

Научное издание



ВЕСТНИК

Луганского государственного
педагогического университета

Серия 4

Биология
Медицина
Химия

№3(67)
2021



КНИГА

Издатель ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
«Книга»

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

№3(67) • 2021 ВЕСТНИК ЛУГАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

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

ВЕСТНИК



Луганского
государственного
педагогического
университета

Серия 4

Биология. Медицина. Химия

№ 3(67) • 2021

Сборник научных трудов



Луганск
2022

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

ББК 95/4z43+28z5+5z5+24z5

В 38

Учредитель и издатель
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

Основан в 2015 г.

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

Дяченко В.Д. – доктор химических наук, профессор

Заместитель главного редактора

Ротерс Т.Т. – доктор педагогических наук, профессор

Выпускающий редактор

Калинина Г.Г. – заведующий редакционно-издательским отделом

Редактор серии

Воронов М.В. – кандидат медицинских наук, доцент

Состав редакционной коллегии серии:

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

В38 **Вестник Луганского государственного педагогического университета :**
сб. науч. тр. / гл. ред. В.Д. Дяченко; вып. ред. Г.Г. Калинина; ред. сер. М.В. Воронов. –
Луганск : Книта, 2021. – № 3(67) : 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 № 6 от 28.01.2022 г.)

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

ББК 95/4z43+28z5+5z5+24z5

В 38

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

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЯ

- Мирошниченко И.П.** Оценка типов наследования полигеннообусловленных признаков продуктивности свиноматок.....4
Фомина Ю.С. Ранневесенние растения семейства Лилейные г. Луганска и его окрестностей.....8

МЕДИЦИНА

- Воронов М.В., Скрыпник Н.Н., Капустина Е.Н.** Анализ функционального состояния дыхательной системы учащихся старшего возраста.....12
Гаврик С.Ю., Кравцова Л.Н. Нарушение липидного обмена веществ и коагуляционного гемостаза как фактор риска развития ишемической болезни сердца.....21
Деркач А.В., Носова А.С., Гарская Н.А. Адаптация учащихся средней школы в условиях реализации здоровьесберегающих технологий обучения по системе В.Ф. Базарного (обзор литературы).....33
Крадинова Е.А., Левенец С.В., Деркач А.В., Носова А.С. Выбор метода металлоостеосинтеза при переломах большеберцовой кости (обзор литературы).....39
Криничная Н.В., Воронов М.В., Климов Ю.С. Прогностическая значимость исследований полигенных болезней человека.....45
Левенец С.В., Мацько Ю.В., Никитенко Н.А. Морфологические и структурные изменения тонкого кишечника при воздействии факторов внешней и внутренней среды (обзор литературы).....51
Москвин А.А. Биология внеклеточных везикул, их роль в патогенезе тромбоза (обзор).....58
Никитенко Н.А., Левенец С.В. Спектр патогенов и доминирующие госпитальные штаммы отделений неотложной помощи.....68

ХИМИЯ

- Барышев Б.Н.** Некоторые примеры использования [3,5]-сигматропных перегруппировок в органическом синтезе.....75
Дяченко И.В. Синтез 4-спирозамещенных 2-амино-4Н-пиранов (обзор).....81
Дяченко И.В. Современные методы синтеза 4-спирозамещенной функционализированной 2-оксо(тиоксо)никотиновой кислоты (обзор).....90
Калашник И.Н., Дяченко В.Д. Однореакторный синтез 3-амино-4-(2-метоксифенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамида.....97
Перепечай А.А., Дяченко В.Д. Пиранопиридины и их производные в синтезе 1,6-нафтиридинов.....102
Кирпичев Иван Васильевич (к 80-летию со дня рождения).....106

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ109

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ112

БИОЛОГИЯ

УДК 636.082.22:636.4

Мирошниченко Игорь Павлович,
канд. с.-х. наук, доцент,
доцент кафедры технологии
производства продукции крупного
животноводства и пчеловодства
ГОУ ВО ЛНР «ЛГАУ»
assassins29@mail.ru

Оценка типов наследования полигеннообусловленных признаков продуктивности свиноматок

Проанализированы типы наследования основных селекционных признаков свиней. Установлено их влияние на формирование воспроизводственных и продуктивных качеств животных, что позволяет прогнозировать результаты проведенных скрещиваний и возможность проявления гетерозиса в следующем поколении.

