

Научное издание



ВЕСТНИК

Луганского государственного
педагогического университета

Серия 4

Биология
Медицина
Химия

№2(78)
2022



№2(78) • 2022 ВЕСТНИК ЛУГАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

КНИТА

Издатель ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
«Книга»
ул. Оборонная, 2, г. Луганск, 91011, т/ф (0642)58-03-20

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

ВЕСТНИК



Луганского
государственного
педагогического
университета

Серия 4

Биология. Медицина. Химия

№ 2(78) • 2022

Сборник научных трудов



Луганск
2022

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

ББК 95/4z43+28z5+5z5+24z5

В 38

Учредитель и издатель
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

Основан в 2015 г.

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

Дяченко В. Д. – доктор химических наук, профессор

Заместитель главного редактора

Ротерс Т. Т. – доктор педагогических наук, профессор

Выпускающий редактор

Калинина Г. Г. – заведующий редакционно-издательским отделом

Редактор серии

Воронов М. В. – кандидат медицинских наук, доцент

Состав редакционной коллегии серии:

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

В38

Вестник Луганского государственного педагогического университета :
сб. науч. тр. / гл. ред. В. Д. Дяченко; вып. ред. Г. Г. Калинина; ред. сер. М. В. Воронов. –
Луганск : Книта, 2022. – № 2(78) : Серия 4. Биология. Медицина. Химия. – 120 с.

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

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

Печатается по решению Ученого совета Луганского государственного педагогического университета (протокол № 9 от 29.04.2022 г.)

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

ББК 95/4z43+28z5+5z5+24z5

В 38

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

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЯ

- Коваль Е. С., Волгина Н. В.** Морфологическая характеристика популяции окуня солнечного *Lepomis gibbosus* (Centrarchidae, Perciformes), обитающего в реке Лугань.....5
- Королецкая Л. В., Несторенко С. Н., Шулика А. Б.** Сосна обыкновенная (*Pinus silvestris* L.) как индикатор состояния загрязнения атмосферного воздуха города Луганска.....10
- Линник В. С., Косов В. А.** Наследуемость и повторяемость хозяйственно полезных признаков молочного скота.....17

МЕДИЦИНА

- Бойченко П. К., Бойченко О. В., Хорькова Е. А., Павлов Е. А.** Персонализированная диагностика доброкачественных новообразований толстой кишки.....23
- Гаврик С. Ю., Сабакаръ В. А.** Циклические изменения уровня гемоглобина в зависимости от суточного хронотипа.....30
- Деркач А. В., Гарская Н. А., Носова А. С.** Некоторые особенности физического развития учащихся старшего школьного возраста города Луганска.....36
- Крадинова Е. А., Левенец С. В., Садовая А. Ю., Савенок М. А.** Структурные преобразования селезенки крыс при сопровождении хронического стресса ваготонией.....41
- Кратинова И. П., Мечетный Ю. Н., Курах Ю. А.** Гидротерапия как метод коррекции тревожности.....48
- Левенец С. В., Никитенко Н. А., Коваль К. Ф.** Металлоостеосинтез титаном и его развитие.....54
- Москвин А. А.** Белки острой фазы воспаления как диагностический инструмент.....60
- Носова А. С., Деркач А. В., Гарская Н. А.** Особенности некоторых психофизиологических функций у детей среднего школьного возраста.....66
- Перепелица Ю.Г.** Роль молекулярной биологии в понимании патогенеза хронического миелоидного лейкоза.....72

ХИМИЯ

Ковалева О. С., Дяченко В. Д. Трехкомпонентный одnoreакторный синтез производных 2-амино-4Н-хроменов с антибактериальной и противоопухолевой активностью (обзор).....	78
Курскова А. О., Кривоколыско С. Г., Фролов К. А. Аминометилирование 5-амино-3-(цианометил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила.....	89
Перепечай А. А., Дяченко В. Д. Пиридинсодержащие имины и оксимы как исходные реагенты в синтезе 1,6-нафтиридинов (обзор)....	93
Сараева Т. А., Сайфулина М. В. Новый метод синтеза 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазоллил)индолизинов.....	99
Ширяев И. А., Дяченко В. Д. Методы синтеза 2-фурилзамещенных 4Н-пиранов по реакции Михаэля (обзор).....	103
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	108
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	112

БИОЛОГИЯ

УДК:597.556.33 (282.247.369)

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

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

Морфологическая характеристика популяции окуня солнечного *Lepomis gibbosus* (Centrarchidae, Perciformes), обитающего в реке Лугань

*Работа посвящена изучению морфометрических особенностей популяции окуня солнечного *Lepomis gibbosus* (L., 1758), обитающего в реке Лугань. Солнечный окунь является новым интродуцированным видом для водных экосистем Донецкого края.*

Ключевые слова: *окунь солнечный, ихтиофауна, вид, морфометрия, меристические признаки, популяция.*

В процессе постоянно изменяющихся условий окружающей среды в результате деятельности человека особое значение приобретает мониторинг современного состояния биоразнообразия водных объектов. Структура ихтиофауны является следствием влияния ряда факторов, которые, в свою очередь, формируют сообщества видов, связанных отдельными типами водных биотопов [6]. Отмечено, что более уязвимыми к инвазиям являются нарушенные экосистемы. Как правило, эти нарушения вызваны деятельностью человека [7]. На биоразнообразии ихтиофауны влияет множество факторов в основе которых лежит хозяйственная деятельность человека, которая за короткий срок вызывает негативные изменения сообществ. Все это делает рыб одним из важнейших объектов для эколого-биологических исследований, в частности, исследований по изучению распространения и вселения чужеродных видов. Одним из таких видов является окунь солнечный *Lepomis gibbosus* (Centrarchidae, Perciformes), который предположительно попал в реку Лугань путем саморасселения.

Окунь солнечный *Lepomis gibbosus* (Centrarchidae, Perciformes) является представителем североамериканской фауны. В Европу его завезли как декоративный объект. Впоследствии он натурализовался в природных водоемах и широко расселился в низовьях Дуная, лиманах Ялпуга и Кагула, озере Сасык, низовьях Днестра (дельта и Днестровский лиман), Тилигульском, Березан-

ском и Днепровско-Бугском лиманах и заливных водоемах низовья Днепра, в бассейне Южного Буга, внутренних водоемах Крыма и в Днепропетровской области [3; 4]. Последние находки этого вида отмечены в водоемах Северного Приазовья: Каховский канал, реки Молочная, Кальмиус, Северский Донец, Днепр, Запорожское водохранилище [2].

Несмотря на многочисленные сведения о находках окуня солнечного в водах бассейнов рек Днепра и Северского Донца, научные исследования в водоемах Луганщины начали проводиться только в последнее время. Поэтому выбранная тема является актуальной.

В связи с этим целью наших исследований было: провести морфологическую характеристику популяции окуня солнечного *Lepomis gibbosus* (Centrarchidae, Perciformes), обитающего в реке Лугань.

Изучение изменчивости окуня солнечного проводилось на 10 фиксированных в формалине образцах (рис. 1–2) по 32 пластическим и 9 меристическим признакам по методике И.Ф. Правдина [3].



Рис. 1. Окунь солнечный *L. gibbosus*, окрас фиксированного экземпляра



Рис. 2. Окунь солнечный *L. Gibbosus* с природным окрасом

Анализ меристических признаков у пойманных рыб в сравнении с литературными данными показал отсутствие существенных отклонений между их показателями при увеличении диапазона изменчивости (табл. 1).

Так, количество неразветвленных лучей в спинном плавнике окуня солнечного составляет от VIII до XI, разветвленных 9–14 штук. В анальном плавнике число неразветвленных лучей – III, разветвленных 5–13 штук. Общее количество чешуи в боковой линии окуня солнечного колеблется в пределах 15–41 штук. Так, в литературных источниках неразветвленных лучей X–XI, разветвленных 10–12. В анальном плавнике число неразветвленных лучей – III, разветвленных 9–11 штук. Общее количество чешуи в боковой линии окуня солнечного находится в пределах 39–42.

В результате исследований отмечено увеличение максимальных показателей среднего значения: абсолютной длины тела TL, длины головы lc, постдорсального расстояния pD, высоты спинного плавника на уровне четвертого не ветвистого луча hD, длины брюшного плавника IV. Также отмечается уменьшение максимальных показателей средних значений: длины тела до

конца покрова чешуи SL, наибольшей высоты тела H, наименьшей высоты тела h, антедорсального расстояния aD, длины основания спинного плавника ID, длины грудного плавника IP, расстояния между основаниями грудного и брюшного плавника PV, диаметра глаза do, посторбитального расстояния po, в сравнении с данными из реки Луганчик (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика меристических признаков окуня солнечного

Водоем	Признак, шт.			Источник
	D	A	L.l.	
р. Северский Донец	IX-X; 11-14	III; 8-12	33-37	наши данные
р. Луганчик	X-XI; 10-12	III; 9-11	27-41	наши данные
р. Миус	X-13	III; 10-13	32-38	наши данные
р. Лугань	VIII-X; 9-12	III; 5-12	15-32	наши данные
Павлопольское водохранилище	XI-11	III; 10	41-42	[2]
Каховский канал	X-XI; 10-12	III; 9-11	39-42	[2]

Примечание: D – число лучей в спинном плавнике (римские цифры – количество неразветвленных лучей, арабские – разветвленных лучей); A – количество лучей в анальном плавнике (обозначения как на спинном плавнике); L.l. – общее количество чешуи в боковой линии

Таблица 2

Сравнительный анализ морфометрических признаков солнечного окуня

Признак	р. Лугань (10 экз.), наши данные		р. Луганчик (9 экз.), наши данные	
	min-max	M±m	min-max	M±m
TL, мм	28,3–72,0	41,8±4,8	80,2–99,7	89,09±1,85
SL, мм	27,9–66,1	34,0±4,3	64,3–84,2	71,24±2,02
lc, мм	25,1–58,0	34,0±3,9	21,6–27,1	24,18±0,54
В % от стандартной длины тела				
lc	27,1–36,4	33,4±1,0	32,19–35,26	33,99±0,34
H	23,1–35,8	29,3±1,4	34,56–43,38	39,99±0,88
h	10,8–13,8	12,2±0,3	13,29–15,09	14,3±0,22
aD	33,4–48,7	40,1±1,6	37,17–47,77	44,36±0,99
pD	18,9–29,3	24,4±1,0	19,25–23,25	21,27±0,42
ID	23,0–46,1	39,0±2,9	41,92–47,02	44,41±0,53
hD	15,4–24,1	19,0±0,9	12,01–15,58	14,26±0,47
IP	18,4–32,8	27,9±1,4	28,86–32,37	30,49±0,38
PV	8,2–14,4	11,7±0,6	13,96–17,76	15,76±0,42
IV	18,7–24,5	22,6±0,8	19,7–23,1	21,14±0,37
В % от длины головы				
do	15,7–25,5	20,4±1,2	19,19–26,85	23,57±0,93
po	35,7–52,6	44,6±1,8	44,36–52,14	47,5±0,76

Примечание: TL – абсолютная длина тела; SL – длина тела до конца покрова чешуи; lc – длина головы; H – наибольшая высота тела; h – наименьшая высота тела; IV – длина брюшного плавника; IP – длина грудного плавника; PV – расстояние между основаниями грудного и брюшного плавников; aD – антедорсальное расстояние; pD – постдорсальное расстояние; ID – длина основания спинного плавника; hD – высота спинного плавника на уровне четвертого не ветвистого луча; do – диаметр глаза; po – посторбитальное расстояние; min–max – минимальное и максимальное значение признака; $M \pm m$ – средняя арифметическая признака для данной группы и ошибка репрезентативности

Таким образом, распространение солнечного окуня в реке Лугань носит инвазивный характер. Этому способствуют частные арендаторы, которые специализируются на выращивании товарной рыбы в водоемах, куда вместе с зарыбком попадает этот чужеродный вид. При спуске воды окунь солнечный попадает в аборигенную ихтиофауну. Дальнейшие исследования будут направлены на углубление исследований ареала распространения окуня солнечного.

Список литературы

1. Денщик, В. А. Фауна рыб бассейна среднего течения Северского Донца / В. А. Денщик. – К. : Ин-т зоологии НАНУ, 1994. – С. 1–40.
2. Дирипаско, А. А. Расширение ареала солнечного окуня *Lepomis gibbosus* (Centrarchidae, Perciformes) на восток Украины / А. А. Дирипаско, Н. А. Демченко, П. В. Кулик [и др.] // Вестник зоологии. – 2008. – № 42 (3). – С. 269–273.
3. Правдин, И. Ф. Руководство по изучению рыб (преимущественно пресноводных) / И. Ф. Правдин. – М. : Пищевая промышленность, 1966. – С. 1–377.
4. Федоненко, Е. В. Расселение, пространственное распространение и морфологическая характеристика солнечного окуня *Lepomis gibbosus* (Centrarchidae, Perciformes) Запорожского водохранилища / Е. В. Федоненко, О. Н. Маренков // Российский журнал биологических инвазий. – 2013. – № 2. – С. 51–59.
5. Шандиков, Г. А. Редкие виды рыб бассейна Северского Донца Северо-восточной Украины / Г. А. Шандиков, Г. Л. Гончаров // Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Серия: Биология. – 2008. – № 8. – С. 65–90.
6. Ижевский, С. С. Инвазии: неизбежность и контроль // Экологическая безопасность и инвазии чужеродных видов / под ред. Ю. Ю. Дгебуадзе [и др.]. – М. : МСОП-ИПЭЭ РАН, 2002. – С. 49–61.
7. Алимов, А. Ф. Биологические инвазии в водных и наземных экосистемах / А. Ф. Алимов; под ред. А. Ф. Алимова, Н. Г. Богуцкой. – М. ; СПб. : Тов-во научных изданий КМК, 2004. – 436 с.

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

Morphological characteristics of the population of the sun bass *Lepomis gibbosus* (Centrarchidae, Perciformes) living in the Lugan River

*The work is devoted to the study of morphometric features of the population of the sun bass *lepomisgibbosus* (l., 1758), living in the Lugan River. The sun perch is a new introduced species for the aquatic ecosystems of the Donetsk Ridge.*

Key words: *sunny perch, ichthyofauna, species, morphometry, meristic features, population.*

УДК 582.475:502.3(477.61-21)

Королецкая Лариса Викторовна,
канд. пед. наук, доцент кафедры биологии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
dlvklv@mail.ru

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

Шулика Анна Борисовна,
магистрант кафедры биологии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

Сосна обыкновенная (*Pinus silvestris* L.) как индикатор состояния загрязнения атмосферного воздуха города Луганска

*В статье отображена роль хвойных растений в биоиндикации состояния окружающей среды, а также представлена биоиндикационная оценка состояния атмосферного воздуха урбоэкосистемы города Луганска по функциональному состоянию сосны обыкновенной (*Pinus silvestris* L.).*

Ключевые слова: сосна обыкновенная, хвойные растения, хвоя, индикатор, биоиндикация, загрязнение воздуха.

Одной из основных задач по оценке качества окружающей природной среды является всесторонний анализ антропогенного воздействия, в частности, на городской воздух.

Атмосферный воздух, как один из основных компонентов окружающей среды, влияет на состояние других природных компонентов, особенно в преобразованных человеком урбоэкосистемах, поэтому загрязнение атмосферного воздуха городов является важнейшей экологической проблемой региона.

Использование хвойных растений как биоиндикаторов загрязнения городского воздуха дает возможность оценить степень воздействия, экологическое воздействие отдельных химических веществ, установить действие загрязнителей с учетом различных факторов, поскольку они достаточно чувствительны к загрязнениям различной природы, а также анализировать ситуацию независимо от сезона года и в течение нескольких лет [4].

Целью статьи является биоиндикационная оценка состояния атмосферного воздуха урбанизированной среды города Луганска по функциональному состоянию сосны обыкновенной.

Для оценки состояния окружающей природной среды существует много современных методов, в частности, биомониторинг. Одним из относительно простых и доступных методов исследования состояния окружающей среды яв-

ляется биоиндикация, которая играет важную роль в охране окружающей природной среды, поскольку появление у растений типичного признака повреждения указывает на наличие в окружающей среде загрязняющих веществ [1; 2].

В биоиндикационной оценке состояния загрязнения атмосферного воздуха города Луганска использовалась сосна обыкновенная (*Pinus silvestris L.*), принадлежащая к Роду Сосна (*Pinus L.*) Семейству Сосновые (*Pinaceae Lindl.*). Сосна обыкновенная (*Pinus silvestris L.*) способна формировать устойчивые древостои в неблагоприятных условиях, в том числе на сухих песчаных почвах (очень сухие и сухие сосновые боры). По экологическим характеристикам сосна обыкновенная (*Pinus silvestris L.*) является светолюбивой, достаточно холодостойкой, ксерофитной олиготрофной породой, она принадлежит к древесным видам с максимальной фитонцидной активностью и широким спектром действия [6]. Но сосна обыкновенная (*Pinus silvestris L.*) относится к древесным породам с пониженной газостойкостью, что является минусом данной породы, поскольку антропогенное воздействие является достаточно мощным фактором, который присутствует в урбозкосистемах и приводит к ослаблению жизненных свойств сосны обыкновенной (*Pinus silvestris L.*).

В пределах каждой пробной площадки проводились исследования с использованием методики оценки состояния среды по комплексу признаков у сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris L.*) [3].

К наиболее распространенным индикаторным признакам реакции древесных хвойных пород на загрязнение атмосферного воздуха относят различные виды повреждений и высыхания хвои, а именно:

- хвоя без пятен; нет сухих участков;
- хвоя с некоторым числом мелких пятен;
- хвоя с большим количеством желтых и черных пятен; кончик засох на 2–5 мм;
- усохла треть хвоинки;
- усохло более половины длины хвоинки; вся хвоя желтая и сухая [4].

Для определения состояния атмосферного воздуха г. Луганск была отобрана хвоя *P. sylvestris* для исследования степени некротических повреждений и хлорозов хвои по бонитетным классам. Отобранную хвою исследовали путем визуальных наблюдений по степени наличия некрозов (участки хвои с отмершими участками мезофилла) и хлорозов (пожелтение, вызванное нарушением образования хлорофилла в клетках фотосинтезирующей ткани) (табл. 1). Обозначенные характеристики дают полное представление о состоянии растительных организмов на исследуемых участках [4].

При проведении индикации загрязнения воздуха г. Луганск на основании изменения морфометрических характеристик сосны обыкновенной (*Pinus silvestris L.*) нами определялись: продолжительность жизни хвои путем осмотра побегов с хвоей по мутовкам, ее длина, а также ширина хвоинки. Была вычислена масса 200 штук сухих хвоинок (20 измерений по 10 штук). Морфологические изменения рассматривались с помощью лупы и фиксировались выявленные некрозы кончиков хвоинок и всей поверхности. Фиксировалось также относительное количество повреждений и их характер (точки, пятнистость, мозаичность).

Таблица 1

Шкала бонитетных классов повреждений хвои *P. sylvestris*

Некрозы		Хлорозы	
1 класс	пятна отсутствуют	1 класс	нет сухих участков
2 класс	небольшое количество мелких пятнышек	2 класс	кончик хвоинки на 2-5 мм усох
3 класс	большое количество желтых и черных пятен, некоторые на всю ширину хвоинки	3 класс	треть хвоинки сухая
		4 класс	вся хвоинка желтая или большая половина ее сухая

Биоиндикационную реакцию древесных хвойных пород на загрязнение атмосферного воздуха исследовали на двух участках различных зон города, в разное время года:

– участок №1 – группа деревьев (21 шт.) сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris L.*), расположенная вдоль проезжей части транспортного кольца при въезде в г. Луганск со стороны г. Краснодон (юго-западная часть города);

– участок №2 – лесной массив из насаждений сосны обыкновенной на северо-восточной окраине г. Луганск (район взлетной полосы).

Первые пробы хвоинок были взяты в октябре 2020 г., вторые – в июне 2021 г. и последняя проба была взята в ноябре 2021 г. Результаты исследования приведены в табл. 2–4.

Таблица 2

Степень повреждения (некрозы) и усыхания (хлорозы) хвои *P. sylvestris* (15.10.2020)

Индикационные признаки	Участок №1 (200 шт.)		Участок №2 (200 шт.)	
	Кол-во хвои, шт.	Повреждения, %	Кол-во хвои, шт.	Повреждения, %
Некрозы хвои				
1 класс	59	30	77	39
2 класс	44	21	56	28
3 класс	97	49	67	33
Хлорозы хвои				
1 класс	116	57,5	188	93,5
2 класс	54	27,5	12	6,5
3 класс	30	15	-	-
4 класс	-	-	-	-

Таблица 3

**Степень повреждения (некрозы) и усыхания (хлорозы)
хвои *P. sylvestris* (10.06.2021)**

Индикационные признаки	Участок №1 (200 шт.)		Участок №2 (200 шт.)	
	Кол-во хвои, шт.	Повреждения, %	Кол-во хвои, шт.	Повреждения, %
Некрозы хвои				
1 класс	66	32,5	80	40
2 класс	39	20	54	27,5
3 класс	95	47,5	66	32,5
Хлорозы хвои				
1 класс	122	60	190	94,5
2 класс	50	25,5	10	5,5
3 класс	28	14,5	-	-
4 класс	-	-	-	-

Таблица 4

**Степень повреждения (некрозы) и усыхания (хлорозы) хвои *P. sylvestris*
(08.11.2021)**

Индикационные признаки	Участок №1 (200 шт.)		Участок №2 (200 шт.)	
	Кол-во хвои, шт.	Повреждения, %	Кол-во хвои, шт.	Повреждения, %
Некрозы хвои				
1 класс	64	31,5	80	39,5
2 класс	40	20,5	55	28
3 класс	96	48	65	32,5
Хлорозы хвои				
1 класс	117	58,5	191	94
2 класс	54	26,5	9	6
3 класс	29	15	-	-
4 класс	-	-	-	-

В результате анализа изменений морфометрических параметров хвои *P. sylvestris* выявлено, что самая показательная биоиндикационная реакция на загрязнение атмосферного воздуха в виде хлорозов древесных насаждений отмечена на участке №1 – въезд в город со стороны г. Краснодона, где проходит основная магистральная дорога с интенсивным движением автотранспорта. На участке №2 – лесной массив на северо-восточной окраине г. Луганска, при отсутствии интенсивного автомобильного движения и влияния предприятий хлороз хвои почти не наблюдаются. При этом зафиксировано, что некротические повреждения растительных организмов наблюдаются на

всех без исключения опытных участках в большей или меньшей степени, что свидетельствует о достаточно высокой антропогенной нагрузке на урбозкосистему г. Луганск в виде загрязнения воздуха, которое, в свою очередь, влияет на жизненность хвойных сообществ. Основные морфометрические параметры хвои *P. sylvestris* представлено в табл. 5–7.

Таблица 5

Основные морфометрические характеристики хвои (15.10.2020)

Место отбора	Вид хвойных	Длина хвои, мм	Ширина хвои, мм	Масса 200 хвоинок, г	Поражение	
					%	тип некроза
Участок №1	Сосна обыкновенная	78	1,2	5,93	64	верхушечный
Участок №2	Сосна обыкновенная	66	0,88	3,1	33	верхушечный

Таблица 6

Основные морфометрические характеристики хвои (10.06.2021)

Место отбора	Вид хвойных	Длина хвои, мм	Ширина хвои, мм	Масса 200 хвоинок, г	Поражение	
					%	тип некроза
Участок №1	Сосна обыкновенная	77	1,09	5,677	63	верхушечный
Участок №2	Сосна обыкновенная	62	0,83	2,95	32,5	верхушечный

Таблица 7

Основные морфометрические характеристики хвои (08.11.2021)

Место отбора	Вид хвойных	Длина хвои, мм	Ширина хвои, мм	Масса 200 хвоинок, г	Поражение	
					%	тип некроза
Участок №1	Сосна обыкновенная	76	1,01	5,8	64	верхушечный
Участок №2	Сосна обыкновенная	66	0,87	3,0	33,5	верхушечный

Сравнительный анализ основных характеристик повреждения хвоинок сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) показывает, что хвоинки на участке №2 (условно чистый) имеют почти в 2 раза меньше некротированных частей, чем хвоинки сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) на участке №1 (условно загрязненный), где показатели некроза самые высокие (табл. 8).

По другим параметрам хвоинок зафиксировано, что большая ширина характерна для хвоинок на участке №1 (условно загрязненный), где и степень поражения тоже больше. Наибольшее значение по длине наблюдается тоже у хвоинок на участке №1 по сравнению с другими деревьями сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.), масса 200 штук хвоинок по сравнению с другими является самой большой на участке №1. Наименьшая масса хвоинок была обнаружена на участке №2. Также выявлено, что пораженность хвоинок зависит

от времени года: летом поражения меньше, а осенью и зимой растет степень поражения (табл. 8).

Таблица 8

Общие характеристики повреждения хвои

Место отбора	Общее кол-во хвоинок	Кол-во хвоинок с пятнами и усыханием	Общий % хвоинок с поражениями
Первая проба (15.10.2020)			
Участок №1 (условно загрязненный)	200	130	65
Участок №2 (условно чистый)	200	70	35
Вторая проба (10.06.21)			
Участок №1 (условно загрязненный)	200	126	64,5
Участок №2 (условно чистый)	200	64	35,5
Третья проба (08.11.2021)			
Участок №1 (условно загрязненный)	200	126	66
Участок №2 (условно чистый)	200	65	34

Таким образом, деревья сосны обыкновенной (*Pinus silvestris L.*) на участке №1 имеют больше пораженных хвоинок вследствие более интенсивного воздействия транспортной нагрузки. На участке №2 воздействие этих загрязнителей минимизировано и поэтому сосна обыкновенная (*Pinus silvestris L.*) имеет меньшее количество некротированных хвоинок. Отсюда можно сделать вывод, что сосна обыкновенная (*Pinus silvestris L.*) очень чутко реагирует на стрессовые факторы городской среды и может являться достаточно достоверным индикатором загрязнения атмосферного воздуха.

Список литературы

1. Шуберт, Р. Биоиндикация загрязнений наземных экосистем / Р. Шуберт. – М., 1988. – 348 с.
2. Криволицкий, Д. А. Биоиндикация и биомониторинг / Д. А. Криволицкий. – М., 1991. – 288 с.
3. Денисова, С. И. Полевая практика по экологии : учеб. пособие / С. И. Денисова. – Мн. : Университетская, 1999. – 120 с.
4. Кравкина, И. М. Влияние атмосферных загрязнений на структуру хвои. Растения и промышленная среда / И. М. Кравкина // Научная конференция: тезисы докладов. – Днепропетровск, 1990. – С. 102–103.
5. Мэннинг, У. Дж. Биомониторинг атмосферы с помощью растений / У. Дж. Мэннинг, У. А. Фредер. – Л. : Гидрометеоздат, 1985. – 144 с.
6. Погребняк, П. С. Общее лесоводство / П. С. Погребняк. – М. : Колос, 1968. – 440 с.

**Koroletskaya L. V.,
Nestorenko S. N.,
Shulika A. B.**

Scots pine (*Pinus sylvestris* L.) as an indicator of the state of atmospheric air pollution in the city of Lugansk

*The article shows the role of coniferous plants in the bioindication of the state of the environment, and also presents a bioindication assessment of the state of the atmospheric air of the urban ecosystem of the city of Lugansk according to the functional state of scots pine (*Pinus sylvestris* L.).*

Key words: *scots pine, coniferous plants, needles, indicator, bioindication, air pollution.*

Линник Василий Семёнович,
доктор с.-х. наук, профессор,
заведующий кафедрой
кормления и разведения животных
ГОУ ВО ЛНР «ЛГАУ»
linkk7@rambler.ru

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

Наследуемость и повторяемость хозяйственно полезных признаков молочного скота

Изучена степень наследуемости основных хозяйственно полезных признаков коров украинской красной молочной породы. Установлен относительно невысокий уровень генотипической детерминации молочной продуктивности коров. Соотношение величин, вычисленных методом «мать-дочь», и определение силы влияния происхождения по отцу на изменчивость исследуемых признаков, удостоверяющие почти равную долю аддитивной и доминантной составляющих в общей генотипической вариации по удою коров имеют некоторое преимущество по содержанию жира в молоке. Установленный характер наследования дает основания ожидать практически равную эффективность массового отбора коров по продуктивности матерей.

Ключевые слова: наследуемость, повторяемость, лактация, удои, селекция, поколение, уровень выращивания.

Украинская красная молочная порода в настоящее время занимает одно из ведущих мест по численности поголовья в структуре молочного скотоводства. Дальнейшая селекционная работа с породой предусматривает обеспечение ее генетического прогресса путем селекционного совершенствования методами крупномасштабной селекции [3].

Эффективность селекции в значительной степени зависит от величины наследуемости селекционируемых признаков. Для отбора животных существенное значение имеют признаки, коэффициенты наследуемости которых достигают величины 0,30 и более [1; 2].

Известно, что генотип потомства определяется поровну генотипом отца и матери. Однако не все быки в равной степени передают потомкам генетические задатки хозяйственно полезных признаков. Как правило, у потомства улучшаются те функции и признаки, высокое развитие которых характерно для их быков-отцов независимо от их породы [5; 6; 10].

Рядом исследователей отмечены сравнительно невысокие коэффициенты наследуемости количественных показателей удоя. Наследуемость некото-

рых качественных признаков (содержание жира и белка в молоке) не только зависит от индивидуальных особенностей животных, но и обуславливается величиной этих признаков у их матерей [7; 13; 15].

Некоторые особенности животных устойчиво передаются особями одного пола. Однако установлено непостоянство величины коэффициента наследуемости и некоторое увеличение значений последнего у помесных животных в сравнении с чистопородными [14].

Повторяемость признаков является одним из важнейших генетических параметров стада, дает возможность в более раннем возрасте определить племенную ценность животного, а также спрогнозировать эффективность селекции. Коэффициент повторяемости имеет важное значение для отбора [9].

Различные признаки сельскохозяйственных животных отмечаются разным уровнем возрастной повторяемости. Одни более стабильны, другие с возрастом сильно варьируют. При этом, как правило, признаки, характеризующиеся лучшей степенью наследуемости, имеют более высокие коэффициенты повторяемости [8; 12].

Учет большего количества лактаций для установления коэффициента повторяемости дает более достоверный прогноз эффекта селекции. Точность прогнозирования молочной продуктивности коровы по одной лактации составляет 50% и увеличивается до 67 и 75% при использовании показателей соответственно по двум и трём лактациями. В свою очередь это приводит к уменьшению повторяемости признаков в результате существенных изменений уровня выращивания и кормления [4; 11].

В данной работе наследуемость молочной продуктивности определяли как удвоенный коэффициент корреляции по пути «мать-дочь» ($h^2 = 2r_{M-D}$) и вычислением показателя силы влияния отца на изменчивость изучаемого признака однофакторным дисперсионным анализом непропорциональных (иерархических) комплексов ($h^2 = \eta^2_x$).

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли методами математической статистики и биометрии с использованием программы «Statistica 10.0».

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

Важное значение в оценке эффективности селекции и определении ее тактики и стратегии на будущее играет оценка генетико-популяционных параметров признаков.

Степень наследуемости признаков в определенной степени обуславливает скорость генетического совершенствования популяции, в которой ведется селекция по определенному признаку.

Вычисления наследуемости молочной продуктивности коров методом удвоения коэффициентов корреляции фенотипического проявления признаков в смежных поколениях (мать-дочь) показало в большинстве случаев достоверное наличие аддитивной составляющей в общей генотипической вариации (табл. 1).

Таблица 1

**Наследуемость молочной продуктивности
коров «мать-дочь» ($h^2 = 2rM-D$)**

Признак	лактация	$h^2 \pm SE$	t	P
По всей выборке; n=308				
Удой	первая	0,15±0,036	4,12	<0,001
	выше	0,16±0,052	3,03	0,002
Содержание жира в молоке	первая	0,30±0,036	8,23	<0,001
	выше	0,40±0,052	7,93	<0,001
По приближенному к оптимальному уровню выращивания и кормления коров				
Удой	первая	0,22±0,064	3,40	<0,001
	выше	0,17±0,076	2,27	0,023
Содержание жира в молоке	первая	-0,02±0,066	0,35	0,727
	выше	0,21±0,076	2,74	0,006
При снижении уровня выращивания и кормления коров				
Удой	первая	0,24±0,095	2,52	0,012
Содержание жира в молоке	первая	0,07±0,095	0,77	0,439

Величина наследуемости меняется не только по исследуемым признакам, но и при учете условий выращивания и кормления коров.

