатдегидрогеназа, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, М-протеин, билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щёлочная фосфатаза, калий, кальций [2; 3; 5; 16].

Одним из главных диагностических биохимических маркеров ММ является синдром белковой патологии, который характеризуется:

1) гиперпротеинемией (содержание в крови общего белка возрастает до 90–100 г/л и выше);

2) гипоальбуминемией (содержание в крови альбумина составляет <35 г/л);

3) наличием М-компонента (М-протеина) на электрофореграмме белков сыворотки крови в виде чёткой интенсивной гомогенной полосы, располагающейся в области γ -, β -, α_2 -глобулиновой фракции [4].

Гиперкальциемия является одним из наиболее распространённых метаболических нарушений, встречающихся при ММ. При этом уровень кальция в сыворотке крови достигает значений выше 2,75 ммоль/л. У пациентов с миеломой основной причиной гиперкальциемии является повышенная остеокластическая резорбция кости, вызванная сильнодействующими цитокинами, секретируемыми клетками миеломы и стромальными клетками. Костный лизис приводит к мобилизации кальция из костей и нарушению выведения его избытка почками, что приводит к повышению уровня кальция в сыворотке крови [1; 8; 20; 22].

Повышение уровня сывороточного креатинина (более 173 мкмоль/л) часто сопровождает течение терминальной стадии ММ и является индикатором почечной недостаточности. Почечная недостаточность встречается у 11–40% пациентов с впервые выявленным заболеванием и лидирует среди причин смерти больных ММ.

Исследование А. Hussain и соавт. (2019) показало, что развитие почечной недостаточности связано с гиперкальциемией (33%), гиперурикемией (50%) и тяжёлой гиперпротеинемией (16%) [15; 17; 21].

Повышение значений сывороточной АЛТ, АСТ и билирубина вне референсного интервала является главным маркером печёночной патологии, в том числе печёночной недостаточности, которая может возникнуть на поздней стадии ММ.

При симптоматической ММ поражения печени выявляются крайне редко и в большинстве случаев являются вторичными по отношению к отложению амилоида, в отличие от инфильтрации плазматическими клетками [18].

Кроме первичного амилоидоза, характерным проявлением печёночной недостаточности при миеломе является холестатическая желтуха. В работе F. V. Thomas и соавт. (1973) у 14% из 64 пациентов с ММ III стадии отмечалась желтуха, вызванная холестазом [12; 24].

Работа проведена в соответствии с требованиями Комитета по биомедицинской этике, утверждёнными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2013). Работа не ущемляла интересы и не подвергала опасности благополучие субъектов исследования.

Исследование являлось поперечным (одномоментным), включающим в общую выборку 60 пациентов с III стадией ММ, находящихся на стационарном лечении в отделении гематологии ГУ «Луганская республиканская клиническая больница». Все диагнозы устанавливались врачами-онкогематологами с применением стандартных методов исследования.

Средний возраст пациентов $64,3 \pm 5,7$ лет. Все участники исследования были разделены на три исследуемые группы в зависимости от возраста (по классификации Всемирной организации здравоохранения, 2012 г.): 1-я группа – средний возраст (45–59 лет, $n=20$), 2-я группа – пожилой возраст (60–74 года, $n=20$), 3-я группа – старческий возраст (75–89 лет, $n=20$).

Все биохимические исследования были выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-240 Pro. Уровень сывороточного креатинина определялся ферментативным методом с саркозиноксидазой, общего билирубина – DSA методом (реакцией с диазотированной сульфаминовой кислотой), АЛТ – IFCC методом (УФ-кинетическим методом без пиридоксальфосфата), АСТ – IFCC методом, общего кальция – методом арсеназоIII, общего белка – биуретовым методом.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 12.5. Описание полученного материала осуществлялось с указанием медианы (показатель центральной тенденции выборки) и перцентилей (доля людей из выборки, результат которых ниже определённого показателя). Для оценки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Основные сравнения проведены с использованием критерия Краскела-Уоллиса (H), апостериорный анализ (используется для определения вероятностных распределений и параметров после получения опытных данных, обновляя предыдущие знания в соответствии с новыми результатами) осуществлялся с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони (при уровне значимости $p=0,05$). В тексте поправленные на множественность сравнений «р-значения» обозначены «р*».

При сравнении групп по биохимическим показателям сыворотки крови не удалось выявить достоверной разницы по уровню креатинина ($H=0,095$, $p=0,954$, $p^*=2,862$), общего билирубина ($H=3,405$, $p=0,182$, $p^*=0,546$), АЛТ ($H=0,433$, $p=0,805$, $p^*=2,415$) и АСТ ($H=0,427$, $p=0,808$, $p^*=2,424$). По данным показателям не было выявлено статистически значимой разницы даже без учёта поправки на множественность тестов.

Уровень общего кальция достоверно статистически отличался при сравнении групп, однако с поправкой на множественность тестов эта разница нивелировалась ($H=7,373$, $p=0,025$, $p^*=0,075$).

Была установлена достоверно значимая разница по уровню общего белка даже с учётом поправки на множественность сравнений ($H=8,906$, $p=0,012$, $p^*=0,036$). Апостериорный анализ позволил выявить достоверные различия по показателю уровня общего белка между пациентами 1-й и 3-й группы ($p=0,005$, $p^*=0,015$). Возможно, выявленные отличия показателей общего белка у пациентов с III стадией заболевания связаны с возрастными нарушениями регуляции белкового обмена на фоне активного роста опухолевых клеток миеломы. Так, в исследовании Н. Ludwig и соавт. (2008) отмечалось, что у пациентов с III стадией ММ старше 50 лет чаще наблюдались патологические значения фракций общего белка (сывороточный альбумин, $\beta 2$ -микроглобулин, С-реактивный белок), чем у лиц, моложе указанного возраста – 41% против 33%, 59% против 45% и 29% против 24% соответственно [19].

В Табл. 1 отображены значения медиан и перцентилей биохимических показателей крови 3-х возрастных групп.

Таблица 1

Биохимические показатели крови исследуемых групп

Биохимические показатели	1-я группа (n=20) медиана (перцентили)	2-я группа (n=20) медиана (перцентили)	3-я группа (n=20) медиана (перцентили)
Креатинин, мкмоль/л	127 (102; 191)	140 (105; 202)	129 (98; 219)
Общий билирубин, мкмоль/л	13,0 (9,0; 16,0)	14,8 (11,1; 21,6)	15,8 (10,8; 20,0)
АЛТ, Ед/л	23 (15; 29)	24 (15; 39)	24 (17; 34)
АСТ, Ед/л	27 (17; 34)	27 (18; 37)	25 (18; 32)
Общий кальций, ммоль/л	2,73 (2,36; 2,91)	2,79 (2,51; 2,94)	3,2 (2,72; 3,94)
Общий белок, г/л	85 (73; 96)	85 (78; 110)	113 (80; 123)

Во всех возрастных группах величина медиан и 25%-го перцентилля креатинина находились ниже значений, представленных в работе N. Mohammed и соавт. (2019). Медиана и 75%-й перцентиль общего кальция и общего белка 3-й группы показал большие значения, чем в исследовании 2019 г. Такой результат обусловлен более частой наблюдаемостью показателей, превышающих верхние точки их референсных интервалов (2,75 ммоль/л и 85 г/л, соответственно) [11].

Медиана и перцентили значений общего билирубина, АЛТ и АСТ имели незначительные (недостовверные) межгрупповые отличия.

В Табл. 2 приведено количество пациентов с повышенным значением биохимических показателей крови среди всех исследуемых групп. Число пациентов с повышенными значениями креатинина оценивалось по показателю >177 мкмоль/л.

Таблица 2

Количество пациентов с повышенными значениями биохимических показателей крови

Биохимические показатели	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=20)
Креатинин	6 (30%)	7 (35%)	7 (35%)
Общий билирубин	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
АЛТ	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
АСТ	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Общий кальций	7 (35%)	8 (40%)	9 (45%)
Общий белок	9 (45%)	9 (45%)	12 (60%)

Количество пациентов с III стадией ММ, которые имели повышенные значения биохимических показателей крови, сопоставлялось с данными научных исследований, проведенных ранее.

Результаты количественной оценки пациентов с гиперкреатининемией (>177 мкмоль/л), гиперкальциемией и гиперпротеинемией имели незначительные расхождения с таковыми, указанных в работах А. Hussain и соавт. (2019), N. R. Dash и соавт. (2015), R. A. Kule и соавт. (2003) и др. [10; 13; 14; 17; 23].

Число пациентов с гипербилирубинемией согласовывалось с данными исследований Т. Alyousef и соавт. (2010), в которых уровень общего билирубина у всех пациентов находился в пределах референсных значений [7].

Показатели межгрупповой динамики печёночных трансаминаз сопоставлялись с результатами работ S. Cull и соавт. (2017), D. Christopher и соавт. (2013). Данные исследования представлены редкими клиническими случаями, что подтверждает спорадический (случайный) характер гипертрансаминаземии у пациентов с III стадией ММ [12; 18].

Выводы:

1. Показатели общего белка в сыворотке крови 1-й возрастной группы пациентов (45–59 лет) с III стадией ММ имеют статистически достоверные различия от таковых в 3-й группе (75–89 лет), что, вероятно, связано с физиологическими особенностями метаболизма обследуемых и патологической активностью опухолевых клеток миеломы.

2. Также в 3-й группе (75–89 лет) наблюдалась более частая встречаемость показателей общего кальция, превышающих референсный диапазон.

3. Среди всех возрастных групп пациентов с III стадией ММ отмечались высокие показатели сывороточного креатинина.

Список литературы

1. **Бессмельцев, С. С.** Множественная миелома / С. С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2014. – № 3. – С. 6–39.
2. **Бессмельцев, С. С.** Множественная миелома: диагностика и терапия (Часть 1) / С. С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2022. – № 2. – С. 4–26.
3. **Лучинин, А. С.** Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы прогноза множественной миеломы : спец. 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук / Лучинин Александр Сергеевич ; ФГБУ «Национальный мед. исслед. центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева». – Киров, 2018. – 102 с.
4. **Множественная миелома.** Современные принципы диагностики и лечения : монография / В. В. Войцеховский, Ю. С. Ландышев, А. А. Григоренко [и др.]. – Благовещенск : [Б. и.], 2012. – 140 с. – ISBN 5-8044-0059-2.
5. **Марченко, Я. М.** Множественная миелома / Я. М. Марченко // Вестник молодого ученого. – 2016. – № 3. – С. 25–30.
6. **Рехтина, И. Г.** Множественная миелома: диагностика, принципы терапии / И. Г. Рехтина // Врач. – 2010. – № 4. – С. 13–16.

7. **A Phenomenon** of Normal Total Bilirubin with Increased Direct Bilirubin Noted In Patients with Plasma Cell Dyscrasias / T. Alyousef, K. K. Batra, H. Poola [et al.] // *Blood*. – 2010. – № 21. – P. 4986–4986.
8. **Aldave, A. P. N.** Severe resistant hypocalcemia in multiple myeloma after zoledronic acid administration: a case report / A. P. N. Aldave, S. Jaiswal // *Journal of Medical Case Reports*. – 2014. – Vol. 8. – P. 353–360.
9. **Analysis of** the Metabolic Characteristics of Serum Samples in Patients With Multiple Myeloma / H. Du, L. Wang, B. Liu [et al.]. – Text : electronic // *Front. Pharmacology*. – 2018. – Vol. 9. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00884/full> (date of access: 09.12.2024).
10. **Association of** serum calcium levels with renal impairment and all-cause death in Chinese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a cross-sectional, longitudinal study / J. Cheng, W. Zhang, Y. Zhao [et al.] // *Nutrition & Metabolism*. – 2021. – № 1. – P. 19–30.
11. **Biochemical Characterization** of Multiple Myeloma Patients across ISS Stages – A Data Base Workup from a Tertiary Care Hospital in India / N. Mohammed, K. S. S. Sai Baba, B. Yadagiri [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Care*. – 2019. – Vol. 4, № 3. – P. 77–82.
12. **Christopher, D.** Liver Failure: A Rare Presentation of Multiple Myeloma / D. Christopher, A. Silodia // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108. – P. 109.
13. **Dash, N. R.** Biochemical profile and electrophoretic pattern in multiple myeloma patients / N. R. Dash, B. Mohanty // *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*. – 2015. – № 39. – P. 6166–6170.
14. **Hypercalcemia remains** an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies / F. Zagouri, E. Kastritis, A. Zomas [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2017. – № 5. – P. 409–414.
15. **International Myeloma Working Group** updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – № 12. – P. 538–548.
16. **Kyle, R. A.** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma / R. A. Kyle, S. V. Rajkumar // *Leukemia*. – 2009. – № 1. – P. 3–9.
17. **Laboratory Features** of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients / A. Hussain, H. F. Almenfi, A. M. Almehdewi [et al.] // *Cureus*. – 2019. – № 5. – P. 471–476.
18. **Multiple Myeloma** Presenting as Acute Liver Failure / S. Cull, D. J. Westrich, R. Bhatia [et al.] // *ACG Case Reports Journal*. – 2017. – № 1. – P. 85–88.
19. **Myeloma in patients younger** than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Group / H. Ludwig, B. G. M. Durie, V. Bolejack [et al.] // *Blood*. – 2008. – № 8. – P. 4039–4047.
20. **Oyajobi, B. O.** Multiple myeloma/hypercalcemia / B. O. Oyajobi // *Arthritis Research & Therapy*. – 2007. – Vol. 9. – P. 148–154.
21. **Palumbo, A.** Multiple myeloma / A. Palumbo, K. Anderson // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – № 11. – P. 1046–1060.
22. **Rajkumar, S. V.** Myeloma Today: Disease Definitions and Treatment Advances / S. V. Rajkumar // *American Journal of Hematology*. – 2016. – № 1. – P. 90–100.

23. **Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma** / R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2003. – № 1. – P. 21–33.
24. **Thomas, F. B.** Liver Disease in Multiple Myeloma / F. B. Thomas, K. P. Clausen, N. J. Greenberger // The Archives of Internal Medicine. – 1973. – № 2. – P. 195–202.

**Kizimenko S. V.,
Krinichnaya N. V.,
Voronov M. V.**

**Biochemical parameters of blood as laboratory diagnostic markers
in stage III multiple myeloma**

The article presents the results of studying the dynamics of some biochemical blood parameters, taking into account the age characteristics of patients with stage III multiple myeloma.

Key words: *clinical laboratory diagnostics, stages of multiple myeloma, biochemical blood parameters.*

УДК 616-071-076:616.152:616.61-008.6

Криничная Наталия Викторовна,

канд. биол. наук, доцент,
доцент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
n.krinichnaya@bk.ru

Кизименко Сергей Викторович,

аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
holand88s@gmail.com

Воронов Михаил Владимирович,

канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры химии и биохимии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
fen_dekanat@lgpu.org

Некоторые особенности гиперкальциемии при впервые диагностированной множественной миеломе

Среди перечня диагностических критериев симптоматической множественной миеломы, одобренных экспертами Международной рабочей группы по множественной миеломе (2014), прежнюю актуальность сохраняют 4 компонента симптомокомплекса CRAB, ведущее место в котором занимает гиперкальциемия. Изучение особенностей гиперкальциемии при впервые диагностированной множественной миеломе помогает найти новые диагностические и прогностические решения, а также понять структуру патологических изменений организма при миеломе в целом.

Ключевые слова: *клиническая лабораторная диагностика, множественная миелома, гиперкальциемия, почечная недостаточность.*

Множественная миелома (ММ) – опухолевое заболевание, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией клональных клеток, обусловленной хромосомными нарушениями и патологией стромального микроокружения [1]. ММ составляет 1,0–1,8% среди всех видов онкологических заболеваний и 10% – гематологических злокачественных новообразований [2]. В 3–5% случаев ММ встречается у лиц моложе 45 лет и практически не встречается в детском и юношеском возрасте [4]. В России заболеваемость ММ составляет 1,7 случаев на 100000 населения. Медиана возраста больных – около 70 лет [1].

ММ классифицируют как бессимптомную или симптоматическую, в зависимости от отсутствия или наличия связанной с миеломой дисфункции органов или тканей, включая гиперкальциемию, почечную недостаточность, анемию и заболевания костей (симптомокомплекс CRAB) [12].

При впервые диагностированной множественной миеломе частота встречаемости гиперкальциемии имеет низкие показатели и зависит от уровня разрушения костей злокачественной опухолью, а также других сопутствующих факторов. Повышение уровня сывороточного кальция под влиянием парапротеинов, лежащее в основе механизма псевдогиперкальциемии, а также патогенетическая связь между гиперкальциемией и тяжёлой почечной недостаточностью являются вопросами гематологии, представляющими диагностическую и терапевтическую ценность.

Гиперкальциемия при ММ остаётся наиболее частым метаболическим осложнением миеломы, а чрезмерный остеолит играет важную роль в её патогенезе. У больных ММ основной причиной гиперкальциемии является активное разрушение костной ткани, вызванное опухолью. Это в первую очередь связано с повышенной остеокластической резорбцией кости, вызванной сильнодействующими цитокинами, локально экспрессируемыми клетками миеломы (активатор рецептора ядерного фактора – лиганд κB [RANKL], макрофагальный воспалительный белок [MIP]-1 α и факторы некроза опухоли [TNFs]) или сверхэкспрессируемыми другими клетками в местном микроокружении. Эта резорбция кости, в свою очередь, приводит к оттоку кальция во внеклеточную жидкость.

Следует заметить, что патогенез гиперкальциемии при миеломе, вероятно, более сложен, так как не у всех пациентов со значительным миеломным поражением костей развивается гиперкальциемия. При этом у пациентов, у которых развивается гиперкальциемия, повышение значений сывороточного кальция может проявляться на поздних стадиях заболевания.

Гиперкальциемия при впервые диагностированной ММ (ВДММ) наиболее распространена среди пациентов, у которых наибольший объём опухоли (независимо от сывороточного статуса белка, связанного с паратиреоидным гормоном). Причины этого всё ещё неясны, но они могут быть связаны с величиной костно-резорбирующей активности, направляемой клетками миеломы, а также со статусом клубочковой фильтрации.