Ключевые слова: селекционная программа, наследование, аддитивный тип, доминирование, гетерозис (сверхдоминирование), гибридизация.

Исходя из современных теоретических представлений, основным критерием разработки селекционных программ в животноводстве является определение типов наследования признаков воспроизводственных и продуктивных свойств. В зоотехнических исследованиях используются показатели трех типов наследования – аддитивное (промежуточное), доминирование в потомстве наследственности родительского или материнского организма (роды, линии), а также сверхдоминирование – преобладание признаков лучшей родительской или материнской формы. Последний тип наследования относится к проявлению гетерозисного эффекта и на его базе основывается система межпородного скрещивания, породно-линейной и межлинейной гибридизации [1].

Исследованиями ряда авторов установлено, что по аддитивному типу преимущественно наследуются соматические признаки животных, анатомический состав организмов, эффект доминирования проявляют энергия роста, мясо-сальные качества животных. В то время, как воспроизводительные качества животных наследуются потомством преимущественно по типам доминирования и сверхдоминирования [2].

Среди компонентов фенотипической дисперсии признаков также определяются материнские эффекты, обусловленные особенностями и уровнем развития признаков материнской породы.

Разработаны основные принципы разработки селекционных программ в зависимости от типа наследования признаков:

1) аддитивный тип наследования – при котором родственные формы должны быть контрастны по основному признаку производительности с боль-

шим их проявлением в родительской линии, породе как имеющей более высокий коэффициент размножения. Материнские линии могут иметь значение признака на уровне средних значений для популяции, но при этом отличаться высокими воспроизводительными качествами;

2) доминирование и сверхдоминирование – основным критерием отбора родственных пар есть их сочетаемость, комбинационная способность, влияющая на проявление высокого эффекта гетерозиса у потомства. Для этого постоянно проводят испытания линий и пород на сочетаемость и определяют эффекты общей и специфической комбинационной способности [3].

В последнее время в свиноводстве используют лучший мировой генофонд свиней крупной белой породы (английской, датской, французской селекции) и специализированных мясных пород (ландрас, дюрок, пьетрен) для скрещивания и породно-линейной гибридизации. Поэтому, важное значение приобретают исследования типов наследования признаков поместным и гибридным потомством и определение факторов, обуславливающих их продуктивность с исходными породами [4; 5].

Исследованиями установлено влияние эффектов аддитивного типа (а), материнского (m) и проявления гетерозиса (h) в процессе получения гибридного потомства пород большая белая (материнская порода) и дюрок (родительская порода) разной доли наследственности, полученных при промышленном, обратном и поглощающем скрещивании с улучшающей породой.

Исследовались репродуктивные качества маток (многоплодие, крупноплодие, молочность, сохранность молодняка), откормочные качества – возраст достижения живой массы 100 кг, среднесуточный прирост, расход кормов на 1 кг прироста, показатели мясной продуктивности.

Показатели продуктивности особей разного генотипа представлены в таблице 1.

Таблица 1

Воспроизводительные качества свиноматок разных генотипов

Генотипы	Многоплодие, гол.	Крупноплодие, кг	Молочность, кг	Средняя масса 1 головы при отъеме в 42-х дневном возрасте, кг	Сохранность, %
Крупная белая	10,6±0,39	1,45±0,03	50,07±0,9	12,67±0,7	85,2
Дюрок	8,73±0,22	1,57±0,03	45,58±0,9	12,60±0,2	82,2
1/2КБ х 1/2Д	11,04±0,23	1,50±0,02	45,11±0,9	12,91±0,2	86,6
1/4 КБ х 3/4 Д	10,13±0,17	1,58±0,03	51,0±0,9	13,41±0,2	93,1
5/4КБ х 1/4Д	10,33±0,18	1,48±0,02	50,07±0,9	12,70±0,1	91,1

Согласно таблице 1, воспроизводительные качества свиноматок пород большая белая и дюрок находятся на должном уровне. Поместные свиноматки значительно превосходили маток исходных пород по показателям многоплодия, крупноплодия, средняя масса 1 головы на время отъема и сохранности.

В таблице 2 приведены характеристики откормочных свойств животных пород большая белая и дюрок и их помесей. Поместные животные значитель-

но превосходили исходные формы по показателям среднесуточного прироста и расходу кормов на 1 кг прироста.