Наследуемость удоя коров по всей выборке без учета изменения условий их выращивания и кормления сравнительно невысокая как первой, так и высшей по удою лактации при достоверных значениях коэффициентов. Нивелирование, в известной степени, влияния среды на общую фенотипическую изменчивость через учет указанных условий выращивания и кормления животных логично несколько повышает долю аддитивной генотипической составляющей в общей фенотипической дисперсии. Коэффициенты наследуемости, как при лучших условиях выращивания и кормления коров, так и при их заметном ухудшении, повышаются на 0,01–0,09 по сравнению с их величиной по общей выборке.

Коэффициенты наследуемости за первую и высшую лактации по общей выборке в наших исследованиях находятся на одинаковом уровне, а в условиях оптимального уровня выращивания и кормления коров коэффициент наследуемости удоя за высшую лактацию имеет более низкий показатель.

По содержанию жира в молоке наследуемость по пути «мать-дочь» по общей выборке в 2–2,5 раза выше, чем по удою при высоком уровне достоверности. Однако при группировке по уровню выращивания и кормления коров коэффициенты наследуемости содержания жира в молоке существенно сни-

жаются до некорректных отрицательных значений в отдельных случаях. Это может объясняться меньшим (по сравнению с удоем) влиянием уровня выращивания и кормления на содержание жира в молоке и обратной соотносимой изменчивостью между этими признаками.

Определение наиболее целесообразных, эффективных методов селекции животных по любому признаку определяется не только величиной коэффициентов наследуемости, как соотношением долей аддитивной и доминантной или другими составляющими в общей генотипической вариации. Оценка такого соотношения довольно несложная и мотивировано осуществляется сравнением величины коэффициентов наследуемости, вычисляемых из удвоения коэффициентов корреляции фенотипического проявления признака в смежных поколениях (мать-дочь) и определения показателя силы влияния отца дисперсионным анализом. Приведенные в таблице коэффициенты наследуемости свидетельствуют о целесообразности эффективного массового отбора коров по молочной продуктивности матерей с несколько более высокой эффективностью такой селекции по содержанию жира в молоке в сравнении с подбором по удою матерей.

Исследованиями установлены довольно весомые коэффициенты повторяемости по всем учтенным признакам молочной продуктивности (табл. 2). Это свидетельствует о возможности эффективного отбора коров по признакам молочной продуктивности уже в первую лактацию. С увеличением количества лактаций достоверность такой оценки повышается.

Таблица 2

Возрастная повторяемость молочной продуктивности коров

Коррелированные лактации	n	удой			содержание жира			молочный жир		
		r±SE	tr	P	r±SE	tr	P	r±SE	tr	P
I-II	50	0,42±0,018	23,78	<0,001	0,32±0,019	17,26	<0,001	0,46±0,017	26,00	<0,001
I-III	36	0,33±0,022	14,63	<0,001	0,29±0,023	12,89	<0,001	0,36±0,022	16,32	<0,001
I-выше	68	0,52±0,019	27,28	<0,001	0,42±0,020	20,53	<0,001	0,55±0,019	29,46	<0,001
II-III	54	0,48±0,021	23,37	<0,001	0,43±0,021	20,23	<0,001	0,51±0,020	25,45	<0,001
II-выше	48	0,66±0,017	38,37	<0,001	0,49±0,020	24,89	<0,001	0,68±0,017	40,93	<0,001
III-выше	34	0,71±0,017	42,21	<0,001	0,50±0,020	24,22	<0,001	0,72±0,016	44,34	<0,001

По общей выборке коэффициенты повторяемости удоя колебались в пределах от 0,33 (I–III лактации) до 0,71 (III–выше лактации), по содержанию жира – от 0,29 (I–III лактации) до 0,50 (III–выше лактации), и с молочным жиром от 0,36 (I–III лактации) до 0,72 (III–выше лактации).

Так, если коэффициент повторяемости удоя между первой и третьей лактацией был самым низким, то между первой и высшей он увеличивался на 0,19 и даже превосходил такие показатели между смежными лактациями (III на 0,10 и II–III на 0,04). Подобная тенденция прослеживается и по повторяемости содержания и выхода молочного жира.

Так, коэффициент повторяемости удоя третьей лактации увеличивается на 0,06, а к высшей лактации – на 0,29 по сравнению с первой. Аналогичная разница по содержанию жира составила соответственно 0,11 и 0,18 и по молочному жиру – 0,05 и 0,26.

Таким образом, установлены достаточно высокие коэффициенты повторяемости основных признаков молочной продуктивности коров. Колебания коэффициентов повторяемости за лактацию достаточно значительны, что свидетельствует о неодинаковых хозяйственных условиях содержания скота. Отмечается некоторая тенденция снижения коэффициентов повторяемости по мере удаления сравниваемых лактаций по времени. Коэффициенты повторяемости молочной продуктивности увеличиваются с возрастом коров.

Выравненность условий выращивания и кормления коров и их улучшение способствуют повышению коэффициентов повторяемости удоя и молочного жира и снижению коэффициентов повторяемости содержания жира в молоке.

Изучение коэффициентов повторяемости молочной продуктивности коров выявило значительное их повышение по сравнению с общей выборкой и существенную дифференциацию по коэффициентам повторяемости.

Список литературы

1. **Вінничук, Д. Т.** Наукові основи селекції молочної худоби / Д. Т. Вінничук // Вісник сільськогосподарської науки. – 1989. – № 11. – С. 43–47.
2. **Жебровский, Л. С.** Прогнозирование молочной продуктивности крупного рогатого скота / Л. С. Жебровский, А. Д. Комиссаренко, В. Е. Митюшко. – Л. : Колос, 1980. – 142 с.
3. **Зубець, М. В.** Вчення про породу у скотарстві / М. В. Зубець // Вісник сільськогосподарської науки. – 1987. – № 7. – С. 54–62.
4. **Ильинский, А. А.** Оценка генетических параметров и их использование при отборе в заводском стаде молочного скота : автореф. дис. ... д-ра с.-х. наук / А. А. Ильинский. – Дубровицы, 1971. – 45 с.
5. **Ильинский, Е. В.** Генетическая обусловленность воспроизводительной функции и устойчивости крупного рогатого скота к акушерско-гинекологическим заболеваниям / Е. В. Ильинский // Повышение генетического потенциала молочного скота. – М. : Агропромиздат, 1986. – С. 194–199.
6. **Кисловский, Д. А.** Основные пути племенной работы и их теоретическое осмысливание / Д. А. Кисловский // Избранные сочинения. – М. : Колос, 1965. – С. 401–415.
7. **Коваленко, О. Л.** Породні особливості відтворювальної здатності корів / О. Л. Коваленко // Генетико-селекційні та технологічні проблеми відтворення сільськогосподарських тварин: тези доповідей наук.-практ. конф. – К., 1994. – С. 51.

8. **Ладика, В. І.** Селекційні аспекти якісного удосконалення популяції лебединської худоби : автореф. дис. ... д-ра с.-г. наук / В. І. Ладика. – Чубинське Київської обл., 1999. – 33 с.
9. **Пешук, Л.** Повторюваність основних селекційних ознак у корів червоних порід / Л. Пешук // Тваринництво України. – 2002. – № 4. – С. 14–16.
10. **Підпала, Т. В.** Успадкування ознак нащадками бугаїв-плідників різних порід / Т. В. Підпала // Вісник аграрної науки. – 2009. – № 12. – С. 52–53.
11. **Рузский, С. А.** Оценка быков по разному числу дочерей и значение возраста отца / С. А. Рузский // Животноводство. – 1961. – № 11. – С. 42–49.
12. **Рузский, С. А.** Отбор коров для машинного доения / С. А. Рузский, С. А. Сергеев. – М. : Колос, 1969. – 127 с.
13. **Рыбачук, Г. Н.** Наследование основных селекционных признаков потомством отдельных быков-производителей англеской породы при скрещивании с красными степными коровами / Г. Н. Рыбачук, В. П. Кучер // Пути повышения продуктивности сельскохозяйственных животных и птиц. – Одесса, 1978. – С. 27–32.
14. **Стакан, Г. А.** Наследуемость хозяйственно полезных признаков у тонкорунных овец / Г. А. Стакан, А. А. Соскин. – Новосибирск, 1965. – 160 с.
15. **Успадковуваність** продуктивних та екстер'єрних ознак молочної худоби / Ю. П. Полупан [та ін.] // Генетика продуктивності тварин: тези доп. Всеукр. ювіл. наук.-практ. конф. – К., 1994. – С. 56.

**Linnik V. S.,
Kosov V. A.**

Heritability and repeatability of economically useful signs of dairy cattle

The degree of heritability of cows of the Ukrainian red dairy breed of the main economically useful traits has been studied. A relatively low level of genotypic determination of dairy productivity of cows has been established. The ratio of the values calculated by the «mother–daughter» method and the determination of the strength of the influence of paternal descent on the variability of the studied traits, certifying an almost equal share of additive and dominant components in the total genotypic variation in cow milk yield have some advantage in terms of fat content in milk. The established nature of inheritance gives reason to expect almost equal efficiency of mass selection of cows in terms of maternal productivity.

Key words: heritability, repeatability, lactation, milk yield, breeding, generation, cultivation level.

МЕДИЦИНА

УДК 616.345-006.03:616-076

Бойченко Павел Константинович,

д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
aveld199@gmail.com

Бойченко Ольга Васильевна,

главный врач ООО ДЦ «Луганская
диагностическая лаборатория»
aveld199@gmail.com

Хорькова Елена Аркадьевна,

врач-лаборант ООО ДЦ «Луганская
диагностическая лаборатория»

Павлов Евгений Александрович,

врач-лаборант ООО ДЦ «Луганская
диагностическая лаборатория»

Персонализированная диагностика доброкачественных новообразований толстой кишки

Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки (САПТК) и синдром Линча входят в группу заболеваний, способных с течением времени трансформироваться в колоректальный рак (КРР). Лицам с подозрением на данные синдромы необходимо выполнять тщательную клиническую и молекулярно-генетическую диагностику, а при подтверждении диагноза показана персонализированная терапия в связи с тем, что стандартное лечение не является достаточно эффективным. При выявлении наследственной мутации необходимо проведение ДНК-диагностики у кровных родственников больного, так как это является основанием для включения в группу риска всех носителей патогенной герминальной мутации. В настоящее время в мире уже разработаны алгоритмы клинического мониторинга и оперативного лечения для носителей мутации.

Ключевые слова: молекулярно-генетическая диагностика, новообразования толстой кишки, колоректальный рак, генетика.

К основным причинам, по которым только 30–40% больных КРР могут быть подвергнуты радикальному хирургическому лечению, а в 60–70% случаев диагноз ставится на поздних стадиях заболевания, принято относить скудость симптоматики КРР и его схожесть с другими заболеваниями тол-

стой кишки [1]. Существует меткое выражение знаменитого немецкого врача Vaclav Reuer, одного из основоположников хирургии, которое в полной мере характеризует проблему КРР: «Рак может быть выявлен тогда, когда он заподозрен» [2]. Доброкачественные новообразования толстой кишки диагностируются в мире у около 30% здорового взрослого населения, а при наличии кишечных жалоб у 40% [3]. Зачастую из так называемых «предраковых заболеваний» развиваются злокачественные новообразования толстой кишки, к которым принято относить [4]:

- аденоматозные полипы;
- гиперпластические полипы;
- ювенильные полипы;
- ворсинчатые опухоли толстой кишки;
- болезнь Крона;
- неспецифический язвенный колит;
- САПТК и др.

Дискуссия о высокой способности к озлокачествлению полипов толстой кишки, длившаяся десятилетиями, завершилась общепринятой точкой зрения [5]: облигатным предраком являются генетически детерминированный САПТК, спорадические и единичные полипы толстой кишки. С возрастом значительно возрастает частота выявления аденом толстой кишки, а с одним выявленным полипом, около 50% случаев, выявится второе образование ободочной или прямой кишки. Индекс малигнизации в значительной степени возрастает с увеличением количества полипов и преобладания в них ворсинчатого компонента [6].

Первостепенную роль в патогенезе доброкачественных опухолей толстой кишки играют ряд генов, мутации которых приводят к дифференцировке эпителиальных клеток [7]. В последние десять лет в создании принципиально новых методов молекулярно-генетического исследования генетика продвинулась далеко вперед, что позволяет решить целый ряд вопросов, касающихся этиологии, патогенеза, предиктивной диагностики и профилактики рака толстой кишки.

К группе повышенного риска развития КРР принято относить САПТК и синдром Линча. САПТК является заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, с пенетрацией гена до 80%. Для САПТК характерно появление множественных аденоматозных полипов в толстой кишке различной локализации [8]. Принято полагать, что истинный диффузный полипоз толстой кишки – это наследственное заболевание, даже в тех случаях, когда не доказан семейный характер патологии [9].

Маркерами опухолевой прогрессии из поздних аденом в КРР выступают мутации генов *ras*, а именно *K-ras* и *N-ras* [10]. Ген *K-ras* расположен в коротком плече 12-й хромосомы, а *N-ras* – в 1-й хромосоме. У больных с тубулярными аденомами в 13% случаев обнаруживаются мутации *K-ras*, при наличии крупных аденом в 42% случаев, у больных с аденомами и участками инвазивного рака в них в 57% [11]. Мутации супрессорного гена *P53* также играют важнейшую роль в переходе аденом к КРР [12]. В норме ген *P53* регулирует транскрипцию генов, которые отвечают за продолжение клеточного цикла,

апоптоз, а также предотвращение ангиогенеза. Мутации гена Р53 встречаются более чем у 50% больных с КРР [13].

В настоящее время разработка принципов подавления или замещения мутированных генов на разных этапах КРР являются вполне достижимыми целями будущего лечения. Переход от нормального эпителия к аденоме и от аденомы к раку толстой кишки связан с целым рядом приобретенных молекулярных событий [14]. Для этого необходимы по меньшей мере 5–7 молекулярных нарушений, затрагивающие изменения в таких важных генах, как APC(5q), DCC/DPC/JV18(18q), p53(17p) и онкоген K-ras (12p) [11; 13; 14].

В большинстве случаев, особенно при САПТК, несмотря на проводимые хирургические и консервативные мероприятия, наблюдается рецидив заболевания, развитие осложнений, что приводит к тяжелым страданиям больного и сомнению в излечимости его болезни. Это связано в первую очередь с различными факторами, среди которых важное значение придается генетической предрасположенности полипов толстой кишки к развитию КРР. К факторам высокого риска развития КРР относят:

- семейный раковый анамнез;
- наличие у кровных родственников полипов или других поражений толстой кишки;
- операции на толстой кишке.

При выявлении мутаций, характерных для тяжелой формы аденоматоза, необходимо проводить хирургическое лечение до 25 лет в связи с высоким риском развития КРР к этому возрасту. Следует придерживаться активно-выжидательной тактики, а вопрос об операции решать после 30 лет в случае обнаружения мутации классической формы аденоматоза.

В персонализированной диагностике КРР большое значение имеет выявление лиц повышенного риска, которые имеют предрасположенность к развитию опухолей определенной локализации. В патогенезе полипов толстой кишки принято выделять 2 основных механизма [15]:

- хромосомная нестабильность;
- микросателлитная нестабильность.

Хромосомная нестабильность (CIN) – это патогенетический путь, осуществляемый путем нарушения супрессорных механизмов [16]. Частота CIN достигает 80% случаев в патогенезе доброкачественных новообразований толстой кишки, включая полипы. CIN включает в себя потерю анеуплоидию, гетерозиготности, хромосомную амплификацию, трансформацию. В данном случае из аденомы развивается карцинома. CIN представлена как активацией, так и инактивацией таких генов, как: APC, KRAS, BRAF, SMAD2/4(DCC), p53 [17].

Микросателлитная нестабильность (MSI) – это патогенетический путь, для которого характерна высокая вероятность мутаций в случае нарушения системы репарации неспаренных оснований ДНК. MSI взаимосвязан с инактивацией одного или нескольких генов системы репарации ДНК Mismatch Repair system – (MMR). MMR приводит к исправлению ошибок между некомплементарными основаниями, возникающими при скольжении во время репликации ДНК-полимеразы. Следовательно, MMR выполняют функции поддержания целостности генома и супрессии опухоли [18].

Ген-супрессор опухоли – APC был картирован в 1991 году при анализе сцепления в семьях с САПТК [19]. Мутации гена APC встречаются примерно у около 75% больных с САПТК [20]. Продукт гена APC принимает участие в апоптозе, регуляции транскрипции, адгезии клеток и контроле клеточного цикла [21]. Мутация, наиболее часто выявляемая у европейских больных в кодоне 1309 гена APC, вызывает КРР примерно на 10 лет раньше, чем остальные герминальные варианты [22].

Важно отметить, что риск развития КРР при выявлении наследственной мутации в гене APC у пациента составляет 100%. При этом к настоящему моменту не предложено эффективной консервативной профилактики заболевания. Для постановки диагноза САПТК у больного в возрасте до 45 лет необходимо установить наличие более 100 аденоматозных полипов в толстой кишке наряду с выявлением наследственной мутации [23]. Таким образом, одновременно с молекулярно-генетическим исследованием гена APC основным диагностическим методом выявления САПТК является проведение эндоскопического обследования. При обнаружении мутации гена APC должны быть обследованы все кровные родственники исследуемого [24]. У носителя мутации в гене APC необходимо проводить ежегодное эндоскопическое обследование в период полового созревания или с того момента, когда появляются первые симптомы – боли в животе, хроническая диарея, кровотечение. С возраста 10–12 лет необходимо проводить сигмоскопию до того момента, пока не будет диагностирован хотя бы один полип, а в случае его обнаружения показано проведение колоноскопии [24].

У российских пациентов, согласно проведенному клинико-генетическому исследованию, установлен предельный возраст, в котором должна выполняться профилактическая операция по удалению толстой кишки – 25 лет [25]. Колпроктэктомия с формированием J-образного тонкокишечного резервуара и илеоанального анастомоза является методом выбора [26]. Выполнение колэктомии с формированием илеоректального анастомоза возможно при обнаружении в прямой кишке до 20 доброкачественных полипов [27]. При этом риск возникновения КРР в оставшейся прямой кишке в первые 10 лет после операции составляет 4%, а через 25 лет – 26% случаев [28; 29].

Таким образом, в связи с тем, что некоторые доброкачественные новообразования толстой кишки имеют высокий риск малигнизации, ранняя диагностика САПТК, синдрома Линча, спорадических и единичных полипов толстой кишки является важной медицинской и социальной проблемой современной колопроктологии. При подозрении на одну из наследственных форм КРР у пациента и его кровных родственников должны быть выполнены в полном объеме молекулярно-генетические и другие диагностические и лечебные мероприятия. Совершенствование методов диагностики доброкачественных опухолей толстой кишки и выявление генетической предрасположенности позволит персонализировано подходить к выбору лечения и профилактики, что улучшит качество жизни данной категории пациентов.

Список литературы

1. **Емельянов, С. И.** Эндоскопическая полипэктомия / С. И. Емельянов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – № 5. – 2010. – С. 31–34.
2. **Мейерхардт, Дж.** Рак толстой кишки./ Дж. Мейерхардт, М. Сандерз. – М. : Рид Элсивер. – 2009. – 186 с.
3. **Park, S. H.** Korean Society of Digestive Endoscopy (KSDE) Polyp Study Workgroup. Colon Polyp Detection in Primary Health Care Institutions of Korea: Detection Rate and Issues with Following the Guidelines / S. H. Park et al. // Korean J. Gastroenterol. – 2021. – Dec 25. – V. 78(6). – P. 328–336.
4. **Лейфер, О. В.** Рак толстой кишки: вопросы онкогенеза и эпидемиологии на примере Новгородской области / О. В. Лейфер, И. В. Иванов, К. С. Савчук, М. Ю. Коростелев // Вестник НовГУ. Серия: Медицинские науки. – 2021. – № 3 (124). – С. 103–106.
5. **Kolb, J. M.** Increased Risk of Colorectal Cancer Tied to Advanced Colorectal Polyps: An Untapped Opportunity to Screen First-Degree Relatives and Decrease Cancer Burden / J.M. Kolb, C.L. Molmenti, S.G. Patel, D.A. Lieberman, D.J. Ahnen // Am. J. Gastroenterol. – 2020 Jul. – V. 115(7). – P. 980–988.
6. **Burn, J.** Genetics, inheritance and strategies for prevention in populations at high risk of colorectal cancer (CRC) / J. Burn, J. Mathers, D. T. Bishop // Recent Results Cancer Res. – 2013. – V. 191. – P. 157–83.
7. **Gupta, S.** Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. / S. Gupta et al. // Gastrointest. Endosc. – 2020 Mar. – V. 91(3). – P. 463–485.
8. **Dinarvand, P.** Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations / P. Dinarvand et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2019 Nov. – V. 143(11). – P. 1382–1398.
9. **Лаптева, Е. А.** Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения (обзор) / Е. А. Лаптева, И. В. Козлова, Ю. Н. Мясина, А. Л. Пахомова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – № 2. – С. 252–259.
10. **Goel, S.** K-Ras, intestinal homeostasis and colon cancer / S. Goel, J. Huang, L. Klampfer // Curr. Clin. Pharmacol. – 2015. – V. 10(1). – P. 73–81.
11. **Clinicopathological** characteristics, MSI and K-ras gene mutations of double primary malignancies associated with colorectal cancer. Zhonghua Yi Xue Za Zhi // 2020 Feb 4. – V. 100(4). – P. 301–306.
12. **Думанский, Ю. В.** Онкопроктология : учеб. пособие // Ю. В. Думанский [и др.]. – Донецк, 2008. – 88 с.
13. **Zhao, Y.** P53-R273H mutation enhances colorectal cancer stemness through regulating specific lncRNAs / Y. Zhao et al. // J. Exp. Clin. Cancer. Res. – 2019 Aug 28. – V. 38(1). – P. 379.
14. **Агапов, М. Ю.** Эндоскопическая резекция слизистой оболочки при непалиповидных образованиях толстой кишки / М. Ю. Агапов, Н. А. Таран, Е. Ф. Рыжков, А. С. Барсуков // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 77–81.

15. **IJspeert, J. E.** Colorectal neoplasia pathways: state of the art / J. E. IJspeert, J. P. Medema, E. Dekker // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2015 Apr. – V. 25(2). – P. 169–82.
16. **Ahnen, D. J.** The American College of Gastroenterology Emily Couric Lecture – the adenoma-carcinoma sequence revisited: has the era of genetic tailoring finally arrived? / D. J. Ahnen // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011 Feb. – V. 106 (2). – P. 190–8.
17. **Ahmed, M.** Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019 / M. Ahmed // *Gastroenterology Res.* – 2020 Feb. – V. 13 (1). – P. 1–10.
18. **Федянин, М. Ю.** Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки / М. Ю. Федянин, А. А. Трякин, С. А. Тюляндин // *Онкологическая колопроктология.* – 2012. – № 3. – С. 19–24.
19. **Nishisho, I.** Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients / I. Nishisho, Y. Nakamura, Y. Miyoshi et al. // *Science.* – 1991. – V. 253 (5020). – P. 665–669.
20. **Rivera, B.** Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study / B. Rivera, S. González, E. Sánchez-Tomé et al. // *Ann. Oncol.* – 2011. – V. 22 (4). – P. 903–909.
21. **Näthke, I.** The adenomatous polyposis coli protein: the achilles heel of the gut epithelium / I. Näthke // *Annu Rev. Cell. Dev. Biol.* – 2004. – V. 20. – P. 337–366.
22. **Friedl, W.** Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families / W. Friedl, R. Caspari, M. Sengteller et al. // *Gut.* – 2001. – V. 48 (4). – P. 515–521.
23. **Kastrinos, F.** Inherited colorectal cancer syndromes / F. Kastrinos, S. Syngal // *Cancer. J.* – 2011. – V. 17 (6). – P. 405–415.
24. **Пикунов, Д. Ю.** Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения / Д. Ю. Пикунов, М. Х. Тобоева, А. С. Цуканов // *Альманах клинической медицины.* – 2018. – Т. 46. – № 1 – С. 16–22.
25. **Цуканов, А. С.** Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М. : ФГБУ «МГНЦ»; 2017. – 48 с.
26. **Vasen, H. F.** Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP) / H. F. Vasen, G. Möslein, A. Alonso et al. // *Gut.* – 2008. – V. 57 (5). – P. 704–713.
27. **Кайзер, А. М.** Колоректальная хирургия / А. М. Кайзер. – М. : Бином, 2011. – 737 с.
28. **Kartheuser, A.** Restorative proctocolectomy and ileal pouch – anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited / A. Kartheuser, P. Stangherlin, D. Brandt et al. // *Fam. Cancer.* – 2006. – V. 5 (3). – P. 241–260.
29. **Wallace, M. H.** Preventative strategies for periampullary tumours in FAP / M.H. Wallace, R.K. Phillips // *Ann. Oncol.* – 1999. – V. 10 Suppl 4. – P. 201–203.

**Boychenko P. K.,
Boychenko O. V.,
Horkova E. A.,
Pavlov E. A.**

Personalized diagnosis of benign neoplasms of the colon

Familial adenomatous polyposis of the colon (FAPC) and Lynch syndrome are among the diseases that can develop into colorectal cancer (CRC) over time. Individuals with these syndromes should undergo a thorough clinical and molecular genetic diagnosis, and if the diagnosis is confirmed, personalized therapy is indicated, because standard treatment is not sufficiently effective. When a hereditary mutation is detected, it is necessary to perform DNA diagnosis in the blood relatives of the patient, as this is the basis for including all carriers of the pathogenic germinal mutation in the risk group. Currently, algorithms for clinical monitoring and surgical treatment for mutation carriers have already been developed worldwide.

Key words: *molecular genetic diagnosis, colorectal neoplasms, colorectal cancer, genetics.*

УДК 612.111-043.7

Гаврик Спартак Юрьевич,

канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»,
главный врач ГУ «Луганская городская
санитарно-эпидемиологическая станция»

Сабакарь Валерия Андреевна,

магистрант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
lera.sabakar@bk.ru

Циклические изменения уровня гемоглобина в зависимости от суточного хронотипа

В статье проанализированы изменения уровня гемоглобина в зависимости от суточного хронотипа. Полученные результаты подтверждают важность определения концентрации гемоглобина при диагностике заболеваний, которые связаны с изменением его содержания в эритроцитах.

Ключевые слова: гемоглобин, анемия, биологические ритмы, суточный хронотип.

На сегодняшний день не подлежит сомнению, что физиологические процессы в живых системах подвержены закономерным циклическим колебаниям, биологическим ритмам и ритмичность биологических процессов на всех уровнях организма является одним из неперенных свойств живой материи [1; 13]. Биологические ритмы начали формироваться одновременно с зарождением жизни на Земле, они являются самоподдерживающимися, генетически запрограммированными, автономными и формирующимися при взаимодействии организма со средой. Биологические ритмы, с одной стороны, являются одним из важных механизмов приспособления организма к окружающей среде, а с другой – служат универсальным критерием его функционального состояния, работоспособности и благополучия [11].

Поначалу ритмичность физиологических процессов выражалась в автоколебаниях химических реакций, в дальнейшем, по мере организации примитивных животных систем, ритмы биохимических реакций синхронизировались между собой и с ритмами окружающей среды. Среди всей суммы ритмов внешней среды наибольшее значение для адаптации имели суточные ритмы, связанные с вращением Земли вокруг своей оси. Следовательно, по своей природе ритмы имеют эндогенное происхождение, однако формирование этих ритмов шло под воздействием среды. Таким образом, биоритмы – это эволюционно закреплённая форма адаптации, определяющая выживаемость организмов путем приспособления их к ритмически меняющимся условиям среды обитания. Закреплённость этих биоритмов обеспечила опережающий характер изменения функций, т. е. они начина-

ют меняться еще до того, как произойдут соответствующие изменения в окружающей среде. Опережающий характер имеет глубокий адаптационный смысл, предупреждая сбой в работе организма под влиянием уже действующих на него факторов.

Человек – природное существо, и он не свободен от взаимосвязей со средой обитания. Главным (первичным) фактором формирования биоритмов человека, как и у других живых существ, является фотопериодизм – чередование светлого и темного времени суток, предопределяющее его двигательную и творческую активность в составе цикла день-ночь. Но не менее важную роль в формировании биоритмов человека играют и социальные факторы, в основном это циклические режимы труда, отдыха, общественной деятельности. Однако современный бурный технический прогресс с его сложными видами трудовой деятельности сопровождается нервно-эмоциональным напряжением, обусловленным темпами современной жизни, что зачастую ведет к нарушениям регуляции функций организма человека. Причины этого разлада в том, что люди перестали жить по биологическим часам. Социальные ритмы не укладываются в рамки свойственных человеку биологических ритмов и в первую очередь ритма сон-бодрствование. Рассогласование биологических ритмов (десинхроноз) может превратить стройные, гармонично функционирующие ритмические системы жизненных функций в хаотическое нагромождение не связанных между собой процессов, привести к возникновению различных патологических состояний [2].

В настоящее время наиболее изучен циркадианный (круглосуточный) биологический ритм. Он является модификацией суточного ритма с периодом 24 часа, который протекает в константных условиях и относится к свободно текущим ритмам. Экспериментальные и клинические данные дают основание полагать, что состояние этого ритма является универсальным критерием общего состояния организма. На сегодняшний день описаны циркадианные колебания более 400 физиологических показателей в организме человека, подверженных суточным колебаниям [3; 6].

Подчиняясь биологическим ритмам, каждый физиологический показатель в течение суток существенно изменяется, что в совокупности с другими преаналитическими факторами, может приводить к диагностическим ошибкам, которые, по данным многочисленных исследований, составляют от 35 до 70% всех ошибок, возникающих в ходе клинико-лабораторных исследований [8; 9].

Определение концентрации гемоглобина и других гематологических показателей относится к числу наиболее массовых лабораторных исследований. При этом хронобиологическая вариация гематологических показателей в течение дня составляет от 2 до 15% [6; 12].

Исследование крови на гемоглобин важно при диагностике многих заболеваний, связанных с изменением его количества в эритроцитах. Анемия является частым гематологическим симптомом при разнообразной патологии (заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, почек, коллагенозы, инфекционные и паразитарные заболевания, злокачественные новообразования, акушерская и гинекологическая патология, врожденные и приобретенные заболевания детей раннего возраста, различные интоксика-

ции и др.). Кроме того, анемия может носить первичный характер и выступать как самостоятельное гематологическое заболевание [4; 5; 7].

Медико-социальная значимость анемий определяется их широкой распространенностью. Различные виды анемий выявляются у 10–20% населения. Чаще всего встречаются анемии, связанные с дефицитом железа (по данным ВОЗ, встречаются у каждого 5–6 человека планеты), латентный дефицит железа встречается у каждого 2-го до трёх лет жизни, манифестный дефицит железа отмечается у 24–74% детей в различных регионах мира; реже – анемии при хронических заболеваниях; еще реже анемии, связанные с дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, гемолитические и апластические анемии [4]. Чаще всего дефицит гемоглобина наблюдается у женщин детородного возраста, беременных, девушек 14–18 лет и у детей преимущественно за счет железодефицитной анемии. Распространенность анемий среди женщин в возрасте 25–45 лет равна 12%, а среди девочек-подростков – 9%, среди лиц старше 60 лет – 20,2–35,8% [4; 5; 7].

В связи с вышесказанным параметры циклических изменений физиологических и биохимических показателей следует учитывать при диагностике, профилактике и лечении различных заболеваний. Знание закономерностей ритмичного изменения показателей, характеризующих протекание различных функций организма у практически здоровых людей, поможет клиницистам избежать возможных диагностических ошибок, а ученым правильно ориентироваться в результатах проведенных исследований, что на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных медико-биологических задач.