Поскольку у пациентов с миеломой часто наблюдаются необратимые нарушения функции почек и повышенная реабсорбция (обратное всасывание) кальция в почечных канальцах, способность почек эффективно выводить избыток кальция из кровотока нарушена, что приводит к повышению уровня кальция в сыворотке крови [11].

В 2003 г. R. A. Kyle и соавт. подтвердили факт о гиперкальциемии только у 13% из 1027 пациентов. В их исследовании диагноз ВДММ был поставлен у 21 пациента с нормальным содержанием кальция (66%) и у 5 пациентов с уровнем кальция ниже нормы (16%) [6; 9]. В 2019 г. в работе A. Hussain и соавт. из 99 выявленных в исследовании случаев ВДММ гиперкальциемия ($>2,75$ ммоль/л) наблюдалась у 11,3% обследуемых [10]. Другие научные источники сообщают об 19–40%-ной встречаемости гиперкальциемии ($>2,75$ – $2,88$ ммоль/л) у пациентов с ВДММ (N. R. Dash и соавт., 2015; F. Zagouri и соавт., 2017) [3; 8; 11; 14].

В преобладающих случаях ВДММ гиперкальциемия коррелирует с уровнем кальция в сыворотке крови. Большинство учёных отмечают, что уровень ионизированного сывороточного кальция повышается лишь при истинной гиперкальциемии. При псевдогиперкальциемии ионизированный

кальций находится в пределах референсных значений, хотя связывание кальция с аномальным иммуноглобулином (парапротеином) вызывает повышение уровня кальция в сыворотке крови [13].

Парапротеины, секретируемые злокачественными плазматическими клетками, обладают кальцийсвязывающими свойствами. Различия в парапротеинах, секретируемых каждым пациентом, приводят к различным свойствам связывания кальция, что ещё больше затрудняет диагностическую и дифференциальную оценку ММ [7].

Дополнительные исследования показали, что гиперкальциемия является важной причиной почечной недостаточности у пациентов с ВДММ. В то же время гиперкальциемия ассоциируется с более низкой выживаемостью и двукратным увеличением риска ранней смертности.

Регрессионный анализ Кокса (J. Cheng и соавт., 2021) показал, что исходные уровни кальция в сыворотке крови были последовательно связаны с более высоким риском смерти от всех причин в полностью скорректированной модели, но не были связаны с возникновением терминальной (конечной) стадии почечной недостаточности (фильтрационная способность почек падает до минимума).

Гиперкальциемия является второй по частоте причиной почечной недостаточности у пациентов с ММ после свободных лёгких цепей. Часть авторов придерживается мнения, что гиперкальциемия и/или протеинурия Бенс-Джонса объясняют почечную недостаточность у 97% пациентов [5].

Также существуют исследования, подтверждающие, что гиперкальциемия при ВДММ может спровоцировать гипертрофическую нефропатию и воспаление, приводящие к острому повреждению почек, которое в конечном итоге может прогрессировать в хроническую болезнь почек [10].

Частота положительных результатов гиперкальциемии, полученных в ходе разных исследований пациентов с ВДММ, представлена большим разбросом. Диапазон встречаемости составляет 11–40%.

Своевременное обнаружение псевдогиперкальциемий, в основе которых лежит кальцийсвязывающая способность парапротеинов, способствует правильной диагностической и дифференциальной оценке ММ.

Гиперкальциемия представляет собой одну из главных причин почечной недостаточности у пациентов ВДММ, опосредованно приводящей к хронической болезни почек.

Таким образом, гиперкальциемия является одним из важных диагностических критериев и прогностических признаков ВДММ, имеющим сложные механизмы патогенеза, основанные не только на резорбции костей под действием цитокинов, но и на динамике роста самой опухоли и статуса клубочковой фильтрации.

Список литературы

1. **Бессмельцев, С. С.** Множественная миелома / С. С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2014. – № 3. – С. 6–39.
2. **Бессмельцев, С. С.** Множественная миелома: диагностика и терапия (Часть 1) / С. С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2022. – № 2. – С. 4–26.

3. **Множественная миелома.** Современные принципы диагностики и лечения : монография / В. В. Войцеховский, Ю. С. Ландышев, А. А. Григоренко [и др.]. – Благовещенск : [Б. и.], 2012. – 140 с. – ISBN 5-8044-0059-2.
4. **Множественная миелома:** эпидемиология, этиология, диагностика и современные аспекты хирургического лечения / А. В. Яриков, А. А. Бояршинов, И. А. Лобанов [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2021. – № 2. – С. 53–64.
5. **Association of serum calcium levels with renal impairment and all-cause death in Chinese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a cross-sectional, longitudinal study** / J. Cheng, W. Zhang, Y. Zhao [et al.] // Nutrition & Metabolism. – 2021. – № 1. – P. 19–30.
6. **Biochemical Characterization** of Multiple Myeloma Patients across ISS Stages – A Data Base Workup from a Tertiary Care Hospital in India / N. Mohammed, K. S. S. Sai Baba, B. Yadagiri [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Care. – 2019. – № 3. – P. 77–82.
7. **Corrected calcium** versus ionized calcium measurements for identifying hypercalcemia in patients with multiple myeloma / M. J. Buege, B. Do, H. C. Lee [et al.] // Cancer Treatment and Research Communications. – 2019. – Vol. 21. – P. 23–29.
8. **Hypercalcemia remains** an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies / F. Zagouri, E. Kastritis, A. Zomas [et al.] // European Journal of Haematology. – 2017. – № 5. – P. 409–414.
9. **Kyle, R. A.** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma / R. A. Kyle, S. V. Rajkumar // Leukemia. – 2009. – № 1. – P. 3–9.
10. **Laboratory Features** of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients / A. Hussain, H. F. Almenfi, A. M. Almehdewi [et al.] // Cureus. – 2019. – № 5. – P. 471–476.
11. **Oyajobi, B. O.** Multiple myeloma/hypercalcemia / B. O. Oyajobi // Arthritis Research & Therapy. – 2007. – Vol. 9. – P. 148–154.
12. **Palumbo, A.** Multiple myeloma / A. Palumbo, K. Anderson // The New England Journal of Medicine. – 2011. – № 11. – P. 1046–1060.
13. **Pseudohypercalcemia** in Multiple Myeloma: A Case Report / F. Ashrafi, B. Iraj, P. Nematollahi, A. Darakhshandeh // International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research. – 2017. – № 3. – P. 246–249.
14. **Review** of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma / R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2003. – № 1. – P. 21–33.

Krinichnaya N. V.,
Kizimenko S. V.,
Voronov M. V.

Some features of hypercalcemia in newly diagnosed multiple myeloma

Among the list of diagnostic criteria for symptomatic multiple myeloma approved by the experts of the International Working Group on Multiple Myeloma (2014), 4 components of the CRAB symptom complex remain relevant, in which hypercalcemia occupies a leading place. Studying the features of hypercalcemia in newly diagnosed multiple myeloma helps to find new diagnostic and prognostic solutions, as well as to understand the structure of pathological changes in the body in myeloma as a whole.

Key words: *clinical laboratory diagnostics, multiple myeloma, hypercalcemia, renal insufficiency.*

УДК 616.15-072.5:616.71-001.5

Левенец Сергей Валентинович,

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

Самойленко Александр Анатольевич,
канд. мед. наук, доцент, врач-травматолог
Северодонецкой городской многопрофильной
больницы ЛНР РФ
alexsam1770@yandex.ru

Садовая Алина Юрьевна,
ассистент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
sadovaya.alina@mail.ru

Савенок Марина Анатольевна,
ст. преподаватель кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
marina.savenok.1993@mail.ru

Изменение показателей крови при травмах опорно-двигательного аппарата различной степени тяжести

В статье рассматриваются изменения показателей крови при травмах различной степени тяжести в разные сроки эксперимента. Наиболее распространенными маркерами степени тяжести травмы являются показатели активности ферментов, ионного обмена и гомеостаза, которые значительно отличаются при неосложненных переломах, переломах, отягощенных синдромом длительного сдавливания и политравме.

Ключевые слова: *показатели крови, травма, перелом, компрессионный синдром.*

В последние годы отмечается тенденция к увеличению количества переломов в результате техногенных катастроф, военных конфликтов, что вызывает повышенный интерес к оценке и лечению костных переломов. Несмотря на постоянное совершенствование материалов и методов фиксации костных фрагментов, вопросы биосовместимости имплантата и организма остаются актуальными [1; 9].

При травме происходит изменение гомеостаза, которое связано с адаптацией обменных процессов в условиях травмы, позволяющих ему существовать в новых условиях. В ряде случаев адаптационные механизмы переходят в патологические, о чем свидетельствуют лабораторные показатели крови, выходящие за предел физиологических норм [7].

Из биохимических показателей, используемых для оценки состояния организма при травматической болезни, наиболее известны следующие: определение активности фосфатаз, концентрации кальция, неорганического фосфата, определение в крови продуктов деградации костного матрикса, остеотропных гормонов. Однако эти показатели информативны только в отношении костной регенерации, тогда как для оценки общего состояния организма, его мягкотканых структур, корректирования лечения необходимо применение более широкого спектра лабораторных исследований.

Цель работы – изучить изменения показателей крови при скелетной травме различной степени тяжести.

В настоящее время существует ряд работ, посвященных оценке репаративных процессов у пациентов с различными видами скелетной травмы, однако недостаточно изучена возможность применения показателей крови для оценки тяжести травмы и мониторинга за процессом лечения и реабилитации пациентов травматологического профиля.

Так, в работе А. Э. Мирзояна и соавт. [9] описаны сдвиги в клинико-лабораторных тестах при переломах костей, осложненных синдромом длительного сдавливания (СДС). Отмечено, что у больных с легкой степенью СДС показатели гематокрита и гемоглобина находились в пределах, близких к норме, тогда как при средней и тяжелой степени отмечается значительное снижение данного показателя, что свидетельствовало о развитии анемического синдрома. Угнетение белкового синтеза возрастало с увеличением степени тяжести СДС: у больных с легкой степенью СДС общий белок крови имел тенденцию к снижению, у больных со средней и тяжелой степенью СДС значительно падал. Данные изменения свидетельствуют не только об угнетении белкового синтеза, но и о преобладании катаболических процессов с распадом белка.

Показатель уровня молекул средней массы считают основным биохимическим маркером, который отражает степень патологического белкового обмена. К числу молекул средней массы относятся метаболиты, образующиеся в поврежденных тканях в результате протеолиза. Для многих видов патологий характерно нарушение функционирования протеазной и антипротеазной систем, в результате активации протеолиза происходит накопление большого количества продуктов деградации белков средней массы [6]. Авторами отмечено, что при нарастании степени тяжести СДС отмечается значительное увеличение «средних молекул», что свидетельствует о нарастании эндотоксикоза. По мере усиления симптоматики СДС с легкой до тяжелой отмечается также нарастание миоглобинемии.

Важную роль в исследовании тяжести травмы играет изменение электролитного баланса, в первую очередь, калий-натриевого. У больных с легкой степенью СДС данные показатели были практически в пределах нормы. У больных со средней степенью отмечалось повышение содержания калия в крови и снижение натрия, а наиболее выражены такие изменения у больных с тяжелой степенью СДС. Такие изменения являются результатом выхода из крови в поврежденные ткани ионов натрия и хлора, и поступлением в плазму ионов калия [9].

Одними из важнейших биохимических показателей, которые позволяют оценить процессы остеорепарации, являются уровни щелочной и кислой фосфатазы [10].

В исследовании С. Н. Лунева и соавт. [7] отмечается, что у 43% пациентов с закрытыми переломами фиксировалось значительное повышение уровня щелочной фосфатазы и у 10% пациентов – костной фракции кислой фосфатазы.

Важным критерием мониторинга травматологических больных является состояние скелетных мышц. Сывороточными маркерами повреждения скелетных мышц являются ферменты: креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза [4]. В данном исследовании отмечено увеличение их активности на третьи сутки после проведенного остеосинтеза [7].

В работе И. Н. Кинаш и соавт. [3] описывается количество форменных элементов крови и состояние свертывающей системы при лечении переломов диафиза лучевой кости. Так, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов до операции и после не выходило за пределы нормы. Концентрация гемоглобина также не изменялась.

После проведения операции на 3 и 7 сутки отмечалось достоверное повышение количества тромбоцитов. Также наблюдалось повышение фибриногена в послеоперационном периоде, что возможно, связано с реакцией организма на механическое повреждение мышечной ткани. Помимо участия фибриногена в свертывании крови, он является основным из острофазовых белков крови и повышается в ответ на любой вид клеточного или тканевого повреждения.

Показатели активированного парциального тромбопластинового времени как до, так и после операции находились в пределах нормы. Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (специфических маркеров тромбинемии) значительно увеличивался на 3 сутки после операции (на 62–68%) и постепенно снижался к 7 суткам, что свидетельствовало о высоком риске тромбоза оперированной конечности [3].

Как видно из исследований, при травме, сопровождающейся СДС легкой степени, и неосложненных переломах трубчатых костей не наблюдается развитие анемического синдрома. В исследованиях И. М. Устьянцевой [13] указывается на развитие анемии при политравме, что обусловлено значительным повреждением тканей и кровопотерей. Так, снижение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита наблюдалось у пациентов с политравмой до 21 суток, несмотря на возмещение кровопотери. Максимально выражена анемия на 3 сутки. В патогенезе посттравматической анемии участвуют почечно-зависимый гемолитический компонент и деструктивные изменения эритрона с внутрисосудистым гемолизом, который связан с повышением интенсивности перекисного окисления липидов, сочетающегося с падением содержания в эритроцитах восстановленного глутатиона [13].

При анемии отмечается замедление заживления ран мягких тканей и консолидация переломов, отмечается ухудшение репаративных процессов, и увеличивается частота посттравматических осложнений [14].

Травматические повреждения костей и мягких тканей сопровождаются развитием воспалительного процесса, в связи с этим в исследовании отмечается значительное увеличение СОЭ с начала периода наблюдения и до выписки из стационара.

При политравме отмечается изменение количества лейкоцитов: при поступлении количество лейкоцитов в крови увеличивается, что связано

с их выходом из депо, на 4 день – снижается, что связано с гибелью лейкоцитов в очаге воспаления, на 5 день – снова количество лейкоцитов повышается, а на 7–10 приходит в норму при отсутствии гнойных осложнений.

В отличие от травмы, осложненной СДС, при политравме наблюдается развитие гипокалиемии, которая коррелирует со степенью тяжести: сразу после травмы показатель калия снижается, в раннем постшоковом периоде приходит в норму за счет распада белков, а в анаболической фазе травмы снова наблюдается снижение за счет перехода калия в клетки.

Изменения уровня натрия сходны с травмой, сопряженной с СДС: в ранней фазе отмечается снижение натрия в крови, в дальнейшем уровень натрия быстро поднимается у пациентов с развивающимся сепсисом.

Авторы отмечают увеличение содержания глюкозы в крови в среднем в 2,3 раза с момента травмы и до 5 суток наблюдения, в дальнейшем уровень глюкозы нормализуется. Любая травма сопровождается развитием стрессовой реакции. При стрессе в первую очередь возрастает концентрация кортизола. Его влияние проявляется в повышении уровня глюкозы крови, ускорении липолиза, снижении клеточного и гуморального иммунитета [5].

Снижение уровня белков в крови характерно для травмы любой степени тяжести. При политравме гипопроотеинемия наблюдается с момента поступления и до 7 суток наблюдения за счет снижения альбуминов. К 21 суткам уровень белка приходит в норму за счет увеличения концентрации глобулинов, при этом снижается альбумин-глобулиновый коэффициент.

При политравме также отмечается значительное увеличение активности ферментов в связи с разрушением поврежденных клеток. Активность креатинфосфокиназы увеличивается в 21 раз, лактатдегидрогеназы – в 2,5 раза, аспартатаминотрансферазы – в 6,5 раз, аланинаминотрансферазы – в 3,2 раза. В дальнейшем отмечается постепенное снижение их активности. Креатинфосфокиназа и лактатдегидрогеназа начинают снижаться с 5 суток, аспартатаминотрансфераза – с 1 суток, а аланинаминотрансфераза – со 2 суток. Улучшение показателей свидетельствует об отсутствии разрушения клеток и начале репаративных процессов.

При травматической болезни отмечается значительное изменение липидного обмена. В исследовании О. В. Петуховой и соавт. [11] отмечается нормальное содержание общего холестерина в крови сразу после травмы, тогда как, начиная со вторых суток, содержание липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности превышало исходные на 47% и 81%. В дальнейшем уровень липопротеидов постепенно увеличивался и к концу наблюдения, наоборот, превышал исходный в 2 и 1,8 раза, что, вероятно, связано с усиленным синтезом липидов для восстановления энергетического резерва и пластического субстрата клеточных мембран [11].

В остром периоде травмы наблюдается склонность к развитию ДВС-синдрома, он характеризуется активацией системы гемостаза за счет нарушения целостности сосудистой стенки, попадания в кровяной ток тромбопластина, нарушения кровотока.

В исследовании А. Г. Карпенко и соавт. [12], Г. П. Макшановой и соавт. [8] отмечается снижение количества тромбоцитов на 23%, повышение спонтанной агрегации тромбоцитов в остром периоде травмы, увеличение протромбинового индекса. Важным фактором повышенной свертываемости

крови является повышенное количество фибриногена в крови. Максимальные показатели наблюдаются на 5–8 сутки после травмы. К 10 суткам показатели тромбоцитов постепенно повышаются, снижается уровень фибриногена и протромбинового индекса [8; 12].

Таким образом, степень изменения показателей количества форменных элементов крови, активности ферментов и системы гомеостаза зависят от степени тяжести травмы и сопутствующих осложнений. Развитие анемии, изменение количества тромбоцитов, увеличение активности ферментов и показателей свертываемости крови наиболее выражено в первые дни после травмы, и в большинстве случаев, при отсутствии осложнений данные показатели приходят в норму к 21 дню после травмы.

Список литературы

1. **Анализ регенеративного процесса** в области перелома большеберцовой кости (экспериментальное исследование) / И. Ф. Ахтямов, Ф. В. Шакирова, Ю. А. Ключкина [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2016. – № 1. – С. 100–107.
2. **Гурова, Я. В.** Экспериментально обоснованная фармакокоррекция посттравматической анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином / Я. В. Гурова, Ю. В. Редькин // Омский научный вестник. – 2001. – Вып. 14. – С. 162–164.
3. **Динамика показателей крови** у пациентов с повреждением диафиза лучевой кости при использовании метода чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации спицевой компоновки / Кинаш И. Н., Пусева М. Э., Бутаев Ч. З., Ипполитова Е. Г. // Acta biomedica scientifica. – 2018. – № 6. – С. 95–99.
4. **Ермолаева, Е. Н.** Индикаторы повреждения при физических нагрузках различной интенсивности / Е. Н. Ермолаева, Л. В. Кривохижина // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 1815–1821.
5. **Исаченкова, О. А.** Роль стресса в патогенезе сахарного диабета и его осложнений, возможные механизмы развития и методы коррекции / О. А. Исаченкова // Медицинский альманах. – 2008. – № 4. – С. 178–181.
6. **Копытова, Т. В.** Молекулы средней массы как субстрат эндогенной интоксикации при тяжелых дерматозах / Т. В. Копытова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 9 – С. 7–10.
7. **Лунева, С. Н.** Биохимические показатели в оценке репаративного остеогенеза у пациентов с различными типами скелетной травмы / С. Н. Лунева, А. Е. Ткачук, М. В. Стогов // Гений ортопедии. – 2010. – № 1. – С. 112–115.
8. **Макшанова, Г. П.** Система крови у пострадавших с политравмой при различных сроках оперативного лечения / Г. П. Макшанова, И. М. Устьянцева, О. И. Хохлова // Политравма. – 2017. – № 3. – С. 42–64.
9. **Мирзоян, А. Э.** Биохимические показатели больных с переломами костей, осложненными СДС / А. Э. Мирзоян, К. С. Десятинченко, М. С. Огаджанян // Гений ортопедии. – 2001. – № 1. – С. 73–77.
10. **Панахов, Н. А.** Показатели костного метаболизма у пациентов с дентальными имплантатами / Н. А. Панахов, Т. Г. Махмудов // Стоматология. – 2019. – № 98(4). – С. 56–59.

11. **Петухова, О. В.** Содержание липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы / О. В. Петухова, И. М. Устьянцева, В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 2. – С. 65–68.
12. **Состояние системного гемостаза** у больных со скелетной травмой в динамике лечения / А. Г. Карпенко, Н. Г. Колосов, Е. М. Локтин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 116–118.
13. **Устьянцева, И. М.** Лабораторная диагностика при политравме / И. М. Устьянцева // Политравма. – 2008. – № 4. – С. 51–64.
14. **Josephine, W.** The role of iron in the skin and cutaneous wound healing / W. Josephine, T. Richards, K. S. Srai // Frontiers in Pharmacology. – 2014. – № 5(8). – P. 156.

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

Change of blood values in cases of orthopedic traumas of varying degrees of severity

The article presents changes of blood values in cases of orthopedic traumas of varying degrees of severity in different periods of the experiment. The most prevalent markers of the trauma's severity are the enzyme activity indexes, ion exchange and hemostasis indicants which differ considerably in fractures simple, fractures burdened with compression syndrome and in polytrauma.

Key words: *blood values, trauma, fracture, compression syndrome.*

УДК 611.018.4

Самойленко Александр Анатольевич,
канд. мед. наук, доцент, врач-травматолог
Северодонецкой городской многопрофильной
больницы ЛНР РФ
alexsam1770@yandex.ru

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

Мацько Юлия Викторовна,
аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
iulya.matsko@mair.ru

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

Применение биокерамики «БКС» и других материалов в травматологии

Наиболее распространёнными материалами для изготовления имплантатов являются нержавеющая сталь и титан. Основным требованием к имплантатам является биосовместимость, которая достигается оптимальным химическим составом материала. Целью современной медицины стоит создание материала, который будет также стимулировать остеогенез и впоследствии замещаться костной тканью, примером такого материала является кальцийфосфатная биостеклокерамика.

Ключевые слова: имплантат, биокерамика, остеосинтез, биосовместимость.

Одной из главных задач современной травматологии является стимулирование регенерации костной ткани. Замещение искусственными материалами дефектов кости способствует сохранению стабильности костей, однако такими материалами полностью не решается проблема интеграции имплантата в кость и ее последующее ремоделирование [5].

Если ранее основная идея была в том, чтобы напрямую заместить костный дефект имплантатом, то в настоящее время применяется подход регенеративной медицины, в основе которой лежит использование резорбируемых материалов. Резорбируемые материалы стимулируют репаративный остеогенез и замещаются вновь образованной костной тканью [13].

Одним из основных требований к материалам, которые используются в эндопротезировании, является биосовместимость. Биосовместимость

характеризуется способностью сохранять стабильность кости, не вызывая клеточный или иммунный ответ при введении в организм. По своим механическим характеристикам имплантаты должны иметь сходство с костной тканью [1]. Чтобы имплантат крепко зафиксировался в кости, его необходимо сделать пористым, так как в него будет вращаться костная ткань. Увеличение приживаемости имплантата также обеспечивает наличие шероховатости. Одним из наиболее распространённых способов создания шероховатой поверхности имплантата является его покрытие титановой плазмой и гидроксиапатитами. Такой метод способствует нарастанию новой кости [3; 11]. Имплантат должен прочно фиксироваться с костной тканью, так как на кость оказывается статическая и динамическая нагрузка [1].

В травматологии в качестве имплантатов используются в основном металлические устройства из нержавеющей стали и титановых сплавов [5].

Для создания качественных сплавов нержавеющей стали для имплантатов важны два основных фактора – оптимальный химический состав и комплексная металлургическая обработка. Нержавеющая сталь обладает большой плотностью, однако этот материал не соответствует требованиям для имплантации в организм на длительный период. Главным недостатком имплантатов из нержавеющей стали является чувствительность к поверхностной питтинговой коррозии. В настоящее время ведутся разработки, направленные на повышение прочностных и антикоррозионных свойств стальных сплавов [7; 9; 10].

Титановые имплантаты имеют большую устойчивость к коррозии благодаря оксидной плёнке, которая образуется на его поверхности, защищая таким образом окружающие ткани от ионов металла. Также преимуществами имплантатов на основе титана являются высокая биоинертность, прочность, устойчивость поверхности к стерилизации и дезинфекции [1].

Экспериментально доказано, что приживаемость титановых имплантатов значительно выше, чем имплантатов на основе нержавеющей стали [3; 6; 14]. При установке имплантатов из нержавеющей стали чаще отмечалось выпадение имплантата, нарушение кальций-фосфатного обмена, воспаление мягких тканей вокруг имплантата [6; 14].

Однако основным недостатком металлических материалов является развитие хронического воспаления, как иммунологической реакцией организма на инородное тело, что осложняет процесс заживления [5]. Биологическая активность металлов обусловлена образованием продуктов разрушения в результате воздействия биологических сред организма. Частицы металла, которые попадают в среду организма, стимулируют пролиферативную активность фибробластов, следствием чего является образование фиброзной капсулы и снижение стабильности фиксации имплантата. В случае с титановыми сплавами, иммунологический ответ возникает не на сам титан, а на примеси в составе сплава [1].

Относительно новой идеей в хирургии является создание лёгкого, прочного и биорезорбируемого материала. Первоначально для таких целей использовали полимеры, однако они имели значительные недостатки: низкие механические характеристики и рентгенопрозрачность. В качестве решения этих проблем создаются полимерные композиты с добавлением частиц биорезорбируемых металлов [4]. Особо интересными являются остеокондуктивные материалы,

например, кальцийфосфатная биостеклокерамика. Этот материал способствует прикреплению, пролиферации и дифференциации костных клеток в остеообласть с последующим аппозиционным формированием новой костной ткани на их поверхности. Также имплантаты из данного материала не подвержены инкапсулированию, костная ткань срастается с имплантатом, образуя биохимическую связь благодаря схожести минерального состава [8].

Биокерамика «БКС» является спеченным силико-кальций-фосфатным имплантационным материалом, который состоит из гидроксиапатита, β -трикальций фосфата равномерно распределённых в микропористом каркасе силикатной матрицы. Высокая прочность позволяет во время операции проводить механическую обработку имплантата [2; 15]. Имплантаты из биокерамики обладают микроструктурой, которая необходима для прорастания костной ткани, также образуются сети кровеносных сосудов, необходимые для обеспечения питательными веществами костных клеток [13].

Исследователями было выявлено, что при наблюдении за изменениями имплантатов из биокерамики на протяжении 2–24 месяцев установлено развитие остеогенеза на поверхности и внутри имплантата, что ведёт к его сращению с костной тканью. Образование костных балок наблюдается после второго месяца. Случаев полного рассасывания имплантата не наблюдалось. Новообразованная костная ткань, которая заполняет полости имплантата, полностью совместима с имплантируемым материалом. Благодаря высокой скорости сращения костной ткани с имплантатом уменьшается длительность наружной иммобилизации [2].

В другом эксперименте в течение послеоперационного периода, 2–12 месяцев, наблюдается развитие процесса остеогенеза на поверхности и в объеме имплантата из биокерамики «БКС», следствием чего является сращивание костной ткани с имплантатом и образование костного блока. В зависимости от размера имплантата его плотность становится сходной с плотностью окружающей костной ткани в течение 6–12 месяцев. Особенности структуры позволяют пропитывать имплантаты раствором антибиотика во время хирургических операций, что снижает развитие ранних и поздних послеоперационных инфекционных осложнений [15].

Шероховатая, гидрофильная и пористая поверхность биокерамических гранул обеспечивает их быстрое смачивание и пропитывание кровью пациента во время операции. Восстановление послеоперационных ран происходит первичным натяжением, воспалений и рецидивов не отмечено. Процесс остеоинтеграции наглядно виден на рентгеновских снимках через 6–8 месяцев после введения имплантата [12].

Также к преимуществу биокерамических материалов относят возможность изготавливать различные типы и размеры имплантатов, и соответственно замещать костные дефекты любой формы и конфигурации [15].

Клинический опыт использования на протяжении более 15 лет биокерамики «БКС» наглядно показывает, что данный материал отвечает основным требованиям, которые современная медицина предъявляет к имплантационным материалам. Имплантаты из биокерамики «БКС» могут применяться в реконструктивно-восстановительной хирургии [2; 13].

Биокерамика «БКС» имеет все необходимые характеристики для того, чтобы использовать этот материал для изготовления имплантатов. Основными

преимуществами являются: лёгкость, прочность, пористость, шероховатость. Перечисленные характеристики способствуют быстрому остеогенезу и сращению кости с имплантатом.

Список литературы

1. **Биосовместимость титановых имплантатов** (обзор литературы) / С. В. Левенец, А. Ю. Садовая, М. А. Савенок, Н. А. Никитенко // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 91–96.
2. **Власова, Е. Б.** Биокерамика «БКС» для замещения дефектов костной ткани / Е. Б. Власова, А. В. Кедровидр. // Современные методы диагностики и лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата. Хирургия повреждений мирного времени : Всерос. мультидисциплинарная науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Казанской школы травматологов-ортопедов, Казань, 22–23 нояб. 2018 г. : сб. материалов / Министерство здравоохранения Республики Татарстан [и др.]. – Казань, 2018. – С. 14–15.
3. **Кусайин-Мурат, А. Т.** Анализ методов микроплазменного нанесения биосовместимых покрытий и требований к медицинским имплантатам / А. Т. Кусайин-Мурат, Д. Л. Алонцева // Вестник Восточно-Казахстанского государственного технического университета имени Д. Серикбаева. – 2017. – № 4. – С. 62–67.
4. **О совместимости хирургических имплантатов** из биорезорбируемых магниевых сплавов с медицинскими изделиями из титановых сплавов / П. Н. Мягких, Е. Д. Мерсон, В. А. Полуянов [и др.] // Frontier Materials & Technologies. – 2022. – № 3–1. – С. 106–114.
5. **Остеоиммунология и биосовместимость** костных имплантатов / М. В. Киселевский, Н. Ю. Анисимова, Н. С. Мартыненко [и др.] // Иммунология. – 2018. – Т. 39, № 5–6. – С. 305–311.
6. **Оценка приживаемости и безопасности** применения оссеоинтегрированных чрескожных имплантатов из разных сплавов / А. А. Еманов, М. В. Стогов, В. П. Кузнецов [и др.] // Биомедицина. – 2017. – № 4. – С. 77–84.
7. **Патент № 2367692** С1 Российская Федерация, МПК С22В 9/22, С22С 38/00. Способ получения нержавеющей стали для хирургических имплантатов : № 2007145605/02 : заявл. 11.12.2007 : опубл. 20.09.2009, Бюл. № 26 / В. Г. Глебовский, Е. Д. Штинов, В. П. Мазур, И. В. Брейкш. – 8 с.
8. **Патент № 2479319** С1 Российская Федерация, МПК А61L 27/42, А61L 27/12, А61F 2/28. Биокерамика силикокальцийфосфатная («БКС») и способ ее изготовления : № 2011146171/15 : заявл. 15.11.2011 : опубл. 20.04.2013, Бюл. № 11 / А. Б. Шаповалов, В. Л. Солунин, Б. Г. Гурский [и др.] ; заявитель Открытое акционерное общество «Центральный науч.-исслед. ин-т автоматики и гидравлики» (ОАО «ЦНИИАГ»). – 9 с.
9. **Патент № 2764041** С1 Российская Федерация, МПК С23С 28/00, А61L 27/30, С23С 14/35. Способ повышения износостойкости и антикоррозионных свойств изделий из стали : № 2021118374 : заявл. 22.06.2021 : опубл. 13.01.2022, Бюл. № 2 / А. С. Гренадеров, А. А. Соловьев Е. В. Яковлев ; заявитель Федеральное гос. бюджетное учреждение науки Ин-т сильноточной электроники Сибир. отделения Рос. академии наук. – 7 с.

10. **Перспективы применения стальных имплантатов с гибридными кальцийфосфатными покрытиями в травматологии и ортопедии** / С. И. Твердохлебов, В. П. Игнатов, И. Б. Степанов [и др.] // Известия вузов. Физика. – 2013. – Т. 56, № 11–3. – С. 211–216.
11. **Родионов, И. В.** Металлооксидные имплантационные системы в современной медицинской технике / И. В. Родионов // *Фундаментальные проблемы современного материаловедения*. – 2013. – Т. 10, № 1. – С. 98–104.
12. **Самбихаджиев, М. Н.** Результаты применения гранул из биокерамики «БКС» в отделении травматологии и ортопедии ГБУ «РКБ им. Ш. Ш. Эпендиева» / М. Н. Самбихаджиев, С. Х. Вагапов, Е. В. Власова // *Современная медицина*. – 2019. – № 2(14). – С. 49–54.
13. **Сафронова, Т. В.** Медицинское неорганическое материаловедение в России: кальцийфосфатные материалы / Т. В. Сафронова, В. И. Путляев // *Наносистемы: физика, химия, математика*. – 2013. – № 4(1). – С. 24–47.
14. **Сравнительное исследование остеоинтеграции** изготовленных с применением аддитивных технологий титановых и стальных имплантатов в большеберцовой кости кролика в условиях внешней фиксации / А. А. Еманов, В. П. Кузнецов, Е. Н. Горбач [и др.] // *Травматология и ортопедия России*. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 98–108.
15. **Хоменко, А. В.** Клинический опыт использования имплантатов из биокерамики «БКС» при лечении костно-суставного туберкулеза / А. В. Хоменко, Е. В. Власова // *Современная медицина*. – 2020. – № 2(18). – С. 34–38.

**Samoylenko A. A.,
Levenets S. V.,
Matsko J. V.,
Dovbnya I. V.**

The use of BCS bioceramics and other materials in traumatology

The most common materials for the manufacture of implants are stainless steel and titanium. The main requirement for implants is biocompatibility, which is achieved by the optimal chemical composition of the material. The goal of modern medicine is to create a material that will also stimulate osteogenesis and subsequently be replaced by bone tissue, an example of such a material is calcium phosphate bio-glass ceramics.

Key words: *implant, bioceramics, osteosynthesis, biocompatibility.*

УДК 616.921.5

Скворцов Всеволод Владимирович,

д-р мед. наук, доцент,
профессор кафедры внутренних болезней
ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России
vskvortsov1@ya.ru

Бангаров Ризван Юннадиевич,

врач-хирург ФГБУ «НМИЦ ТИО
им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России,
филиал г. Волжский
rizvan.bangarov@yandex.ru

Применение фитотерапии в комплексном лечении хронического некалькулезного холецистита

Некалькулезный холецистит – это клиническая форма холецистита, вызванная дисфункцией или гипокинезом желчного пузыря. Полиэтиологичность и множественность механизмов патогенеза данного заболевания требует разнонаправленных подходов к его коррекции. В этой ситуации фитопрепараты, содержащие компоненты природного происхождения (куркумин, артишок, ромашка и другие), заслуживают особенного внимания в комплексе с основной терапией. Соответствующим образом обработанный и подготовленный комплекс из указанных синергичных компонентов может применяться у лиц, страдающих хроническими заболеваниями желчевыводящих путей, при функциональных расстройствах, в период лечения в составе комплексной терапии, с целью профилактики обострений и продления ремиссии, а также у здоровых лиц для профилактики этих заболеваний.

Ключевые слова: куркумин, экстракт листьев артишока, экстракт цветков ромашки, хронический некалькулезный холецистит.

Хронический некалькулезный холецистит (ХНХ) – это воспалительное заболевание желчного пузыря при отсутствии ЖКБ, связанное с хроническим воспалением стенки желчного пузыря и моторной дисфункцией желчных путей.

С точки зрения клинической медицины, ХНХ является понятием, характеризующимся длительным течением болезни, наличием приступов желчной колики и/или других билиарных симптомов при отсутствии конкрементов. Весьма размытой является грань между ХНХ и дискинезией желчевыводящих путей и/или спазмом сфинктера Одди, поэтому для верификации диагноза необходимо основываться на данных гистологических изменений в стенке желчного пузыря и бактериальной обсемененности желчи. Период протекания ХНХ достаточно длительный. Минимальным инкубационным периодом данного заболевания считается срок в 90 дней, тогда как максимальный период остается неопределенным. Длительность симптомов для установления диагноза ХНХ должна составлять не менее

3 месяцев, что существенно затрудняет диагностику и своевременную верификацию диагноза [9].