Цель исследования – определение циклических изменений уровня гемоглобина у практически здоровых людей.

Объектом исследования были студенты I–IV курсов ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ» в возрасте от 18 до 27 лет, средний возраст мужчин и женщин достоверно не отличался. Было обследовано 60 человек (30 мужчин и 30 женщин); у 12 человек определяли уровень гемоглобина в течение суток – в 8⁰⁰, 10⁰⁰, 12⁰⁰ и 14⁰⁰ часов. Исследование было проведено на базе кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии и ООО ДЦ «Луганская диагностическая лаборатория».

Индивидуальный суточный хронотип выявляли с помощью анкеты J. Horne, O. Ostberg [10].

Уровень гемоглобина определяли фотометрическим методом с помощью прибора АК-11А и оценивали по критериям ВОЗ.

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

Суточные ритмы организма человека обуславливаются различными физиологическими функциями, которые постоянно меняются в зависимости от периодов бодрствования – сна, активной деятельности – покоя. Их интенсивность проявления неодинакова в разные времена суток – в одно время она максимальна, в другое имеет минимальное значение. В соответствии с этой

точкой зрения в начале XX века были выделены пять индивидуальных суточных хронотипов. В результате экспериментальных исследований немецкий физиолог Р. Хашпп определил, что $\frac{1}{6}$ часть людей принадлежат к людям утреннего типа, $\frac{1}{3}$ – вечернего типа, а половина людей легко приспосабливается к утреннему или вечернему режиму труда (нейтральный тип).

На этапе определения суточного хронотипа с помощью анкеты О. Horne, O. Ostberg нами было установлено следующее распределение студентов: подавляющее число обследованных (48,4%) принадлежало к нейтральному хронотипу, умеренно утренний хронотип обнаружен у 33,3% лиц, умеренно вечерний хронотип – у 15,0%, явно вечерний хронотип – у 3,3%, явно утренний хронотип у обследованных не выявлен, т.е. большинство студентов имели нейтральный и утренний хронотип (табл. 1). Преобладание утреннего типа над вечерним (в отличие от данных, полученных Р. Хашппом), видимо, связано с особенностями режима труда студентов – обучение в первую смену.

Распределение обследованных по индивидуальному суточному хронотипу представлено в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Индивидуальный суточный хронотип обследованных

Группы обследованных	Средний возраст обследованных, годы	Индивидуальный суточный хронотип обследованных				
		Явно утренний тип	Умеренно утренний тип	Нейтральный тип	Умеренно вечерний тип	Явно вечерний тип
Мужчины	24,7	- (0%)	9 (30%)	14 (47%)	6 (20%)	1 (3%)
Женщины	22,5	- (0%)	11 (37%)	15 (50%)	3 (10%)	1 (3%)

Таблица 2

Индивидуальный суточный хронотип пациентов, отобранных для определения уровня гемоглобина

Индивидуальный суточный хронотип пациентов, отобранных для определения уровня гемоглобина				
Явно утренний тип	Умеренно утренний тип	Нейтральный тип	Умеренно вечерний тип	Явно вечерний тип
4 (33%)		6 (50%)	2 (17%)	

Исследования крови показали, что мужчины имели достоверно больший уровень гемоглобина, чем женщины ($p < 0,05$); в среднем уровень гемоглобина у мужчин составил $135,1 \pm 3,71$ г/л, у женщин – $119,8 \pm 2,33$ г/л. В соответствии с критериями ВОЗ, у двух женщин была обнаружена мягкая анемия (средний уровень гемоглобина $105,6 \pm 3,05$ г/л).

Максимум концентрации гемоглобина в течение дня у обследованных менялся в зависимости от индивидуального суточного хронотипа (табл. 3).

Таблица 3

Изменение концентрации гемоглобина в течение суток у обследованных в зависимости от суточного хронотипа (M±m)

Суточный хронотип	Концентрация гемоглобина в течении суток, г/л			
	08 ⁰⁰	10 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰
Утренний хронотип	139,2±2,15	157,7±7,53	138,6±0,71	131,1±6,35
Вечерний хронотип	109,2±0,21	123,9±0,04	124,8±0,64	138,6±0,18
Нейтральный хронотип	118,3±8,55	117,7±2,71	116,4±5,32	107,9±2,61

У представителей нейтрального и утреннего хронотипа наибольшая концентрация гемоглобина наблюдалась в первой половине дня (8⁰⁰–10⁰⁰), у представителей вечернего хронотипа – во второй половине (12⁰⁰–14⁰⁰), т. е. пик концентрации гемоглобина приходился на то время суток, когда человек проявлял наибольшую активность. При этом достоверная разница между показателями концентрации гемоглобина в первую и вторую половину суток наблюдалась только у представителей утреннего хронотипа ($p < 0,05$).

Размах вариации уровня гемоглобина в течение суток составил 27,6 г/л, что составляло 21,9%, относительно к среднему уровню гемоглобина у обследованных (126,0±2,21 г/л). При этом у 41,7% обследованных в разные периоды суток (при учете результатов только одного измерения) выявлен низкий уровень гемоглобина при среднем суточном уровне гемоглобина в пределах нормы.

Наше исследование следует рассматривать как поисковое, поэтому установленные суточные особенности изменений уровня гемоглобина нуждаются в подтверждении дальнейшими целенаправленными исследованиями.

Проведенное исследование выявило существенную разницу между показателями суточного ритма колебаний концентрации гемоглобина у практически здоровых людей в зависимости от индивидуального суточного хронотипа. Пик концентрации гемоглобина приходился на то время суток, когда человек проявлял наибольшую активность: у представителей нейтрального и утреннего хронотипа наибольшая концентрация гемоглобина наблюдалась в первой половине дня, а у представителей вечернего хронотипа – во второй половине дня.

Список литературы

1. Агаджанян, Н. А. Биоритмы, среда обитания, здоровье / Н. А. Агаджанян, И. В. Радыш. – М. : Российский университет Дружбы народов. – 2013. – 362 с.
2. Биоритмы и их нарушения : учеб.-метод. мат. / сост. Е. А. Кондратенкова, Н. О. Мартусевич [Электронные данные]. – Могилев : МГУ имени А. А. Кулешова, 2017.
3. Блехман, И. И. Синхронизация диагностических систем / И. И. Блехман. – Л., 1971. – 896 с.

4. Гусева, С. А. Анемии / С. А. Гусева, Я. П. Гончаров. – К. : Логос, 2004. – 408 с.
5. Гусева, С. А. Болезни системы крови / С. А. Гусева, В. П. Вознюк, М. Д. Большой. – К. : МЕДпресс-информ, 2001. – 488 с.
6. Доскин, В. А. Ритмы жизни / В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева. – М., 1989. – 176 с.
7. Кассирский, И. А. Клиническая гематология / И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев. – М., 1970. – 800 с.
8. Комышников, В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник. В 2-х т. / В. С. Комышников. – Мн. : Интерпрессервис. 2003. – Т.1. – 495 с.
9. Любина, А. Я. Клинические лабораторные исследования / А. Я. Любина, Л. П. Ильичева, Т. В. Катасонова, С. А. Петросова. – М. : Медицина, 1984. – 288 с.
10. Лэмберг, Л. Ритмы тела. Здоровье человека и его биологические часы / Л. Лэмберг. – М. : Вече ; АСТ, 1998. – 416 с.
11. Селиверстова, Г. П. Индивидуальные хронотипы работоспособности и циркадианные ритмы функциональной активности системы кровообращения учащихся в аспекте гендера / Г. П. Селиверстова, С. В. Куницкая // Ученые записки. – 2011. – Т. 74, № 4. – С. 162–166.
12. Хрулев, В. М. Успехи современного естествознания / В. М. Хрулев, А. Н. Фролов. – М., 2010. – С. 51–52.
13. Чеснокова, В. Н. Биоритмологические особенности психофункционального состояния студентов в течение учебного года / В. Н. Чеснокова, А. В. Грибанов // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – С. 1–7.

Gavrik S. Y.,
Sabakar V. A.

Cyclic changes in hemoglobin levels depending on the daily chronotype

The article analyzes the changes in the hemoglobin level depending on the daily chronotype. The results obtained confirm the importance of determining the concentration of hemoglobin in the diagnosis of diseases that are associated with changes in its content in red blood cells.

Key words: hemoglobin, anemia, biological rhythms, diurnal chronotype.

УДК 612+616-056.2-057.874(477.61-21)

Деркач Анна Васильевна,
ассистент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
anuta.derkach@mail.ru

Гарская Наталья Александровна,
канд. биол. наук, доцент,
доцент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
natalya_g@bk.ru

Носова Анастасия Сергеевна,
аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
n_nosova_97@mail.ru

Некоторые особенности физического развития учащихся старшего школьного возраста города Луганск

В статье рассматриваются некоторые особенности функционирования физиологических систем организма учащихся старшей школы – юношей и девушек. Проведен анализ основных закономерностей проявления половых различий физического развития. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии гендерных отличий в соотношении роста и массы тела.

Ключевые слова: *физическое развитие, показатели состояния здоровья, антропометрические данные, гендерные отличия, старший школьный возраст.*

Известно, что физическое развитие детей значителен индикатором социально-экономического благополучия общества [1]. Однако при этом на каждом возрастном этапе имеются свои анатомо-физиологические особенности организма ребенка [12].

Уровень физического развития – значимый социально-гигиенический показатель, в частности, при меняющемся наблюдении за состоянием здоровья в условиях современной жизни [8]. Он является интегральным признаком здоровья ребенка, который выражает процессы изменения роста и развития, а также функций организма под влиянием условий окружающей среды. Это является причиной для постоянных разработок новых подходов изучения и анализа различных возрастных особенностей роста и развития [2].

Здоровье ребенка зависит от многих факторов: генетических и социальных, уровня физического развития, а также физической подготовленности [12]. Сохранение здоровья детей является приоритетным направлением в государстве, но в последние десятилетия наблюдается его ухудшение [4].

Педиатры, физиологи и другие специалисты заметили значительное ухудшение состояния здоровья молодого поколения на протяжении последних

десятилетий. Повсюду зафиксированы увеличение частоты дефицита массы тела, низкорослости, снижение физиометрических показателей у школьников. Оценка физического развития детей позволяет вовремя обратить внимание на нарушения здоровья и запланировать профилактические меры [1].

Неблагоприятно на состояние здоровья детей влияет недостаток двигательной активности, неправильное питание, напряженный характер учебы, нарушение режима сна и др. [5; 10]. У детей в период получения систематического образования происходит наиболее высокий рост преобладания функциональных нарушений, различных хронических заболеваний, отклонений в физическом развитии, об этом свидетельствуют результаты многолетних исследований [9]. В процессе обучения ухудшаются показатели состояния здоровья школьников, начиная с младших классов и заканчивая старшими [4].

Цель нашего исследования – изучить некоторые особенности физического развития у учащихся старшего школьного возраста, проживающих в г. Луганск, в зависимости от пола.

Проведен анализ физического развития 53 учащихся старшего школьного возраста (30 юношей и 23 девушки) в возрасте 15–16 лет, обучающихся в десятых классах ГУ ЛНР «ЛОУСОШ № 17 им. В. Брумеля». Исследования были проведены в декабре 2021–2022 учебного года.

Антропометрические данные измерений параметров физического развития (длины и массы тела) проводились в первую половину дня согласно стандартным методикам измерений. Результаты обследования каждого школьника заносили в унифицированную карту.

На основе полученных данных был рассчитан индекс массы тела или индекс Кетле, характеризующий физическое развитие согласно общеизвестным методикам [3; 6; 7; 11].

Участники исследования были разделены на четыре группы:

- юноши, обучающиеся в 10-А классе;
- девушки, обучающиеся в 10-А классе;
- юноши, обучающиеся в 10-Б классе;
- девушки, обучающиеся в 10-Б классе.

Обследование проводилось после получения информированного согласия родителей детей.

Математическую и статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа Statistica 12.0. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения (M) \pm стандартное отклонение (m). Для нахождения половых различий в физическом развитии учащихся проведено сравнение средних величин показателей физического развития в независимых выборках, применяли t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Полученные нами в результате исследования антропометрические данные учащихся приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Показатели физического развития учащихся 10-х классов
ГУ ЛНР «ЛОУСОШ № 17 им. В. Брумеля», (M±m)**

Показатели	10-А		10-Б		Показатели физиологической нормы [3; 6; 7; 11]	
	Пол		Пол		Пол	
	Юноши (♂) (n=17)	Девушки (♀) (n=13)	Юноши (♂) (n=17)	Девушки (♀) (n=13)	Юноши	Девушки
Рост, см	177,88±1,49**	159,85±5,10	178,85±1,76**	165,70±1,51	169,00-175,00	161,70-162,80
Lim (R)	160,00–189,00 (29,00)	154,00–174,00 (20,00)	166,00–187,00 (21,00)	156,00–172,00 (16,00)		
Масса, кг	64,33±3,21**	52,88±1,95	72,10±3,98**	55,10±3,03	54,30-59,40	53,09-55,60
Lim (R)	35,80–90,00 (54,20)	43,00–62,80 (19,80)	54,00–101,00 (47,00)	43,00–73,00 (30,00)		
Индекс массы тела, кг/м ²	20,22±0,86	19,44±0,48	22,57±1,29	20,15±1,25	19,80-21,10	20,20-21,00
Lim (R)	13,98–27,17 (13,19)	17,01–22,31 (5,30)	16,69–34,14 (17,45)	15,60–27,82 (12,22)		

* – p<0,05, ** – p<0,01 по сравнению с девушками

При сравнении средних показателей длины тела у обследованных учащихся нами установлено, что достоверных отличий между классами выявлено не было, как у юношей, так и у девушек. В общем, учащиеся 10-Б класса были выше сверстников (юноши на 0,97 см или 0,55%, девушки – 5,85 см или 3,66%) и отличались меньшим размахом изменчивости по данному показателю, но установленная разница была только физической.

Юноши обоих классов по своим средним значениям роста превосходили показатели девушек (в 10-А – на 18,03 см или 11,28%, в 10-Б на 13,15 см или 7,94%) и значение физиологической нормы для данного возраста. У девушек 10-А класса в среднем значении роста отмечено отставание от нормы. Девушки 10-Б класса имели меньший размах изменчивости показателя роста и превышали значения физиологической нормы.

Показатель массы тела у всех обследованных юношей был выше, чем значения физиологической нормы для данного возраста. При этом юноши 10-А класса физически уступали сверстникам другого класса по массе на 7,7 кг или 12,08%. Юноши всех классов достоверно превосходили вес девушек на 11,45 кг или 21,65% и на 17 кг или 30,85% соответственно, но имели при этом значительно больший размах изменчивости показателя.

Показатель массы тела у девочек находился в пределах физической нормы. Но девушки 10-А класса также физически уступали сверстницам по массе тела 2,22 кг или 4,20%.

Анализ гендерных особенностей развития учащихся показал отсутствие достоверных отличий в соотношениях роста и массы тела, несмотря на достоверные отличия в исходных показателях.

По показателю индекса массы тела, учащиеся достоверно друг от друга не отличались, ни по полу, ни по классу. Показатели всех групп, за исключением мальчиков 10-Б, соответствовали показателям физиологической нормы.

При оценке индекса массы тела мальчиков и девочек по отношению к возрастной норме среди 10-х классов ГУ ЛНР «ЛЮУСОШ № 17 им. В. Брумелья» нами было выявлено, что в 10-А классе среди мальчиков (n=17) у 11,76% – гармоничное телосложение, 17,65% – гармоничное (+), 35,29% – гармоничное (-), 11,76% – тучное и у 17,65% – дефицит массы тела. В 10-Б классе среди мальчиков (n=13) 23,08% имеют гармоничное телосложение, 30,77% – гармоничное (+), 7,69% – гармоничное (-), 30,77% – тучное, 7,69% – дефицит массы тела.

Среди девочек (n=13) 10-А класса было отмечено, что 33,33% имеют гармоничное телосложение, 33,33% – гармоничное (-), у 33,33% наблюдается дефицит массы. Среди девочек (n=10) 10-Б класса 20% имеют гармоничное телосложение, 20% – гармоничное (-), 20% – тучное, у 40% наблюдается дефицит массы.

Согласно полученным нами данным, юноши при сравнении по средним показателям индекса массы тела в пределах параллели достоверно не отличались от девушек ($p > 0,05$).

Результаты проведенных исследований показали, что юноши достоверно опережают девушек по основным физическим показателям, обладая при этом большей изменчивостью показателей.

В основном, учащиеся превосходят показатели физической нормы, как по росту, так и по массе тела. Однако при этом не проявляются гендерные отличия в соотношении роста и массы тела. Большинство обследованных учащихся имели гармоничное развитие телосложения.

Список литературы

1. Антонова, А. А. Сравнительная характеристика физического развития детей / А. А. Антонова, С. Н. Ченцова, В. Г. Сердюков // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 26–29.
2. Богомолова, Е. С. Физическое развитие современных школьников Нижнего Новгорода / Е. С. Богомолова [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – № 3. – С. 193–198.
3. Звёздочкина, Н. В. Методы исследований в физиологии : учеб.-метод. пособие / Н. В. Звёздочкина. – Казань : Казан. ун-т, 2019. – 99 с.
4. Козлов, А. К. Зависимость количественных показателей физического здоровья детей и подростков от конституциональных особенностей их организма / А. К. Козлов // Медицина: теория и практика. – 2019. – № 4. – С. 257–258.
5. Макарова, Л. В. Особенности физического развития детей 13–14 лет / Л. В. Макарова [и др.] // Новые исследования. – 2016. – № 2 (47). – С. 9–23.

6. **Пашин, А. А.** Мониторинг физического развития, физической и функциональной подготовленности учащейся молодежи : учеб. пособие / А. А. Пашин, Н. В. Анисимова, О. Н. Опарина // М-во образования и науки РФ, Федеральное гос. бюджетное образовательное учреждение высш. проф. образования «Пензенский гос. ун-т» (ПГУ). – Пенза : изд-во ПГУ, 2015. – 140 с.
7. **Пястолова, Н. Б.** Индекс Кетле как инструмент оценки физического состояния организма / Н. Б. Пястолова // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. – 2020. – № 4. – С. 43–48.
8. **Рзянкина, М. Ф.** Особенности физического развития современных подростков с позиции риск-подхода / М. Ф. Рзянкина [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 50–53.
9. **Теппер, Е. А.** Региональные особенности физического и биологического развития подростков г. Красноярск в период школьного обучения / Е. А. Теппер [и др.] // Педиатрия. – 2016. – № 5. – С. 147–152.
10. **Чамокова, А. Я.** Влияние двигательной активности на физическое развитие школьников / А. Я. Чамокова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 4. – С. 76–98.
11. **Черная, Н. Л.** Нормативы оценки антропометрических показателей у детей от 0 до 19 лет в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. – Изд. 2-ое, доп. / Н. Л. Черная [и др.]. – Ярославль, 2018. – 116 с.
12. **Юшук, Н. Д.** Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний / Н. Д. Юшук, И. В. Маев, К. Г. Гуревич. – М. : Практика, 2015. – 416 с.

**Derkach A. V.,
Garskaya N. A.,
Nosova A. S.**

Some features of physical development in high school students of Lugansk

The article discusses some features of the functioning of the physiological systems of the body of high school students of boys and girls. The analysis of the main patterns of manifestation of sexual differences in physical development is carried out. The data obtained indicate the absence of gender differences in the ratio of height and body weight.

Key words: *physical development, health indicators, anthropometric data, gender differences, high school age.*

УДК [612. 411:616. 411]: 616–092.9

Крадинова Елена Алексеевна,
д-р мед. наук, профессор кафедры
лучевой диагностики и лучевой терапии
Медицинской академии имени С. И. Георгиевского
(структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского»,
(Симферополь – Евпатория, Республика Крым, Россия)
kradinova2007@rambler.ru

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

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

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

Структурные преобразования селезенки крыс при сопровождении хронического стресса ваготонией

Селезенка – периферический орган иммунной системы, участвует в процессах кроветворения, один из первых органов, который реагирует на воздействие различных патологических факторов, в том числе и стресс.

В статье представлены патоморфологические изменения в селезенке при хроническом стрессе на фоне ваготонии, которые проявляются инволютивными процессами: уменьшением площади среза селезенки, уменьшением лимфоидной ткани в белой пульпе, спазмом крупных артерий.

Ключевые слова: селезенка, стресс, гистология, ваготония, белая пульпа, красная пульпа.

Селезенка – самый крупный периферический орган иммунной системы. В связи со своей многофункциональностью селезенка служит индикатором многих патологических процессов. Изменения в селезенке наблюдаются при воздействии на организм различных физических, химических и биологических раздражителей [6].

Увеличение селезенки наблюдается при портальной гипертензии и сердечной недостаточности, реже – при болезнях накопления – болезни Гоше,

амиолидозах, неоплазиях. Уменьшение селезенки наблюдается при ожоговой болезни и стрессе [3; 5].

Доказано, что одновременное воздействие разных патологических факторов усиливает развитие изменений ткани селезенки: усиление склеротических процессов при алкогольной и наркотической интоксикации, дисплазия селезенки при воздействии формальдегида на облученных животных.

Ваготония – это синдром вегето-сосудистой дистонии с преобладанием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы над синаптическим.

В литературе имеются данные об изменениях в селезенке при хроническом стрессе [7; 8], но отсутствуют данные об изменениях селезенки при сочетании действия хронического стресса и ваготонии.

Цель работы: изучить патоморфологические изменения в селезенке при хроническом иммобилизационном стрессе в сочетании с ваготонией.

Материалы и методы. Исследования проводились на 20 половозрелых белых крысах массой 250–265 г в возрасте 8–10 месяцев на базе вивария кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ».

Опыты осуществлялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами. Учтены «Правила лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденные приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23 августа 2010 г.; «Европейская конвенция о защите животных, используемых для экспериментов или в иных целях» от 18 марта 1986 г.; «Директива по охране животных, используемых в научных целях 2010/63/EU Европейского парламента и Совета» от 22 сентября 2010 г.

Как модель вегетативной дисфункции избрана хроническая фармакологическая ваготония, которая имитировалась введением антихолинэстеразного препарата обратного действия – пиридостигмина бромид в дозе 0,15 мг·кг⁻¹.

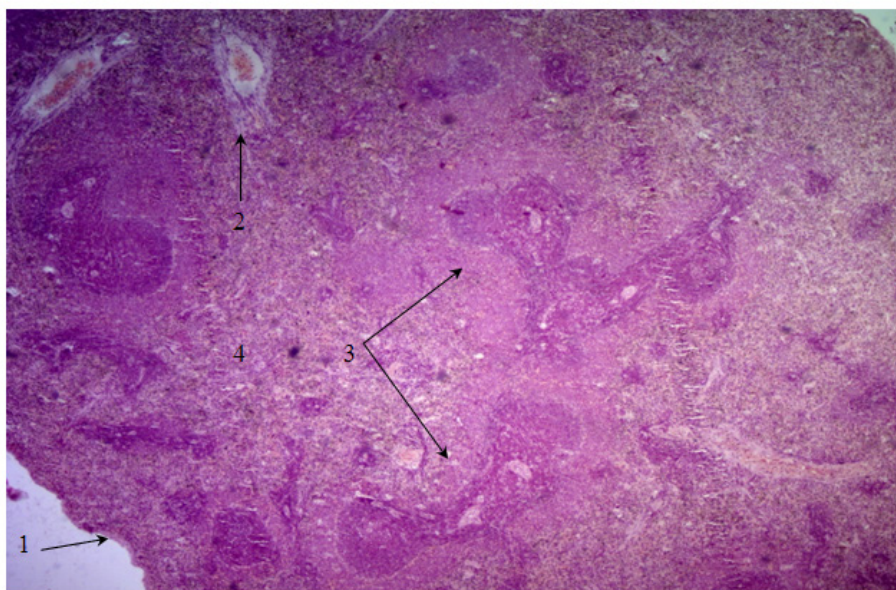
Животные были разделены на 2 группы:

1-я – контрольная – животные, которым ежедневно подкожно вводили 0,5 мл 0,9% раствора NaCl.

2-я – опытная – животные, которые испытывали иммобилизационный стресс в сочетании с моделированием ваготонии.

Гистологическое исследование селезенки проводили по стандартной методике. Фиксация материала осуществлялась в 10% формалине, окрашивание препаратов осуществляли по методу Романовского-Гимза.

Результаты исследования. При гистологическом исследовании селезенки интактных животных установлены следующие черты строения. Поверхность селезенки покрыта тонкой капсулой из соединительной ткани, снаружи покрыта мезотелием с округлыми, выступающими ядрами. Собственная пластинка и волокнистая оболочка капсулы неразличимы. От капсулы вглубь органа проходят трабекулы, анастомозирующие друг с другом [9]. Паренхима (пульпа) включает два отдела: белую и красную пульпу (рис. 1, 2).



1 – мезотелий и соединительнотканная оболочка, 2 – трабекула, 3 – белая пульпа, 4 – красная пульпа

Рис. 1. Препарат селезенки интактной крысы (увеличение $\times 40$)

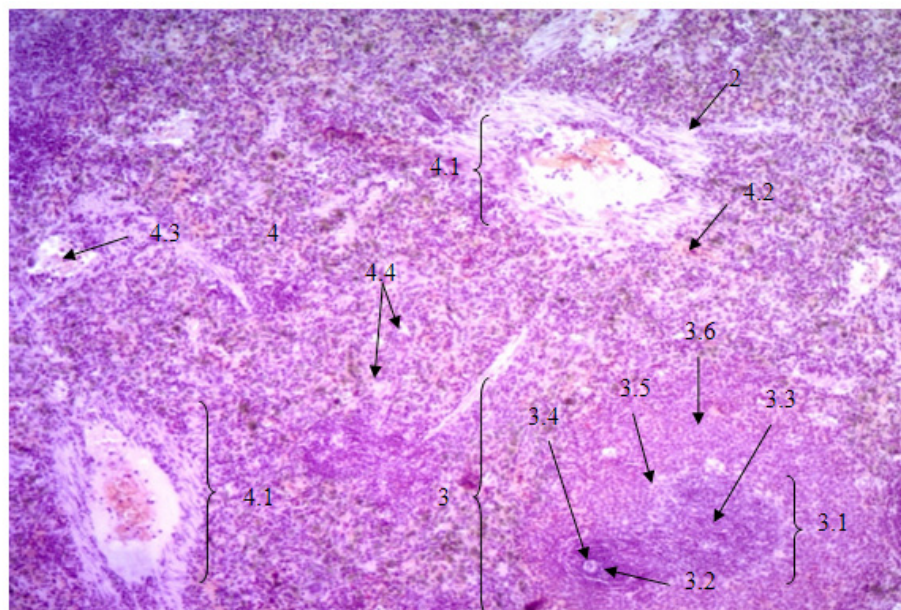
Белая пульпа представлена лимфоидной тканью (в данном препарате до 50% объема), расположенной по ходу артерий.

Белая пульпа включает четко выраженные:

1. Лимфатические узелки (фолликулы).
2. Периартериальные лимфатические влагалища (ПАЛВ).
3. Маргинальную зону [4].

Лимфатические фолликулы располагаются равномерно по полям зрения, по периферии ПАЛВ и состоят из светлых центров размножения, включающих крупные клетки со светлой цитоплазмой, и крупными ядрами с четко различимыми ядрышками (центроциты и центробласты), формируют зародышевый центр фолликула. Центр размножения окружен мантийной зоной из малых В-лимфоцитов. Лимфатические фолликулы являются В-зависимой зоной белой пульпы селезенки.

ПАЛВ окружают центральные артерии, состоят из цилиндрических компактных скоплений лимфоидной ткани, содержащей лимфоциты, макрофаги, ретикулярные клетки (Т-зависимая зона).



2 – трабекулы, 3 – белая пульпа, 3.1 – фолликул (лимфоидный узелок), 3.2 – периартериальные лимфатические влагаллища, 3.3 – герминативный центр (или центр размножения), 3.4 – центральная артерия, 3.5 – мантийная зона, 3.6 – маргинальная (краевая) зона, 4 – красная пульпа, 4.1 – трабекулярная артерия, 4.2. – трабекулярная вена, 4.3 – пульпарная артерия, 4.4 – синусы селезенки.

Рис. 2. Препарат селезенки интактной крысы (увеличение $\times 100$)

Маргинальная зона четкая, достаточно широкая, располагается вокруг лимфоидного фолликула и ПАЛВ на границе с красной пульпой и содержит лимфоциты (преимущественно В-клетки) [2], макрофаги, ретикулярные и плазматические клетки в небольшом количестве.

Красная пульпа включает венозные синусы и селезеночные или пульпарные тяжи.

Венозные синусы – тонкостенные анастомозирующие сосуды неправильной формы, выстланы эндотелиальными клетками палочковидной формы с узкими щелями между ними. Базальная мембрана прерывистая.

Пульпарные тяжи – скопления форменных элементов крови (эритроциты, лейкоциты) и макрофаги, множественные крупные многоядерные клетки – мегакариоциты, плазматические клетки и эозинофильные лейкоциты, которые содержатся в небольшом количестве и лежат в петлях ретикулярной ткани между синусами. В синусах содержатся эритроциты и гранулы коричневого пигмента, лежащего свободно, или в цитоплазме макрофагов (гемосидерин).

Крупные артерии селезенки имеют толстую стенку из эластических волокон, просвет их содержит форменные элементы крови в небольшом количестве. Центральные артерии содержат в стенке упорядоченные гладкомышечные клетки.

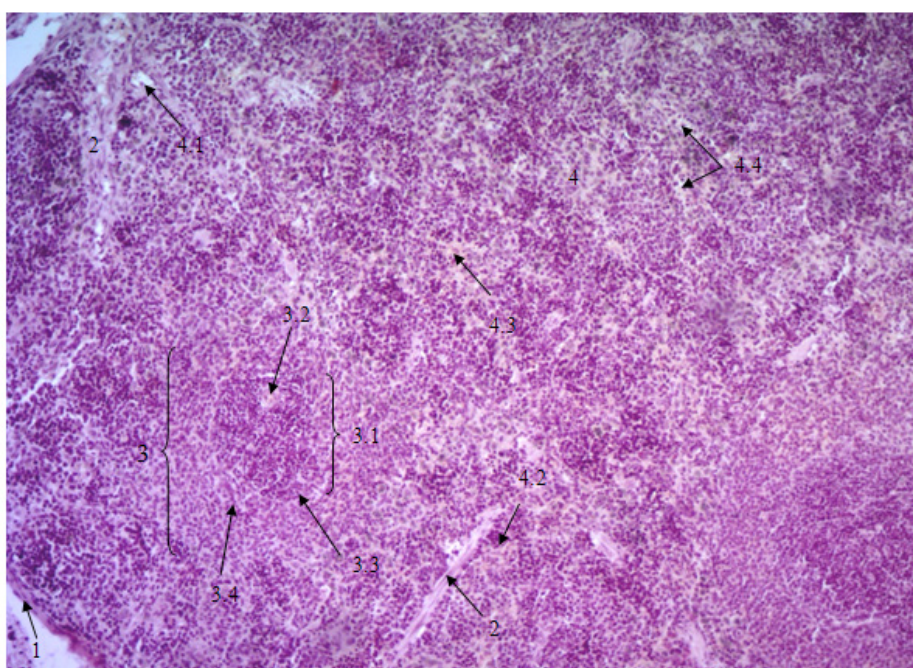
При изучении гистологического строения селезенки крысы, у которых моделировался хронический стресс в сочетании с ваготонией, установлены следующие изменения. Площадь среза селезенки значительно уменьшена в размерах по сравнению с интактной. Капсула выражена четко с различной собственной пластинкой серозной оболочки и волокнистой оболочкой [9]. Клетки мезотелия уплощены. Трабекулы четко выражены (рис. 3).

В белой пульпе количество лимфоидной ткани уменьшено по сравнению с интактным животным. Лимфатические фолликулы единичные, светлые центры размножения отсутствуют. В лимфатических фолликулах располагаются, в основном, малые В-лимфоциты зоны мантии.

ПАЛВ узкие, малоклеточные.