Этиология и патогенез данного заболевания изучены недостаточно, однако считается, что к его развитию могут приводить сразу несколько факторов:

Изменения состава желчи. При этом желчь меняет свои свойства и реологию (становится менее текучей), раздражает стенку желчного пузыря (ЖП), вызывая спазмирование эпителия и проникновение желчи в толщу стенки до мышечного слоя. Изменения в составе желчи связаны в основном с повышением концентрации билирубина, холестерина, желчных кислот, ферментов.

Бактериальное обсеменение. Развивается в 30–40% случаев ХНХ. Считается, что бактерии, даже попадая в ЖП, не могут вызвать его воспаление, если стенка ЖП не подготовлена к бактериальной «инвазии» вследствие ишемии, асептического воспалительного процесса, паразитарного или вирусного воспаления и других причин. ХНХ вызывается чаще условно патогенной микрофлорой: кишечной палочкой, стрептококком, стафилококком; реже – протеом, синегнойной палочкой, энтерококком. Изредка встречаются ХНХ, обусловленные патогенной микрофлорой (шигеллы, брюшнотифозные палочки), вирусной и протозойной инфекцией. Бактерии проникают в желчный пузырь гематогенным (через кровь), лимфогенным (через лимфу) и контактным (из кишечника) путем. Инфекция также может попасть в желчный пузырь по общему желчному и пузырному протокам из желудочно-кишечного тракта (восходящая инфекция).

Распространение инфекции из двенадцатиперстной кишки в желчевыводящую (билиарную) систему чаще наблюдается при пониженной кислотообразующей функции желудка, недостаточности сфинктера Одди и наличии дуоденита и дуоденостаза. Возможно нисходящее распространение инфекции из внутрипеченочных желчных ходов. Развитию воспалительного процесса в желчном пузыре способствуют, в том числе, изменения химических свойств желчи, сенсбилизация организма к аутоинфекции.

Хронические воспалительные изменения в стенке желчного пузыря в фазе обострения могут иметь различный характер – от катаральной до гнойной (флегмонозной, флегмонозно-язвенной и гангренозной) формы [7; 9; 17].

Дискинезия желчевыводящих протоков и сфинктеров. Приводит к десинхронизации работы ЖП и повышению внутрипузырного давления с развитием ишемии стенки ЖП. Возможно, дисфункция ЖП связана с низкими концентрациями желчных липидов в содержимом двенадцатиперстной кишки. Другая гипотеза рассматривает нарушения моторики ЖП как проявления общей дискоординации работы желудочно-кишечного тракта (с проявлениями, например, в виде синдрома раздраженного кишечника).

Повышенная резистентность желчных протоков, что затрудняет отток желчи.

Хроническая ишемия стенки ЖП.

При гистологическом исследовании выявляются фиброз и признаки хронического воспаления стенки ЖП:

– эпителиальные дефекты слизистой обнаруживаются у 50–60% пациентов после холецистэктомии, выполненной по поводу ХНХ;

– утолщение стенки артериол было найдено у 75% пациентов с ХНХ;
– утолщенные стенки желчного пузыря (4 мм или более) – у 80–85% пациентов с ХНХ;

– застой желчи был найден у 60% пациентов с ХНХ.

Точная заболеваемость ХНХ неизвестна. Предполагается, что около 10% случаев всех эндоскопических холецистэктомий связаны с ХНХ. В основном болеют лица старше 40 лет, хотя имеется достаточно случаев возникновения ХНХ в молодом и детском возрасте.

Основными клиническими маркерами в диагностике ХНХ являются: боль в правом подреберье; боль в эпигастрии; постпрандиальная боль; положительный симптом Мерфи; непереносимость жирной, острой пищи и алкоголя; диспепсия; отрыжка; вздутие живота; чувство тяжести в верхней половине живота; боль в подложечной области. Подозрения на ХНХ возникают при сочетании следующих признаков:

– боль в правом подреберье (иногда постпрандиального характера);

– лабораторные тесты без существенных отклонений;

– отсутствие конкрементов в желчевыводящих путях (по данным УЗИ и КТ);

– признаки воспаления стенки желчного пузыря (по данным УЗИ) [7; 9; 16].

Для подтверждения диагноза ХНХ проводится ряд скрининговых исследований:

1. *Гепатобилиарная сцинтиграфия* (HIDA) является основным методом оценки функции ЖП, особенно высока ее ценность при проведении добавочных тестов с холецистокинином или жирной пищей. Снижение фракции выброса ЖП менее 35% служит диагностическим признаком его дисфункции. Чувствительность и специфичность метода составляют более 70%, положительная прогностическая ценность – более 90%. Следует иметь в виду, что чувствительность и специфичность исследования варьируют в связи с различными методиками его проведения (различная скорость введения холецистокинина, различные нормы фракции выброса и прочее).

2. *УЗИ желчного пузыря* позволяет иногда выявить утолщение стенки желчного пузыря, отсутствие конкрементов в ЖП и желчевыводящих путях, гиперэхогенность желчи. УЗИ также полезно в дифференциальной диагностике. Результаты УЗИ, как правило, при ХНХ вполне нормальные. УЗИ правого верхнего квадрата живота позволяет выявить аномалии желчного пузыря, наличие или отсутствие камней, утолщение стенки, наличие жидкости вокруг ЖП (перихолецистит), образования печени. Расширение внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков предполагает обструкцию желчных путей, возникающую в связи с наличием камня, стриктуры или новообразования.

3. *Компьютерная томография* редко бывает полезна в диагностике бескаменных холецистопатий. Однако этот метод помогает исключить (при наличии показаний) другие заболевания и проводится в основном с целью дифференциальной диагностики.

4. *Холесцинтиграфия* с приемом жирной пищи. Метод используется в последнее время относительно редко. Оценивается фракция выброса ЖП. В норме она более 50% [9; 16].

Лечение. Холецистэктомия является радикальным способом лечения ХНХ. Возможности хирургии на данный момент позволяют выполнить удаление желчного пузыря через маленькие проколы в передней брюшной стенке (лапароскопическая холецистэктомия). Однако не все пациенты готовы к хирургическому лечению, даже к малоинвазивным методикам. В этой связи поиск альтернативных методов лечения ХНХ остается важной и актуальной задачей врачей и фармкомпаний [9; 16; 17].

Перспективным методом лечения на сегодняшний день считается фитотерапия препаратами, содержащими компоненты природного происхождения.

Фитотерапия определяется как терапевтическое применение растений (греч. *phutos*) целиком, частично (цветок, лист, стебель, корень) или в виде экстракта (отвар, дистиллят, эфирное масло). Самое раннее упоминание об этом виде терапии можно найти в «Классике травничества Божественного фермера», составленной более 2800 лет назад китайским автором Шен Нонгом. Потребление человеком растительных продуктов можно рассматривать в двух широких плоскостях: с точки зрения воздействия растений на человека в целом, что является точкой зрения травника, и более научное видение, сосредоточенное на взаимодействии химических компонентов растений с молекулами-мишенями, чем определяется их фармакологический эффект [6; 17].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2011 году 70–90% населения планеты употребляли травы (БАДы). Это связано с преимуществами фитотерапии, из которых выделяются: историческая длительность применения, редкое развитие толерантности, возможность длительного применения, низкая токсичность, относительно низкая стоимость [5; 7; 17].

Учитывая полиэтиологичность и множественность механизмов патогенеза, ХНХ требует различных подходов к его коррекции. В этой ситуации фитопрепараты, содержащие компоненты природного происхождения, заслуживают особого внимания в комплексе с основной терапией [1; 3].

Куркумин. Исследования, проведенные за последние полвека, показали, что куркумин (диферулоилметан), компонент куркумы (*Curcuma longa*), может модулировать несколько клеточных сигнальных путей. Обширные клинические испытания за последнюю четверть века были посвящены фармакокинетике, безопасности и эффективности этого нутрицевтика против многочисленных заболеваний у людей. Куркумин обладает гепатопротективным эффектом, снижает степень алкогольной интоксикации. Исследования с увеличением дозы показали безопасность куркумина в дозах до 12 г/день в течение 3 месяцев [1; 2; 7].

Куркумин оказывает защитное действие против холестаза через фарнезоидный X-рецептор, что приводит к восстановлению гомеостаза желчных кислот и противодействию воспалительным реакциям и, как следствие, к снижению холестаза. Этот эффект возникал также у пациентов после холецистэктомии [1; 4; 15].

Несколько исследований показали, что куркумин обладает способностью сокращать желчный пузырь и может быть потенциальным средством для профилактики заболеваний этого органа. Например, *Rasyid*

et al. изучали влияние куркумина и плацебо на функцию желчного пузыря. 12 здоровых добровольцев (8 мужчин и 4 женщины) в возрасте 20–50 лет получали куркумин в дозах 20 мг, 40 мг и 80 мг, измеряли длину, ширину и глубину пузыря для расчета его объема в течение двух часов. Объемы желчного пузыря не отличались статистически до приема куркумина. Однако после приема куркумина в трех разных дозах объем органа значительно уменьшился [1–3; 5].

Несмотря на наличие большого количества разнообразных полезных свойств, широкое применение куркумина в медицинской практике до последнего времени ограничивалось его низкой биодоступностью. Были синтезированы формы с повышенной биодоступностью, например, кавакуркумин, который представляет собой запатентованное соединение куркумина с гамма-циклодекстрином [2; 3; 10; 13; 15]. В исследовании Puriga и др., двенадцать здоровых добровольцев приняли участие в двойном слепом перекрестном исследовании, в котором определялись концентрации в плазме отдельных куркуминоидов в течение 12 часов после приема различных его форм, в том числе с повышенной биодоступностью. Форма куркумина с гамма-циклодекстрином показала самые высокие концентрации куркумина, деметоксикуркумина и общего количества куркуминоидов в плазме на протяжении всего времени [2; 12].

Экстракт листьев артишока. Использовался в пищу как лечебное средство еще в 4 в. до н. э. Ученик Аристотеля по имени Теофраст был первым, кто подробно описал растение. Традиционное использование экстракта листьев артишока в гастроэнтерологии основано на его сильном антидиспептическом действии, опосредованном желчегонной активностью. В составе имеется высокое содержание минералов (калий, натрий и фосфор), витамина С, клетчатки, полифенолов, флавонов, инулина и гидроксициннаматов, а также важные антиоксидантные соединения: цинарин и хлорогеновая кислота, сочетание 1,3-охиновой кислоты с двумя молекулами кофейной кислоты 1,3-диокафеоилхинной кислоты (цинарин) и 5-о-кофеоилхинной кислоты (цирогенной кислоты) [10; 13].

Целью исследования Rodriguez и др. было изучение влияния на желчеотток и образование желчных соединений у крыс Вистар после однократного и многократного (два раза в день в течение 7 дней подряд) перорального введения указанного фитопрепарата. Значительное увеличение желчеотделения наблюдалось как после первого применения экстракта, так и после повторного введения. Желчегонные эффекты были аналогичны действию эталонного (соединения дегидрохолиевой кислоты). Общие желчные кислоты, холестерин и фосфолипиды определяли ферментативным анализом. На протяжении всего эксперимента наблюдался сильный, вызванный экстрактом, подъем общей концентрации желчных кислот. При самой высокой дозе (400 мг/кг) было получено значительное увеличение после однократного и многократного введения. Желчегонный эффект артишока был более выраженным, чем у эталонного препарата [8; 12; 15].

Экстракт цветков ромашки. Два разных вида растений с похожими эффектами известны как ромашки: немецкая ромашка (*Matricaria recutita*) и римская ромашка (*Chamaemelum nobile*). Оба содержат аналогичные ингредиенты, включая сесквитерпены (бисаболол, фарнезен),

сесквитерпенелактоны (хамазулен, матрицин), флавоноиды (апигенин, лютеолин) и летучие масла. Экстракт ромашки используется перорально как успокаивающее средство и при желудочно-кишечных заболеваниях [8; 14].

Согласно систематическому обзору, проведенному Miraj и Alesaeidi, фитоконпонент обладает следующими эффектами: антибактериальным, антиоксидантным, противовоспалительным, гепатопротективным, гастропротективным, гиполипидемическим и противодиарейным [12; 14]. В литературе не встречается прямое действие фитоконпонентов ромашки на состояние желчного пузыря и функцию желчеоттока, однако возможно опосредованное действие на его работу [11; 14]. Данные свойства делают экстракт цветков ромашки хорошим дополнением к комплексной терапии. На данный момент существует ряд препаратов, в тех или иных концентрациях вобравших в себя вышеуказанные компоненты [11].

ХНХ представляет собой серьезное заболевание, которое может вызвать ряд опасных осложнений. Большинство пациентов – пожилые, ослабленные и имеют множество сопутствующих заболеваний. Наиболее предпочтительный способ лечения – лапароскопическая холецистэктомия. Однако ввиду различных ситуаций она не всегда возможна. В таких случаях целесообразно назначение растительного комплекса. Полиmodalность действия и широкий спектр эффектов биологически активных компонентов куркумина, экстракта листьев артишока и экстракта цветков ромашки дает возможность оказывать регулирующее действие на ключевые органы пищеварительной системы: желудок, поджелудочную железу, печень и ЖП. Этот рациональный состав может применяться в качестве средства профилактики и реабилитации у лиц, страдающих хроническими заболеваниями желчевыводящих путей, при функциональных расстройствах, в период лечения в составе комплексной терапии, с целью профилактики обострений и продления ремиссии, а также у здоровых лиц для профилактики этих заболеваний.

Список литературы

1. **Advances in clinical study** of curcumin / C. Yang, X. Su, A. Liu [et al.]. – Text : electronic // Curr. Pharm. Des. – 2013. – № 19(11). – P. 1966–1973. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23116307/> (date of access: 10.01.2024).
2. **Analysis of different innovative** formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects / M. Purpura, R. P. Lowery, J. M. Wilson [et al.]. – DOI 0.1007/s00394-016-1376-9. – Text : electronic // Eur. J. Nutr. – 2018. – № 57(3). – P. 929–938. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-016-1376-9> (date of access: 10.01.2024).
3. **Biological and pharmacological** evaluation of dimethoxycurcumin: A metabolically stable curcumin analogue with a promising therapeutic potential / M. Teymouri, N. Barati, M. Pirro, A. Sahebkar. – DOI 10.1002/jcp.25749. – Text : electronic // J. Cell. Physiol. – 2018. – Vol. 233, № 1. – P. 124–140. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.25749> (date of access: 10.01.2024).
4. **Curcumin protects** ANIT-induced cholestasis through signaling pathway of FXR-regulated bile acid and inflammation / F. Yang, X. Tang, L. Ding [et al.]. – DOI 10.1038/srep33052. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2016. – № 6. – P. 33–52. – URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1038/srep33052> (date of access: 10.01.2024).

5. **Effect of different curcumin dosages on human gall bladder** / A. Rasyid, A. R. Rahman, K. Jaalam, A. Lelo. – DOI 10.1046/j.1440-6047.2002.00296.x. – Text : electronic // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2002. – № 11(4). – P. 314–318. – URL: <https://sci-hub.live/10.1046/j.1440-6047.2002.00296.x> (date of access: 10.01.2024).
6. **Gallbladder ascariasis in Kosovo** – focus on ultrasound and conservative therapy: a case series / V. Ismaili-Jaha, H. Toro, L. Spahiu [et al.]. – DOI 10.1186/s13256-017-1536-4. – Text : electronic // *J. of Medical Case Reports.* – 2018. – № 12(1). – P. 8. – URL: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-017-1536-4> (date of access: 10.01.2024).
7. **Gupta, S. C.** Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS* / S. C. Gupta, S. Patchva, B. B. Aggarwal. – DOI 10.1208/s12248-012-9432-8. – Text : electronic // *The AAPS Journal.* – 2013. – № 15(1). – P. 195–218. – URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1208/s12248-012-9432-8> (date of access: 10.01.2024).
8. **Hepatoprotective effect** of *Matricaria chamomilla* aqueous extract against 1,2-Dimethylhydrazine-induced carcinogenic hepatic damage in mice / S. Shebbo, M. El Joumaa, R. Kawach, J. Borjac. – DOI 10.1016/j.heliyon.2020. – Text : electronic // *Heliyon.* – 2020. – № 6(6). – URL: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2405-8440%2820%2930926-9> (date of access: 10.01.2024).
9. **Herbal Medicine: Clinical Perspective and Regulatory Status** / M. A. Barkat, A. Goyal, H. A. Barkat [et al.]. – DOI 10.2174/1386207323999201110192942. – Text : electronic // *Comb. Chem. High. Throughput. Screen.* – 2021. – № 24(10). – P. 1573-1582. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176638/> (date of access: 10.01.2024).
10. **Herbal preparations use** in prevention and treatment of gastrointestinal and hepatic disorders-Data from Vojvodina, Serbia / M. Hitl, N. Gavarić, N. Kladar [et al.]. – DOI 10.1016/j.ctim.2019.02.018. – Text : electronic // *Complement. Ther. Med.* – 2019. – № 43. – P. 265–270. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965229918309415> (date of access: 10.01.2024).
11. **Is cholecystectomy the treatment** of choice for acute acalculous cholecystitis? A systematic review of the literature / V. Soria Aledo, L. Galindo Iñíguez, D. Flores Funes [et al.]. – DOI 10.17235/reed.2017.4902/2017. – Text : electronic // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2017. – № 109(10). – P. 708–718. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28776380/> (date of access: 10.01.2024).
12. **Miraj, S.** A systematic review study of therapeutic effects of *Matricaria recuitta* chamomile (chamomile) / S. Miraj, S. Alesaeidi. – DOI 10.19082/3024. – Text : electronic // *Electron Physician.* – 2016. – № 8(9). – P. 3024–3031. – URL: <https://www.ephysician.ir/index.php/browse-issues/2016/9/480-3024> (date of access: 10.01.2024).
13. **Pharmacological Studies** of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits / M. Ben Salem, H. Affes, K. Ksouda [et al.]. – DOI 10.1007/s11130-015-0503-8. – Text : electronic // *Plant. Foods. Hum. Nutr.* – 2015. – № 70(4). – P. 441–453. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11130-015-0503-8> (date of access: 10.01.2024).
14. **Review of natural products** with hepatoprotective effects / E. Madrigal-Santillán, E. Madrigal-Bujaidar, I. Álvarez-González [et al.]. – DOI 10.3748/

- wjg.v20.i40.14787. – Text : electronic // World. J. Gastroenterol. – 2014. – № 20(40). – P. 14787–14804. – URL: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i40/14787.htm> (date of access: 10.01.2024).
15. **Saézn Rodríguez, T. Choloretic activity and biliary** elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats / T. Saézn Rodríguez, D. García Giménez, R. de la Puerta Vázquez. – DOI 10.1078/094471102321621278. – Text : electronic // Phytomedicine. – 2002. – № 9(8). – P. 687–693. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711304701750> (date of access: 10.01.2024).
16. **Trend and pattern of herb** and supplement use in the United States: results from the 2002, 2007, and 2012 national health interview surveys / C. H. Wu, C. C. Wang, M. T. Tsai [et al.]. – DOI 10.1155/2014/872320. – Text : electronic // Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. – 2014. – № 1. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2014/872320/> (date of access: 10.01.2024).
17. **Walsh, K. Acute Acalculous Cholecystitis in Burns: A Review** / K. Walsh, I. Goutos, B. Dheansa. – DOI 10.1093/jbcr/irx055. – Text : electronic // J. Burn. Care. Res. – 2018. – № 39(5) – P. 724–728. – URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1093/jbcr/irx055> (date of access: 10.01.2024).