Маргинальная зона широкая относительно лимфатических фолликулов и ПАЛВ, содержит небольшое количество лимфоцитов, макрофагов и фолликулярных дендритных клеток.

В красной пульпе содержится небольшое количество эритроцитов и единичные глыбки свободно лежащего гемосидерина.



1 – мезотелий и соединительнотканная оболочка, 2 – трабекулы, 3 – белая пульпа, 3.1 – фолликул (лимфоидный узелок), 3.2 – центральная артерия, 3.3 – мантийная зона, 3.4 – маргинальная (краевая) зона, 4 – красная пульпа, 4.1 – трабекулярная артерия, 4.2. – трабекулярная вена, 4.3 – пульпарная артерия, 4.4 – синусы селезенки.

Рис. 3. Препарат селезенки крысы, у которой моделировался иммобилизационный стресс в сочетании с ваготонией (увеличение $\times 100$)

Между синусоидами – большое количество диффузно расположенных моноцитов, макрофагов, плазматических и ретикулярных клеток. Эозинофильные лейкоциты и мегакариоциты единичные.

Просвет крупных артерий селезенки узкий, стенки тонкие, центральные артерии спазмированы, гладкомышечные клетки в стенке располагаются беспорядочно, эндотелий – частоколом. Мобилизация лимфоцитов из селезенки обусловлена повышением тонуса гладкой мускулатуры в результате возбуждения α -адренорецепторов [1].

Таким образом, у крыс, подвергнутых хроническому иммобилизационному стрессу в сочетании с ваготонией, в селезенке наблюдались инволютивные процессы, связанные со значительным уменьшением лимфоидной ткани.

Выводы. Таким образом, в селезенке при сопровождении хронического иммобилизационного стресса ваготонией выявлены характерные для хронического стресса инволютивные изменения, проявляющиеся в гипоплазии белой пульпы: уменьшении ее объема, снижении числа лимфоидных узелков, практически полном исчезновении герминативных центров, сужении внутренней и наружной зон периартериальных лимфоидных влагилиц.

Список литературы

1. **Абрамова, А. Ю.** Болевая чувствительность у крыс при экспериментальном стрессе в условиях иммунной модуляции : дис. ... д-ра мед. наук : 13.03.01 / Абрамова Анастасия Юрьевна. – М., 2020. – 270 с.
2. **Афанасьев, Ю. И.** Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю. И. Афанасьев, Б. В. Алешин, Н. А. Юрина; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – 6-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 800 с.
3. **Вазгомент, О. В.** Новый ультразвуковой критерий оценки размеров селезенки у детей и определение диапазона нормативных значений органа / О. В. Вазгомент [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – № 11 (3). – С. 89–92.
4. **Гарстукова, Л. Г.** Наглядная гистология / Л. Г. Гарстукова, С. Л. Кузнецов, В. Г. Деревянко. – М. : Медицинское информационное агентство, 2014. – 290 с.
5. **Ильина, Л. Ю.** Реакция лимфоидной ткани селезенки белых мышей на амилоидогенез / Л. Ю. Ильина [и др.] // Лабораторные и экспериментальные исследования. – 2020. – № 3. – С. 30–35.
6. **Макалиш, Т. П.** Морфофункциональные особенности селезенки при воздействии на организм факторов различного генеза / Т. П. Макалиш // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – № 1. – С. 265–269.
7. **Маткина, О. В.** Патогистологические изменения в тимусе и селезенке неинбредных белых крыс при остром стрессе / О. В. Маткина // Пермский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 121–128.
8. **Мураева, Н. А.** Влияние хронического стресса на массу тела и иммунных органов экспериментальных животных раннего возраста / Н. А. Мураева // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 3–7.
9. **Студеникина, Т. М.** Основы гистологии, цитологии, эмбриологии : учеб. пособие / Т. М. Студеникина, В. В. Китиль. – Минск : БГМУ, 2020. – 164 с.
10. **Jiang, W.** Spleen contributes to restraint stress induced changes in blood leukocytes distribution / W. Jiang // Scientific Reports. – 2017. – № 7 – P. 293–303.

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

**Structural transformational changes of rats' spleen accompanied with
chronic stress vagotonia**

Spleen is a peripheral immune organ which participates in hematogenesis process. It is one of the primary organs, which responds to the impact of different pathological factors including stress.

The entry presents pathomorphological changes in spleen in chronic stress affected by vagotonia, that occur as involutinal processes such as reduction of cross section area of spleen, reduction of lymphoid tissue in white pulp, spasm of the major arteries.

Key words: *spleen, stress, histologic anatomy, vagotonia, white pulp, red pulp.*

УДК 159.9.072

Кратинова Ирина Петровна,
канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры физической реабилитации
ГОУ ВО ЛНР «ЛГУ имени В. Даля»

Мечетный Юрий Николаевич,
д-р мед. наук, профессор,
зав. кафедрой физической реабилитации
ГОУ ВО ЛНР «ЛГУ имени В. Даля»

Курах Юлия Анатольевна,
ст. преподаватель кафедры
физической реабилитации
ГОУ ВО ЛНР «ЛГУ имени В. Даля»
slautinaula@gmail.com

Гидротерапия как метод коррекции тревожности

В статье рассматривается влияние гидротерапии как метода профилактики, коррекции и снижения уровня тревожности человека. Изучается динамика уровня тревожности у людей, занимающихся гидротерапией. Рассматриваются положительные изменения, происходящие у мужчин и женщин с высоким уровнем тревожности при регулярных занятиях плаванием.

Ключевые слова: гидротерапия, тревожность, релаксация, эмоциональная устойчивость, тревога, реактивная тревожность, личностная тревожность.

Современный человек в жизни постоянно подвергается стрессам во всех сферах своей жизнедеятельности – политической, социальной, экономической и т. д. В последнее время во время кризиса и глобальной пандемии со стрессовыми ситуациями сталкивается каждый второй житель планеты. Люди по-разному реагируют на изменения, происходящие в социуме, – уход в себя, депрессия, проявление агрессии, нейтральное отношение. По данным современных исследований, наиболее частой формой первичного ответа на стресс является появление чувства тревоги. Длительное пребывание в условиях хронического стресса является основой для развития тревожных расстройств у взрослых и детей. Согласно мировой статистике, до 43,7% всего населения Земли в какой-то момент своей жизни переживают тот или иной вид тревожного расстройства, большинство из них испытывают риск оказаться с тревогой один на один [5].

Статистика последних 10 лет показывает, что в мире наблюдается значительное увеличение численности людей с тревожными расстройствами, как у женщин, так и у мужчин. Данный процесс существенно усилился в связи с резкими изменениями в жизни общества, порождающими «неопределенность и непредсказуемость будущего, и, как следствие, переживание эмоциональной напряженности, тревоги и тревожности» [8, с.28].

Активное развитие человеческого общества привело к тому, что человек может самостоятельно наблюдать у себя признаки тревожного расстройства, без обращения к специалисту. В современном мире существует множество методов лечения и профилактики тревожных расстройств, которые доступны практически каждому. Каждый из методов имеет свои достоинства и преимущества. Наиболее простым, легкодоступным и качественным методом лечения и профилактики тревожных расстройств выступает лекарственная терапия (прием различных антидепрессантов). Среди других методов лечения и профилактики тревожных расстройств широко применяется психотерапия, регулирование питания, медитация, а также разнообразные виды физической активности. В настоящее время с целью профилактики и предотвращения тревожности широкое распространение и применение получили занятия гидротерапией, посещение бассейна, как индивидуальные, так и групповые тренировки.

Плавание не только способствует физическому развитию, укреплению здоровья, закаливанию организма, но и оказывает успокаивающее воздействие на нервную систему, повышая эмоциональную устойчивость [3, с. 36–37].

Нами было проведено исследование тревожности у людей среднего возраста (30–45 лет) на базе оздоровительного комплекса «Оазис» г. Луганск. Среди наблюдаемых, которые приняли участие в исследовании, были сотрудники и клиенты данного оздоровительного комплекса. Это женщины и мужчины, ранее не занимавшиеся плаванием. Целью нашего исследования было изучение роли гидротерапии как метода профилактики, коррекции и снижения уровня тревожности у человека.

Всего в эксперименте приняли участие 47 человек, среди них 26 женщин и 21 мужчина в возрасте от 30 до 45 лет. Все они при первом посещении бассейна были обследованы с использованием психодиагностических методик, разработанных и адаптированных на базе теста Ч. Д. Спилберга «Оценка уровня реактивной и личностной тревожности». Кроме того, с участниками была проведена беседа в начале и в конце нашего эксперимента. Во время беседы у испытуемых выявлялись особенности эмоционального состояния, утомляемость, раздражительность, реакции на происходящие события, особенности режима сна и бодрствования, привычки питания. Результаты беседы фиксировались на специальном бланке.

В основу психодиагностического исследования была положена методика, позволяющая дифференцированно измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние, предложенная Ч. Д. Спилбергером. На русском языке его шкала была адаптирована Ю. Л. Ханиным [1, с. 44–49].

По результатам проведенного исследования, у 31 испытуемого (66%) был выявлен высокий уровень тревожности по шкале реактивной и личностной тревожности. Умеренный уровень тревожности по шкале реактивной и личностной тревожности был установлен у 12 человек (26%). Низкий уровень тревожности по шкале реактивной и личностной тревожности был обнаружен у 4 человек (8%).

Данные результаты говорят о том, что подавляющее большинство, а именно 66% испытуемых, имеют высокий уровень тревожности, а всего 34% испытуемых имеют умеренный и низкий уровень тревожности.

Кроме того, если сравнить статистику уровня тревожности среди мужчин и женщин, то среди женщин больше выражен высокий уровень тревожности, чем у мужчин (23 женщины и 9 мужчин). Умеренный и низкий уровень тревожности наоборот преобладает среди мужчин (3 женщины и 13 мужчин). Наглядно данные представлены на рисунке (рис. 1).



Рис. 1. Уровень тревожности по шкале реактивной и личностной тревожности среди мужчин и женщин

Занятия по гидротерапии включали в себя: ознакомление с правилами нахождения в бассейне, обучение плаванию и непосредственно занятия по гидротерапии. Люди посещали занятия три раза в неделю по 45 минут каждое занятие. Занятия проходили как индивидуально, так и в группе. Занятие включало в себя разминку на суше, разминку в воде и свободное плавание. На протяжении трех месяцев оценивалась динамика изменения состояния уровня тревожности. И через три месяца было проведено повторное психодиагностическое исследование.

В повторном исследовании (контрольный этап эксперимента) приняли участие только те испытуемые, у которых в ходе первичной диагностики был выявлен высокий уровень тревожности – 31 человек, из них 23 женщины и 8 мужчин.

После проведенного курса гидротерапии нами была установлена выраженная позитивная динамика практически у всех испытуемых. Высокий уровень тревожности по шкале реактивной и личностной тревожности снизился с 66% до 9%. Умеренный уровень тревожности по шкале реактивной и личностной тревожности значительно увеличился с 26% до 84%. Низкий уровень тревожности по шкале реактивной и личностной тревожности остался неизменным.

Наглядно данные динамики представлены на рисунках (рис. 2, 3 и 4).



Рис. 2. Уровень тревожности по шкале реактивной и личностной тревожности



Рис. 3. Уровень тревожности по шкале реактивной и личностной тревожности



Рис. 4. Уровень тревожности по шкале реактивной и личностной тревожности среди мужчин и женщин

По данным, полученным после проведенных занятий по гидротерапии в бассейне на протяжении трех месяцев, уровень тревожных расстройств по шкале реактивной и личностной тревожности значительно изменился, а именно, уменьшился процент людей с высоким уровнем тревожности с 66% до 9%, а процент испытуемых, обладающих умеренным уровнем тревожности, наоборот увеличился с 26 до 84%, произошла значительная тенденция в положительную сторону в отношении эмоционального и психического состояния испытуемых. По истечении трех месяцев, в течение которых испытуемые посещали бассейн и занимались плаванием, их эмоциональное состояние стало более стабильным, снизился уровень тревожности, беспокойства, растерянности, неуверенности в себе, появилась уверенность в своих возможностях, снизился уровень быстрой утомляемости, нормализовался режим сна и бодрствования.

По результатам беседы, проведенной в конце эксперимента, испытуемые отметили, что они стали менее раздражительны и вспыльчивы, исчезло чувство тревоги, опасности и беспокойства, появилась уверенность в своих силах и возможностях, нормализовался режим сна и бодрствования.

Подводя итог, можно сказать, что гидротерапия обладает оздоровительными свойствами и оказывает успокаивающее воздействие на нервную систему человека, снижая тревожность и повышая эмоциональную устойчивость.

Список литературы

1. Батаршев, А. В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: практическое руководство по психологической диагностике / А. В. Батаршев. – СПб. : Речь, 2005. – С.44–49.

2. **Булгакова, Н. Ж.** Плавание [Текст] / Н. Ж. Булгакова. – М. : АСТ; Астрель, 2005. – 160 с.
3. **Гидрореабилитация** / Д. Ф. Мосунов // Адаптивная физическая культура. – 2000. – № 3–4. – С. 36–38.
4. **Грызлова, Л. В.** Физическое развитие детей младшего школьного возраста и профилактика нарушения осанки [Текст] / Л. В. Грызлова, А. М. Адушкин, Ж. Ю. Ломайкина // В мире научных открытий. – 2010. – № 4. – С. 86–87.
5. **Лебединский, В. В.** Эмоциональные нарушения в детском возрасте и их коррекция [Текст] / В. В. Лебединский. – М. : Изд-во МГУ, 2007. – 197 с.
6. **Плавание: лечение и спорт** / Н. Н. Кардамонова. – Ростов н/Д : Феникс, 2001. – 320 с.
7. **Практикум по психологии состояний** : учеб. пособие / под ред. проф. О. А. Прохорова. – СПб. : Речь, 2004. – С. 121–122.
8. **Прихожан, А. М.** Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика [Текст] / А. М. Прихожан. – М. : Академия, 2008. – 304 с.

**Kratinova I. P.,
Mechetnyy Y. N.,
Kurakh Y. A.**

Hydrotherapy as a method of anxiety correction

The article discusses the impact of hydrotherapy as a method of prevention, correction and reduction of the level of human anxiety. The dynamics of the level of anxiety in people involved in hydrotherapy is being studied. The positive changes that occur in men and women with a high level of anxiety during regular swimming lessons are considered.

Key words: *hydrotherapy, anxiety, relaxation, emotional stability, anxiety, reactive anxiety, personal anxiety.*

УДК 616.314-77-034

Левенец Сергей Валентинович,

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

Никитенко Наталья Александровна,

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

Коваль Кристина Фёдоровна,

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

Металлоостеосинтез титаном и его развитие

Остеосинтез является наиболее распространенным методом лечения переломов костей. Он показан при травмах, которые невозможно вылечить консервативными методами. Абсолютными показаниями являются переломы, при которых травмированы сосудистые стенки, есть угроза повреждения тканей, нервных окончаний или сосудов, а также, при неправильном сращении перелома и образовании ложного сустава. Для фиксации костных отломков ранее применялось железо, серебро, золото, платина. После изучения качественных характеристик титана, его стали активно применять как металлофиксатор. С середины 20 века титан и его сплавы стали основным материалом для производства имплантатов. В остеофиксации для эффективного эндопротезирования учитывается важнейшее свойство титана – биосовместимость с костной тканью.

Ключевые слова: *остеосинтез, металлофиксатор, биосовместимость, имплантат, остеофиксация, титан, сплав.*

Остеосинтезом называют оперативное соединение и фиксацию костных отломков с последующим созданием условий для их костного сращения. Задача метода – восстановление целостности кости и функций конечности [4; 6; 9].

Впервые металлоостеосинтез был использован в начале 20 века бельгийским хирургом А. Lambotte (1902). Для фиксации отломков он использовал винты и пластины из меди, латуни и железа. Метод внутренней фиксации костных отломков появился в середине 19 века [4]. В 1873 году была впервые проведена операция по соединению отломков надколенника с помощью костного шва, с использованием проволоки. В отечественной хирургии остеосинтез впервые был использован как метод соединения костных отломков, максимально подстроенных друг к другу с помощью ступенчатых выступов. Назывался такой метод «русский замок» [5]. В конце 19 века в хирургии для

osteosинтеза переломов костей использовали материалы из слоновой кости. Затем, после открытия рентгеновских лучей, для остеофиксации при переломах стали использовать металлоконструкции из нержавеющей стали [4].

В последние годы для стабильно-функционального остеосинтеза наиболее широко применяются металлические имплантаты. Конструкции из этих материалов имеют определенные преимущества: позволяют добиться надежной фиксации костных отломков, оптимальных сроков консолидации, ранней подвижности и функциональности лечения [3].

Сплав нержавеющей стали состоял в основном из таких элементов, как никель и хром. С 30-х годов 20 века в СССР нержавеющая сталь марки ЭЯ-1Т использовалась для создания металлических стержней, применяемых для фиксации костных отломков. Однако сталь данной марки активно разрушалась при агрессивном воздействии внутренних сред организма. При создании последующих сплавов главной задачей было достигнуть высокой стойкости к коррозии [3].

В 30-х годах 20 века были созданы другие металлические сплавы, большинство которых используются и в современной медицине при создании имплантатов. В 1936 году были разработаны виталиум и сталь марки Х18Н9Т, а в 1938 году – тантал. В состав виталиума входили хром, кобальт, молибден. Сочетание этих элементов обеспечивало высокий уровень биологической устойчивости, благодаря чему сплавы стали использовать в создании эндопротезов, металлических винтов и пластинок. Недостатком виталиума являлась сложность механической обработки, а также необходимость использования метода точного литья для создания фиксаторов, что значительно усложняло производство. Тантал по своим физико-химическим свойствам и составным компонентам схож с виталиумом [3].

Прорыв в антисептических методах, изобретение антибиотиков, прогресс анестезиологии поспособствовали использованию конструкций из металла для фиксации костных отломков, как при закрытых, так и при открытых переломах [3].

В отечественной хирургии наиболее применяемыми марками нержавеющей стали являются марки Х18Н9Т и Х18Н10Т. Их использовали для изготовления пластинок, спиц, винтов, стержней, инструментов и прочего. Преимуществом являлось то, что металлические конструкции из нержавеющей стали марки Х18Н9Т не претерпевают полную поверхностную коррозию, для них в большей степени характерны коррозионные трещины и электрохимическая коррозия. Помимо углерода и железа, сталь марки Х18Н9Т включает легирующие элементы – хром, никель, титан и элементы примесей. Электрохимическая коррозия имеет место, так как тканевые жидкости содержат растворенные соли металлов, которые выступают в качестве электролитов [3].

В практической медицине большое внимание сегодня уделяется вопросу аллергической реакции организма на имплантаты, изготовленные из металлов. Проявляется она чаще в виде асептического воспаления, которое возникает в ответ на действие главных компонентов сплавов нержавеющей стали – хрома, никеля, молибдена. Наиболее выраженным является аллергический ответ организма на коррозию металлических имплантатов, когда ионы металла проникают в соседние ткани [1; 3].

В середине 20 столетия при изготовлении пластинок и винтов для остеосинтеза впервые был использован титан, как наиболее распространенный и перспективный металл [1]. Металлические конструкции, изготовленные на основе титана, устойчивы к коррозии, не разрушаются с течением времени под действием изменяющихся рабочих нагрузок, отличаются высоким уровнем биологической инертности, обладают пластичностью, имеют меньший вес в сравнении с нержавеющей сталью [2; 7]. Аллергическая же реакция на имплантаты, изготовленные из титана, незначительна [3]. В научной литературе нет подтвержденных данных о канцерогенном или мутагенном действии на организм человека [9]. Имплантаты, изготовленные на основе титана, устойчивы к коррозионным процессам за счет образования на его поверхности оксидной пленки, которая в свою очередь препятствует выходу ионов имплантата в окружающие ткани. В организме оксидный слой титанового имплантата покрывается белками – фибронектином и витронектином. При этом наблюдается выход ионов металла в окружающие ткани и происходит формирование адаптированного промежуточного слоя между имплантатом и тканями организма. Наличие оксидного слоя приводит к быстрому образованию кальций фосфорного апатита, который обуславливает высокую биосовместимость титана. Титановые имплантаты имеют высокую прочность и выдерживают значительную нагрузку, к тому же, не магнитятся. Поверхность титанового имплантата не деградирует при стерилизации и дезинфекции [2; 7].

В современной медицине для создания эндопротезов, проволоки, стержней, пластин и винтов используются марки титана VT-1, VT-2, называемые «технически чистыми», так как содержание вредных примесей в них составляет не более 1,2%, а также популярен титан марок VT-4, VT-5, VT-6, содержащий примеси марганца и алюминия. При всех положительных характеристиках, титан и сплавы на его основе имеют слабую устойчивость к механическому трению, что усложняет его применение для конструкций с контактирующими поверхностями – эндопротезами. Кроме того, титан является дорогостоящим материалом в сравнении со сталью марки X18H9T [3].

В травматологии середина 20 века ознаменовалась открытием явления термоупругого равновесия при фазовых превращениях мартенситного типа. Это открытие послужило толчком для разработки новейших сплавов, способных при условленном температурном режиме воссоздать первичную форму. Сплавом такого типа является нитинол (Ni – 50,8%, Ti – 49,8%). Металлические конструкции, основными составляющими которых являются титан и никель, имеют хорошие механические свойства и высокую стойкость к коррозии [3].

В настоящее время для лечения переломов используются все виды остеосинтеза: накостный [12; 14-16], интрамедуллярный [10; 13], чрескостный [6] и метод эндопротезирования [11; 12; 13; 15]. Наиболее распространенным среди них является накостный остеосинтез, так как при его использовании образуются миниинвазивный доступ, позволяющий сохранить важнейшую функцию – кровоснабжение костных фрагментов. Устанавливается стабильная фиксация пластинами с угловой стабильностью [8].

Главным принципом накостного остеосинтеза является то, что винты и пластина совместно образуют механизм, который благодаря своей жесткости

ограничивает перемещение костных отломков до полного срастания кости. Соответственно, механическая нагрузка на период заживления смещается на пластину с винтами. Таким образом, место перелома не отягощается. Поэтому пластины для остеофиксации должны быть жесткими, прочными и иметь достаточную длину, чтобы противодействовать силам напряжения мышц. Для того, чтобы избежать процесса электрохимической коррозии, все составляющие остеофиксатора – платина, винты – должны быть выполнены из одного сплава [5].

Накостный остеосинтез впервые применили в ортопедической хирургии в середине 60-х годов 20 века при лечении переломов дистального отдела бедренной кости. Накостным фиксатором, который использовался при остеосинтезе переломов дистального отдела бедренной кости, была мышцелковая клинковая пластина. Применение в травматологии металлических конструкций значительно улучшило технологию заживления. Однако имелись и значительные недостатки: неправильное сопоставление фрагментов при вбивании клинка в саму кость, а также дополнительная травматизация кости; возможная деформация бедренной кости при ошибках в формировании клинкового канала параллельно направляющей спице. Наблюдались неточности при формировании канала для введения клинка, способные препятствовать позиционированию пластины [8].

Мышцелковая опорная платина была создана в 1977 году. Характерной чертой ее конструкции являлось замещение в краевой части пластины клинка на винты. Достоинством такой пластины была возможность первоначально правильно расположить пластину по кости, а далее, в крайний отломок вводить винты. Способ позволял сохранить правильное положение фрагментов кости для обеспечения ее лучшего сращения [8].

В 1989 году впервые в ортопедической хирургии применяется динамический мышцелковый винт. При использовании винта, как и при использовании мышцелковой опорной пластины, между внутрикостным и надкостным фрагментами металлофиксатора образуется угол 95° . Однако вместо клинка в металлоконструкции стали использовать каниюллированный спонгиозный винт, который внедряется по спице. Такое нововведение позволяло изменять положение спицы, чтобы достигнуть наилучшей позиции. Кроме того, преимуществом метода была и возможность фиксации отломков кости при снижении минеральной плотности костной ткани при нарушении ее строения. Несмотря на преимущества конструкции, имелся тоже ряд недостатков: установка конструкции требовала открытой операции; из-за особенностей установки винта определились ограничения использования при переломах кости у сустава; металлоконструкция могла применяться только для фиксации компонентов, находящихся вне сустава [8; 12].

В начале 21 века была создана пластина с угловой стабильностью винтов. Данная металлоконструкция являлась цельным фиксатором, что обеспечивало равномерное распределение на нее нагрузки. Винты с угловой стабильностью создавали более стабильное соединение всех фрагментов. При применении таких пластин не нарушался периостальный кровоток, так как отпадала потребность плотного соединения пластины с костью. В отличие

от предыдущих конструкций, пластины с угловой стабильностью винтов с концевыми фрагментами имели преимущество: ряд точек фиксации, что увеличивало стабильность смыкания костных отломков [8].

Одними из новейших металлоконструкций на сегодняшний день являются блокируемые мышечковые пластины с возможностью полиаксиального проведения винтов. Главным преимуществом данного имплантата является возможность закрепления всех отломков кости, а также предупреждение попадания винтов в сустав при ошибках в установлении пластины. Самым распространенным осложнением при использовании данной пластины является перемещение имплантата и вторичное изменение положения костных отломков в раннем периоде восстановления. Недостатками использования конструкции являются сращения перелома при неправильном расположении костных фрагментов, замедление процесса сращения костных отломков, образование ложного сустава, попадание инфекций в зоны оперативного вмешательства. В настоящее время вопрос разработки металлоконструкций все еще является актуальным в медицине [8].

С развитием методов антисептики в медицинской практике стали использовать материалы из нержавеющей стали, последовательно улучшая ее физические характеристики и минимизируя негативное влияние на организм. Однако основной проблемой в использовании нержавеющей стали продолжает оставаться аллергическая реакция организма на хром и никель в ее составе.

Таким образом, сплавы на основе титана обладают биологической инертностью, стойкостью к коррозии, легко поддаются механической обработке, легче нержавеющей стали, обладают памятью формы. На сегодняшний день титановые сплавы являются материалом выбора. Задачей сегодняшнего дня является дальнейшее совершенствование уже применяемых в медицине биоинертных атоксичных материалов и сплавов титана для остеофиксации.

Список литературы

1. **Камалов, Р. Х.** Сравнительный анализ структуры поверхности и ее химического состава у разных систем дентальных имплантатов и их влияние на уровень сенсбилизации организма / Р. Х. Камалов [и др.] // Клиническая стоматология. – 2011. – № 2. – С. 48–52.
2. **Левенец, С. В.** Биосовместимость титановых имплантатов: обзор литературы / С. В. Левенец [и др.] // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 91–96.
3. **Музыченко, П. Ф.** Проблемы биоматериаловедения в травматологии и ортопедии / П. Ф. Музыченко // Травма. – 2012. – Т.13. – № 1. – С. 94–98.
4. **Носова, А. С.** Применение металлоостеосинтеза в историческом аспекте / А. С. Носова [и др.] // Актуальные вопросы биологии и медицины: материалы Открытой студенческой научной конференции (12 апреля 2021 г., г. Луганск). – Луганск : Книта, 2021. – С. 315–320.
5. **Омарбаев, Т. Ж.** История развития пластин для накостного остеосинтеза / Т. Ж. Омарбаев, О. А. Кожаметов, А. О. Мысаев // Наука и здравоохранение. – 2012. – Т. 2. – С. 70–73.

6. **Панков, И. О.** Чрескостный остеосинтез при лечении внутрисуставных переломов области коленного сустава / И. О. Панков, И. В. Рябчиков, А. Л. Емелин // Практическая медицина. – 2011. – № 7 (55). – С. 89–93.
7. **Рожнова, О. М.** Биологическая совместимость медицинских изделий на основе металлов, причины формирования патологической реактивности: обзор иностранной литературы / О. М. Рожнова, В. В. Павлов, М. А. Садовой // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 110–118.
8. **Череватый, Н. И.** Накостный остеосинтез при лечении взрослых пациентов с переломами дистального отдела бедренной кости: история, настоящее, перспективы: обзор мировой литературы / Н. И. Череватый, Л. Н. Соломин // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27. – № 1.
9. **Alfred, T.** Sidambe Biocompatibility of Advanced Manufactured Titanium Implants / T. Alfred // A Review. Materials. – 2014. – № 7 (12). – P. 816–888.
10. **Basci, O.** Combination of anatomical locking plate and retrograde intramedullary nail in distal femoral fractures: comparison of mechanical stability / O. Basci [and others] // Eklem. Hastalik. Cerrahisi. – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 21–26.
11. **Gangavalli, A. K.** Management of Distal Femur Fractures in Adults: An Overview of Opinions / A. K. Gangavalli, C. O. Nwachuku // Orthop. Clin. North Am. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 85–96.
12. **Kiyono, M.** Clinical outcomes of treatment with locking compression plates for distal femoral fractures in a retrospective cohort / M. Kiyono [and others] // J. Orthop. Surg. Res. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 384.
13. **Sain, A.** Dual Plating of the Distal Femur: Indications and Surgical Techniques / A. Sain [and others] // Cureus. – 2019. – Vol. 11, № 12. – P. e64–83.
14. **Steinberg, E. L.** A double-plating approach to distal femur fracture: A clinical study / E.L. Steinberg and others // Injury. – 2017. – Vol. 48, № 10. – P. 2260–2265.
15. **Stoffel, K.** Improving the treatment of complex distal femoral fractures / K. Stoffel, C. Sommer, M. Lee, C. Finkemeier // AO Innovations. – Davos, 2019. – P. 17–26.

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

Metalosteosynthesis with titanium and its development

Osteosynthesis is the most common method of treating bone fractures. It is indicated for injuries that cannot be cured by conservative methods. Absolute indications are fractures in which vascular ligaments are injured, there is a threat of damage to tissues, nerve endings or vessels, as well as in case of improper fusion of the fracture and the formation of a false joint. Iron, silver, gold, and platinum were previously used to fix bone fragments. After studying the qualitative characteristics of titanium, it began to be actively used as a metal fixator. Since the mid-20th century, titanium and its alloys have become the main material for the production of implants. In osteofixation for effective endoprosthetics, the most important property of titanium is taken into account - biocompatibility with bone tissue.

Key words: osteosynthesis, metal fixator biocompatibility implant, osteofixation, titanium, alloy.

УДК 612-002:612.12

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

Белки острой фазы воспаления как диагностический инструмент

В данной статье описаны механизмы стимуляции продукции в печени белков острой фазы воспаления, а также их непосредственные функции в организме. Приведена классификация острофазовых белков в соответствии с изменением их концентрации и по способу их биологического действия. Определение содержания данных белков плазмы в крови обосновано в качестве проверенного инструмента диагностики и мониторинга обширного ряда различных патологических состояний, сопровождающихся воспалением.

Ключевые слова: *воспаление, белки острой фазы, С-реактивный белок, гаптоглобин, сывороточный амилоид А, диагностика, мониторинг.*

Одним из системных ответов на заболевание является увеличение выработки печенью спектра плазменных белков, известных под общим названием белков острой фазы (БОФ). Их синтез индуцируется сигнальными гормоноподобными соединениями, называемыми цитокинами, которые действуют как мессенджеры между локальным участком повреждения и гепатоцитами. Большинство цитокинов имеют несколько источников, множество целей и множество функций. Под влиянием интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) клетки печени синтезируют и секретируют БОФ. Хроническое воспаление (например, при ревматоидном артрите) можно воспринимать как последовательный ряд отдельных воспалительных стимулов. В таких условиях обычно наблюдаются повышенные концентрации БОФ в сыворотке, однако это увеличение значительно ниже, чем при острых эпизодах воспаления или инфекции. Тремя наиболее важными БОФ являются С-реактивный белок (С-РБ), сывороточный амилоид А (САА) и фибриноген. Многие острофазовые белки связываются с клеточной стенкой патогенных микроорганизмов и могут действовать как опсоины и фиксировать компоненты системы комплемента, тем самым способствуя элиминации микробов [2; 5; 13].

Острофазовый ответ характеризуется, среди прочего, лихорадкой и увеличением количества лейкоцитов периферической крови, в частности, увеличением количества циркулирующих нейтрофилов и их предшественников. В то же время в печени происходят клеточные и биохимические изменения, направленные на координированный синтез так называемых БОФ гепатоцитами. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α и другие, такие как трансформирующий фактор роста (ТФР) и интерферон (ИФН) продуцируются воспалительными клетками. Эти провоспалительные цитокины вызывают местные и системные реакции. Данные медиаторы уча-

ствуют в клеточной активации лейкоцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток и клеток гладкой мускулатуры и др. Системная реакция приводит к активации гипоталамуса, снижению секреции гормона роста и ряду других физиологических изменений, характеризующихся лихорадкой, анорексией и катаболизмом мышечных клеток [8; 15; 18].

ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ имеют решающее значение для экспрессии медиаторов воспаления, таких как простагландины и лейкотриены, и они индуцируют продукцию фактора активации тромбоцитов, а также ИЛ-6. После стимуляции провоспалительными цитокинами клетки Купфера в печени продуцируют ИЛ-6 и представляют его гепатоцитам. Таким образом, ИЛ-6 является основным медиатором гепатоцитарной секреции большинства БОФ. Повышение уровня глюкокортикоидов во время острофазового ответа является результатом стимуляции цитокинами гипофизарно-надпочечниковой системы, также при этом увеличивается секреция адренкортикотропного гормона, а затем и кортизола. Кортизол может усиливать дополнительно экспрессию рецепторов ИЛ-6 в клетках печени и, таким образом, способствует опосредованному через ИЛ-6 синтезу БОФ. Роль глюкокортикоидов в воспалении носит регулирующий характер [4; 6; 15].

Классификация белков острой фазы

По изменению концентрации:

– отрицательные БОФ. Печень отвечает производством большого количества острофазовых белков. При этом снижается продукция ряда других белков; поэтому их называют «отрицательными» БОФ. К ним относятся альбумин, трансферрин, транстиретин, транскортин и ретинол-связывающий белок;

– положительными БОФ являются: С-РБ, альфа-1-антитрипсин, альфа-1-антихимотрипсин, альфа-2-макроглобулин, орозомукоид, белок, связывающий маннозу, фибриноген (а также некоторые другие участники каскада гемокоагуляции и фибринолиза - протромбин, фактор VIII, фактор фон Виллебранда, плазминоген), факторы комплемента, ферритин, сывороточный амилоид А, церулоплазмин и гаптоглобин [3; 10; 13].

По способу их действия:

– ингибиторы протеаз, например, альфа-1-антитрипсин, альфа-1-антихимотрипсин;

– белки свертывания, например, фибриноген, протромбин;

– белки комплемента, например, С2, С3, С4, С5 и т.д.;

– транспортные белки, например, гаптоглобин, церулоплазмин, гемопексин;

– прочие белки, например, С-РБ, САА, орозомукоид [8; 13; 15].

Функция положительных БОФ считается важной в оптимизации улавливания микроорганизмов и их продуктов, в активации системы комплемента, в связывании клеточных остатков, таких как ядерные фрагменты, в нейтрализации ферментов, удалении свободного гемоглобина и радикалов, а также в модуляции иммунного ответа организма [13; 15].

С-РБ является первым БОФ, описанным ещё в 1930 году. Он напрямую связывается с несколькими микроорганизмами, активирует систему компле-

мента по классическому пути и действует по механизму опсоинов. Уровень С-РБ резко повышается при воспалительных процессах, происходящих в организме. С-РБ способен повышаться стократно при остром инфекционном воспалении. Он поднимается выше нормы в течение 6 часов и достигает пика через 48 часов. С-РБ связывается с фосфорилхолином на микробах. Также считается, что он играет важную роль во врожденном иммунитете как система ранней защиты от инфекций [7; 16].

С-РБ используется в основном как маркер воспаления и инфекции. Измерение и составление графиков значений С-РБ в динамике может оказаться полезным для определения прогрессирования заболевания или эффективности лечения. Вирусные инфекции, как правило, дают более низкий уровень С-РБ, чем бактериальные инфекции. Пациенты с высоким базовым уровнем С-РБ подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [17; 18].

Белки сывороточного амилоида А (САА) представляют собой семейство аполипротеинов и продуцируются печенью. Эти белки играют очень важную роль в организме и секретируются во время острой фазы воспаления. САА выполняют несколько функций, включая транспорт холестерина в печень для секреции в желчь, рекрутирование иммунных клеток в очаги воспаления и индукцию ферментов, вызывающих повреждение (например, при амилоидозе, атеросклерозе и ревматоидном артрите). Также его концентрация повышается уже через несколько часов после инсульта, подобно С-РБ, но в большей степени. Обнаружено несколько изоформ САА. Помимо острофазовых САА, описаны и конститутивные варианты [7; 15].

Гаптоглобин (Hr) является плазменным белком, относящимся к фракции альфа-2-глобулинов. В человеческом организме он представлен тремя типами: Hr 1-1, Hr 2-1, Hr 2-2. Hr 1-1 является мономером, Hr 2-1, Hr 2-2 – полимеры. Гаптоглобин относится к БОФ – вырабатывается в ответ на инфекцию, повреждение, опухолевый процесс. Синтез гаптоглобина возрастает под действием гормона роста, инсулина, эндотоксинов бактерий, простагландинов и цитокинов. При воспалении он выполняет функции антиоксиданта, уменьшая повреждения клеток, препятствует росту некоторых бактерий, например *E. coli* – кишечной палочки, подавляет воспаление за счет угнетения синтеза простагландинов. Кроме того, он стимулирует рост сосудов и участвует в регуляции иммунной системы. Таким образом, при воспалении, опухолевом росте, повреждениях химическими факторами уровень гаптоглобина в крови повышается на 4–6-й день после начала действия повреждающего фактора и возвращается к нормальным значениям через 2 недели после его исчезновения [1; 15].

Фибриноген – плазменный фактор свёртывания крови (ф.1). Синтезируется в печени, имеет период полураспада 3-5 суток, относится к группе асимметричных белков, в которую также входят альфа-2-макроглобулин и иммуноглобулины. Содержание фибриногена в плазме 2-4 г/л. Фибриноген в острую фазу воспаления усиленно синтезируется и выделяется печенью в кровь, что облегчает его проникновение в зону повреждения органов и тканей и обеспечивает быстрое формирование систем механической защиты за счет образования фибриновой сетки в межклеточных пространствах и лим-

фатических путях. Повышенная концентрация фибрина в зонах альтерации способствует развитию процессов пролиферации клеток и более раннему замещению тканевых дефектов. Рост концентрации фибриногена во время беременности (до 6-7 г/л) – явление физиологическое [8; 11; 13].

Трансферрин представляет собой белок плазмы крови для доставки ионов железа, является гликопротеином, который очень прочно, но обратимо связывает железо. Трансферрин также связан с врожденным иммунитетом. Трансферрин находится в слизистой оболочке и связывает железо, создавая тем самым среду с низким содержанием свободного железа, в которой мало бактерий способны выжить. Уровни трансферрина в крови снижаются при воспалении, что и делает его одним из «негативных» реактантов острой фазы, содержание которых, в целом, может уменьшаться на 30–60% [12; 14; 19].

Измерение концентрации в крови БОФ воспаления важно клинически для выявления пациентов с инфекциями, травмой, ожогами, иммунокомплексными и аутоиммунными болезнями и злокачественными заболеваниями. Не будучи специфичным ни для одного определенного патологического процесса, тем не менее, измерение БОФ является очень чувствительным и наиболее полезным исследованием, когда интерпретируется в определенном клиническом контексте. К числу лабораторных тестов, отражающих воспалительные и острофазовые реакции, относят определение в плазме крови содержание С-РБ, САА, фибриногена (а также продуктов его деградации), гаптоглобина, церулоплазмينا, альфа-1-антитрипсина, альфа-2-макроглобулина, орозомукоида и других белков. Результаты лабораторного анализа БОФ наряду с такими классическими показателями, как наличие лейкоцитоза, изменения СОЭ, «сдвиг лейкоцитарной формулы влево» и т.д., значительно расширяют возможности лабораторной диагностики воспаления.

Список литературы

1. **Bapat, P. R.** Differential Levels of Alpha-2-Macroglobulin, Haptoglobin and Sero-Transferrin as Adjunct Markers for TB Diagnosis and Disease Progression in the Malnourished Tribal Population of Melghat, India / P. R. Bapat et al. // *PLoS One*. – 2015. – № 10 (8). – e0133928.
2. **Bottazzi, B.** An integrated view of humoral innate immunity: Pentraxins as a paradigm / B. Bottazzi, A. Doni, C. Garlanda, A. Mantovani // *Annu Rev. Immunol.* – 2010. – № 28. – P.157–183.
3. **Colombo, S.** Swiss HIV Cohort Study: Orosomucoid (alpha1-acid glycoprotein) plasma concentration and genetic variants: Effects on human immunodeficiency virus protease inhibitor clearance and cellular accumulation / S. Colombo, T. Buclin, L.A. Decosterd, A. Telenti, H. Furrer, B.L. Lee, J. Biollaz, C.B. Eap // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – № 80. – P. 307–318.
4. **Deans, C.** Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer / C. Deans, S.J. Wigmore // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2005. – № 8. – P. 265–269.
5. **Deng, T.** Obesity, Inflammation, and Cancer / T. Deng, C.J. Lyon, S. Bergin, M.A. Caligiuri, W.A. Hsueh // *Annu Rev. Pathol. Mech. Dis.* – 2016. – № 11. – P. 421–449.

6. **Eckersall, P. D.** Acute phase protein response in an experimental model of ovine caseous lymphadenitis / P. D. Eckersall, F. P. Lawson, L. Bence, M. M. Waterston, T. L. Lang, W. Donachie, M. C. Fontaine // *BMC Vet Res.* – 2007. – № 3. – P. 35.
7. **Falsey, A. R.** Response of C-reactive protein and serum amyloid A to influenza A infection in older adults / A. R. Falsey, E. E. Walsh, C. W. Francis, R. J. Loooney, J. E. Kolassa, W. J. Hall, G. N. Abraham // *J. Infect. Dis.* – 2001. – № 183. – P. 995–999.
8. **Gabay, C.** Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, I. Kushner // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – № 340 (6). – P. 448–454.
9. **Giurgea, N.** Ceruloplasmin-acute-phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease / N. Giurgea, M.I. Constantinescu, R. Stanciu, S. Suciuc, A. Muresan // *Med. Sci. Monit.* – 2005. – № 11. – P. 48–51.
10. **Hochepped T.** Alpha(1)-acid glycoprotein: An acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties / T. Hochepped, F.G. Berger, H. Baumann and C. Libert // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2003. – № 14. – P. 25–34.
11. **Jennewein, C.** Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation / C. Jennewein, N. Tran, P. Paulus, P. Ellinghaus, J.A. Eble, K. Zacharowski // *Mol. Med.* – 2011. – № 17. – P. 568–573.
12. **Lambert, L. A.** Molecular evolution of the transferrin family and associated receptors / L.A. Lambert // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – № 1820. – P. 244–255.
13. **Libby, P.** Inflammatory Mechanisms: the Molecular Basis of Inflammation and Disease / P. Libby // *Nutr. Rev.* – 2007. – № 65. – P. 140–146.
14. **Macedo, M. F.** Transferrin and the transferrin receptor. Of magic bullets and other concerns / M.F. Macedo, M. Sousa // *Inflamm. Allergy Drug. Targets.* – 2008. – № 7. – P. 41–52.
15. **Medzhitov, R.** Origin and physiological roles of inflammation / R. Medzhitov // *Nature.* – 2008. – № 454(7203). – P. 428.
16. **Pepys, M. B.** C-reactive protein: A critical update / M. B. Pepys, G. M. Hirschfield // *J. Clin. Invest.* – 2003. – № 111. – P. 1805–1812.
17. **Ridker, P. M.** Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention / P. M. Ridker // *Circulation.* – 2003. – № 107. – P. 363–369.
18. **Ridker, P. M.** Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: Implications for longevity / P.M. Ridker // *Nutr. Rev.* – 2007. – № 65 (Suppl). – P. 253–259.
19. **Wynn, J. L.** Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis / J.L. Wynn, O. Levy // *Clin. Perinatol.* – 2010. – № 37. – P. 307–337.

Moskvin A. A.

Proteins of the acute phase of inflammation as a diagnostic tool

This article describes the mechanisms of stimulation of the production of proteins in the acute phase of inflammation in the liver, as well as their direct functions in the body. The classification of acute phase proteins according to the change in their concentration and the mode of their biological action is given. Determination of the content of these proteins in blood plasma is justified as a proven tool for diagnosing and monitoring a wide range of different pathological conditions accompanied by inflammation.

Key words: *inflammation, acute-phase proteins, C-reactive protein, haptoglobin, serum amyloid A, diagnostics, monitoring.*

УДК 612.8:159.91-057.874

Носова Анастасия Сергеевна,
аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
n_nosova_97@mail.ru

Деркач Анна Васильевна,
ассистент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
anuta.derkach@mail.ru

Гарская Наталья Александровна,
канд. биол. наук, доцент,
доцент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
natalya_g@bk.ru

Особенности некоторых психофизиологических функций у детей среднего школьного возраста

В статье рассматриваются особенности некоторых психофизиологических функций у мальчиков и девочек среднего школьного возраста. Приведены результаты психофизиологических функций у детей пятого класса на примере школьной мотивации и психологического климата. Установлено, что в целом дети хорошо адаптировались к условиям средней школы и высоко оценивают психологический климат в классе.

Ключевые слова: психофизиологические функции, школьная адаптация, дезадаптация, мотивация, психологический климат, средний школьный возраст.

Психофизиологические функции здоровья ребенка зависят от его нормальной социально-психологической среды, в которой он живет и учится. Для школьника такой средой кроме дома является школа. Ребенок более 70% времени пребывает в школе [7].

В последние десятилетия при обучении в образовательных учреждениях увеличилось развитие нервно-психической сферы деятельности детей, из-за этого возникла необходимость поддержания охраны здоровья будущего поколения [4]. Это может быть связано с предъявлением высоких требований к организму школьников и увеличению психоэмоциональных нагрузок в ходе современного учебного процесса. Интенсивная и длительная информационная нагрузка воздействует на учащихся, при этом снижаются психофизиологические функции на фоне нервно-эмоционального напряжения [2].

У детей школьного возраста за последние годы возросло распространение хронических нервно-психологических расстройств. По данным Министерства здравоохранения России, пограничные нарушения психического здоровья выявлены у 79% школьников, большая часть которых не проявля-

ется. Некоторые авторы утверждают, что одной из важных междисциплинарных проблем здравоохранения являются психосоматические расстройства школьников [8].

Важной психофизиологической характеристикой, которая определяет школьную успеваемость ребенка, является познавательная сфера. Уровень умственного развития определяет успешность обучения детей. Изучение эргономичного развития отделов центральной нервной системы и коры головного мозга подтвердило, что дети 9–11 лет усваивают большой поток информации [3].

С переходом из начальной школы в среднюю, интерес детей к учебе снижается. Этот период является кризисным этапом в жизни школьников из-за возрастания нагрузки на психику ребенка и резкого изменения условий обучения. Для психики ученика серьезным испытанием является разнообразие требований от учителей к школьнику, ему на каждом уроке необходимо приспосабливаться к индивидуальному педагогическому стилю. Из-за этого дети становятся более тревожны, робки или чересчур суетливы и шумны. Это влияет на снижение интереса к учебе, ухудшение памяти и снижение работоспособности [1; 6].

Исходя из вышеизложенного, изучение психофизиологических особенностей детей возраста средней школы является актуальным вопросом среди педагогов, психологов и физиологов.

Целью нашего исследования было изучение некоторых психофизиологических особенностей учащихся средней школы в условиях г. Луганск.

Для решения поставленных задач было проведено психофизиологическое обследование школьников с помощью комплекса унифицированных методов.

Исследование было проведено на базе ГУ ЛНР «ЛОУСОШ № 17 им. В. Брумеля» в декабре 2021 года.

Всего было обследовано 24 человека (13 мальчиков и 11 девочек) в возрасте 10–11 лет, учащихся одного класса, смешанной формы обучения. Испытуемые были разделены на две группы по половому признаку. Обследование проводилось согласно правилам биоэтики: на основании информированного согласия законных представителей, в первой половине дня, по стандартным методикам.

Оценка психофизиологических особенностей включала в себя определение школьной мотивации и психологического климата.

Оценка школьной мотивации обследуемых обучающихся осуществлялась путем анкетирования с использованием анкеты Н. Г. Лускановой, модифицированной Е. И. Даниловой.

Проверка уровня школьной мотивации детей была проведена индивидуально с каждым ребенком по анкете, которая состоит из 10 вопросов. Эти вопросы наилучшим образом показывают отношение учащихся к учебному процессу и школе, а также как они реагируют на различные школьные ситуации.

Способ оценки уровня школьной мотивации учащихся начальных классов утвержден техническим советом ВНИИ гигиены детей и подростков в ка-

честве рационализаторского предложения (Н. Г. Лусканова, рац. предложение №138 от 07.06.1985 г.). Разработанный способ оценки уровня школьной мотивации учащихся начальных классов включает в себя схему анализа детских рисунков на школьную тему и краткую анкету, состоящую из 10 вопросов, отражающих отношение детей к школе, учебному процессу. Для дифференцировки детей по уровню школьной мотивации предлагается система балльных оценок. При этом рисунки и ответы на вопросы оцениваются по единой 30-балльной шкале, что позволяет сравнить между собой полученные результаты. При помощи данного метода можно быстро выявить среди большого контингента учащихся детей группы риска, с негативным отношением к школе, школьной дезадаптацией. При необходимости обследование школьников можно проводить, используя только детские рисунки или только анкету как самостоятельные методики [5].

При изучении психологического климата была использована анкета «Как определить состояние психологического климата в классе», автором которой является Л.Г. Федоренко. При оценке показателей психологического климата, согласно методике, разделяли их на высокий (6–12 баллов), средний (13–18 баллов) и низкий (19–30 баллов) уровни [9].

Математико-статистическая обработка данных осуществлялась в программе «Statistica 12.0». Рассчитывались основные статистические параметры: среднее арифметическое значение (M), математические ошибки средних (m), коэффициент вариации (CV). Для выявления межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия между величинами при $p < 0,05$.

Результаты, проведенного обследования учащихся приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Психофизиологические данные учащихся средней школы
ГУ ЛНР «ЛОУСОШ № 17 им. В. Брумеля», (M±m)**

Показатели	Мальчики (n=13)	Девочки (n=11)
Школьная мотивация, баллы	18,25±1,62	21,38±2,19
CV, %	30,74	28,95
lim (R)	6,00–28,00 (22)	14,00–30,00 (16)
Психологический климат, баллы	10,42±1,08	10,13±1,54
CV, %	35,80	43,04
lim (R)	6,00–17,00 (11)	6,00–17,00 (11)

При дифференцировании детей по уровню школьной мотивации руководствовались пятью основными уровнями школьной мотивации: 1-й уровень (ниже 10 баллов) – негативное отношение к школе, школьная дезадаптация; 2-й уровень (10–14 баллов) – низкая школьная мотивация; 3-й уровень

(15–19 баллов) – положительное отношение к школе, но школа привлекает больше внеучебными сторонами; 4-й уровень (20–24 балла) – хорошая школьная мотивация и 5-й уровень (25–30 баллов) – максимально высокий уровень школьной мотивации, учебной активности [5].

В исследуемом классе показатель школьной мотивации у мальчиков и девочек колебался в пределах от 6,00 до 28,00 и от 14,00 до 30,00 баллов соответственно, что, согласно методике определения показателя, соответствует у мальчиков более низкой школьной мотивации, чем у девочек. У мальчиков наименьший показатель был 6,00, который трактуется как негативное отношение к школе и школьная дезадаптация, а у девочек – 14,00, что соответствует верхней границе низкой школьной мотивации. Таким образом, можно предположить, что девочки более мотивированы к школьному обучению, чем мальчики.

Установлено, что половине мальчиков (50%) и большинству девочек (37,5%) свойственно положительное отношение к школе, но школа привлекает их больше внеучебными сторонами. Из чего следует, что эти дети достаточно хорошо чувствуют себя в школе, однако чаще их привлекает возможность пообщаться с друзьями, учителями. Учебный процесс их мало интересует, т.к. познавательные мотивы у них сформированы в меньшей степени.

Треть мальчиков (33,33%) и четверть девочек (25%) имеют хорошую школьную мотивацию. По всей видимости, это обусловлено тем, что такие дети успешно справляются с учебной деятельностью. Такой уровень мотивации принято считать средней нормой.

Также 25% девочек и всего 8,33% мальчиков отличаются максимально высоким уровнем школьной мотивации и учебной активности. Отличительная черта таких детей – наличие высоких познавательных мотивов и стремление успешно выполнять все предъявляемые школой требования. Такие школьники добросовестны и ответственны, сильно переживают, если получают неудовлетворительные оценки или замечания педагога.

Среди обследованных учащихся у 8,33% мальчиков отмечено негативное отношение к школе, школьная дезадаптация и у 12,5% девочек низкая школьная мотивация. Возможно, это связано с трудностями адаптации детей в связи с переходом их в среднюю школу.

В целом можно сказать, что общий уровень школьной мотивации учеников 5-го класса был положительный. Однако, к сожалению, наблюдается небольшое количество учеников с высокой мотивацией, личного смысла обучения. Большинство учеников не понимают или не осознают суть их пребывания в школе и для чего они вообще учатся. При этом достоверных различий по среднему показателю школьной мотивации между мальчиками и девочками не установлено ($p > 0,05$).

Нами также установлено, что согласно значению (CV) коэффициента изменчивости, на школьную мотивацию мальчиков внешние факторы оказывали большее влияние.

Показатель психологического климата колебался в пределах от 6,00 до 17,00 баллов, как для мальчиков, так и для девочек. Большинство мальчиков (66,67%) и девочек (62,5%) высоко оценивают психологический климат в клас-

се. С равнодушием к психологическому климату относятся 33,33% мальчиков и 37,5% девочек. Школьников, которые бы оценивали психологический климат в классе как очень плохой, выявлено не было. Достоверных различий по средним значениям уровня психологического климата среди мальчиков и девочек выявлено не было ($p > 0,05$).

При этом на показатель психологического климата девочек внешние факторы оказывали большее влияние (исходя из значений CV).

Таким образом, обследованные ученики среднего школьного возраста отличаются удовлетворительным уровнем мотивации к учебной деятельности и социально-психологической адаптации. Нами установлено, что среди детей преобладал третий уровень школьной мотивации, согласно которому у детей формируется положительное отношение к школе, но школа привлекает больше внеучебными сторонами. Это указывает на особенности мотивационной сферы, как обследованных мальчиков, так и девочек, и на их индивидуальные особенности. Развитие школьной мотивации у школьников входит в задачу каждого учителя. Для решения этой задачи педагогу необходимо учитывать индивидуальные особенности школьников, с учетом возраста и пола, и стремиться повысить уровень мотивационных данных учащихся.

Психологический климат в исследуемом классе в целом находился на высоком уровне. В этом можно отметить заслугу учителя, т. к. поддержание психологического климата на должном уровне является одним из показателей профессиональной компетенции учителя. Следовательно, в этом классе грамотно организована учебная деятельность и личные взаимоотношения среди детей. Однако также не следует забывать о гендерных, возрастных и индивидуальных особенностях учащихся среднего школьного возраста.

Список литературы

1. **Воробьева, М. В.** Специфика учебной мотивации школьников при переходе из младшего в среднее звено общеобразовательной школы / М. В. Воробьева // Вестник Курганского государственного университета. – 2010. – № 2 (18). – С. 19–20.
2. **Дагаева, З. А.** Психофизиологические аспекты состояния здоровья современных школьников / З. А. Дагаева, О. Ю. Милушкина, С. А. Мухамадиева // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. – 2011. – № 7. – С. 60–64.
3. **Копосова, Т. С.** Развитие когнитивных функций семи-одинадцатилетних школьников приполярного региона / Т. С. Копосова, Е. В. Казакова // Педагогический журнал Башкортостана. – 2015. – № 6 (61). – С. 42–48.
4. **Кучма, В. Р.** Возрастно-половые особенности психофизиологического развития школьников / В. Р. Кучма, Л. М. Сухарева, Д. С. Надеждин // Российский педиатрический журнал. – 2016. – № 6. – С. 367–373.
5. **Лусканова, Н. Г.** Методы исследования детей с трудностями обучения / Н. Г. Лусканова. – М. : Фолиум, 1993. – 64 с.
6. **Селихова, Е. Г.** Психофизиологические показатели детей 7–10 лет в начале учебного года образовательного учреждения / Е. Г. Селихова, Г. Д. Алексанянц, О. А. Медведева // Физическая культура, спорт – наука и практика. – 2020. – № 2. – С. 17–25.

7. Семкин, А. В. Психологический климат и психологическая среда школы как важный фактор психологической безопасности учащихся / А. В. Семкин, Г. А. Жайшикова // НИР/S&R. – 2021. – № 4 (8). – С. 165–169.
8. Тухтаева, О. Т. Психофизиологическое состояние школьников на переходных этапах обучения / О. Т. Тухтаева, А. В. Алимов, М. Н. Каримова // Педиатрия. – 2011. – № 2. – С. 131–134.
9. Федоренко, Л. Г. Позитивная (проектирующая) психология в школе: курс практических занятий для педагогов, учащихся и родителей: 1-й год обучения / Л. Г. Федоренко. – СПб. : КАРО, 2009. – 159 с.

Nosova A. S.,
Derkach A. V.,
Garskaya N. A.

Features of some psychophysiological functions in children of secondary school age

The article discusses the features of some psychophysiological functions in boys and girls of secondary school age. The results of psychophysiological functions in fifth grade children are presented on the example of school motivation and psychological climate. It was found that, in general, children have adapted well to the conditions of secondary school and highly appreciate the psychological climate in the classroom.

Key words: *psychophysiological functions, school adaptation, maladaptation, motivation, psychological climate, middle school age.*

УДК 616.155.392-036.12:575.2

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

Роль молекулярной биологии в понимании патогенеза хронического миелоидного лейкоза

Обзорная статья знакомит с литературными данными по патогенезу, современным методам диагностики, лечения и мониторинга терапии хронического миелоидного лейкоза. Рассмотрены методы молекулярной биологии и их роль в понимании патофизиологии хронического миелоидного лейкоза. На фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ у большинства пациентов с хроническим миелоидным лейкозом возможно достижение стабильной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии, но у части из них появляются дополнительные хромосомные аномалии и мутации домена тирозинкиназы BCR-ABL, приводящие к резистентности к лечению. И современные молекулярно-генетические тесты позволяют выявлять эти хромосомные аномалии и мутации.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, тирозинкиназа, цитогенетика, молекулярная биология, химерный ген BCR-ABL.

Современный уровень развития гематологии характеризуется большими успехами в диагностике гемобластозов. Благодаря достижениям цитогенетики и молекулярной диагностики совершенствуются классификации, расшифровываются патогенетические механизмы, совершенствуется диагностика и методы лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Появление таких препаратов, как иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, понатиниб позволило получить высокий процент клинико-гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов на лечение [3].

ХМЛ – это клональное миелопролиферативное заболевание, происхождение которого связано с изменением генома в гемопоэтических стволовых клетках. Это изменение впоследствии приводит к чрезмерной выработке гранулоцитов в костном мозге, вызывая как спленомегалию, так и гиперлейкоцитоз.

ХМЛ – первый из описанных лейкозов и первое онкологическое заболевание человека, при котором была обнаружена специфическая хромосомная аномалия – филадельфийская хромосома (Ph-хромосома). Эта аномалия является реципрокной транслокацией t(9;22)(q34;q11) и выявляется в более чем 90% случаев ХМЛ. В результате этой транслокации происходит слияние фрагментов двух генов – протоонкогена ABL, расположенного на хромосоме 9 в положении q34, и гена BCR, локализованного на хромосоме 22 в положении q11, в результате образуется химерный ген BCR-ABL1. Химерный ген BCR-ABL кодирует белок p210^{BCR-ABL} с высокой тирозинкиназной активностью, который действует как онкогенный фактор. Онкопротеин p210^{BCR-ABL} активно участву-

ет в лейкозной трансформации гемопоэтических стволовых клеток благодаря гиперактивации тирозинкиназы.

При ХМЛ точки разрыва в основном возникают в интронных областях, на уровне генов ABL1 и BCR. В гене ABL1 (рис. 1а) точки разрыва довольно часто встречаются между экзонами 1b и 1a. Они также могут возникать выше экзона 1b или ниже экзона 1a. На уровне гена BCR (рис. 1b) точки разрыва возникают в основном в области M-BCR либо между экзонами e13 и e14, между e14 и e15, реже в области m-BCR между экзонами e1 и e2 или в области u-BCR между экзонами e19 и e20. Эта рекомбинация между ABL1 и BCR отвечает за образование множества гибридных мРНК (рис. 1с). В целом, если разрыв происходит в области M-BCR, получаются два типа транскриптов: первый e14a2 (экзон 14 BCR и экзон a2 ABL1), и второй e13a2 (экзон 13 BCR и экзон a2 ABL1). Эти варианты кодируют белок ХМЛ p210. Разрывы в областях m-BCR или u-BCR приводят к транскрипту e1a2, кодирующему p190, и транскрипту e19a2, кодирующему p230 [5; 7].

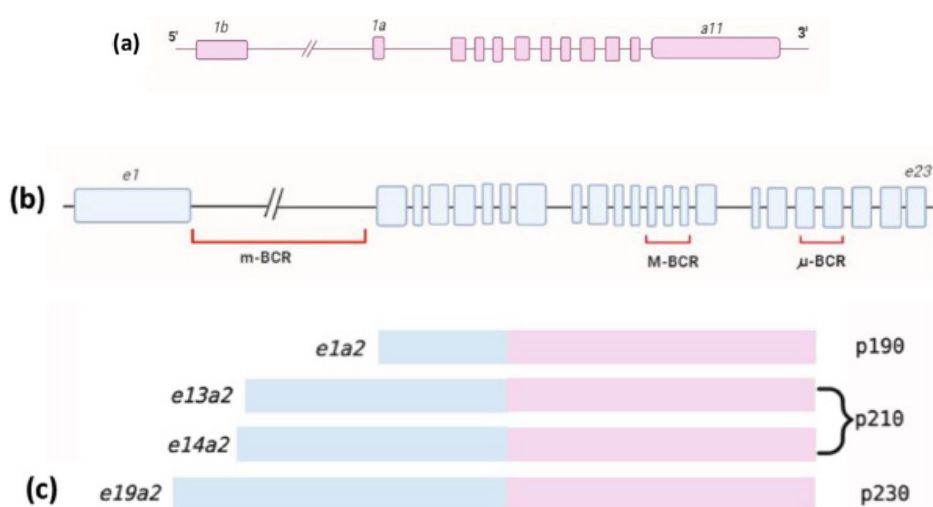


Рис. 1. Точки разрыва на уровне гена ABL1 (а) и гена BCR (б) приводят к образованию рекомбинантных транскриптов РНК e1a2, e13a2, e14a2 и e19a2 (с)

В литературе есть сообщения о других атипичных, но редких вариантах транскрипта, таких как e8a2, e8a2, e1a3, e13a3 и e14a3 [4].

Что касается лечения ХМЛ, современная терапия состоит в основном из ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), относящихся к группе противоопухолевых ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназ, и позволяет добиться значительного подавления опухолевого клона клеток. Иматиниб остается золотым стандартом лечения ХМЛ первого поколения, растущее признание резистентности и непереносимости иматиниба привело к разработке дополнительных ингибиторов тирозинкиназ, 3 тирозинкиназных ингибиторов второго поколения (дазатиниб, нилотиниб и босутиниб) и 1 тирозинкиназного ингибитора третьего поколения (понатиниб).

Несмотря на высокую эффективность препаратов, у некоторых больных в 20–30% случаев наблюдается первичная (рефрактерность) или вторичная (приобретенная) резистентность к проводимой терапии.