**Skvortsov V. V.,
Bangarov R. Yu.**

The role of phytotherapy in complex treatment of chronic non-calculous cholecystitis

Non-calculous cholecystitis is a form of cholecystitis caused by dysfunction or hypokinesia of the gallbladder. The polyetiology and multiplicity of the pathogenesis of this disease requires different approaches to its correction. In this situation, phytopreparations containing components of origin provide special attention in combination with the main therapy. Thus, due to the occurrence of synergistic components, the complex is found in individuals, in patients with chronic diseases of the biliary tract, with functional disorders, the period of treatment in long-term complex therapy, with the prevention of exacerbation and prolongation of remission, as well as in healthy individuals for the prevention of these diseases.

Key words: *curcumin, artichoke leaf extract, chamomile flower extract, chronic non-calculous cholecystitis.*

ХИМИЯ

УДК 547.571; 547.825.

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

Четырехкомпонентный синтез 2-амино-4-(4-метоксифенил)-6-этилтиопиридин-3,5-дикарбонитрила

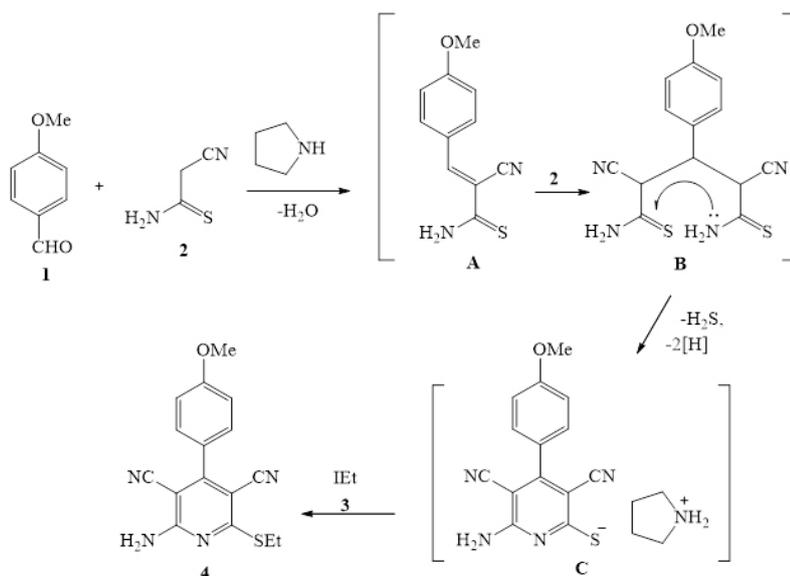
Четырехкомпонентной конденсацией, состоящей из анисового альдегида, цианотиоацетамида, пирролидина и этилиодида, синтезирован 2-амино-4-(4-метоксифенил)-6-этилтиопиридин-3,5-дикарбонитрил.

Ключевые слова: анисовый альдегид, цианотиоацетамид, пирролидин, этилиодид, конденсация Кнёвенагеля, реакция Михаэля, никотинитрил.

Производные 2-оксо(тиоксо)никотинитрила зарекомендовали себя в качестве противоопухолевых [10], противотуберкулезных, анальгетических [9] и антимикробных препаратов [6]. Они способствуют заживлению и регенерации тканей [7], лечению хронических сердечных заболеваний [8] и могут выступать в качестве антагонистов аденозиновых рецепторов A1 [5], что указывает на фармацевтический потенциал данного типа органических соединений и стимулирует дальнейшие исследования по поиску и созданию новых биологически активных веществ.

В продолжение исследований по синтезу функционально замещенных 2-халькогеноникотинитрилов [8], нами исследована четырехкомпонентная конденсация, состоящая из анисового альдегида (обепина, 4-метоксибензальдегида) (1), цианотиоацетамида (2), пирролидина и этилиодида (3). Установлено, что взаимодействие протекает в этаноле при 20°C с образованием 2-амино-4-(4-метоксифенил)-6-этилтиопиридин-3,5-дикарбонитрила (4). Вероятная схема реакции состоит в следующем. Первоначально реализуется конденсация Кнёвенагеля. Затем к образовавшемуся активированному алкену (А) по Михаэлю присоединяется цианотиоацетамид (3), образуя соответствующий аддукт (В). Последний неустойчив в условиях реакции и внутримолекулярно хемоселективно циклизуется с соль (С), генерируя при этом сероводород и водород. Следующее затем алкилирование интермедиата (С) этилиодидом (3) заканчивает данный многостадийный четырехкомпонентный процесс образованием органического сульфида – 2-амино-4-(4-метоксифенил)-6-этилтиопиридин-3,5-дикарбонитрила (4) (Схема 1).

Схема 1



Вывод. Конденсация анисового альдегида, цианотиоацетамида, пирролидина и этилиодида приводит к образованию 2-амино-4-(4-метоксифенил)-6-этилтиопиридин-3,5-дикарбонитрила – перспективного полупродукта при создании медпрепаратов.

Экспериментальная часть

ИК спектр получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах DMSO-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр регистрировали на масс-спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образец вводили в матрице MeCOOH, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуру 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.

2-Амино-4-(4-метоксифенил)-6-этилтиопиридин-3,5-дикарбонитрил 4. К перемешиваемому раствору 1.2 мл (10 ммоль) п-метоксибензальдегида 1 и 1.0 г (10 ммоль) СН-кислоты 2 в 20 мл этанола при 20°C прибавляли 1 каплю пирролидина, перемешивали 1 ч и вновь прибавляли 1.0 г (10 ммоль) СН-кислоты 2 и 0.84 мл (10 ммоль) пирролидина и оставляли. Через 24 ч к образовавшейся суспензии при перемешивании прибавляли 0.8 мл (10 ммоль) этилиодида (3), перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и образовавшийся осадок отфильтровывали, последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.5 г (80%), желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 178-180°C (BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3410, 3329, 3251 (NH₂), 2224 (C≡N), 1664 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.20 т (3H, MeCH₂, J 7.6 Гц), 2.64 с (3H, MeO), 2.66 к (2H, SCH₂, J 7.6 Гц), 7.38 к (4H, C₆H₄, J 8.2 Гц), 8.08 уш. с (2H, NH₂).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.22, 15.58, 28.39, 85.87, 93.87, 115.87, 116.00, 128.47 (2C), 128.91 (2C), 131.95, 146.65, 158.54, 160.20, 167.97. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 311.2 $[\text{M}+1]^+$. Найдено, %: С 61.86; Н 4.46; N 18.00. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.92; Н 4.55; N 18.05. М 310.488. М 310.4.

Список литературы

1. **Дяченко, В. Д.** Синтез и строение 2-амино-1-бензил-4-метилтио-6-оксо-*N*-фенил-5-циано-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида / В. Д. Дяченко, О. С. Битюкова. – DOI 10.1134/S1070363212030164. – Текст : электронный // Журнал общей химии. – 2012. – Т. 82, вып. 3. – С. 468–471. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070363215050114> (дата обращения: 11.01.2024).
2. **Дяченко, В. Д.** Формирование пиридинового ядра из двух молекул цианоацетанилидов с предварительной трансформацией одной из них в этоксиметилиденпроизводное / В. Д. Дяченко, В. П. Ткачева, Н. Ю. Горобец. – DOI 10.1134/S1070428011100162. – Текст : электронный // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47, вып. 10. – С. 1512–1515. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428011100162> (дата обращения: 11.01.2024).
3. **Калашник, И. Н.** Многокомпонентные синтезы функционализированных частично гидрированных пиридинов, инициируемые реакцией Кнёвенагеля / И. Н. Калашник, В. Д. Дяченко // Вестник Луганского национального университета имени Тараса Шевченко. Сер. 6, Биология. Медицина. Химия. – 2018. – № 2(16). – С. 70–80.
4. **Никишин, А. А.** Неожиданный синтез 4,4,6-триметил-2-оксо-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбонитрила тандемным процессом конденсации Кнёвенагеля – реакция Михаэля – внутримолекулярная конденсация / А. А. Никишин, В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега. – DOI 10.1134/S1070428009100182. – Текст : электронный // Журнал органической химии. – 2009. – Т. 45, вып. 10. – С. 1544–1545. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428009100182> (дата обращения: 11.01.2024).
5. **A series of ligands displaying** a remarkable agonistic-antagonistic profile at the adenosine A1 receptor / L. C. W. Chang, D. K. J. K. Frijtag, N. Mulder-Krieger [et al.]. – DOI 10.1021/jm049597+. – Text : electronic // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, № 6. – P. 2045–2053. – URL: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jm049597%2B> (date of access: 11.01.2024).
6. **Gomha, S. M.** Convenient method for synthesis of varios fused heterocycles via utility of 4-acetyl-5-methyl-1-phenyl-pirazole as precursop / S. M. Gomha, A. S. Shawali, A. O. Abdelhamid. – DOI 10.3906/kim-1311-12. – Text : electronic // Turk. J. Chem. – 2014. – Vol. 38, №. 5. – P. 805–879. – URL: <https://journals.tubitak.gov.tr/chem/vol38/iss5/18/> (date of access: 11.01.2024).
7. **Inhibitors of 15-prostaglandin** dehydrogenase to potentiate tissue repair / M. I. Antczak, Y. Zhang, C. Wang [et al.]. – DOI 10.1021/acs.jmedchem.7b00271. – Text : electronic // J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 60. – P. 3979–4001. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398755/> (date of access: 11.01.2024).
8. **Neladenoson bialanate hydrochloride:** A prodrug of a partiac adenosine A1 receptor agonist for the chronic treatment of heart diseases / D. Meibom,

- B. Albrecht-Küpper, N. Diedrich [et al.]. – DOI 10.1002/cmdc.201700151. – Text : electronic // Chem. Med. Chem. – 2017. – Vol. 12. – P. 1–11. – URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmdc.201700151> (date of access: 11.01.2024).
9. **Synthesis characterization** and evaluation of antitubercular and analgetic activity of some novel pyrazolopyrimidine and pyrazolopyridine derivatives / S. R. Shejale, S. S. Awati, J. M. Gandhi [et al.] // Pharm. Chem. – 2014. – № 6(2). – P. 75–82.
10. **Zink, M.** Structural Variations of Piritrexim, a Lipophilic Inhibitor of Human Dihydrofolate Reductase: Synthesis, Antitumor Activity and Molecular Modeling / M. Zink, H. Lanig, R. Troschuetz. – DOI 10.1016/j.ejmech.2004.09.001. – Text : electronic // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39, № 12. – P. 1079–1088. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15571870/> (date of access: 11.01.2024).

Dyachenko V. D.

Four-component synthesis of 2-amino-4-(4-methoxyphenyl)-6-ethylthiopyridine-3,5-dicarbonitrile

2-amino-4-(4-methoxyphenyl)-6-ethylthiopyridine-3,5-dicarbonitrile was synthesized by four-component condensation consisting of anisic aldehyde, cyanothioacetamide, pyrrolidine and ethyliodide.

Key words: *anisic aldehyde, cyanothioacetamide, pyrrolidine, ethyliodide, Knevenagel condensation, Michael reaction, nicotinonitrile.*

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

Рециклизации замещенных 2-амино-3-циано-4H-пиранов (обзор)

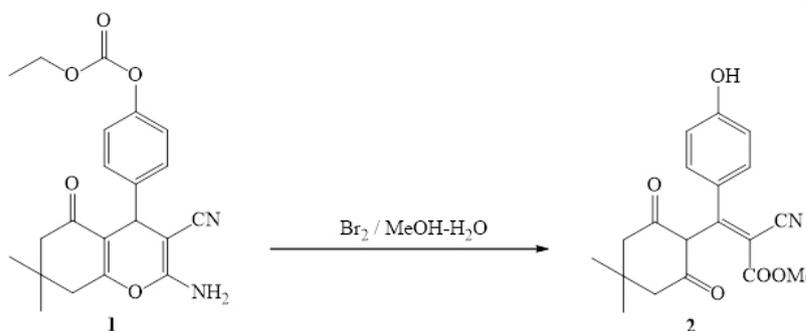
Проанализированы и систематизированы литературные данные по рециклизации замещенных 2-амино-3-циано-4H-пиранов.

Ключевые слова: 2-амино-3-циано-4H-пираны, биологическая активность, рециклизация.

Среди производных 2-амино-3-циано-4H-пиранов обнаружены ингибиторы SARS [1], противоопухолевые [7] и противотуберкулезные препараты [10], что стимулирует дальнейшие исследования по данному научному направлению. В связи с отсутствием обобщающих работ, посвященных проблемам рециклизации данной гетероциклической системы, нами проанализированы и систематизированы литературные данные по этому научному направлению.

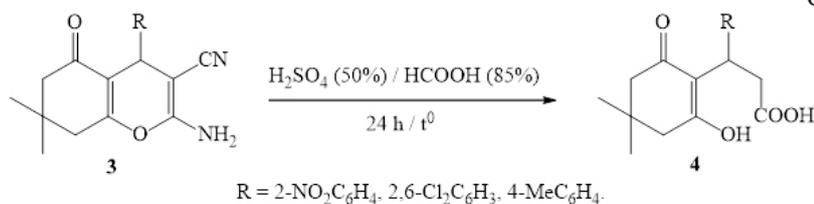
При взаимодействии замещенного 2-амино-3-циано-4H-пирана **1** (4-(2-амино-7,7-диметил-5-оксо-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-4-ил) фе-нилбутирата) с воднометанольным раствором брома при комнатной температуре получен метил-3-(4-гидроксифенил)-3-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-2-цианоакрилат **2** [1] (Схема 1).

Схема 1



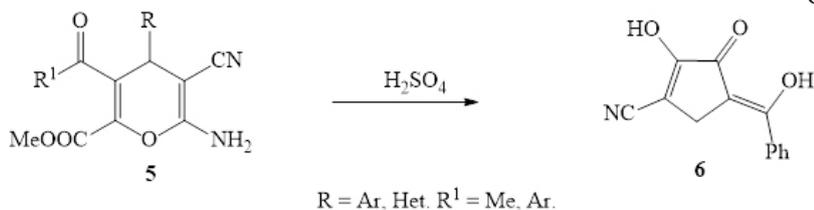
При рециклизации 2-амино-4-арил-7,7-диметил-5-оксо-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила **3** в кипящей смеси серной и муравьиной кислот реализуется образование 3-арил-3-(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)пропионовой кислоты **4** [6] (Схема 2).

Схема 2



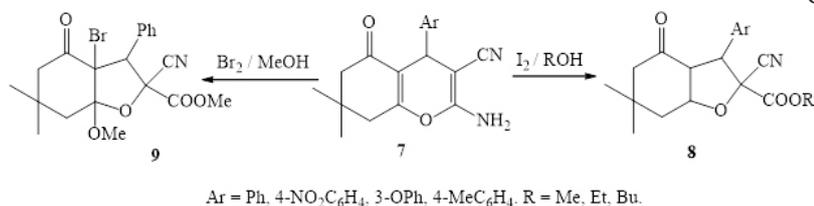
Кипячение 2-амино-3-циано-4*H*-пиранов **5** в серной кислоте приводит к (*Z*)-2-гидрокси-4-(гидрокси(фенил)метил)-3-оксоциклопент-1-енкарбонитрилу **6**, обладающему антимикробными свойствами [3] (Схема 3).

Схема 3



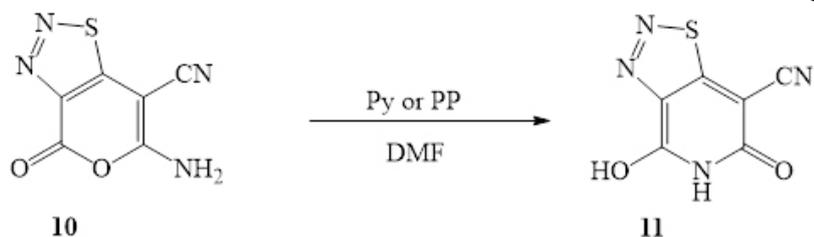
Окислители (*N*-хлорсукцинимид, I₂, гипохлорит натрия, хлорит натрия) при трехчасовом кипячении в спирте (метанол, этанол, бутанол) 2-амино-3-циано-4*H*-пиранов **7** позволяют сузить пирановый цикл до фуранового, образуя соединения **8** [8]. Подобный вариант реакции реализуется и при обработке пирана **7** (R = Ph) метанольным раствором брома при облучении реакционной смеси лампой (500 Вт). В ходе данной рециклизации синтезирован метил-3-а-бром-6,6-диметил-7а-метокси-4-оксо-3-фенил-2-цианооктагидробензофуран-2-карбоксилат **9** [4] (Схема 4).

Схема 4



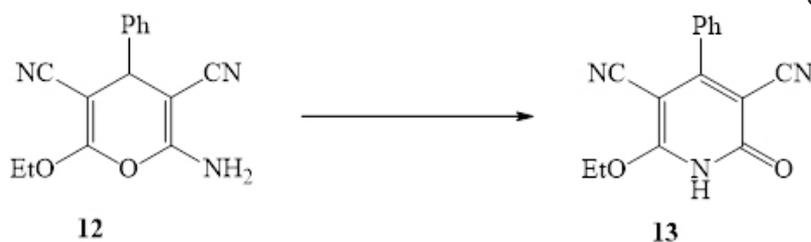
Перегруппировка Димрота осуществляется при кипячении аминопирана **10** в DMF с пиридином, или пиперидином. Рециклизация заканчивается образованием 4-гидрокси-6-оксо-5,6-дигидро-[1,2,3]тиадиазоло[4,5-*c*]пиридин-7-карбонитрила **11** [11] (Схема 5).