Возникновение устойчивости к ИТК включают в себя несколько факторов: схему лечения, фармакодинамику ИТК, генетические изменения, мутации BCR-ABL киназного домена. Наиболее широко обсуждается влияние мутаций химерного гена BCR-ABL на развитие резистентности. Эти мутации делают тирозинкиназу нечувствительной к действию иматиниба, при этом сохраняя трансформирующую активность фермента. Предполагается, что возникновение мутаций вызывает изменение конформации химерного белка тирозинкиназы, что затрудняет связывание иматиниба с аденозинтрифосфатным карманом белка. Применение ИТК 2-го поколения позволяет преодолеть проблемы с резистентностью и непереносимостью иматиниба у ряда больных, однако в некоторых случаях даже новые препараты не улучшают ответ на лечение и являются неэффективными [2].

В настоящее время основными методами диагностики и мониторинга заболевания при ХМЛ являются цитогенетическое определение содержания Ph-позитивных клеток в костном мозге и измерение уровня транскрипта гена BCR-ABL. Уровень транскрипта BCR-ABL p210 является маркером минимальной остаточной болезни при ХМЛ [2].

Цитогенетическое исследование позволяет обнаружить дополнительные хромосомные aberrации, которые в ряде случаев свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания или наличии у больного фазы акселерации. При этом необходимо понимать, что даже при максимальном разрешении этот метод способен выявить только сравнительно крупные нарушения хромосом и что анализируются только клетки, находящиеся в митозе. Филадельфийская хромосома с помощью стандартной цитогенетики выявляется почти у 90% вновь диагностированных нелеченых больных.

Стандартный цитогенетический анализ клеток (кариотип) направлен в первую очередь на анализ метафазных пластинок. Существует несколько методов окраски хромосом, каждый из которых позволяет лучше дифференцировать те или иные особенности их строения. Хромосомы анализируются как с помощью микроскопа, так и с использованием компьютерных аналитических систем, которые существенно повышают качество и скорость исследования. Кариотипирование проводится как минимум на двадцати хорошо окрашенных, полных метафазных пластинках с хорошим разбросом хромосом. Исследователь подсчитывает их количество и проводит оценку структуры каждой путем сопоставления двух аналогичных хромосом и сравнения их с цитогенетическими картами, чтобы оценить процент клеток, несущих аномалию. Для сложных кариотипов, представляющих дополнительные хромосомные перестройки (наличие 3 или более хромосомных аномалий в одном и том же клоне), количество исследуемых метафазных пластинок должно быть больше, чтобы распознать первичные и вторичные аномалии [6].

В молекулярной цитогенетике метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) является более чувствительным и позволяет обнаружить 1 опухолевую клетку на 200–500 клеток костного мозга. FISH позволяет выявить

в генетическом материале анализируемых клеток последовательность нуклеотидов, характерную для химерного гена BCR-ABL. Для этого применяются специальные последовательности ДНК, аналогичные участкам нормальных генов ABL и BCR, меченные флюоресцирующими веществами разных цветов – ДНК-зонды. Результат гибридизации оценивают с помощью флюоресцентного микроскопа, который позволяет увидеть свечение, испускаемое присоединившимися к нативной ДНК зондами. При отсутствии транслокации каждый зонд присоединится к своей хромосоме и в микроскоп будут видны два разных и удаленных друг от друга свечения. Химерный ген BCR-ABL на 22-й хромосоме присоединит к себе оба зонда и в микроскопе свечение будет исходить из одной точки, а его цвет поменяется на соответствующий комбинации двух исходных. Метод FISH также может быть полезен для подтверждения полной цитогенетической ремиссии [6].

Молекулярная диагностика ХМЛ основана на выявлении мутаций с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ), чувствительного метода, используемого для обнаружения и количественного определения мРНК, транскрибируемой в комплементарную ДНК (кДНК), которая будет подвергнута ПЦР-амплификации. ПЦР-РВ дает возможность обнаружить лейкозную клетку из 1 миллиона клеток, что позволяет легко оценить минимальную остаточную болезнь.

В молекулярной биологии поиск мутаций осуществляется с помощью обычного секвенирования по Сэнгеру, а в последнее время – с помощью секвенирования следующего поколения (NGS). NGS позволяет различать поликлональные мутации, существующие в разных клонах, и сложные мутации, существующие в пределах одного и того же клона. Согласно исследованиям, отсутствие молекулярного ответа на лечение пациентов с ХМЛ выявило мутации, не обнаруживаемые секвенированием Сэнгера у 34% пациентов. Таким образом, NGS используется для выявления этих мутаций, а также их сочетания с соматическими мутациями у пациентов, которые не отвечают на лечение. Точечные мутации в домене ABL1 обнаруживаются у 50% пациентов [4].

Мониторинг лечения ХМЛ в настоящее время должен включать как цитогенетические, так и молекулярные исследования (определение уровня экспрессии BCR-ABL, поиск мутаций в гене BCR-ABL) и проводиться регулярно. Такой подход позволит оценить динамику терапии и предсказать возможность развития рецидива. Значимость молекулярного анализа определяется также и тем, что уровень молекулярного ответа служит предиктором безрецидивной выживаемости. Повышение уровня экспрессии BCR-ABL-транскрипта во время терапии иматинибом косвенно может указывать на наличие мутаций в гене BCR-ABL, являющихся ведущей причиной резистентности к препарату. Как следствие, молекулярный мониторинг целесообразно использовать в качестве скрининговой стратегии для мутационного анализа [1].

Мутации киназного домена гена BCR-ABL являются одной из основных причин резистентности к терапии иматинибом у некоторых пациентов с ХМЛ. Мутационный анализ необходим для выяснения причин резистентности к иматинибу и поиска путей ее преодоления, определения прогноза течения заболевания, особенно при продолжении терапии иматинибом. В 10%

случаев у больных ХМЛ встречается мутация T315I, приводящая к резистентности к лечению всеми видами ИТК, что свидетельствует о необходимости проведения скрининга данной мутации у всех пациентов с ХМЛ, имеющих признаки резистентности.

Таким образом, методы цитогенетики и молекулярной биологии играют ключевую роль в выявлении хромосомных аномалий и мутаций, участвующих в онкогенезе заболевания. Они позволяют проводить детальный цитогенетический и молекулярный мониторинг, который будет способствовать выбору соответствующей терапевтической стратегии для каждого пациента с ХМЛ.

Список литературы

1. **Куцев, С. И.** Механизмы резистентности к терапии хронического миелолейкоза ингибитором тирозинкиназ иматинибом / С. И. Куцев, С. В. Морданов, А. Н. Зельцер // Медицинский вестник Юга России. – 2010. – № 2. – С. 10–17.
2. **Рябчикова, Н. Р.** Хронический миелолейкоз: молекулярный мониторинг в клинической практике / Н. Р. Рябчикова, И. Р. Миннихметов, Г. Ш. Сафуанова // Онкогематология. – 2013. – № 1. – С. 7–16.
3. **Сарсенгалиева, А. К.** Хронический миелолейкоз – современный взгляд на патогенетические механизмы, диагностику, лечение и мониторинг терапии / А. К. Сарсенгалиева, Л. В. Заклякова, Е. Г. Овсянникова, Д. А. Лунев // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т.5. – № 3. – С. 14–19.
4. **Benchikh, S.** Chronic myeloid leukemia: cytogenetics and molecular biology's part in the comprehension and management of the pathology and treatment evolution / S. Benchikh, B. Amale // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2022. – № 23. – P. 23–36.
5. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia. Version 4.2018.** – 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Available at www.nccn.org.
6. **Wintrobe's clinical hematology / editors, John P. Greer, Daniel A. Arber, Bertil Glader, Alan F. List, Robert T. Means Jr., Frixos Paraskevas, George M. Rodgers.** – 13th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2014. – P. 1711–1712.
7. **Wang, W.** Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy / W. Wang, J.E. Cortes, G. Tang // Blood. – 2016. – № 22. – P. 2742–2750.

Perepelica Y. G.

The role of molecular biology in understanding the pathogenesis of chronic myeloid leukemia

The review article introduces the literature data on pathogenesis, modern methods of diagnosis, treatment and monitoring of therapy of chronic myeloid leukemia. The methods of molecular biology and their role in understanding the pathophysiology of chronic myeloid leukemia are considered. Against the background of treatment with tyrosine kinase inhibitors, it is possible to achieve stable clinical, hematological and cytogenetic remission in most patients with chronic myeloid leukemia, but some of them have additional chromosomal abnormalities and mutations of the BCR-ABL tyrosine kinase domain, leading to resistance to treatment. And modern molecular genetic tests make it possible to detect these chromosomal abnormalities and mutations.

Key words: *chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase, cytogenetics, molecular biology, chimeric gene BCR-ABL.*

ХИМИЯ

УДК547.814.1

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

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

Трехкомпонентный однореакторный синтез производных 2-амино-4H-хроменов с антибактериальной и противоопухолевой активностью (обзор)

В обзорной статье рассмотрены некоторые методы синтеза производных 2-амино-4H-хроменов посредством однореакторной трехкомпонентной конденсации ароматических альдегидов, малонитрила (или этилцианоацетата) и широкого спектра енолизируемых C-H-активированных кислотных соединений. Отмечена антибактериальная и противоопухолевая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: антибактериальная активность, противоопухолевая активность, трехкомпонентный синтез, 2-амино-4H-хромен.

4H-хромен представляет собой гетероциклическую систему колец, в которой сконденсированы бензольное кольцо и кольцо 4H-пирана. Он является структурным компонентом природных соединений и доступен в составе природных алкалоидов, антоцианов, токоферолов и флавоноидов. Разнообразные натуральные и синтетические производные хромена имеют важные биологические и фармакологические применения, такие как противомикробные, противовоспалительные, антипролиферативные, антиоксидантные, обезболивающие и противосудорожные, противотуберкулезные, антикоагулянтные, эстрогенные спазмолитические, активность в качестве ингибитора ТНФ (тумор-некротического фактора), а также ингибитора сосудистой дисфункции, вызванной диабетом [1].

Хромен демонстрирует несколько других эффектов, в том числе противолейшманиальный, антиагрегационный (ингибирующий склеивание) для тромбоцитов, гиполипидемический [2], антихеликобактерный, антималярийный [3].

Кроме того, применение этих фрагментов представлено в литературе в качестве эффективных моделей в противораковой терапии и для улучшения действия сильнодействующих противоопухолевых агентов. Например,

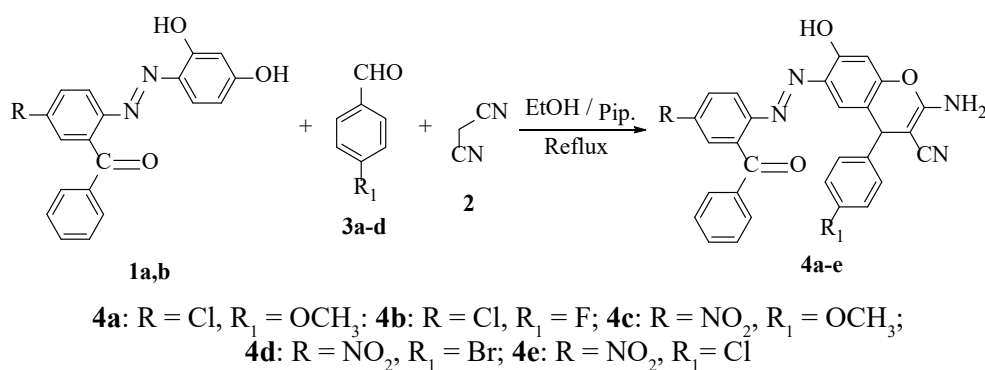
Crolibulin™ в настоящее время находится в фазе I/II клинических испытаний для лечения запущенных массивных опухолей. 2-амино-4-(3-бром-4,5-диметоксифенил)-7-(диметиламино)-4*H*-хромен-3-карбонитрил известен как ингибитор тубулина (белок, из которого построены микротрубочки, является мишенью для противоопухолевых препаратов) [2].

Такая разнообразная биологическая и фармакологическая активность сделала производные 4*H*-хромена важными для дальнейшего развития в исследованиях в области медицины и органического синтеза.

Методология синтеза хроменов разрабатывалась на протяжении многих лет с использованием различных путей, таких как многокомпонентные реакции (МКР), гетерогенные каталитические методы, электрокаталитические процедуры, микроволновые и ультразвуковые методы. Среди этих стратегий МКР считаются одним из наиболее эффективных способов из-за простоты использования, низкой стоимости и получения достаточного выхода желаемого продукта [2].

Кипячение смеси [5-замещенного-2-((2,4-дигидроксифенил)азо)фенил] [фенил]метанона **1a**, бмалононитрила **2** и арилальдегидов **3a-d** в присутствии пиперидина приводит к образованию соответствующих 2-амино-6-[(2-бензил-4-замещенных фенил)азо]-7-гидрокси-4-арил-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **4a-e** (схема 1) [2].

Схема 1



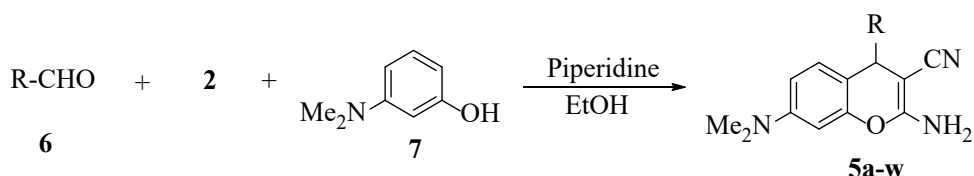
Соединения **4b** и **4e** показали высокую активность против грамположительных бактерий *Streptococcus pneumoniae* и *Bacillus subtilis* по сравнению с контрольным препаратом ампицилином, и грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* по сравнению с контрольным препаратом гентамицином. Соединение **4b** может быть новым перспективным антибактериальным препаратом, поскольку оно показало высокую активность в отношении грибов *Aspergillus fumigates*, *Syncephalastrum racemosum*, *Geotricum candidum* и *Candida albicans* по сравнению с контрольным препаратом Амфотерицин-В (полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью) [2].

Кроме того, полученные соединения тестировали на противоопухолевую активность в отношении трех клеточных линий карциномы человека (карциномы толстой кишки человека (HCT-116), аденокарциномы молочной

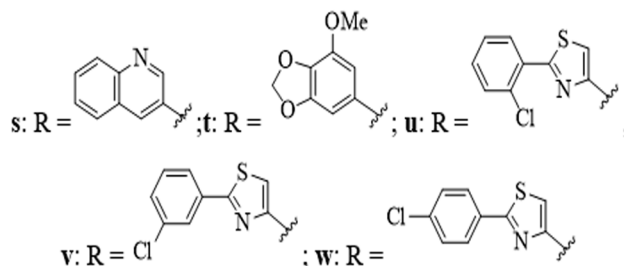
железы человека (MCF-7) и карциномы печени (HepG-2). Все соединения проявили многообещающую противораковую активность в сравнении с винбластином, колхицином и доксорубицином, применяющихся в качестве стандартных препаратов [2].

Ряд 4-арилзамещенных производных 2-амино-7-диметиламино-4*H*-хромен-3-карбонитрила **5a-w** был синтезирован с использованием одnoreакторной реакции соответствующих замещенных ароматических альдегидов **6**, малонитрила **2** и 3-(диметиламино)фенола **7** в присутствии пиперидина (схема 2) [4].

Схема 2



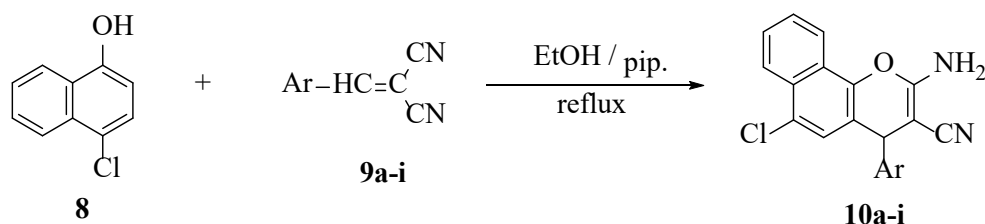
a: R = 3-FC₆H₄; **b:** R = 4-FC₆H₄; **c:** R = 2-ClC₆H₄; **d:** R = 3-ClC₆H₄;
e: R = 4ClC₆H₄; **f:** R = 3-BrC₆H₄; **g:** R = 2-NO₂C₆H₄; **h:** R = 3-NO₂C₆H₄;
i: R = 3-CF₃C₆H₄; **j:** R = 4-CF₃C₆H₄; **k:** R = 2,3-Cl₂C₆H₃; **l:** R = 2,6-Cl₂C₆H₃;
m: R = 2-CH₃OC₆H₄; **n:** R = 2,3-(CH₃O)₂C₆H₃; **o:** R = 2,5-(CH₃O)₂C₆H₃;
p: R = 2,3,4-(CH₃O)₃C₆H₂; **q:** R = 2,4-(CH₃)₂C₆H₃; **r:** R = 4-бифенил;



Синтезированные соединения оценивали на ингибирование Src-киназы и пролиферацию клеток в клеточных линиях аденокарциномы толстой кишки человека (HT-29) и лейкемии (CCRF-CEM). Среди протестированных соединений **5c**, **5h**, **5i** и **5k** показали ингибирующее действие на Src-киназу. Соединения **5v** и **5o** ингибировали пролиферацию клеток рака толстой кишки на 80% и 69% соответственно, тогда как соединения **5u** и **5k** ингибировали рост клеток лейкемического рака примерно на 50% и 49% соответственно. Было показано, что 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы обладают противораковой активностью благодаря эффекту индукции апоптоза. Данные свидетельствуют о том, что умеренное ингибирование Src-киназы может быть только одним из механизмов, участвующих в противоопухолевой активности этих соединений. Скелет 4*H*-хромен-3-карбонитрила может быть дополнительно оптимизирован для разработки более мощных ингибиторов Src-киназы и/или ведущих противораковых соединений [4].

Обработка 4-хлор-1-нафтола **8** α -циано-4-замещенными циннамонитрилами **9 a–g** или α -циано-4-(4-пиперидин-1-илфенил/морфолинофенил)циннамонитрилом **9h, i** в этанольном пиперидине с обратным холодильником дает производные 2-амино-4-арил-6-хлор-4*H*-бензо[*h*]хромен-3-карбонитрила (**10a–i**) [5].

Схема 3



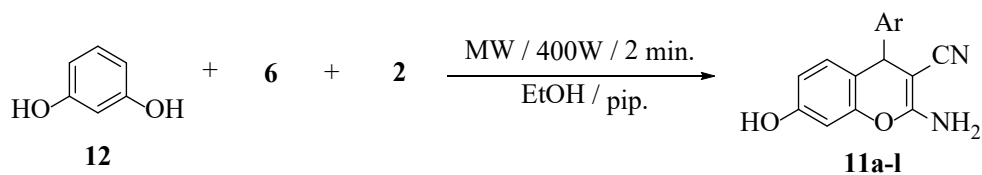
- a:** Ar = C₆H₅, **b:** Ar = 4-FC₆H₄, **c:** Ar = 4-ClC₆H₄, **d:** Ar = 4-BrC₆H₄,
e: Ar = 4-CH₃C₆H₄, **f:** Ar = 4-CH₃OC₆H₄, **g:** Ar = 4-NO₂C₆H₄,
h: Ar = 4-пиперидин-1-илфенил, **i:** Ar = 4-морфолинофенил

Противоопухолевую активность синтезированных соединений исследовали в отношении трех клеточных линий карциномы человека (MCF7, HCT-116, HerG-2) в сравнении со стандартными противоопухолевыми препаратами винбластин, колхицином и доксорубицином [5].

Соединения **10c** и **10d** были наиболее активны в отношении MCF-7, **10e** и **10a** в отношении HerG-2 по сравнению с винбластином, в то время как соединения **10c**, **10d** и **10i** были наиболее активны в отношении MCF-7, **10e**, **10c** и **10g** – против HCT-116, **10e**, **10a** и **10c** – против HerG-2, по сравнению с колхицином, а остальные соединения проявляли активность, более низкую по сравнению с винбластином, колхицином и доксорубицином [5].

Производные 2-амино-4-арил-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрила (**11a–l**) получены методом трехкомпонентной конденсации резорцина **12** с различными ароматическими альдегидами **6** и малонитрилом **2** в этанольном растворе пиперидина в условиях микроволнового облучения в течение 2 мин при 140°C (схема 4) [1].

Схема 4



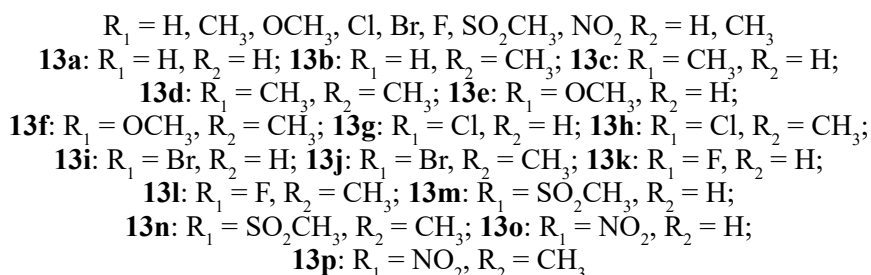
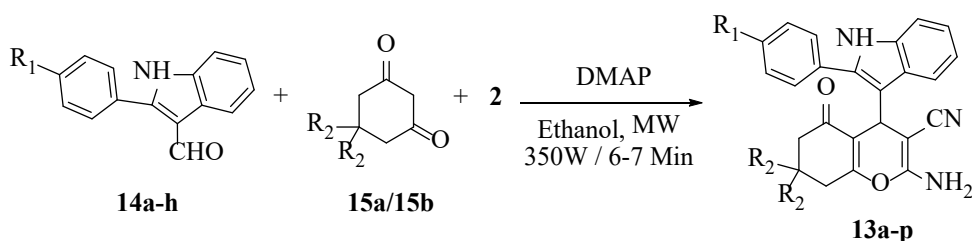
- a:** Ar = 4-FC₆H₄; **b:** Ar = 2,6-F₂C₆H₃; **c:** Ar = 2-ClC₆H₄; **d:** Ar = 3-ClC₆H₄;
e: Ar = 4-ClC₆H₄; **f:** Ar = 2,3-Cl₂C₆H₃; **g:** Ar = 2,4-Cl₂C₆H₃;
h: Ar = 2,5-Cl₂C₆H₃; **i:** Ar = 2,6-Cl₂C₆H₃; **j:** Ar = 3,4-Cl₂C₆H₃;
k: Ar = 4-BrC₆H₄; **l:** Ar = 3,5-Br₂-2-CH₃OC₆H₂

Цитотоксическую активность целевых соединений оценивали против четырех линий раковых клеток человека (MCF-7, HCT-116, HepG-2 и карцинома легкого (A549) по сравнению с винбластином и колхицином в качестве эталонных препаратов [1].

Из этих производных соединения **11h**, **11f**, **11i** показали превосходную активность в отношении MCF-7 и HepG-2, соединения **11i**, **11h**, **11j** оказались наиболее активными в отношении HCT-116 по сравнению с винбластином и колхицином. Соединения **11a-l** показали замечательную активность в отношении A549, но были менее эффективными, чем стандартные препараты винбластин и колхицин [1].

Ряд производных 4*H*-хромена **13a-p** синтезированы методом одnoreакторной трехкомпонентной циклоконденсации 2-фенил-1*H*-индол-3-карбальдегида **14a-h**; малононитрила **2**; и 1,3-циклогександиона/димедона **15a/15b** при микроволновом облучении, катализируемом органическим катализатором DMAP (4-диметиламинопиридин, ДМАП) (схема 5). Вышеупомянутая смесь в кипящем этаноле дает выход от среднего до хорошего (69–86%) [3].

Схема 5

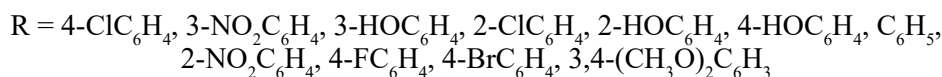
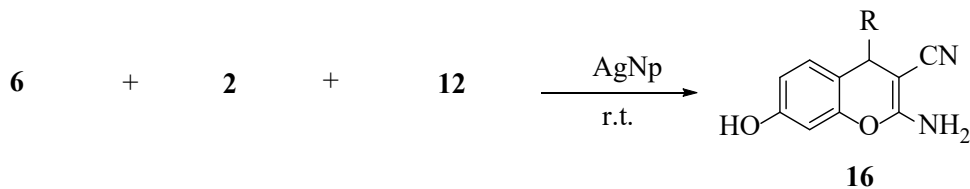


Соединения **13a-p** были проверены на их антибактериальную активность в отношении *S. pneumoniae*, *Clostridium tetani*, *B. subtilis*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholera* и *E. coli*, а также на противогрибковую активность в отношении *A. fumigates* и *C. albicans*. В качестве стандартных антибактериальных препаратов использовали ампициллин и норфлоксацин, а в качестве стандартных противогрибковых препаратов использовали гризеофульвин [3].

Большинство соединений показали хорошую антибактериальную и противогрибковую активность по сравнению со стандартными препаратами. Соединения **13e**, **13h**, **13i** и **13n** оказались чрезвычайно эффективны против большинства используемых штаммов [3].

Был разработан простой однореакторный протокол для синтеза биоактивных 2-амино-4*H*-хроменов **16** на основе реакции замещенного бензальдегида **6**, малонитрила **2** и резорцина **12** с использованием наночастиц серебра (AgNp) в качестве катализатора при комнатной температуре в водной среде (схема 6) [6].

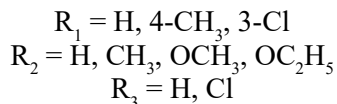
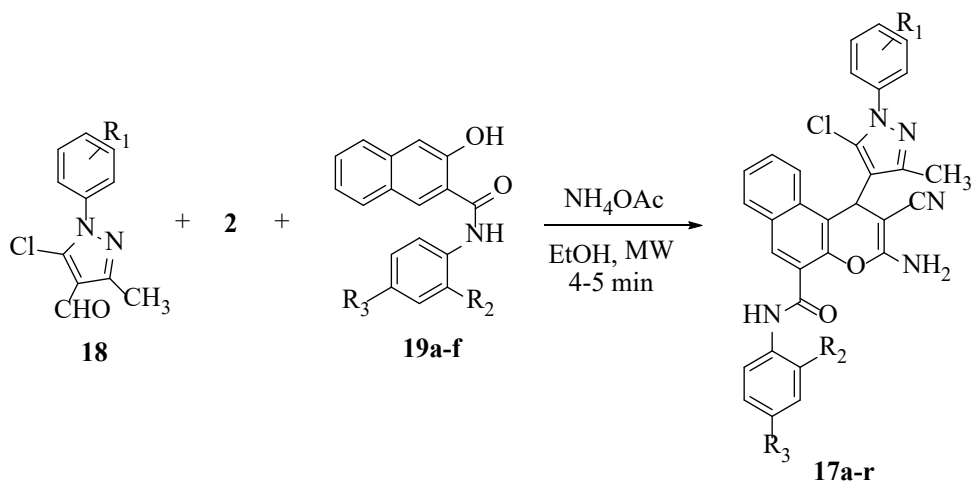
Схема 6



Противогрибковую активность синтезированных соединений проверяли в отношении грибов вида *Alternaria alternata*, в качестве стандарта использовали карбендазим. Отмечено, что все синтезированные соединения показали противогрибковую активность от умеренной до хорошей при низких концентрациях по сравнению с карбендазимом [6].

Производные 2-амино-4*H*-хроменов **17a-r** были эффективно синтезированы методом однореакторных трехкомпонентных реакций 5-хлор-3-метил-1-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-карбальдегида **18**, 2-нафтолов **19a-f** и малонитрила **2** в присутствии каталитического количества ацетата аммония при микроволновом облучении (схема 7) [7].

Схема 7



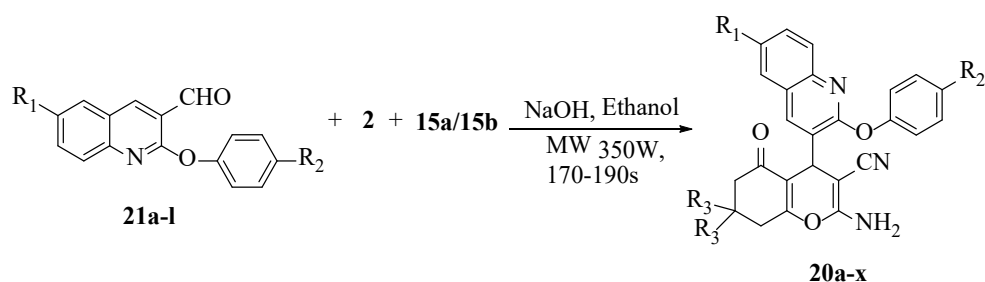
Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	Соединение	R ₁	R ₂	R ₃
17a	H	H	H	17j	4-CH ₃	OC ₂ H ₅	H
17b	H	CH ₃	H	17k	4-CH ₃	Cl	H
17c	H	OCH ₃	H	17l	4-CH ₃	CH ₃	Cl
17d	H	OC ₂ H ₅	H	17m	3-Cl	H	H
17e	H	Cl	H	17n	3-Cl	CH ₃	H
17f	H	CH ₃	Cl	17o	3-Cl	OCH ₃	H
17g	4-CH ₃	H	H	17p	3-Cl	OC ₂ H ₅	H
17h	4-CH ₃	CH ₃	H	17q	3-Cl	Cl	H
17i	4-CH ₃	OCH ₃	H	17r	3-Cl	CH ₃	Cl

Соединения **17a–r** были протестированы на их антибактериальную активность в отношении *E. coli* в качестве грамотрицательных бактерий, *B. subtilis* и *Staphylococcus aureus* в качестве грамположительных бактерий и противогрибковую активность в отношении *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum* и *Rhizopus oryzae*. Ампициллин и гризеофульвин использовали в качестве стандартов для сравнения антибактериальной и противогрибковой активности соответственно [7].

Хорошие результаты антибактериальной активности против *E. coli* показали соединения **17k**, **17m**, **17r**, **17d** и **17p** по сравнению со стандартным ампициллином. Было показано высокое ингибирующее действие соединений **17f**, **17q**, **17a**, **17c** и **17j** против *B. subtilis* относительно ампициллина. Значительную ингибирующую активность против грамположительных бактерий *S. aureus* по сравнению с ампициллином показали соединения **17h**, **17o**, **17r**, **17b**, **17l** [7].

Что касается противогрибковой активности тестируемых соединений, соединение **17i** показало самую высокую активность против *F. oxysporum* по сравнению со стандартным гризеофульвином. Соединение **17o** проявляло наивысшую, в то время как **17b**, **17g**, **17i**, **17p** и **17d** проявляли хорошую ингибирующую активность в отношении роста *A. niger* по сравнению с гризеофульвином. Что касается активности против *R. oryzae*, соединения **17a**, **17e**, **17h**, **17k** показали хорошую активность по сравнению со стандартным гризеофульвином [7].

Новая серия производных 4*H*-хромена **20a–x**, содержащих 2-ариллоксихинолиновое ядро, были синтезированы под действием микроволнового излучения по реакции 2-ариллоксихинолин-3-карбальдегида **21a–l**, малонитрила **2** и циклогександиона/димедона **15a/15b** в присутствии NaOH в качестве основного катализатора (схема 8) [8].



Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	Соединение	R ₁	R ₂	R ₃
20a	H	H	H	20m	H	H	CH ₃
20b	H	CH ₃	H	20n	H	CH ₃	CH ₃
20c	H	OCH ₃	H	20o	H	OCH ₃	CH ₃
20d	H	F	H	20p	H	F	CH ₃
20e	CH ₃	H	H	20q	CH ₃	H	CH ₃
20f	CH ₃	CH ₃	H	20r	CH ₃	CH ₃	CH ₃
20g	CH ₃	OCH ₃	H	20s	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
20h	CH ₃	F	H	20t	CH ₃	F	CH ₃
20i	OCH ₃	H	H	20u	OCH ₃	H	CH ₃
20j	OCH ₃	CH ₃	H	20v	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
20k	OCH ₃	OCH ₃	H	20w	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃
20l	OCH ₃	F	H	20x	OCH ₃	F	CH ₃

Все синтезированные соединения были проверены на антимикробную активность *in vitro* в отношении восьми патогенов человека, из которых три являются грамположительными бактериями (*S. pneumoniae*, *C. tetani*, *B. subtilis*), три – грамотрицательными бактериями (*S. typhi*, *V. cholerae*, *E. coli*) и двух грибов (*A. fumigatus*, *C. albicans*). Большинство соединений показали превосходную активность по сравнению со стандартными антибактериаль-

ными (ампициллин, ципрофлоксацин, хлорамфеникол, норфлоксацин) и противогрибковыми препаратами (гризеофульвин и нистатин) [8].