Схема 5



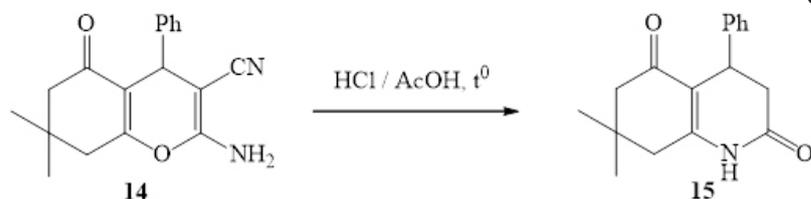
Перегруппировке Димрота подвергается также и 2-амино-4-фенил-6-этокси-4*H*-пиран-3,5-дикарбонитрил **12**, трансформирующийся при этом в 2-оксо-4-фенил-6-этокси-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил **13** [5] (Схема 6).

Схема 6



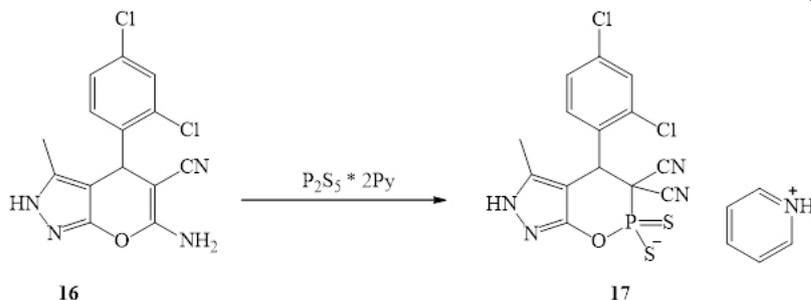
Рециклизацией Димрота из 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрила **14** получен 7,7-диметил-4-фенил-3,4,7,8-тетрагидрохиолин-2,5(1*H*,6*H*)-дион **15**, обладающий антибактериальной активностью [9] (Схема 7).

Схема 7



Кросс-рециклизацией закончилось взаимодействие 6-амино-3-метил-4-(2,4-дихлорфенил)-2,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразоло-5-карбонитрила **16** с пентасульфидом фосфора в пиридине при двухчасовом нагревании. Это привело к образованию пиридин-1-иум 5-метил-4-(2,4-дихлорфенил)-3,4-дигидро[1,2]оксафосфино[6,5-*c*]пиразоло-2(6*H*)-тиолата-2-сульфида **17** с выходом 11% [2] (Схема 8).

Схема 8



Выводы. Рециклизация производных 2-амино-3-циано-4*H*-пиранов относится к малоизученной области гетероциклической химии. Результаты этих исследований указывают на практический и теоретический потенциал рассмотренных трансформаций.

Список литературы

1. **Дяченко, В. Д.** Новый вариант раскрытия замещенного 2-амино-3-циано-4*H*-пиранового цикла / В. Д. Дяченко. – DOI 10.1007/s11176-005-0035-2. – Текст : электронный // Журнал общей химии. – 2004. – Т. 74, вып. 9. – С. 1575–1576. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11176-005-0035-2> (дата обращения: 11.01.2024).
2. **Неожиданный результат тиофосфорилирования** производного 6-аминопирано[2,3-*c*]пирозол-5-карбонитрила / В. В. Доценко, В. А. Душенко, Н. А. Аксенов [и др.]. – DOI 10.1134/S1070363219090044. – Текст : электронный // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89, № 9. – С. 1337–1345. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070363219090044> (дата обращения: 11.01.2024).
3. **Синтез, антипролиферативная** и антимикробная активность метил-6-амино-3-ацил-4-арил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоксилатов и их производных / В. П. Шевердов, А. Ю. Андреев, О. Е. Насакин, В. Л. Гейн. – DOI 10.1007/s11094-014-1114-7. – Текст : электронный // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, № 6. – С. 25–28. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11094-014-1114-7> (дата обращения: 11.01.2024).
4. **Трехкомпонентный синтез** и кристаллическая структура производных 2-амино-3-циано-4*H*-пиранов и тиопиранов / И. В. Дяченко, В. Д. Дяченко, П. В. Дороватовский [и др.]. – DOI 10.1134/S1070428022120077. – Текст : электронный // Журнал органической химии. – 2023. – Т. 59, № 12. – С. 38–50. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428022120077> (дата обращения: 11.01.2024).
5. **Abdel-Mohsen, S. A.** A convenient synthesis of pyrrolo[2,3-*b*]pyridines and pyrido[2',3':5,4]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines / S. A. Abdel-Mohsen, A. A. Geies. – DOI 10.1007/s00706-007-0839-3. – Text : electronic // Monatsh. Chem. – 2008. – Vol. 139. – P. 1233–1240. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00706-007-0839-3> (date of access: 11.01.2024).
6. **Andin, A. N.** Hydrolytic degradation of some fused and spiro compounds containing a system of 2-amino-3-циано-4*H*-pyran / A. N. Andin. – DOI 10.1134/S1070428018050251. – Text : electronic // Russ. J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 54. – P. 804–806. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428018050251> (date of access: 11.01.2024).
7. **Azzam, R. A.** Multicomponent reactions of acetoacetanilide derivatives with aromatic aldehydes and cyanomethylene reagents to produce 4*H*-pyran and 14-dihydropyridine derivatives with antitumor activities / R. A. Azzam, R. M. Mohareb. – DOI 10.1248/cpb.c15-00685. – Text : electronic // Chem. Pharm. Bull. – 2015. – Vol. 63. – P. 1055–1064. – URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/63/12/63_c15-00685/_article (date of access: 11.01.2024).
8. **Group-assisten purification** (GAP) chemistry for dihydrofurans: water as a medium for catalyst free synthesis in a one pot four component reaction / M. Chennapuram, N. R. Emmadi, C. Bingi [et al.]. – DOI 10.1039/C4GC00388H. – Text : electronic // Green Chem. – 2014. – Vol. 16. – P. 3237–3246. – URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/gc/c4gc00388h> (date of access: 11.01.2024).

9. **Shahi, M.** Synthesis and antimicrobial activity of some tetrahydro quinolone diones and pyrano[2,3-*d*]pyrimidine derivatives / M. Shahi, N. Foroughifar, A. Mobinikhaledi. – PMID 2630864. – Text : electronic // Iran J. Pharm. Res. – 2015. – Vol. 14. – P. 757–763. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330864/> (date of access: 11.01.2024).
10. **Syntesis, biological evaluation and molecular docking study of 1,2,3-*H*-triazoles having 4*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine as potential mycobacterium tuberculosis protein** / N. D. Thanh, D. S. Hai, N. T. T. Ha [et al.]. – DOI 10.1016/j.bmcl.2018.12.009. – Text : electronic // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2019. – Vol. 29. – P. 164–171. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551903/> (date of access: 11.01.2024).
11. **Synthetic and theoretical aspects of new dimroth rearrangement of 6-aminopyran-2-ones to 6-hydroxypyridin-2-ones vior carbamoyl ketenes** / J. O. Subbotina, W. M. F. Fabian, E. V. Tarasov [et al.]. – DOI 10.1002/ejoc.200400875. – Text : electronic // Eur. J. Org. Chem. – 2005. – № 14. – P. 2914–2923. – URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.200400875> (date of access: 11.01.2024).
12. **WELPSA: A natural catalyst of alkali and alkaline earth metals for the facile synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyrans and pyrano[2,3-*d*]pyrimidinones as inhibitors of SARS-Cov-2** / A. R. Nesaragi, R. R. Kamble, S. R. Hoolageri [et al.]. – DOI 10.1002/aoc.6469. – Text : electronic // Appl. Organomet. Chem. – 2021. – Vol. 10. – P. 1–21. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/aoc.6469> (date of access: 11.01.2024).

Dyachenko I. V.

Recycling of substituted 2-amino-3-cyano-4*H*-pyranes (review)

*The literature data on the recycling of substituted 2-amino-3-cyano-4*H*-pyranes are analyzed and systematized.*

Key words: 2-amino-3-cyano-4*H*-pyranes, biological activity, recycling.

Рубежная Дарья Вадимовна,
ассистент кафедры химии
ФГБОУ ВО «ЛГАУ им. К. Е. Ворошилова»
dasha.rubezhnaya.99@mail.ru

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

Получение производных кумарина реакцией конденсации (обзор)

Проанализированы литературные данные по реакциям конденсации салицилала с СН-кислотами, приводящим к получению замещенных кумаринов.

Ключевые слова: кумарин, конденсация, 3-ацетилкумарин, СН-кислоты.

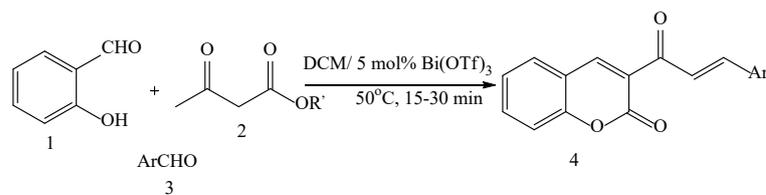
Кумарин – это натуральный продукт, который получают из различных частей (семян, листьев и корней) растений таких семейств, как Ариасеае, Рутовые и многих других источников в виде грибов, бактерий и т. д. Благодаря своему широкому спектру, распространение и свойство кумарина быть стабильным, растворимым соединением с низкой молекулярной массой, не имеющим каких-либо неблагоприятных побочных эффектов и токсичности, а также возможность химической модификации для получения новых полусинтетических производных, привлекает все большее внимание в области медицинской химии.

У. Г. Перкин, английский химик, впервые синтезировал кумарин (бензопирен) в 1868 году. В настоящее время производные кумарина синтезируются с использованием различных синтетических путей: конденсация Перкина, конденсация Кневенагеля, реакция Печмана и катализируемая металлами циклизация. Это стабильные, растворимые соединения с низкой молекулярной массой, не имеющие каких-либо неблагоприятных побочных эффектов и токсичности. Эти и некоторые другие свойства кумаринов делают их потенциальным лекарственным средством против многих вирусных и бактериальных заболеваний [6].

В данном обзоре систематизированы конденсации, приводящие к формированию кумаринового цикла и его конденсированных функционализированных производных.

Салициловый альдегид **1**, метилацетоацетат или этилацетоацетат **2** и ароматический альдегид **3** в присутствии $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ в дихлорметане (DCM при 50°C) образует производные 3-циннамоилкумарина **4** [10] (Схема 1).

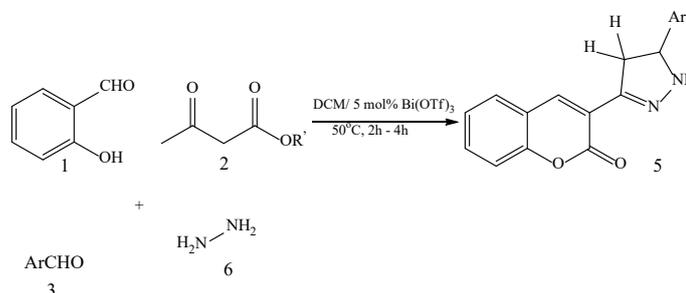
Схема 1



R' = CH₃, C₂H₅. Ar = C₆H₅, C₆H₄-OMe (*p*), C₆H₄-Cl (*p*), C₆H₄-Cl (*m*), C₆H₄-OH (*p*), C₆H₄-OH (*o*), (*o*-Furyl), C₆H₂-(OMe)₃ (2,4,6), C₆H₃-(OMe)₂ (3,5), C₆H₄-N(CH₃)₂ (*p*), C₆H₄-F (*p*), C₆H₄-Br (*p*), C₆H₄-NO₂ (*p*), C₆H₄-NO₂ (*m*).

Соединения **5** были синтезированы с использованием четырехкомпонентной реакции между салициловым альдегидом **1**, α-кетозфиром (метилацетоацетат или этилацетоацетат) **2**, ароматических альдегидов **3** и гидразингидратом **5** в DCM при тех же условиях, которые использовались в схеме 1 [10] (Схема 2).

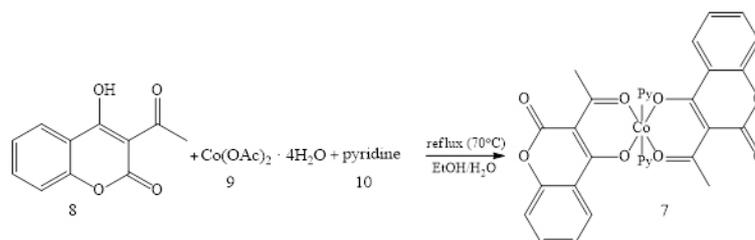
Схема 2



Ar = 4-OCH₃C₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄.

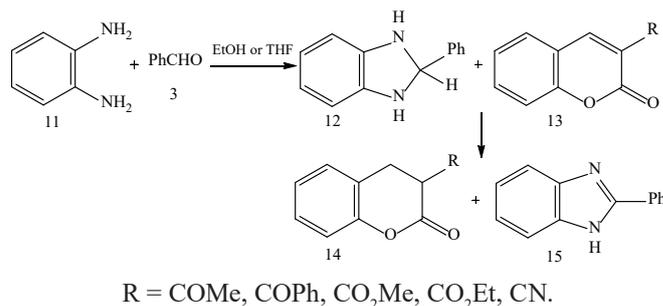
Синтез новых комплексов Со (II) *транс*-дипиридинбис(3-ацетил-2-оксо-2*H*-хромен-4-олато)кобальт(II) **7** был осуществлен путем реакции 3-ацетил-4-гидроксикумарина **8** с Со(ОАс)₂ · 4Н₂О **9** и пиридином **10** в соотношении соответственно 2:1:2 в абсолютном этаноле. Этот новый комплекс был испытан по его антиоксидантной и антимикробной активности [3] (Схема 3).

Схема 3



Взаимодействие *o*-фенилендиамина **11** с бензальдегидом **3** в этаноле или ТГФ приводит к бензимидазолину **12**, взаимодействующему с замещенными кумаринами **13**, давая ожидаемые с высоким выходом дигидрокумарины **14** и 2-фенилбензимидазол **15** [4] (Схема 4).

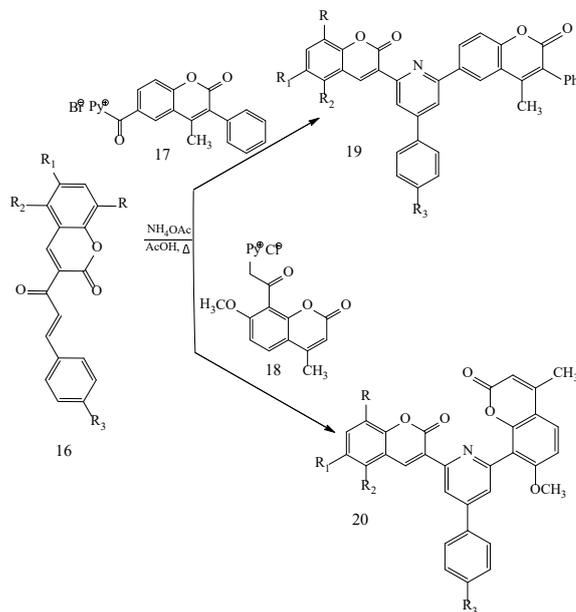
Схема 4



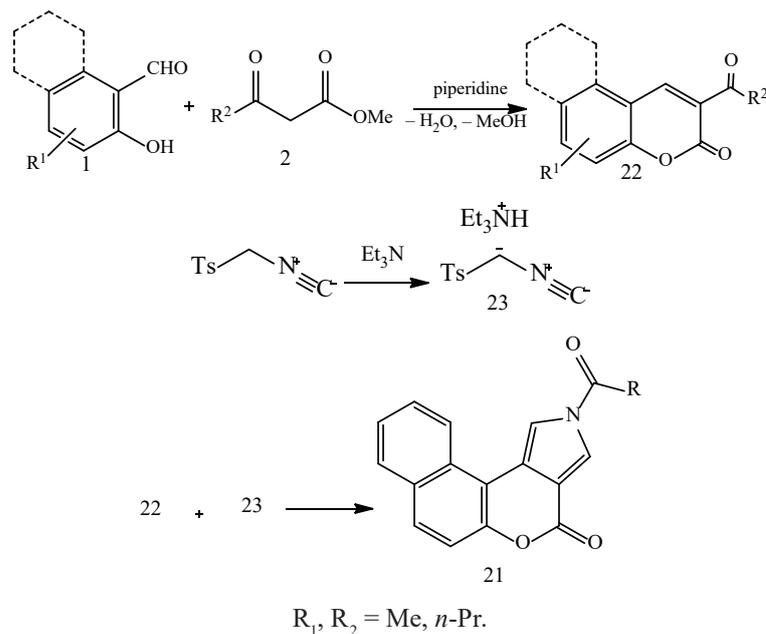
В результате взаимодействия 1-[2(*H*)-1-бензопиран-3-ил]-3-арилпроп-2-ен-1-онов **16** с 4-метил-3-фенил-6-кумариноилметилпиридинийбромидной солью **17** и 7-метокси-4-метил-8-кумариноилметилпиридинийбромидной солью **18** соответственно в присутствии ацетата аммония и уксусной кислоты синтезированы различные 4-арил-2-(кумарин-3-ил)-6-(4-метил-3-фенилкумарин-6-ил)пиридины **19** и 4-арил-2-(кумарин-3-ил)-6-(7-метокси-4-метилкумарин-8-ил)пиридины **20** [2] (Схема 5).

Образование 2-ацилхромено[3,4-с]пиррол-4(2*H*)-она **21** может быть объяснено начальной конденсацией Кневенагеля между замещенными салицилальдегидами **1** и β -кетоефирами **2** в присутствии пиперидина, приводящей к образованию 3-ацетилкумаринов **22**. Затем реализуется [3+2] циклоприсоединение ионной пары **23** к соединениям **22**. Возникший таким путем интермедиат **24** подвергается десульфонилированию до продукта **25**, претерпевающему в дальнейшем перегруппировку до соединения **26**. В основных условиях реакции приводит превращение в 2-ацилхромено[3,4-с]пиррол-4(2*H*)-он **21** путем [1,3]-ацильного сдвига с выходом 62-95% [1] (Схема 6).