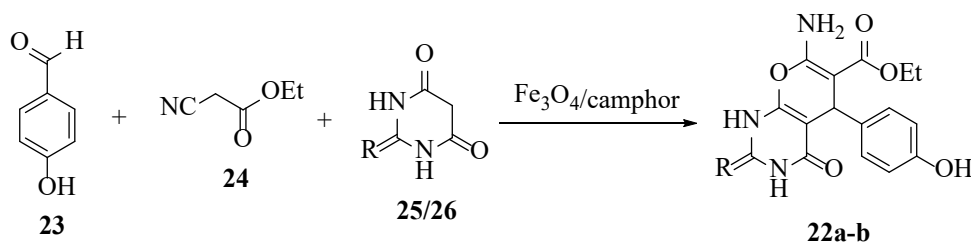
С этой точки зрения против грамположительных бактерий *B. subtilis*, соединения **20c**, **20f**, **20h**, **20i**, **20q**, **20r** и **20x** более активны, чем ампициллин. Против бактерий *C. tetani* соединения **20f**, **20k**, **20l**, **20m**, **20o**, **20q**, **20s**, **20u**, **20v** и **20x** оказались более активными, чем ампициллин. Также обнаружено, что они одинаково эффективны по сравнению с ципрофлоксацином. По отношению к *S. pneumonia* соединение **20f** показало лучшие результаты активности, чем ампициллин [8].

Соединение **20x** оказывается более сильным, чем ампициллин, когда используется для ингибирования грамотрицательных бактерий *E. coli*. Что касается активности против *S. typhi*, соединения **20h**, **20q**, **20v** и **20x** проявляют сравнимую активность с ампициллин. К *V. cholerae* четыре соединения **20c**, **20f**, **20i** и **20n** показывают сопоставимую с ампициллином активность [8].

Против грибкового возбудителя *C. albicans*, соединения **20o**, **20p**, **20d**, **20f**, **20h**, **20k**, **20m**, **20q**, **20t** и **20w** оказались более эффективными, чем гризеофульвин [8].

Трехкомпонентный одnoreакторный синтез 2-амино-4*H*-хроменов **22a-b** был осуществлен путем конденсации 4-гидроксибензальдегида **23**, этилцианоацетата **24** и барбитуровой кислоты **25**/тиобарбитуровой кислоты **26** в водном растворителе в присутствии каталитического количества наночастиц Fe₃O₄/камфоры под действием микроволнового излучения (схема 9) [9].

Схема 9



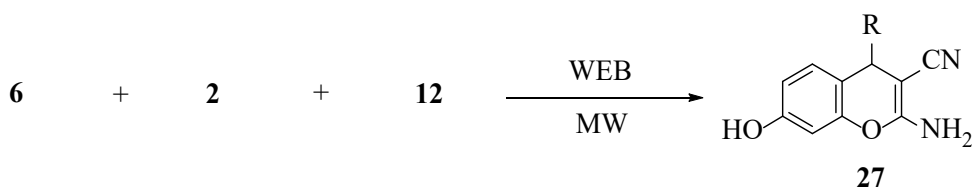
R = O, S

22a: R = O; **22b**: R = S

Биологическая активность производных 2-амино-4*H*-хроменов **22a-b** в качестве антибактериального агента оценивалась в отношении различных типов грамположительных и грамотрицательных бактерий. Соединение **22b** показало большую зону ингибирования *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* (серотип Typhimurium) и *Bacillus cereus*, в то время как соединение **22a** показало наибольшую антибактериальную активность в отношении *S. aureus*. Также результаты показали, что соединения **22a-b** обладали хорошей антиоксидантной активностью [9].

Реакция замещенного бензальдегида **6**, малонитрила **2** и резорцина **12**, катализируемая водным экстрактом золы банановой кожуры (ВЭБ, WEB) под воздействием микроволнового излучения, является зеленым протоколом синтеза производных 2-амино-4*H*-хромена **27** (схема 10) [10].

Схема 10



a: R = C₆H₅, **b:** R = 4-BrC₆H₄, **c:** R = 2-NO₂C₆H₄, **d:** R = 4-FC₆H₄,
e: R = 4-ClC₆H₄, **f:** R = 3-CH₃C₆H₄, **g:** R = C₁₀H₇ (α-нафталальдегид)

Полученные 2-амино-4*H*-хромены (**27b**, **27d**, **27g**) проявляли активность против грамотрицательных бактерий *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli*, и грибов *A. Niger* и *C. albicans* и были сравнимы с ципрофлоксацином и флуконазолом соответственно в качестве эталонных препаратов. Фторзамещенное бензальдегидное производное хромена (**27d**) показало более широкую антимикробную активность по сравнению с соединениями **27b** и **27g** [10].

Интерес к синтезу производных 4*H*-хроменов заключается в их разнообразной биологической и фармакологической активности. Современные исследования ученых направлены на разработку новых гетероциклических соединений в качестве сильнодействующих антимикробных и противоопухолевых агентов.

Список литературы

- Fouda, A. M.** Synthesis of several 4*H*-chromene derivatives of expected antitumor activity / A.M. Fouda // Med. Chem. Res. – 2016. – Vol.25. – № 6. – P. 1229–1238.
- Afifi, T. H.** Novel chromenes and benzochromenes bearing arylazo moiety: molecular docking, in-silico admet, in-vitro antimicrobial and anticancer screening / T. H. Afifi, S. M. Riyadh, A. A. Deawaly, A. Naqvi // Med. Chem. Res. – 2019. – Vol.28. – № 9. – P. 1471–1487.
- Kathrotiya, H. G.** Microwave-assisted synthesis of 3'-indolyl substituted 4*H*-chromenes catalyzed by DMAP and their antimicrobial activity / H. G. Kathrotiya, M. P. Patel // Med. Chem. Res. – 2012. – Vol.21. – № 11. – P. 3406–3416.
- Fallah-Tafti, A.** 4-Aryl-4*H*-Chromene-3-Carbonitrile Derivatives: Evaluation of Src Kinase Inhibitory and Anticancer Activities / A. Fallah-Tafti, R. Tiwari, A. N. Shirazi, T. Akbarzadeh, D. Mandal, A. Shafiee, K. Parang, A. Foroumadi // Med. Chem. – 2011. – Vol.7. – № 5. – P. 466–472.
- El-Agrody, A. M.** Synthesis, antitumor activity of 2-amino-4*H*-benzo[*h*]chromene derivatives, and structure–activity relationships of the 3- and 4-positions / A. M. El-Agrody, A. M. Fouda, E. S. A. E. H. Khattab // Med. Chem. Res. – 2013. – Vol.22. – № 12. – P. 6105–6120.
- Khandare, P.** Silver Nanoparticles Catalyzed Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Amino-4*H*-Chromenes / P. Khandare, R. Dixit, S. Salve, S. Tekale, R. Ingle, R. Pawar // Lett. Appl. NanoBioScience. – 2021. – Vol.10. – № 4. – P. 2715–2721.

7. **Shah, N. K.** Synthesis of 2-amino-4*H*-chromene derivatives under microwave irradiation and their antimicrobial activity / N. K. Shah, N. M. Shah, M. P. Patel, R. G. Patel // *J. Chem. Sci.* – 2013. – Vol.125. – № 3. – P. 525–530.
8. **Sangani, C. B.** Microwave-assisted synthesis of novel 4*H*-chromene derivatives bearing 2-aryloxyquinoline and their antimicrobial activity assessment / C.B. Sangani, N.M. Shah, M.P. Patel, R.G. Patel // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol.22. – № 8. – P. 3831–3842.
9. **Febriantini, D.** A microwave assisted, Fe₃O₄/Camphor-catalysed three-component synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes and their antibacterial and antioxidant activity / D. Febriantini, A. H. Cahyana, R. T. Yunarti // *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* – 2019. – Vol. 509. – 012036.
10. **Kantharaju, K.** A Green Method Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Amino-4*H*-Chromene Derivatives / K. Kantharaju, S. Y. Khatavi // *Asian J. Chem.* – 2018. – Vol.30. – № 7. – P. 1496–1502.

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

Three-component one-pot synthesis of 2-amino-4*H*-chromenederivatives with antibacterial and antitumor activity (review)

*Some methods for the synthesis of 2-amino-4*H*-chromene derivatives by one-pot three-component condensation of aromatic aldehydes, malononitrile (or ethyl cyanoacetate) and a wide range of enolizable C-H-activated acid compounds are considered in a review article. High antibacterial and antitumor activity of the synthesized compounds was noted.*

Key words: antibacterial activity, antitumor activity, three-component synthesis, 2-amino-4*H*-chromene.

УДК 547.772.1 + 547.773 + 547.779.1

Курскова Анна Олеговна,
ассистент кафедры химии и
инновационных химических технологий
ГОУ ВО ЛНР «ЛГУ имени Владимира Даля»
kursanna120293@gmail.com

Кривоколыско Сергей Геннадиевич,
д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой химии и
инновационных химических технологий
ГОУ ВО ЛНР «ЛГУ имени Владимира Даля»
ksg-group-lugansk@mail.ru

Фролов Константин Александрович,
канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры химии и
инновационных химических технологий
ГОУ ВО ЛНР «ЛГУ имени Владимира Даля»
ka.frolov@inbox.ru

Аминометилирование 5-амино-3-(цианометил)- 1H-пиразол-4-карбонитрила

В условиях реакции Манниха взаимодействие первичного амина, формальдегида и 5-амино-3-(цианометил)-1H-пиразол-4-карбонитрила приводит к образованию 3-(4-метилфенил)-7-(цианометил)-1,2,3,4-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-карбонитрила. Строение полученного продукта доказано с применением ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, ИК-спектрофотометрии, а также элементного анализа.

Ключевые слова: димермалонитрила, гидразингидрат, 5-амино-3-(цианометил)-1H-пиразол-4-карбонитрил, *p*-толуидин, 3-(4-метилфенил)-7-(цианометил)-1,2,3,4-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-карбонитрил.

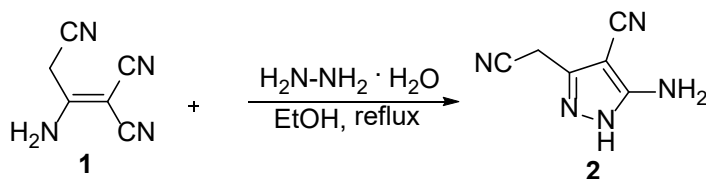
В наше время остро ощущается потребность в более совершенных материалах, лекарственных средствах и других жизненно важных органических соединениях. Это определяет ориентированность и цели органического синтеза, который предполагает разработку совершенно новых, удобных, экономически и технологически выгодных, более безопасных методов синтеза, а также получение ранее неизвестных инновационных химических соединений.

Димер малонитрила (2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрил) 1 является важным исходным реагентом для получения различных гетероциклических систем, благодаря трем цианогруппам в качестве мощных акцепторов электронов и наличию аминогруппы. Интерес к димеру малонитрилу значительно возрос за последние годы, что свидетельствует о его значимости и перспективности [1; 2].

Продолжая наши исследования в области получения производных димера малонитрила [3; 4], нами изучена реакция 5-амино-3-(цианоме-

тил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **2** с *p*-толуидином **3**. Так, аминопиразол **2** был легко получен по известной методике при взаимодействии димера малонитрила **1** с гидразингидратом в этаноле [5] (схема 1).

Схема 1

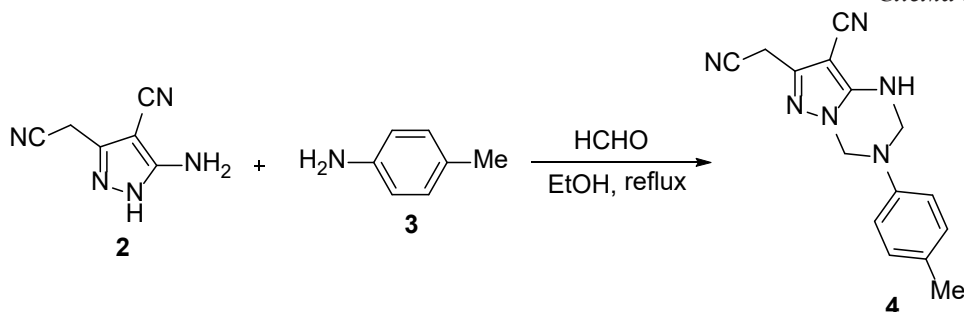


Необходимо отметить, что за свою более чем столетнюю историю реакция Манниха продемонстрировала себя как эффективный и широко применимый во многих известных синтезах лекарственных препаратов инструмент в арсенале химика-синтетика [6].

Реакция аминометилирования с гетероатомными субстратами является весьма распространенным подходом к созданию различных гетероциклических систем. Наличие в структуре аминопиразола **2** нескольких активных реакционных центров делает эту молекулу перспективным объектом для проведения реакций аминометилирования [7; 8].

Так, при аминометилировании аминопиразола **2** с избытком 37%-ного водного формальдегида и двукратным количеством первичного амина (*p*-толуидина) в этаноле в качестве растворителя при кратковременном кипячении нами было получено ранее неизвестное соединение **4** (схема 2). Полученный продукт коричневого цвета имеет мелкокристаллическую структуру, а его выход составляет 24%. В настоящее время нами проводятся дальнейшие исследования по поиску оптимальных условий проведения этой реакции, достижению более высоких выходов целевого продукта, изучению его химических и биологических свойств.

Схема 2



Спектры ЯМР ^1H синтезированного соединения были записаны на ЯМР спектрометре Bruker Avance AV 600 (600 МГц на ядрах ^1H , 100.63 МГц – ^{13}C) в $\text{DMCO}-d_6$. ИК-спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО на кристалле алмаза. Элементный анализ проводили на С,Н,Н-анализаторе Carlo Erba 1106, погрешность измерения

$\pm 0.4\%$. Контроль чистоты полученного соединения осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV 254, элюент ацетон–гексан 1:1, проявитель – пары йода, УФ-детектор. Температуру плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали. Димер малонитрила **1** получали димеризацией малонитрила в присутствии КОН по известной методике [9].

Методика получения соединения **3-(4-метилфенил)-7-(цианометил)-1,2,3,4-тетрагидропиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-карбонитрила (4)**. К 0.3 г (2 ммоль) пиразола **2** добавляли 2 мл 37%-ного HCHO и 4 ммоль *p*-толуидина в 20 мл этилового спирта, кипятили в течение 1 мин. Гомогенный раствор отфильтровывали через бумажный фильтр. Образовавшийся кристаллический осадок через 24 ч отделяли, промывали охлажденным этанолом и сушили при 60°C 3 ч. Выход 24%, коричневые кристаллы, т. пл. 195-196°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2172 ш пл., 2192 ш, 2253 (2C≡N), 3345, 3385 (NH). Спектр ЯМР¹H (ДМСО-*d*₆), δ H, м.д.: 2.19 с (3H, Me), 4.00 с (2H, CH₂-CN), 4.78 уш. д (2H, NHCH₂, ³J_{NH} = 3.2 Гц), 5.54 уш. с (2H, NCH₂N), 6.95-6.96 д (2H, Ar, ³J_{NH} = 8.5 Гц), 7.05-7.07 д (2H, Ar, ³J_{NH} = 8.5 Гц), 7.92-7.93 д. д (1H, NH, ³J_{NH} = 3.2 Гц, ³J_{NH} = 3.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (ДМСО-*d*₆), δ C, м.д.: 16.2 (CH₂CN), 20.1 (Me), 58.4, 64.7 (2CH₂), 70.8 (C-C≡N), 113.5, 116.7 (2C≡N), 118.4 (2CAr), 129.7 (2CAr), 131.1 (C-Me), 142.5 (C7), 144.2 (C¹Ar), 149.4 (NHCHN).

Найдено, %: C 73.55; H 5.81; N 20.18. C₁₅H₁₄N₆ (M 278.31). Вычислено, %: C 73.89; H 5.84; N 20.27.

Список литературы

1. **Dotsenko, V. V.** Heterocyclization reactions using malononitrile dimer (2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile) / V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, A. M. Semenova // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2018. – Vol.54. – № 11. – P. 989–1019.
2. **Shaabani, A.** Malononitrile dimer as a privileged reactant in design and skeletal diverse synthesis of heterocyclic motifs / A. Shaabani, S. E. Hooshmand // Molecular Diversity. – 2018. – № 22. – P. 207–224.
3. **Курскова, А. О.** Синтез и аминометилирование морфолиниевой соли 6-амино-4-фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила / А. О. Курскова, В. В. Доценко, К. А. Фролов [и др.] // Журнал общей химии. – 2021. – Т.91. – № 8. – С. 1198–1212.
4. **Dotsenko, V. V.** Synthesis of derivatives of a novel heterocyclic system 7-thia-1,4,6,8-tetraazabenz[de]anthracene / V. V. Dotsenko, E. A. Chigorina, S. G. Krivokolysko // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2017. – Vol.53. – № 5. – P. 626–628.
5. **Carboni, R. A.** Cyanocarbon chemistry. XI. Malononitrile dimer / R. A. Carboni, D. D. Coffman, E. D. Howard // Journal of American Chemical Society. – 1958. – Vol.80. – P. 2838–2840.
6. **Mannich, V. C.** Eine Synthese von Ketonbasen / V. C. Mannich // Archiv Der Pharmazie. – 1917. – Vol.255. – № 4. – P. 261–276.
7. **Semenova, A. M.** Reaction of 5-Amino-3-(cyanomethyl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile with Hydroxycyclohexanones / A. M. Semenova, R. V. Organesyan,

- V. V. Dotsenko et al. // Russian Journal of General Chemistry. – 2019. Vol. 89. – № 1. – P. 19–24.
8. **Metwally, N. H.** Design, synthesis, anticancer evaluation, molecular docking and cell cycle analysis of 3-methyl-4,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives as potent histone lysine demethylases (KDM) inhibitors and apoptosis inducers / N. H. Metwally, M. S. Mohamed, E. A. Ragb // Bioorganic Chemistry. – 2019. – Vol. 88. – P. 1–16.
9. **Mittellbach, M.** An Improved and Facile Synthesis of 2-Amino-1,1,3-tricyanopropene / M. Mittellbach // Monatshefte für Chemie. – 1985. – Vol. 116. – P. 689–691.

**Kurskova A. O.,
Krivokolysko S. G.,
Frolov K. A.**

Aminomethylation of 5-amino-3-(cyanomethyl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile

*Under the Mannich reaction conditions, the interaction of a primary amine, formaldehyde, and 5-amino-3-(cyanomethyl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile leads to the formation of 7-(cyanomethyl)-3-(4-methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine-8-carbonitrile. The structure of the obtained product was proved using ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, IR spectrophotometry and elemental analysis.*

Key words: malononitrile dimer, hydrazine, 5-amino-3-(cyanomethyl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile, *p*-toluidine, 7-(cyanomethyl)-3-(4-methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine-8-carbonitrile.

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

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

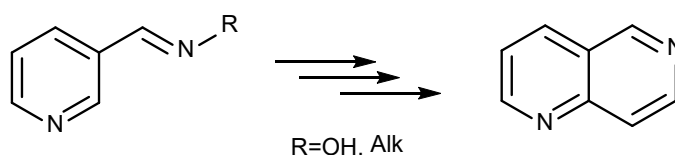
Пиридинсодержащие имины и оксимы как исходные реагенты в синтезе 1,6-нафтиридинов (обзор)

В статье рассмотрены возможные варианты получения 1,6-нафтиридинов из иминов и оксимов, содержащих пиридиновый фрагмент. Реакции разнообразны по используемым реагентам, условиям, а также выходам конечных продуктов.

Ключевые слова: имин, оксим, 1,6-нафтиридин.

Пиридинсодержащие имины и оксимы удобно использовать для синтеза 1,6-нафтиридинов ввиду того, что в исходных реагентах уже содержится и гетероциклическое ядро, и азотсодержащий заместитель, к которому достраиваются дополнительные углеродные атомы для создания конденсированной системы (схема 1).

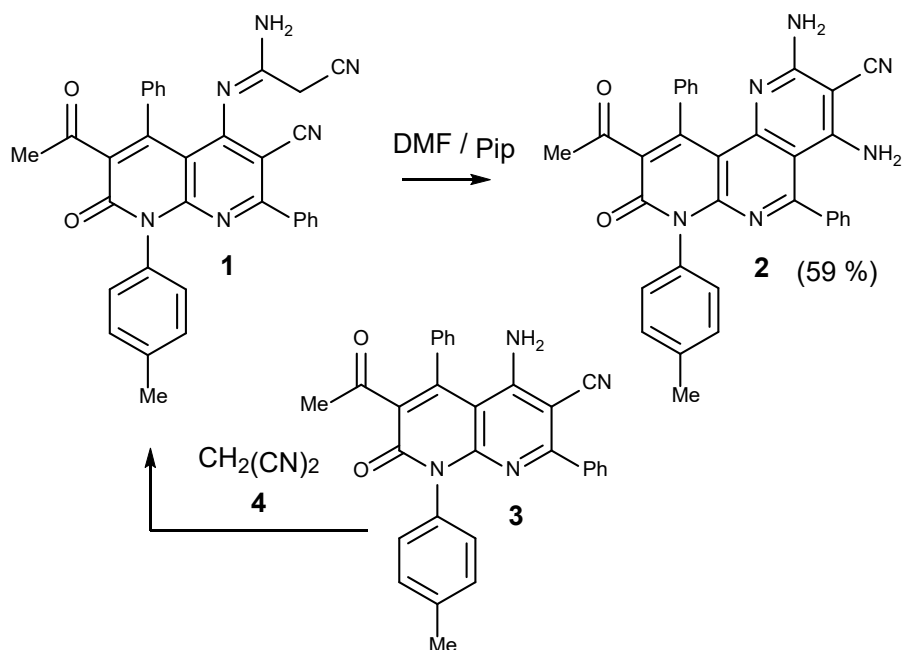
Схема 1



Имин **1** в DMF и пиперидине циклизуется до трициклической системы с 1,6-нафтиридиновым фрагментом **2**. Исходный реагент легко получить конденсацией производного 4-аминоникотинитрила **3** и малонитрила **4** (схема 2) [1].

Микроволновое облучение в течение 30 минут имиона **5** в ацетоне приводит к нафтиридину **6**. Этот продукт является предшественником ингибитора фосфодиэстеразы 10A – гидролазы, нарушение работы, которой может приводить к дисфункции в цепи базальных ганглиев центральной нервной системы. Ввиду этого на основе 1,6-нафтиридинов **6** могут быть синтезированы лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, шизофрении, наркомании и обсессивно-компульсивных расстройств (схема 3) [2].

Схема 2

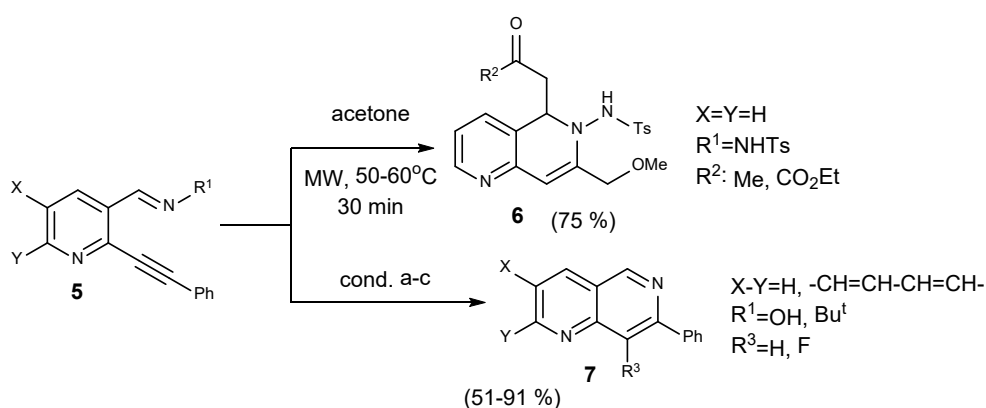


Ag(I)-катализируемый одnoreакторный синтез 4-фторбензо[*b*][1,6]нафтиридинов **7** возможен при использовании имида с хинолиновым фрагментом **5**. В качестве фторирующего агента могут быть использованы *N*-фторсукцинимид (NFSI), либо электрофильный фторирующий агент Selectfluor. Использование последнего, однако, позволяет проводить реакцию при комнатной температуре и в атмосфере воздуха. Применение различных растворителей и оснований может оказывать влияние на выход конечного продукта – от 25 до 88% (схема 3) [3].

Похожая реакция внутримолекулярного окислительного аминифторирования иминов с хинолиновым фрагментом, содержащим алкинильный участок **5**, проводится с использованием NFSI также в присутствии серебра. Необходимость синтеза таких соединений определяется их практической значимостью: фторсодержащие гетероциклы **7** являются основой для антипролиферативных препаратов, например, ингибиторов миозина, а также для лекарств, снижающих внутриглазное давление (схема 3) [4].

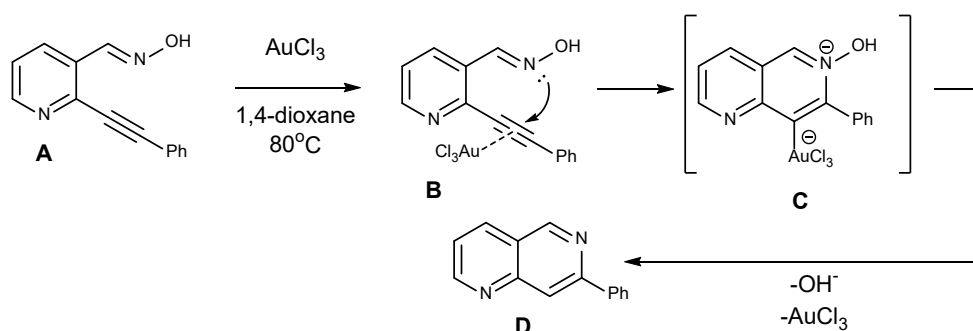
Внутримолекулярная циклизация *o*-алкинилпиридинового оксима **5** в присутствии хлорида золота дает 7-фенил-1,6-нафтиридин **7** выходом в 91% (схема 3) [5].

Механизм внутримолекулярной циклизации оксима **A** по-видимому, предполагает образование связи между катализатором и алкинильным участком, а также его атаку электронной парой азота (**B**), в результате чего формируется ион **C**. Отщепление гидроксильной группы и катализатора от промежуточного соединения приводит к 7-фенил-1,6-нафтиридину **D** (схема 4) [5].



conditions: (a) $\text{N}(\text{SO}_2\text{Ph})_2\text{F}$, AgNO_3 , Li_2CO_3 , DMA , 60°C ;
 (b) AuCl_3 , 1,4-dioxane, 80°C , 12 h; (c) NFSI/selectfluor,
 $\text{NaHCO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Et}_3\text{N}/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{COONa}/\text{KF}$,
 $\text{DMA}/\text{DCE}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{toluene}/\text{THF}/\text{DMF}/\text{DMSO}$, 40 min - 12 h

Схема 4

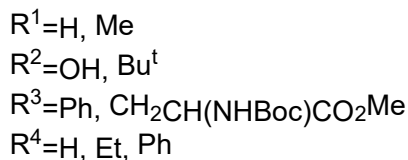
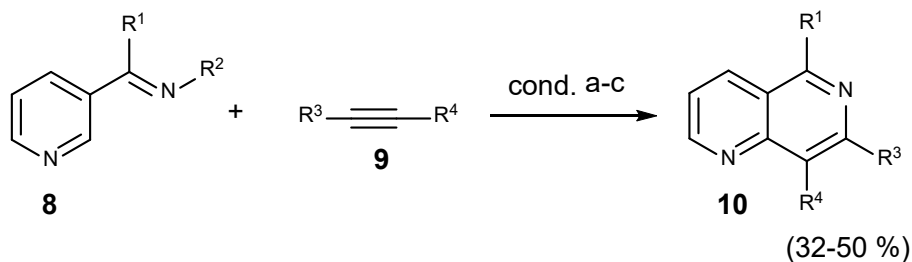


Конденсация иминов и оксимов **8** с дизамещенными алкинами **9** при различных условиях приводит к функциональным 1,6-нафтиридинам **10**. Подобно реакции внутримолекулярной циклизации, рассмотренной выше, металлы образуют комплексы с тройной связью, которую атакует азот имиона или оксима, в результате чего и происходит циклизация (схема 5) [6–8].

До недавнего времени считалось, что мгновенный вакуумный термолит (FVT) соединений, содержащих трет-бутильную группировку, присоединенную к sp^2 - и sp^3 -гибридизованным атомам азота, приводит к отщеплению изобутена и образованию соответствующего имиона. Однако при использовании в качестве исходных реагентов *N*-трет-бутилиминов **11** в условиях FVT происходит отщепление метильного радикала с последующим образованием гетероциклов. Получение смеси изомерных нафтиридинов **12–17**, а также других побочных продуктов – пирролопиридина **18**, никотинового альдегида **19**

и никотинитрила **20**, не позволяет использовать данную реакцию для синтеза 1,6-нафтиридинов (что обусловлено также и низким выходом необходимого продукта) (схема 6) [9].

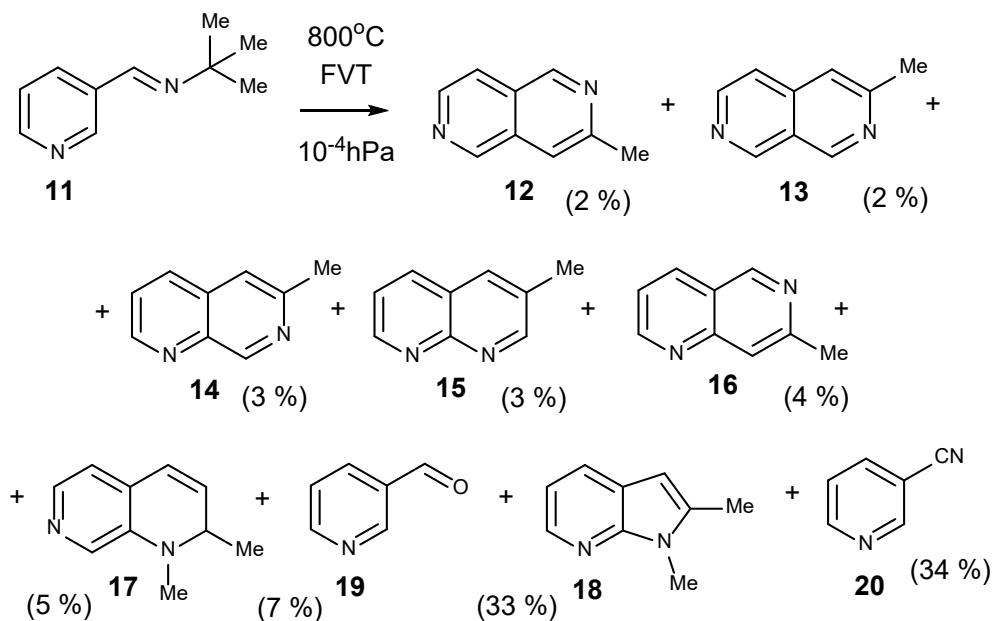
Схема 5



conditions: (a) PdCl₂, PPh₃, CuI, Et₃N, 55°C, 5 h;
(b) [Rh·CpCl₂]₂, K₂CO₃, TFE, 45°C; (c) [Cp·Co(CO)₂]₂,
NaOAc, CF₃CH₂OH, 80°C, 24 h

Cp=pentamethylcyclopentadienyl

Схема 6



Таким образом, все реакции получения 1,6-нафтиридинов из иминов и оксимов с пиридиновым фрагментом чрезвычайно разнообразны. Использование металлокомплексов, различных растворителей и дополнительных реагентов определяет широкий спектр структур конечных продуктов – от монозамещенных нафтиридинов до конденсированных трициклических систем. Многие из полученных таким образом продуктов в виду своей биологической активности являются предшественниками для получения лекарственных препаратов.

Список литературы

1. **El-Adasy, A.-B.** Synthesis of Some New [1,8]Naphthyridine, Pyrido[2,3-*d*]-Pyrimidine, and Other Annulated Pyridine Derivatives / A.-B. El-Adasy, A. Khames, M. Gad-Elkareem // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2013. – № 50 (42). – P. 42–48.
2. **Dore, A.** Synthesis and SAR Study of Novel Tricyclic Pyrazoles as Potent Phosphodiesterase 10A Inhibitors / A. Dore, B. Asproni, A. Scampuddu, G. Pinna, C. Christoffersen, M. Langgard, J. Kehler // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – № 84. – P. 181–193.
3. **Mishra, K.** Ag(I)-Catalyzed One-Pot Synthesis of 4-Fluorobenzo[*b*][1,6]naphthyridines and 4-Fluoroisoquinolines *via* Imino-fluorination of Alkynes with Selectfluor / K. Mishra, J. Singh, T. Gupta, R. Singh // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2017. – № 4. – P. 1794–1798.
4. **Xu, T.** Ag(I)-Catalyzed Aminofluorination of Alkynes: Efficient Synthesis of 4-Fluoroisoquinolines and 4-Fluoropyrrolo[*r*]isoquinolines / T. Xu, G. Liu // *Organic Letters*. – 2012. – № 14 (21). – P. 5416–5419.
5. **Subbarao, K.** An Efficient Synthesis of 3-Substituted Isoquinoline and Pyridine Derivatives by Gold Catalyzed Intramolecular Cyclization from *o*-Alkynyloximes / K. Subbarao, G. Reddy, A. Muralikrishna, K. Reddy // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2012. – № 51. – P. 1045–1050.
6. **Fu, H.** Ligand-Enabled Alkynylation of C(sp³)-H Bonds with Palladium(II) Catalysts / H. Fu, P.-X. Shen, J. He, F. Zhang, S. Li, P. Wang, T. Liu, J.-Q. Yu // *Angewandte Chemie*. – 2017. – № 56 (7). – P. 1873–1876.
7. **Hyster, T.** Pyridine Synthesis from Oximes and Alkynes *via* Rhodium(III) Catalysis: Cp* and Cpt Provide Complementary Selectivity / T. Hyster, T. Rovis // *Chemical Communications*. – 2011. – № 47. – P. 11846–11848.
8. **Sen, M.** Cobalt(III)-Catalyzed Dehydrative [4+2] Annulation of Oxime with Alkyne by C–H and N–OH Activation / M. Sen, D. Kalsi, B. Sundararaju // *Chemistry – A European Journal*. – 2015. – № 21. – P. 15529–15533.
9. **Justyna, K.** Flash Vacuum Thermolysis of *N*-(3- and 4-Pyridylmethylidene)-*tert*-butylamines: Mechanisms of Formation of Pyrrolopyridines and Naphthyridines / K. Justyna, S. Lesniak, R. Nazarski, M. Rachwalski, T. Vu, T. Huynh, S. Khayar, A. Dargelos, A. Chrostowska, C. Wentrup // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – № 14. – P. 3020–3027.

Perepechay A. A.,
Dyachenko V. D.

**Pyridine-Containing Imines and Oximes as Initial Reagents in the Synthesis
of 1,6-Naphthyridines (Review)**

Possible ways to obtain 1,6-naphthyridines from pyridine-containing imines and oximes are considered. All represented reactions are different in their reagents, conditions and yields of products.

Key words: *imine, oxime, 1,6-naphthyridine.*

Сараева Татьяна Александровна,
канд. хим. наук, доцент,
доцент кафедры химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
sara-chem@mail.ru

Сайфулина Мария Владимировна,
магистрант кафедры химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
saifulinam@mail.ru

Новый метод синтеза 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил) индолизинов

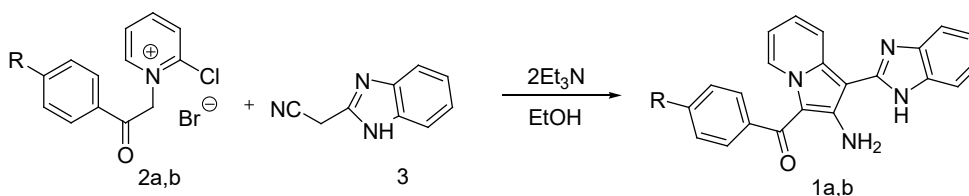
В статье рассмотрен новый метод синтеза 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)индолизинов на основе 2-бензимидазолилацетонитрила и бромидов *N*-ароилметил-2-хлорпиридиния.

Ключевые слова: индолизин, 2-бензимидазолилацетонитрил, соли 2-хлорпиридиния.

Производные индолизина широко представлены как в природе, так и среди синтетических соединений, которые проявляют биологическую активность и могут быть использованы для изготовления лекарственных средств [1–3].

Наиболее распространенным методом синтеза индолизинов является взаимодействие солей 2-галогенпиридиния с СН-кислотами [4–10].

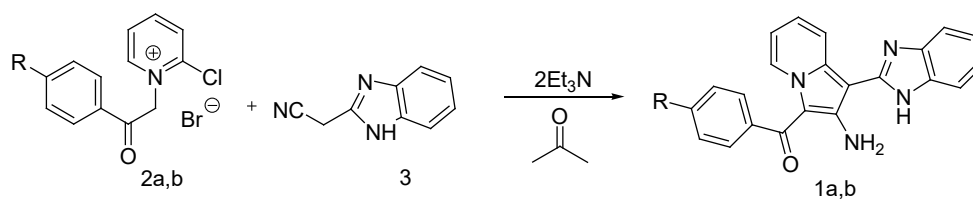
Результаты и обсуждение. Ранее 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)индолизины (1a,b) были синтезированы при взаимодействии солей *N*-ароилметил-2-хлорпиридиния (2a,b) с 2-бензимидазолилацетонитрилом (3) в присутствии триэтиламина в этаноле [11].



R = H (a), OMe (b)

В нашем исследовании реакция бромидов *N*-ароилметил-2-хлорпиридиния (2a,b) с 2-бензимидазолилацетонитрилом (3) протекала в ацетоне в качестве растворителя. Было установлено, что замена этилового спирта на ацетон не влияет на выходы продуктов реакции (1a,b).

Выходы продуктов в случае использования этанола и ацетона составляют соответственно 30% и 32% (1a), 85% и 83% (1b).



R = H (a), OMe (b)

Строение синтезированных соединений (1a,b) подтверждено физико-химическими и спектральными методами исследования.

В ИК-спектрах соединений (1a,b) присутствуют сигналы валентных колебаний амино- (3308 и 3295 см^{-1}), имино- (3488 и 3484 см^{-1}) и карбонильной групп (1632 и 1629 см^{-1}).

В ЯМР ^1H спектрах соединений (1a,b) присутствуют сигналы пиридиновых, бензимидазольных и арильных протонов, а также сигналы протонов аминогруппы в области 6.39-6.51 м.д. и иминогруппы в области 11.97-12.13 м.д.

Экспериментальная часть. Температуры плавления синтезированных соединений определяли на блоке Кофлера. ИК-спектры (ν , см^{-1}) синтезированных соединений были сняты на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker DPX-200 (200 МГц) в растворе $\text{DM-SO}-d_6$ (внутренний стандарт – ТМС).

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных веществ осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Silufol UV-254», элюент – ацетон-гексан, 3:5, проявитель – пары йода, УФ.

Методика получения 2-амино-3-арил-1-(2-бензимидазолил)-индолизинов (1a, b).

К смеси 2.5 ммоль соответствующей соли пиридиния (2a,b) и 2.5 ммоль 2-бензимидазолилацетонитрила (3) в 15 мл ацетона при постоянном перемешивании добавляют 5.0 ммоль триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 часов до образования осадка, выдерживают ночь в холодильнике. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают 2 раза по 5 мл ацетоном.

2-Амино-1-(2-бензимидазолил)-3-бензоилиндолизин (1a).

Выход (32%). Т. пл. 250 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3488 (NH), 3308 (NH_2), 1632 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J/Гц: 11.97 (1H, уш. с, NH); 9.57 (1H, д, $J = 7.4$, H-5); 8.12 (1H, д, $J = 8.8$, H-8); 7.58-7.37 (8H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.11-7.06 (2H, м, $\text{H}_{\text{арил}}$); 6.85 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 6.39 (2H, уш. с, NH_2). Найдено, %: C 74.89; H 4.51; N 15.99. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 74.97; H 4.58; N 15.91.

2-Амино-1-(2-бензимидазолил)-3-(4-метоксибензоил)индолизин (1b).

Выход (83%). Т. пл. 235 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3484 (NH), 3295 (NH_2), 1629 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J/Гц: 12.13 (1H, уш. с, NH); 9.26 (1H, д, $J = 6.7$, H-5); 8.10 (1H, д, $J = 8.8$, H-8); 7.61 (2H, д, $J = 8.6$, H-2' $_{\text{арил}}$, H-6' $_{\text{арил}}$); 7.57-7.34 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.16-7.12 (2H, м, $\text{C}^4\text{H}_{\text{бензимидазол}}$, $\text{C}^7\text{H}_{\text{бензимидазол}}$); 7.08 (2H, д, $J = 8.6$, H-3' $_{\text{арил}}$, H-5' $_{\text{арил}}$); 6.89 (1H, т, $J = 6.7$, H-6); 6.51 (2H, уш. с, NH_2); 3.84 (3H, с, CH_3O). Найдено, %: C 72.31; H 4.67; N 14.75. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.22; H 4.75; N 14.66.

Использование ацетона в качестве растворителя, наряду с этанолом, является эффективным методом синтеза 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)индолизинов на основе бромидов *N*-ароилметил-2-хлорпиридиния и 2-бензимидазолилацетонитрила в присутствии триэтиламина.

Список литературы

1. **Park, S.** Biological evaluation of indolizine-chalcone hybrids as new anticancer agent / S. Park, E. Kim, J. Kim [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 144. – P. 435–443.
2. **Gundersen, I. I.** Antimycobacterial activity of 1-substituted indolizines / I. I. Gundersen, A. H. Negussie, F. Rise, O. B. Ostby // *Arch. Pharm.* – 2003. – Vol. 336, № 3. – P. 191–195.
3. **Olejnikova, P.** Antimicrobial and antimutagenic properties of newly synthesized derivatives of indolizine / P. Olejnikova, L. Birosova, L. Svorc // *Sc. Pharm.* – 2009. – Vol. 77, № 7. – P. 216.
4. **Kröhnke, F.** Untersuchungen an 2-chlorpyridinium salzen, III. Umsetzungen mit CN-aciden verbindungen und übergang in indolizine / F. Kröhnke, H. Pauls // *Chem. Ber.* – 1977. – Vol. 110, № 4. – P. 1294–1303.
5. **Nugent, R. A.** The synthesis of indolizines: the reaction of α -halo pyridinium salts with β -dicarbonyl species / R. A. Nugent, M. Murphy // *J. Org. Chem.* – 1987. – Vol. 52, № 11. – P. 2206–2208.
6. **Хорошилов, Г. Е.** Синтез новых производных индолизина на основе бромидов 2-хлор-*N*-фенацилпиридиния / Г. Е. Хорошилов, И. В. Демчак // *Вестн. Харьк. нац. унив.* – 2007. – Т. 15, № 38. – С. 210–220.
7. **Хайрулин, А. Р.** Синтез, химические и биологические свойства производных 2-аминоиндолизина : автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Хайрулин Андрей Рашидович. – Харьков, 2012. – 18 с.
8. **Khoroshilov, G. E.** Simple stepwise route to 1-substituted 2-amino-3-ethoxycarbonylindolizines / G. E. Khoroshilov, N. M. Tverdokhlebs, V. S. Brovarets, E. V. Babaev // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69, № 21. – P. 4353–4357.
9. **Твердохлеб, Н. М.** Поэтапный синтез 2-амино-3-винилиндолизинов с использованием смеси галогенидов *N*-аллил-2-галогенпиридиния и CN-кислот – производных ацетонитрила / Н. М. Твердохлеб, Г. Е. Хорошилов // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2013. – № 8. – С. 1226–1231.
10. **Tverdokhlebs, N. M.** Cascade synthesis of pyrido[3,2-*a*]indolizines by reaction of Kröhnke–Mukaiyama salts with malononitrile dimer / N. M. Tverdokhlebs, G. E. Khoroshilov, V. V. Dotsenko // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55, № 48. – P. 6593–6595.
11. **Хорошилов, Г. Е.** 2-Амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)-индолизины в синтезе новой гетероциклической системы / Г. Е. Хорошилов, Т. А. Сараева, К. Ю. Кузнецов // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2008. – №7. – С. 1109–1111.

Saraeva T. A.,
Saifulina M. V.

**A new method for the synthesis of 2-amino-3-aryl-1-(2-benzimidazolyl)
indolizines**

This article describes a new method for the synthesis of 2-amino-3-aryl-1-(2-benzimidazolyl)indolizines based on 2-benzimidazolylacetonitrile and N-arylmethyl-2-chloropyridinium bromides.

Key words: *indolizine, 2-benzimidazolylacetonitrile, 2-chloropyridinium salts.*

УДК 547.729.1; 547.812

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

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

Методы синтеза 2-фурилзамещенных 4H-пиранов по реакции Михаэля (обзор)

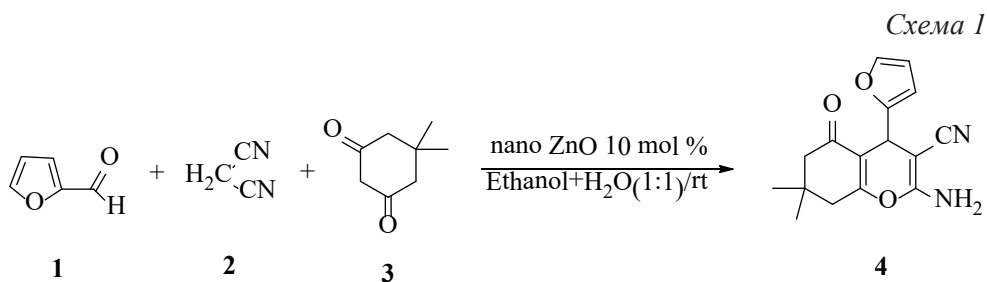
В обзоре произведен анализ и систематизация литературных данных за последние 10 лет по синтезу 2-фурилзамещенных 4H-пиранов, полученных по реакции Михаэля.

Ключевые слова: фурфурол, пиран, реакция Кнёвенагеля, реакция Михаэля, малононитрил, кетоны, конденсация.

Некоторые производные пирана являются потенциальными биологически активными соединениями, например, антагонистами кальция [1], или мощными индукторами апоптоза [2; 3]. 2-амино-4H-пираны могут быть использованы в качестве фотоактивных материалов [4]. Кроме того, 4H-пирановый фрагмент входит в состав структур ряда природных продуктов [5].

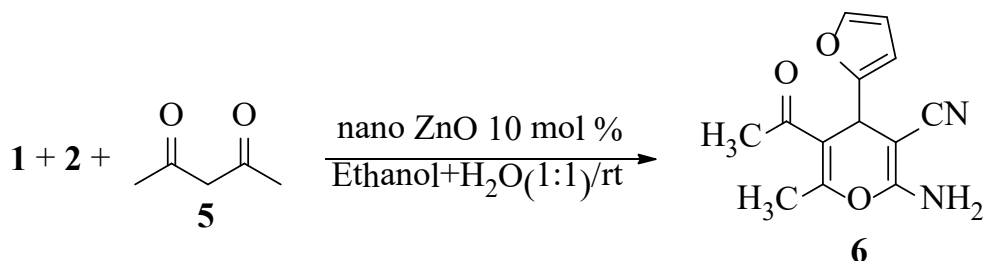
Получение 2-фурилзамещенного 4H-пирана по реакции Михаэля (схема 1) происходит путем взаимодействия альдегида **1**, малононитрила **2** и димедона **3** в этаноле и воде в соотношении 1:1 в присутствии наночастиц ZnO при комнатной температуре. Выход продукта **4** составил 84% [6].

Механизм реакции, предположительно, включает конденсацию Кнёвенагеля, присоединение по Михаэлю и в итоге внутримолекулярное замыкание кольца, приводящее к образованию производного 4H-пирана.



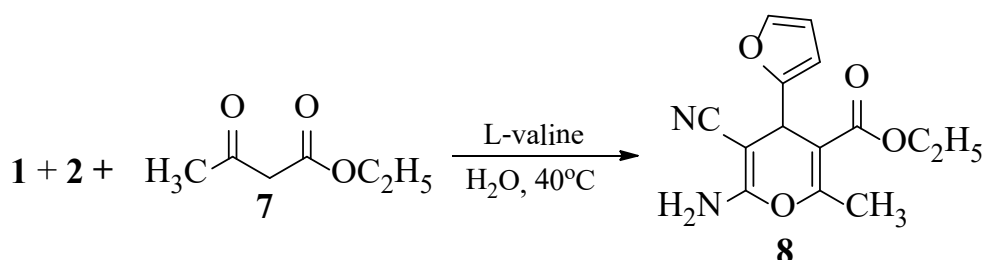
В реакции, представленной на схеме 2, вместо димедона **3** использовали ацетилацетон **5**. Выход продукта **6** составил 89%.

Схема 2



При других условиях и с другим дикетоном протекает реакция с образованием продукта, представленного на схеме 3 с выходом 85%. В данном синтезе фурфурол **1** смешивается с малонитрилом **2** и дикетоном **7**, в воде, в присутствии L-валина при 40°C с образованием вещества **8** [7].

Схема 3



Синтез, представленный на схеме 4, схож с синтезом на схеме 3, но с использованием другого катализатора и при отсутствии растворителя, приводит к конечному продукту **8** – 2-фурилзамещенному 4*H*-пирану с выходом 95%. Реакция реализовывалась при 25°C в присутствии пиперазина в качестве катализатора [8].

Схема 4

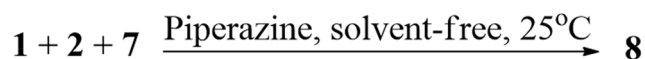
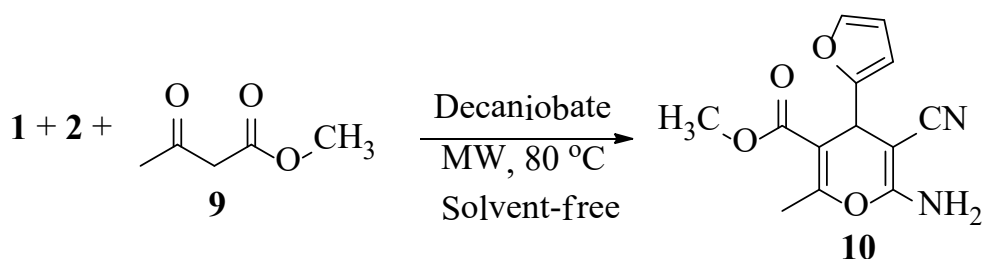


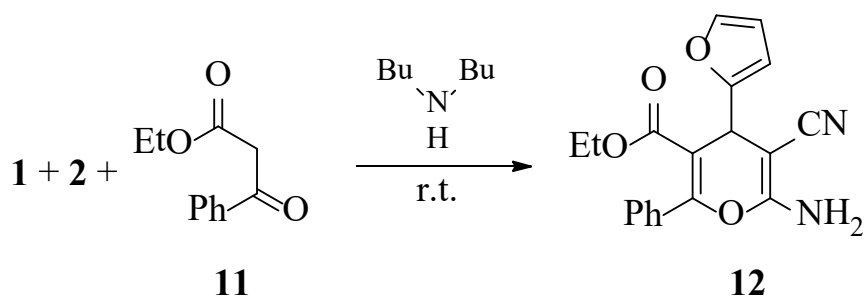
Схема 5 демонстрирует, как продукт данной реакции был получен взаимодействием фурфуrolа **1**, малонитрила **2**, β-кетозфира **9**, при использовании в качестве катализатора деканиобата [N(CH₃)₄]₆[Nb₁₀O₂₈]·6H₂O, без растворителя, под действием микроволнового излучения и при температуре 80°C. Выход продукта реакции **10** составил 99% [9].

Схема 5



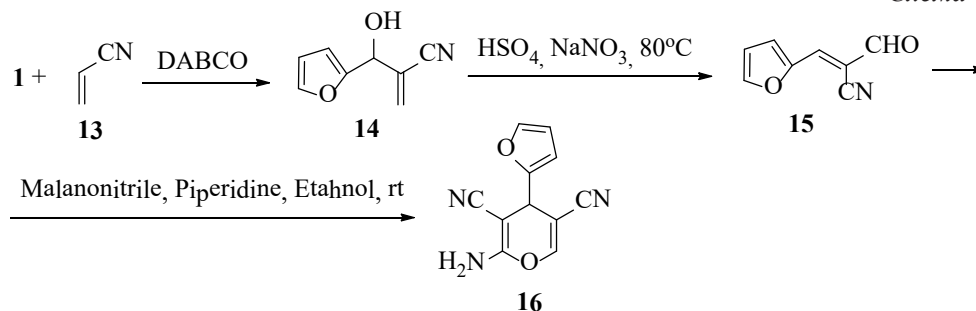
Получение 2-фурилзамещенного 4*H*-пирана (схема 6) с использованием дибутиламина в качестве катализатора оправдано его низкой токсичностью, простотой в обращении, коммерческой доступностью, а также простотой его удаления (промывка водой) из реакционных смесей. В данной реакции используется другой дикетон **11**. Выход продукта реакции **12** составил 92% при комнатной температуре [10].

Схема 6



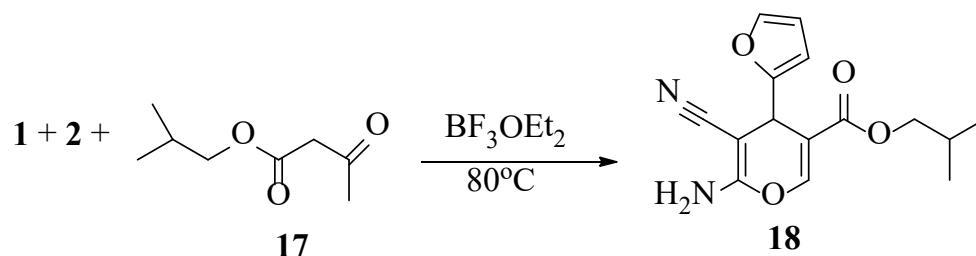
Описан еще один метод синтеза 2-фурилзамещенных 4*H*-пиранов по реакции Михаэля (схема 7). Первоначально, путем соединения ароматического альдегида **1** с акрилонитрилом **13** с использованием DABCO N(CH) при комнатной температуре, без растворителей синтезируются аддукты Бейлиса–Хиллмана **14**. Синтезированный таким образом аддукт Бейлиса–Хиллмана был преобразован в замещенный циннамиловый альдегид **15** путем обработки их ионной жидкостью [Hmim] HSO₄ и NaNO₃ при 80 °C. Затем вещество **15** ввели в реакцию с малонитрилом в присутствии пиперидина для получения производных 4*H*-пирана **16** посредством присоединения по Михаэлю с последующей внутримолекулярной циклизацией. Неочищенный продукт был выделен в виде кристаллов путем перекристаллизации из этанола, выход реакции составил 68% [11].

Схема 7



Следующий способ получения 2-фурилзамещенного 4*H*-пирана (схема 8) заключается в взаимодействии фурфурола **1**, малононитрила **2**, изобутилэтилацетоацетата **17** при использовании диэтилового эфира трифторида бора BF_3OEt_2 в качестве катализатора при 80°C . Выход продукта реакции **18** составил 86% [12].

Схема 8



Из многообразия литературных данных по пиранам, отметим, что неконденсированные 2-фурилзамещенные 4*H*-пиридины представлены единичными примерами.

Список литературы

1. **Suárez, M.** X-Ray and theoretical structural study of novel 5,6,7,8-tetrahydrobenzo-4*H*-pyrans / M. Suárez, E. Salfrán, Y. Verdecia, E. Ochoa, L. Alba, N. Martín // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol.58. – № 5. – P. 953–960.
2. **Kemnitzer, W.** Discovery of 4-Aryl-4*H*-chromenes as a New Series of Apoptosis Inducers Using a Cell- and Caspase-based High-Throughput Screening Assay. 1. Structure-Activity Relationships of the 4-Aryl Group / W. Kemnitzer, J. Drewe, S. Jiang, H. Zhang, Y. Wang, J. Zhao, S. Jia, J. Herich, D. Labreque, R. Storer, K. Meerovitch, D. Bouffard, R. Rej, R. Denis, C. Blais, S. Lamothe, G. Attardo, H. Gourdeau, B. Tseng, S. Kasibhatla, S.X. Cai // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol.47. – № 25. – P. 6299–6310.
3. **Zhang, H. Z.** Discovery and Structure-Activity Relationship of 3-Aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a New Series of Apoptosis Inducers and Potential Anticancer Agents / H. Z. Zhang, S. Kasibhatla, J. Kuemmerle, W. Kemnitzer, K. Ollis-Mason, L. Qiu, C. Crogan-Grundy, B. Tseng, J. Drewe, S.X. Cai // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol.48. – № 16. – P. 5215–5223.

4. **Armetso, D.** Synthesis of Cyclobutenes by the Novel Photochemical Ring Contraction of 4-Substituted 2-Amino-3,5-dicyano-6-phenyl-4H-pyrans / D. Armetso, W. M. Horspool, N. Martin, A. Ramos, C. Seane // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol.54. – № 13. – P. 3069–3072.
5. **Dinçer, M.** 3,5-Bis(4-methylbenzoyl)-2,6-bis(4-methylphenyl)-4H-pyran-4-one / M. Dinçer, İ. Yıldırım, İ. Koca, N. Özdemir // *Acta Crystallographica Section E.* – 2004. – Vol.60. – № 2. – P. 207–209.
6. **Bhattacharyya, P.** Nano crystalline ZnO catalyzed one pot multicomponent reaction for an easy access of fully decorated 4H-pyran scaffolds and its rearrangement to 2-pyridone nucleus in aqueous media / P. Bhattacharyya, K. Pradhan, S. Paul, A. R. Das // *Tetrahedron Letters.* – 2012. – Vol.53. – № 35. – P. 4687–4691.
7. **Tiwari, J.** Organocatalytic mediated green approach: A versatile new L-valine promoted synthesis of diverse and densely functionalized 2-amino-3-cyano-4H-pyrans / J. Tiwari, S. Singh, M. Saquib, F. Tufail, A. K. Sharma, S. Singh, J. Singh // *Synthetic Communications.* – 2017. – Vol.48. – № 2. – P.188–196.
8. **Amirnejad, M.** A facile solvent-free one-pot three-component method for the synthesis of 2-amino-4H-pyrans and tetrahydro-4H-chromenes at ambient temperature / M. Amirnejad, M. R. Naimi-Jamal, H. Tourani, H. Ghafuri // *Monatshefte Für Chemie – Chemical Monthly.* – 2013. – Vol.144. – № 8. – P. 1219–1225.
9. **Gutierrez, L. F.** New application of decanobate salt as basic solid in the synthesis of 4H-pyrans by microwave assisted multicomponent reactions / L. F. Gutierrez, E. Nope, H. A. Rojas, J. A. Cubillos, A. G. Sathicq, G. P. Romanelli, J. J. Martínez // *Research on Chemical Intermediates.* – 2018. – Vol.44. – № 9. – P. 5559–5568.
10. **Kalla, R. M. N.** Dibutylamine-catalysed efficient one-pot synthesis of biologically potent pyrans / R. M. N. Kalla, M. R. Kim, I. Kim // *Tetrahedron Letters.* – 2015. – Vol.56. – № 5. – P. 717–720.
11. **Reddy, T. N.** Design, synthesis, and biological evaluation of 4-H pyran derivatives as antimicrobial and anticancer agents / T. N. Reddy, M. Ravinder, R. Bikshapathi, P. Sujitha, C. G. Kumar, V. J. Rao // *Medicinal Chemistry Research.* – 2017. – Vol.26. – № 11. – P. 2832–2844.
12. **Udhaya Kumar, C.** Synthesis and spectral studies of some 4H-pyran derivatives: Crystal and molecular structure of isobutyl 6-amino-5-cyano-2-methyl-4-phenyl-4H-pyran-3-carboxylate / C. Udhaya Kumar, A. Sethukumar, B. Arul Prakasam // *Journal of Molecular Structure.* – 2013. – №1036. – P. 257–266.

**Shiriaev I. A.,
Dyachenko V. D.**

Methods of synthesis of 2-furylsubstituted 4H-pyrans by the Michael reaction (review)

Analysis and systematization of literature for the ten past years on the synthesis of monocyclic 2-furylsubstituted 4H-pyrans by the Michael reaction.

Key words: *furfural, pyran, Knoevenagel condensation, Michael reaction, malononitrile, ketones, condensation.*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бойченко Ольга Васильевна, главный врач ООО ДЦ «Луганская диагностическая лаборатория», врач высшей категории

Бойченко Павел Константинович, заведующий кафедрой лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», доктор медицинских наук, профессор

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

Гаврик Спартак Юрьевич, главный врач Государственного учреждения «Луганская городская санитарно-эпидемиологическая станция» Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики, доцент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», кандидат медицинских наук, доцент

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

Деркач Анна Васильевна, ассистент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

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

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

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

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

Королецкая Лариса Викторовна, доцент кафедры биологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», кандидат педагогических наук

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

Крадинова Елена Алексеевна, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», (Симферополь – Евпатория, Республика Крым, Россия), доктор медицинских наук

Кратинова Ирина Петровна, доцент кафедры физической реабилитации Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», кандидат медицинских наук, доцент

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, заведующий кафедрой химии и инновационных химических технологий Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», доктор химических наук, профессор

Курах Юлия Анатольевна, старший преподаватель кафедры физической реабилитации Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля»

Курскова Анна Олеговна, ассистент кафедры химии и инновационных химических технологий Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля»

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

Линник Василий Семёнович, заведующий кафедрой кормления и разведения животных Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный аграрный университет», доктор сельскохозяйственных наук, профессор

Мечетный Юрий Николаевич, заведующий кафедрой физической реабилитации Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», доктор медицинских наук, профессор

Москвин Александр Александрович, ассистент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Несторенко Светлана Николаевна, доцент кафедры биологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», кандидат сельскохозяйственных наук, доцент

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

Носова Анастасия Сергеевна, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Павлов Евгений Александрович, врач-лаборант ООО ДЦ «Луганская диагностическая лаборатория»

Перепелица Юлия Геннадиевна, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

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

Сабакарь Валерия Андреевна, магистрант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

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

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

Сайфулина Мария Владимировна, магистрант кафедры химии и биохимии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Сараева Татьяна Александровна, доцент кафедры химии и биохимии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет», кандидат химических наук, доцент

Фролов Константин Александрович, доцент кафедры химии и инновационных химических технологий Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», кандидат химических наук, доцент

Хорькова Елена Аркадьевна, врач-лаборант ООО ДЦ «Луганская диагностическая лаборатория»

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

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

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

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

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

Публикация научных материалов осуществляется при условии предоставления авторами следующих документов:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Текст научной статьи должен иметь следующую структуру:

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

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

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

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

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

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

7. Данные о методике проводимого исследования.

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

9. Выводы и рекомендации, перспективы развития поставленной проблемы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В заявке авторы должны подать следующую информацию:

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

Редакция Вестника Луганского государственного педагогического университета

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научное издание

Коллектив авторов

ВЕСТНИК

ЛУГАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Сборник научных трудов

Серия 4

Биология. Медицина. Химия

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

Подписано в печать 16.05.2022 г. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать ризографическая. Формат 70×100 1/16. Усл. печ. л. 9.75.
Тираж 22 экз. Заказ № 70.

Издатель

ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

«Книга»

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