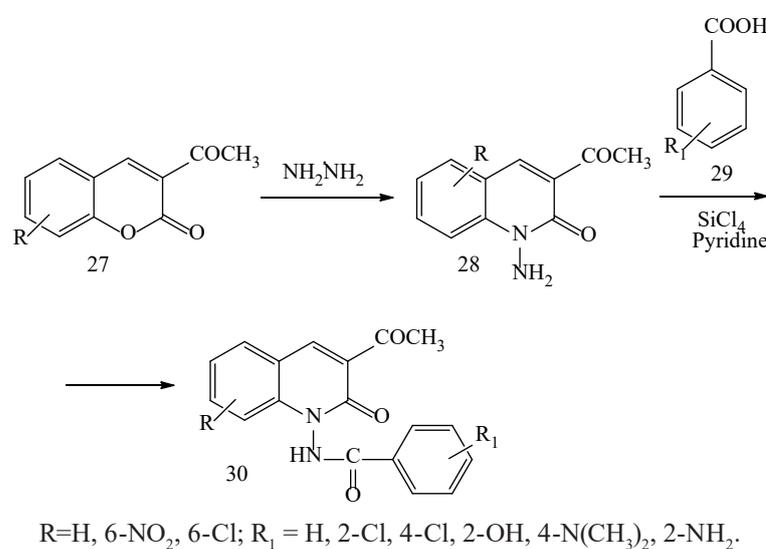
Схема 5



R = H, OCH₃; R₁ = H, R₁-R₂ = Benzo; R₂ = H, R₁-R₂ = Benzo; R₃ = H, OCH₃, CH₃.



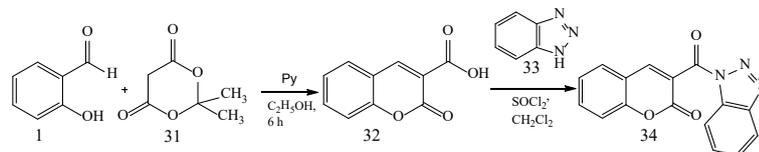
Ацетилкумарин **27** конденсируется с гидразином до производного 3-ацетил-1-аминохинолин-2-она **28**, вступающего в реакцию с замещенной бензойной кислотой **29** с образованием новых замещенных N-(3-ацетил-2-оксохинолин-1(2*H*)-ил)бензамидов **30**. Большинство соединений продемонстрировали многообещающую антибактериальную, противогрибковую и противотуберкулезную активность [5] (Схема 7).



Салициловый альдегид **1** взаимодействует с 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (кислотой Мельдрума) **31** в этаноле с образованием кумарин-

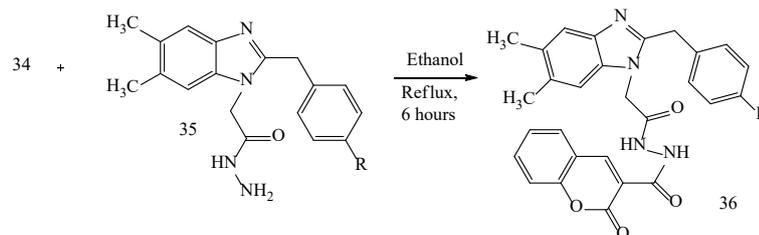
3-карбоновой кислоты **32**. Её обрабатывали 1*H*-бензотриазолом **33** в дихлорметане в присутствии тионилхлорида, что привело к получению 3-(1*H*-бензотриазол-1-илкарбонил)-2*H*-хромен-2-она **34** [8, 9] (Схема 8).

Схема 8



Взаимодействие соединений **34** и **35** привело к синтезу целевого кумарина **36** [8; 9] (Схема 9).

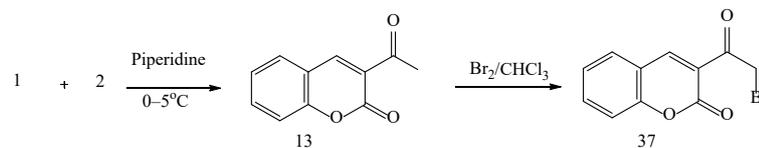
Схема 9



R = CH₃, F, Cl, OCH₃, NO₂, Br.

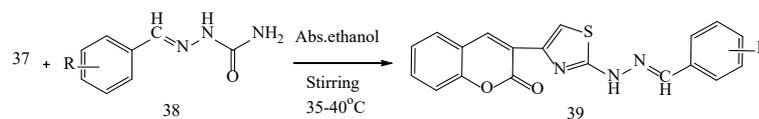
3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-он **37** был синтезирован в качестве ключевого промежуточного соединения путем α -бromирования 3-ацетил-2*H*-хромен-2-она **13**, полученного катализируемой основанием реакцией салицилового альдегида **1** с этилацетоацетатом **2** [7] (Схема 10).

Схема 10



(*E*)-3-(2-(2-(замещенные бензилиден)гидразинил)-тиазол-4-ил)-2*H*-хромен-2-оны **38** были получены перемешиванием полукарбазонов **39** с 3-бромацетилкумарином **37** в мягких условиях в абсолютном этаноле [7] (Схема 11).

Схема 11



R = 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 3-Br, 4-Br, 4-NMe₂, 2-OCH₂Ph, 4-OH-3,5-(OMe)₂, 3,4,5-(OMe)₃, 4-NO₂, 3-OMe, 4-OMe.

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

Кумарин является терапевтическим средством, обнаруживаемым в виде встречающегося в природе вторичного метаболита в растениях, бактериях, грибах, эфирных маслах, а также может быть синтезирован химическим путем.

Биологическая активность кумаринов может изменяться в зависимости от комбинации различных заместителей и конъюгатов.

Современной задачей химиков-синтетиков является разработка и получение новых производных кумарина со значительной специфической активностью для фармакологических мишеней и определением механизма их действия для получения новых лекарственных препаратов.

Список литературы

1. **Alizadeh, A.** Synthesis and characterisation of some coumarin-1,2,4-triazol-3-thioether hybrid molecules / A. Alizadeh, R. Ghanbaripour, L.-G. Zhu // *Synlett*. – 2013. – Vol. 24, № 16. – P. 2124–2126.
2. **An Approach to the Synthesis** of 2-Acylchromeno[3,4-*c*]pyrrol-4(2*H*)-one Derivatives via a Sequential Three-Component Reaction / Y. L. Chovatiya, K. N. Kundaliya, R. R. Giri, D. I. Brahmabhatt // *J. Chil. Chem. Soc.* – 2016. – Vol. 61, № 1. – P. 2788–2791.
3. **Crystal Structure**, Hirshfeld Surface Analysis and Biological Activities of *trans*-Dipyridinebis (3-Acetyl-2-Oxo-2*H*-Chromen-4-Olato)Cobalt(II) / L. Bejaoui, J. Rohlíček, V. Eigner [et al.] // *Acta Chim. Slov.* – 2019. – Vol. 3, № 66. – P. 603–613.
4. **Efficient Chemoselective** Reduction of 3-Substituted Coumarins Utilizing *ortho*-Phenylenediamine and Benzaldehyde / F. Risitano, G. Grassi, F. Foti, C. Bilardo // *Heterocycles*. – 2001. – Vol. 55, № 7. – P. 1311–1314.
5. **Kumar, A.** Synthesis, Antimicrobial and Antitubercular Activities of Some Novel Carboxamide Derivatives of 2-quinolones / A. Kumar, J. Fernandes, P. Kumar // *Orient. J. Chem.* – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 1993–1997.
6. **Mishra, S.** Coumarin: An emerging antiviral agent / S. Mishra, A. Pandey, S. Manvati // *Heliyon*. – 2020. – № 6. – P. 1–7.
7. **Synthesis and Biological** Evaluation of 3-thiazolocoumarinyl Schiff-base Derivatives as Cholinesterase Inhibitors / R. Raza, A. Saeed, M. Arif [et al.] // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2012. – Vol. 80, № 4. – P. 605–615.
8. **Synthesis and evaluation** of α -glucosidase and pancreatic lipase inhibition by quinazolinone-coumarin hybrids / E. Mentese, N. Karaali, G. Akyüz [et al.] // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2016. – Vol. 52, № 12. – P. 1017–1024.
9. **Synthesis of new coumarin** containing benzimidazole derivatives / E. Mentese, F. Yilmaz, F. Mutlu, B. Kahveci // *J. Chem. Res.* – 2015. – Vol. 39, № 11. – P. 645–648.
10. **Zhang, M.** Preparation of crown ether complexing highly active double metal cyanide catalysts and copolymerization of CO₂ and propylene oxide / M. Zhang, Y. Yang, L. Chen // *Chinese J. Catal.* – 2015. – Vol. 36, № 8. – P. 1304–1311.

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

Preparation by condensation reaction of coumarin derivatives (review)

The literature data on the condensation reactions of salicylal with CH-acids leading to the production of substituted coumarins are analyzed.

Key words: *coumarin, coumarin derivatives, condensation, 3-acetylcoumarin, CH-acids.*

Сукач Светлана Михайловна,
ст. преподаватель
кафедры химии и биохимии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
svetlana_genzyr@mail.ru

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

Катализаторы в реакции Михаэля 1,3-дикарбонильных соединений с α,β -ненасыщенными кетонами (обзор)

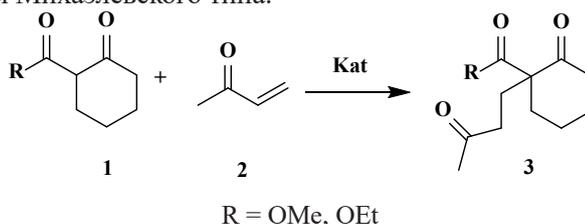
Рассмотрены соединения, катализирующие присоединение 1,3-дикарбонильных веществ к α,β -ненасыщенными кетонами, показаны условия проведения таких реакций и выявлены наиболее эффективные катализаторы, обеспечивающие практически количественные выходы продуктов реакции.

Ключевые слова: катализатор, реакция Михаэля, 1,3-дикарбонильные соединения, α,β -ненасыщенные кетоны.

2-Ацилциклогексаноны являются исходными реагентами для синтеза биологически активных веществ, а также удобными синтонами в органическом синтезе благодаря наличию нескольких реакционноспособных групп и их взаимовыгодному расположению, способствующему внутримолекулярной циклизации образующихся интермедиатов.

Среди реакций циклических β -кетолов, которые не заканчиваются циклизациями и могут быть использованы для дальнейших трансформаций, можно выделить реакции по мезо-положению 1,3-дикарбонильной системы с реагентами, имеющими активированную кратную связь.

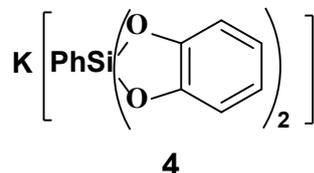
Примером данного взаимодействия является присоединение 2-этокси(метокси)карбонилциклогексанона (**1**) к бут-3-ен-2-ону (**2**), относящееся к превращениям Михаэлевского типа.



Данная реакция протекает относительно легко при комнатной температуре или незначительном нагревании в подходящем растворителе, или без растворителя. Интересно то, что используется широкий круг веществ,

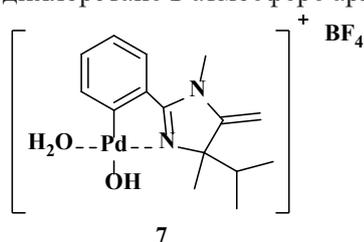
катализирующих такое мезо-присоединение. Некоторые из них будут рассмотрены нами ниже.

Например, продукт (3) с выходом 96% образуется при применении бис(1,2-бензидиолато)фенилсиликата калия (4) при 40°C в хлороформе [14]. Причем, реакция протекает региоселективно. Авторы предлагают схему реакции, согласно которой органический комплекс кремния (4) выступает одновременно в роли кислоты Льюиса и основания Бренстеда.



Применение скандий трисдодецилсульфата $\text{Sc}(\text{O}_3\text{SOC}_{12}\text{H}_{25})_3$ (5) в присутствии воды при 30°C позволяет получить соединение (3) с выходом 91%. Замена, при прочих равных условиях, в структуре реагента (1) циклогексанового кольца на циклопентановое и $\text{R} = \text{Ovп}$ уменьшает выход продукта (3) до 81%, а при использовании трисдодецилсульфата $\text{Sc}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_3$ (6) выход составляет 14% [9].

При использовании в качестве катализатора органического комплекса палладия (II) (7) образуется рацемическая смесь продуктов (3) с выходом 98%. Реакция проводилась в дихлорэтане в атмосфере аргона [13].



Практически количественное (до 99%) образование трикарбонильных соединений (3) достигается за счет использования трифторметансульфоната иттербия $\text{YbOSO}_2\text{CF}_3$ (8), причем, введение тетраметилендиамина в качестве лиганда увеличивает скорость реакции в 20 раз. Авторы акцентируют внимание, что данное взаимодействие проводится в присутствии воды [5]. В качестве лиганда также может быть использован *D*-аланин и *L*-пролин, при этом выходы продукта (3) составляют соответственно 96% [1] и 95% [2]. Подобное присоединение β -дикетонатов к алкенам может также протекать в присутствии трифторметансульфоната серебра $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ [17].

Эффективным катализатором реакции Михаэля 1,3-дикарбонильных соединений с α,β -ненасыщенными кетонами является хлорид индия (III), обеспечивающий хороший выход (90%) и высокую селективность образования целевого продукта (3) [16].

Использование хлорида циркония (IV) позволяет проводить данное взаимодействие без растворителя с выходом продукта (3) 90% [12].

В присутствии воды или без растворителя получен бут-3-ен-2-он (3) с практически количественным выходом (98%) при действии на реагенты (1) и (2) комплексом гидроксипатит-лантан [7].

Успешно протекает реакция и в присутствии катализаторов, содержащих ионы Fe^{3+} , диспергированные на различных неорганических носителях, например, таких как фтортетракремниевая слюда [6]. Действие таких катализаторов основано на образовании координационных связей между катионом Fe^{3+} и атомами кислорода реагентов (1) и (2), выход продукта (3) – 94% [8]. Также нашли применение в качестве катализаторов ионные жидкости, содержащие Fe^{3+} [15] или Cu^{2+} [14]. Если проводить реакцию при микроволновом облучении, то время реакции сокращается с 20 часов до 30 минут с хорошим выходом продукта (3) – 89% [15].

Также эффективными катализаторами реакции Михаэля зарекомендовали себя некоторые соединения на полимерной основе [3; 11]. Установлено, что производные дикетонов (1), дополнительно замещенные по циклогексановому циклу, вступают в аналогичные реакции и образуют соответствующие соединения типа (3) [10].

Большинство вышеперечисленных катализаторов обеспечивают высокий выход продукта рассматриваемой реакции. Практически количественные выходы достигаются при использовании трифторметансульфоната иттербия, причем, в достаточно простых условиях, а введение лигандов позволяет изменять скорость реакции, что позволяет сделать вывод о наибольшей эффективности данного соединения в качестве катализатора.

Список литературы

1. **α -Amino Acid Induced Rate Acceleration in Aqueous Biphasic Lewis Acid Catalyzed Michael Addition Reactions** / K. Aplander, R. Ding, U. M. Lindström [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46, № 24. – P. 4543–4546.
2. **Asymmetric Lewis Acid Catalysis in Water: α -Amino Acids as Effective Ligands in Aqueous Biphasic Catalytic Michael Additions** / K. Aplander, R. Ding, M. Krasavin [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – № 6. – P. 810–821.
3. **Bensa, D. P-BEMP: A New Efficient and Commercially Available User-Friendly and Recyclable Heterogeneous Organocatalyst for the Michael Addition of 1,3 Dicarboxyl Compounds** / D. Bensa, Th. Constantieux, J. Rodriguez // *Synthesis.* – 2004. – № 6. – P. 923–927.
4. **Copper (II) Triflate Immobilized in [bmim]BF₄ Ionic liquid: An Efficient Reaction Medium for Michael Addition of β -Ketoesters to Acceptor-activated Alkenes** / J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Baishya, N. A. Venkat // *Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 34, № 1. – P. 102–103.
5. **Expanding the Scope of Lewis Acid Catalysis in Water: Remarkable Ligand Acceleration of Aqueous Ytterbium Triflate Catalyzed Michael Addition Reactions** / R. Ding, K. Katebzadeh, L. Roman [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 1. – P. 352–355.
6. **Fe^{3+} -exchanged fluorotetrasilicic mica as an active and reusable catalyst for Michael reaction** / K. Shimizu, M. Miyagi, T. Kan-no [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, № 40. – P. 7421–7424.
7. **Michael reaction of 1,3-dicarbonyls with enones catalyzed by a hydroxyapatite-bound La complex** / K. Mori, M. Oshiba, T. Hara [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 25. – P. 4283–4286.
8. **Michael reaction of β -ketoesters with vinyl ketones by iron (III)-exchanged fluorotetrasilicic mica: catalytic and spectroscopic studies** / K. Shimizu,

- M. Miyagi, T. Kan-no [et al.] // J. of Catalysis. – 2005. – Vol. 229, № 2. – P. 470–479.
9. **Michael reactions in water** using Lewis acid–surfactant-combined catalysts / Y. Mori, K. Kakumoto, K. Manabe, S. Kobayashi // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41, № 17. – P. 3107–3112.
 10. **Protecting Group-Free** Total Synthesis of (–)-Lannoninidine B / H. M. Ge, L.-D. Zhang, R. X. Tan, Z.-J. Yao // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – Vol. 134, № 30. – P. 12323–12325.
 11. **Shibatomi, K.** Michael Reactions in Water Using Amphiphilic Resin-Supported Quaternary Ammonium Hydroxides // K. Shibatomi, T. Nakahashi, Y. Uozumi // Synlett. – 2000. – № 11. – P. 1643–1645.
 12. **Smitha, G.** ZrCl₄-Catalyzed Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyls and Enones under Solvent-Free Conditions / G. Smitha, S. Patnaik, Ch. S. Reddy // Synthesis. – 2005. – № 5. – P. 711–713.
 13. **Structure and catalytic** activity of organopalladium (II) complexes based on 4,5 dihydro-1*H*-imidazol-5-one derivatives / P. Drabina, B. Broz, M. Sedlak, Z. Padelkova // J. Organomet. Chem. – 2011. – Vol. 696, № 4. – P. 971–981.
 14. **Tateiwa, J.** Pentacoordinate Organosilicate-Catalyzed Michael Addition of α -Keto Esters to 3-Buten-2-one / J. Tateiwa, A. Hosomi // Eur. J. Org. Chem. – 2001. – № 8. – P. 1445–1448.
 15. **Vasiloiu, M.** Iron catalyzed Michael addition: Chloroferrate ionic liquids as efficient catalysts under microwave conditions / M. Vasiloiu, P. Gaertner, K. Bica // Science Chin. Chem. – 2012. – Vol. 55, № 8. – P. 1614–1619.
 16. **Yadav, J. S.** Indium(III) Chloride Catalyzed Conjugate Addition of 1,3 Dicarbonyl Compounds to α,β -Unsaturated Ketones / J. S. Yadav, V. Geetha, B. V. S. Reddy // Synth. Commun. – 2002. – Vol. 32, № 22. – P. 3519–3524.
 17. **Yao, X.** Highly Efficient, Reversible Addition of Activated Methylene Compounds to Styrene Derivatives Catalyzed by Silver Catalysts / X. Yao, C. J. Li // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70, № 14. – P. 5752–5755.

**Sukach S. M.,
Dyachenko V. D.**

**Catalysts in the Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds
with α,β unsaturated ketones**

Compounds which catalyze the addition of 1,3-dicarbonyl compounds to α,β -unsaturated ketones are considered. The conditions for these reactions are shown. The most effective catalysts which provide practically quantitative yields of reaction products are identified.

Key words: catalyst, Michael reaction, 1,3-dicarbonyl compounds, α,β unsaturated ketones.

УДК 547.78; 547.8; 544.182.32; 53.082.534

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

Расчёт влияния заместителей на спектры оптического поглощения (E)-2-(2-арил-1- циановинил)-4-циклопропилтиазолов

Представлены результаты расчётов спектров оптического поглощения и молекулярных орбиталей ряда производных (E)-2-(2-арил-1-циановинил)-4-циклопропилтиазола, отличающихся заместителями в пара-положении арильного цикла. Расчёты выполнены методом теории функционала плотности. Полученные результаты в целом согласуются с известными закономерностями.

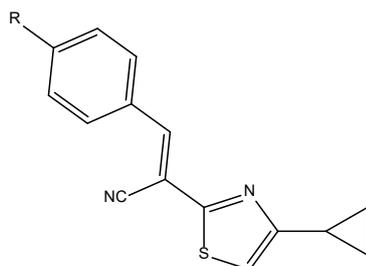
Ключевые слова: электронные переходы, оптическое поглощение, теория функционала плотности, производные тиазола.

Интерес к исследованиям оптических свойств производных тиазола обусловлен широким применением соединений данного класса. Тиазоловый гетероцикл является основой важных биологически активных веществ, например, витамина B1, кокарбоксилазы и пенициллинов. Производными 2-аминотиазола являются норсульфазол и некоторые другие сульфаниламиды. Производные бензотиазола используют в качестве красителей в цветной фотографии и в производстве резины. Тиазоловый жёлтый применяется в качестве индикатора на щёлочь. Отметим флуоресцентные свойства производных тиазола [2].

Знание геометрии молекул и понимание электронной структуры исследуемого соединения позволяет прогнозировать его свойства. Для их описания в данной работе использован метод теории функционала плотности (DFT). В настоящее время этот метод является одним из наиболее успешных подходов к расчету электронной структуры веществ. С помощью DFT можно предсказывать значительное число физических и химических свойств: молекулярные структуры, частоты колебаний, энергию атомизации, электрические и магнитные свойства, пути реакций и т. п. [4].

В данной работе метод DFT использован для теоретического исследования влияния заместителей в пара-положении арильного цикла на спектры оптического поглощения (E)-2-(2-арил-1-циановинил)-4-циклопропилтиазола. Полученные результаты могут быть полезны для синтеза соединений с заданными оптическими свойствами и аналитических приложений.

Исследуемые вещества ранее синтезированы авторами работы [3].



1: R = H; 2: R = Cl; 3: R = F; 4: R = NO₂; 5: R = Ph; 6: R = C₆H₅CH₂O

Расчёты спектров оптического поглощения и молекулярных орбиталей указанных соединений выполнены с использованием потенциала B3LYP и базиса 6-311++G(d,p) для раствора в ацетоне. Влияние растворителя учитывалось в рамках макроскопической модели поляризуемого континуума (CPM). Вначале был проведен расчёт геометрии молекулы, после чего найденная геометрия использовалась для вычисления спектров оптического поглощения и молекулярных орбиталей. Найденные значения положений и интенсивностей первых трёх полос поглощения рассматриваемых соединений представлены в Табл. 1.

Таблица 1

Длины волн (λ) и силы осцилляторов (ϵ) спектральных линий исследуемых соединений

Заместитель	λ , нм			ϵ		
	S1	S2	S3	S1	S2	S3
H	390	306	304	0,7219	0,0145	0,2019
Cl	399	313	296	0,8222	0,2198	0,0101
F	390	305	292	0,7263	0,1973	0,0052
NO ₂	473	341	367	0,6602	0,2726	0,0016
Ph	417	339	311	1,202	0,0817	0,0016
C ₆ H ₅ CHO	402	317	295	1,0621	0,101	0,0063

Конфигурация орбиталей, соответствующих состояниям, участвующим в формировании данных полос поглощения показана на Рис. 1.

Первая (низкоэнергетическая) полоса поглощения S1 формируется в результате перехода ВЗМО-НСМО. Она обусловлена возбуждением системы π -орбиталей сопряжённых фенильного и тиазолового циклов, которое сопровождается смещением электронной плотности с пропила в сторону системы. Замещение водорода в пара-положении арильного радикала на хлор приводит к сдвигу данной полосы поглощения на 9 нм, что хорошо согласуется с правилами Вудворда-Физера [4]. Введение фтора практически не оказывает влияния на спектр, что согласуется с результатами измерений аналогичных соединений, представленными в работе [1].

Добавление фенильного радикала удлиняет цепочку сопряжения, создавая батохромный сдвиг в 27 нм. В случае соединения **6** батохромный сдвиг меньше, чем в соединении **5**, так как бензальдегид не находится в сопряжении с остальной частью молекулы, а сдвиг в основном обусловлен присутствием

кислорода. Соединение **4** демонстрирует наибольший батохромный сдвиг, который обусловлен наличием сильного акцептора NO_2 .

Полоса поглощения S_2 , во всех исследованных соединениях, кроме **1**, преимущественно обусловлена переходами с орбитали ВЗМО-1 на НСМО. Поведение этой полосы в целом повторяет поведение первой.

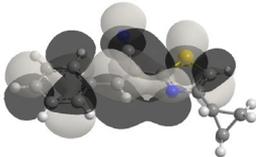
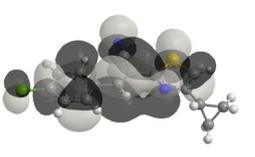
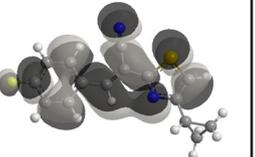
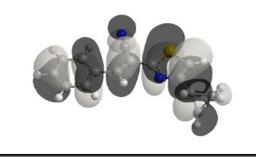
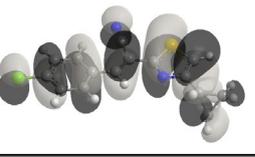
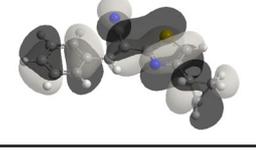
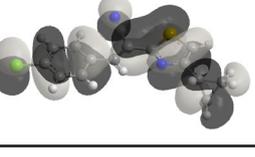
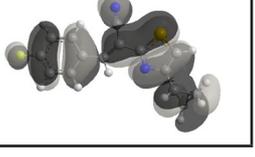
Третья полоса для всех соединений, кроме **1**, обладает малой интенсивностью и формируется преимущественно в результате переходов с ВЗМО-2 на НСМО (соединения **2, 3, 5**). В соединениях **4** и **6** в роли начальной орбитали при формировании этой полосы выступают ВЗМО-6 и ВЗМО-4, соответственно. При этом важно отметить, что независимо от её энергии исходная орбиталь для данного перехода локализована на арильном или финильном (**5**) радикале.

В соединении **1** орбитали ВЗМО-1 и ВЗМО-2 имеют близкие энергии, и в результате того, что электроны других орбиталей также дают свой вклад в формирование возбуждённых состояний, «обмениваются ролями» – переход ВЗМО-1 – НСМО соответствует полосе S_3 , а переход ВЗМО-2 – НСМО отвечает полосе S_2 . При этом соотношение интенсивностей этих полос остаётся характерным для данных переходов.

Выводы. Спектры исследованных соединений имеют схожий вид. Однако в соединениях **2** и **6** наблюдается сильное изменение соотношения интенсивностей полос, в пользу полосы S_1 . Происхождение двух первых полос поглощения всех соединений, кроме **1**, одинаково. Полоса S_3 , происходит из разных исходных орбиталей, однако они все локализованы на арильном или финильном радикалах.

В соединении **1**, орбитали ВЗМО-1 и ВЗМО-2 имеют близкие энергии, и за счёт вклада в возбуждение других орбиталей «обмениваются ролями», формируя полосы S_3 и S_2 , соответственно.

Результирующие изменения положения спектральных полос поглощения в зависимости от характера заместителей, в целом согласуются с известными закономерностями [1; 4].

	1	2	3
НСМО			
ВЗМО			
ВЗМО-1			

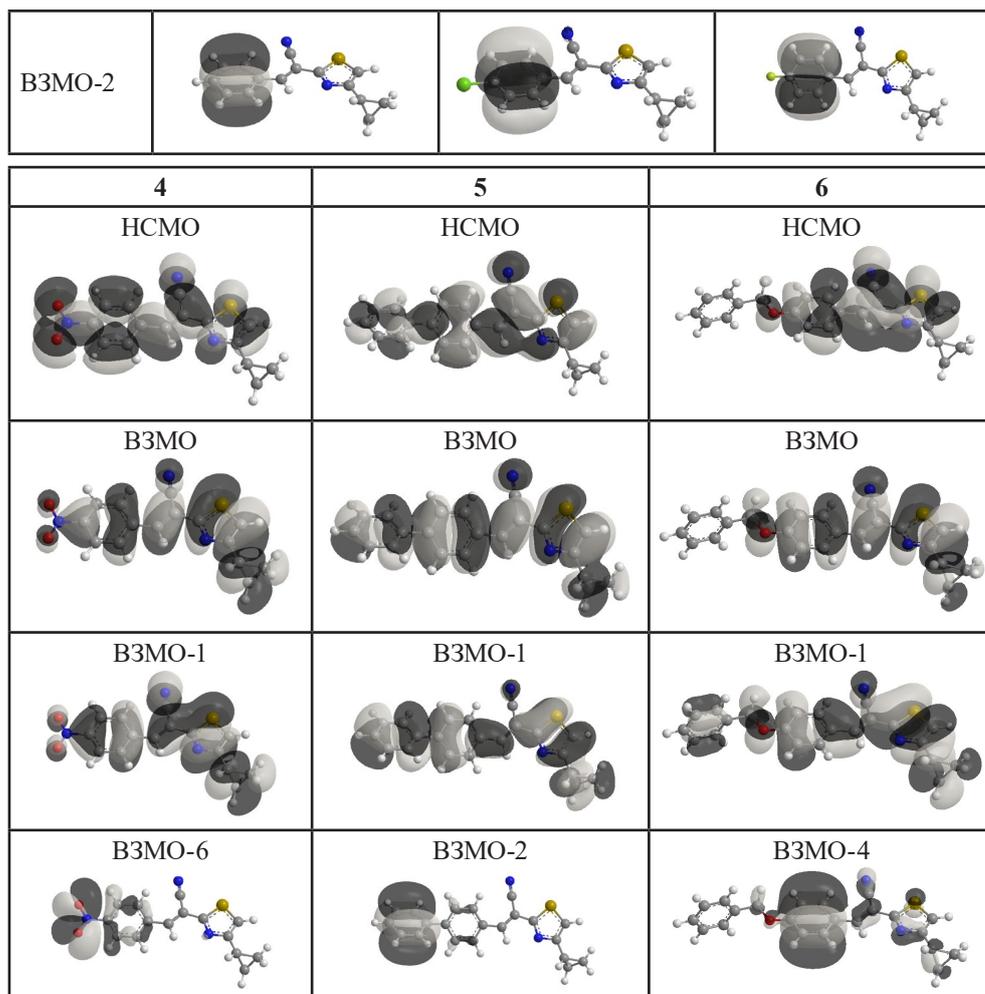


Рис. 1. Локализация молекулярных орбиталей исследованных соединений

Список литературы

1. Дяченко, В. Д. Кросс-рециклизация 2,6-диамино-4-арил-4*H*-тиопиоран-3,5-дикарбонитрилов в синтезе функционально замещенных тиазолов / В. Д. Дяченко // Украинский химический журнал. – 2008. – Т. 74, № 10. – С. 100–104.
2. 3-Aryl-2-(thiapplication prospekta / A. K. Eltyshev, T. N. Dzhumaniyazov, P. O. Suntsova [et al.]. – DOI 10.1016/j.dyepig.2020.108836. – Text : electronic // Dyes and Pigments. – 2021. – Vol. 184. – P. 1–15. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0143720820315333> (date of access: 11.01.2024).
3. Morita, M. Systematic Studies on the Effect of Fluorine Atoms in Fluorinated Tolanes on Their Photophysical Properties / M. Morita, S. Yamada, T. Konno // Molecules. – 2021. – Vol. 26, № 8. – P. 22–74.
4. Yadav, L. D. S. Organic Spectroscopy / L. D. S. Yadav. – Dordrecht ; Boston : Kluwer ; New Delhi : Anamaya Publishers, 2005. – 324 p.

Tikhii A. A.

Calculation of the effect of substituents on the optical absorption spectra of (E)-4-cyclopropyl-2-(1-cyano-2-arylvinyl)thiazole

The results of calculations of the optical absorption spectra and molecular orbitals of (E)-4-cyclopropyl-2-(1-cyano-2-arylvinyl)thiazole derivatives are presented. Studied derivatives have different substituents in the para position of the aryl ring. Calculations were performed using the density functional theory. The obtained results are generally consistent with known laws.

Key words: *electronic transitions, optical absorption, density functional theory, thiazole derivatives.*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бангаров Ризван Юннадиевич, врач-хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России, филиал г. Волжский

Бойченко Павел Константинович, профессор кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», доктор медицинских наук, профессор, г. Луганск, ЛНР

Быкадоров Павел Петрович, декан биолого-технологического факультета, доцент кафедры технологии производства и переработки продукции животноводства ФГБОУ ВО «ЛГАУ им. К. Е. Ворошилова», кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

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

Воронов Михаил Владимирович, декан факультета естественных наук, доцент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», кандидат медицинских наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

Довбня Ирина Валерьевна, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

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

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

Ивлева Диана Александровна, магистрант кафедры биологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Кизименко Сергей Викторович, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Королецкая Лариса Викторовна, доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», кандидат педагогических наук, г. Луганск, ЛНР

Криничная Наталия Викторовна, доцент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», кандидат биологических наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

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

Липко Оксана Владимировна, магистрант кафедры биологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Мацько Юлия Викторовна, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Медведев Андрей Юрьевич, заведующий кафедрой технологии производства и переработки продукции животноводства ФГБОУ ВО «ЛГАУ им. К. Е. Ворошилова», доктор сельскохозяйственных наук, профессор, г. Луганск, ЛНР

Москвин Александр Александрович, биолог КЛД ООО «Диагностический центр "Луганская диагностическая лаборатория"», г. Луганск, ЛНР

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

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

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

Петренко Сергей Витальевич, доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», кандидат биологических наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

Рубежная Дарья Вадимовна, ассистент кафедры химии ФГБОУ ВО «ЛГАУ им. К. Е. Ворошилова», г. Луганск, ЛНР

Савенок Марина Анатольевна, ст. преподаватель кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Садовая Алина Юрьевна, ассистент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Самойленко Александр Анатольевич, врач-травматолог Северодонецкой городской многопрофильной больницы ЛНР РФ, кандидат медицинских наук, доцент, г. Северодонецк, ЛНР

Скворцов Всеволод Владимирович, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент, г. Волгоград

Сукач Светлана Михайловна, старший преподаватель кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Тихий Александр Александрович, доцент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», кандидат физико-математических наук, 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 – ФГБОУ ВО «ЛГПУ».

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

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

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

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

Публикация научных материалов осуществляется при условии предоставления авторами следующих документов:

1. Авторская заявка/согласие на публикацию авторских материалов.
2. Текст научной статьи (научного обзора, научного сообщения, открытой научной рецензии, публикация по материалам научных событий, информация об отечественных и зарубежных научных школах, персоналиях), соответствующий тематике серии сборника.
3. Рецензия на статью, подготовленную аспирантом или соискателем ученой степени кандидата наук, подписанная научным руководителем или заведующим кафедрой, на которой выполняется диссертационное исследование. Рецензия должна объективно оценивать научную статью и содержать всесторонний анализ ее научных достоинств и недостатков.

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

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

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

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

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

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

При написании фамилий и инициалов используется следующее правило: инициалы печатаются через точку с пробелом, 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, исключающими двойное толкование или неправильное понимание информации. Оформление текста должно соответствовать литературным нормам, быть лаконичным, тщательно выверенным.

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

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

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

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

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

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

В заявке авторы должны подать следующую информацию:

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

*Редакция Вестника
Луганского государственного
педагогического университета*

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 – **Т. А. Ковалева**

Подписано в печать 26.12.2023. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать ризографическая. Формат 70×100 1/16. Усл. печ. л. 7,48.
Тираж 19 экз. Заказ № 117.

Издатель
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
«Книга»

ул. Оборонная, 2, г. Луганск, 291011. Тел. : +7 857-2-58-03-20
e-mail: knitaizd@mail.ru