Таблица 2

Откормочные качества молодняка

Генотипы	Среднесуточный прирост, г	Возраст достижения живой массы 100 кг, дней	Затраты кормов на 1 кг прироста, корм. ед.
Крупная белая	708,64±31,6	190,08±3,2	3,88±0,07
Дюрок	692,12±20,3	205,6±3,6	3,91±0,05
1/2КБ х 1/2Д	739,00±28,6	182,00±3,1	3,71±0,10
1/4 КБ х 3/4 Д	759,00±25,4	178,00±2,01	3,55±0,03
5/4КБ х 1/4Д	681,40±14,2	188,3±3,3	4,05±0,12

Установлено, что аддитивный эффект действия генов в большей степени проявляется по признакам молочности маток (4,12%), сохранности поросят (4,61%), крупноплодностью (13,33%) и массой гнезда при отъеме (11,26%). Материнский эффект также выше по признаку молочности маток (+2,48 кг, 5,49%) и сохранностью поросят (+5,20%, 6,00%).

Что касается проявления гетерозисного эффекта, то его положительный эффект оказался преимущественно по показателю многоплодия маток и составил 12,04% по сравнению с материнской породой (большая белая). Полученные результаты подтверждают теоретические представления о связи многоплодия с гетерозиготностью отдельных особей, линий, родственных форм по полиморфным и полигеннообусловленным признакам (табл. 3).

Таблица 3

Эффекты действия генов при межпородном скрещивании (воспроизводственные качества свиноматок)

Показатели		Эффект		
		аддитивный	материнский	гетерозисный
Многоплодие	голов	-0,4	-0,49	1,13
	%	-3,62	-4,44	12,04
Крупноплодие	кг	0,20	0,005	-0,055
	%	13,33	0,33	-3,67
Молочность маток	кг	1,86	2,48	-8,37
	%	4,12	5,49	-18,55
Сохранность поросят	±%	4,00	5,20	-5,80
Масса гнезда при отъеме в 42-х дневном возрасте	кг	13,90	0,60	1,45
	%	11,26	0,05	1,17

Таким образом, зная исследованные закономерности наследования количественных признаков, влияние эффектов аддитивного типа и материнского эффекта в процессе получения гибридного потомства разной доли наследственности, селекционер может предсказать результаты проведённых скрещиваний животных и возможность проявления гетерозиса в следующем поколении.

Список литературы

1. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях / Ю.П. Алтухов. – М. : Наука, 1983. – 324 с.
2. Басовский М.З. Разведение сельскохозяйственных животных / М.З. Басовский [и др.]. – Белая Церковь, 2001. – 400 с.
3. Барановский Д.И. Генофонд домашних животных / Д.И. Барановский, В.И. Герасимов. – Харьков : Еспада, 2005. – 400 с.
4. Коваленко В.П. Перспективы свиноводства / В.П. Коваленко, В.Г. Пелых, В.М. Рябко. – Херсон : Айлант, 2000. – 84 с.
5. Пелых В.Г. Селекционные методы повышения продуктивности свиней / В.Г. Пелых. – Херсон : Айлант, 2002. – 264 с.

Miroshnichenko I.P.

Assessment of inheritance types of polygenically conditioned signs of sow productivity

The types of inheritance of the main breeding characteristics of pigs are analyzed. Their influence on the formation of reproductive and productive qualities of animals has been established, which makes it possible to predict the results of crosses and the possibility of heterosis in the next generation.

Key words: *breeding program, inheritance, additive type, dominance, heterosis (overdomination), hybridization.*

Ранневесенние растения семейства Лилейные г. Луганска и его окрестностей

В статье дана ботаническая характеристика ранневесенних растений семейства Лилейные во флоре города Луганска и его окрестностей. Установлено, что во флоре изучаемой нами территории произрастает 7 видов ранневесенних растений семейства Лилейные. Сделан вывод о том, что ранневесенние растения требуют охраны.

Ключевые слова: ранневесенние растения, семейство Лилейные, ботаническая характеристика, особенности распространения, охрана природы, г. Луганск и его окрестности.

На современном этапе развития человечества охрана природы, в том числе охрана растительного мира, стала обязательным требованием нашего времени. Особое внимание уделяется охране отдельных видов растений, которые являются важной составной частью охраны всей природной среды.

Согласно «Программе охраны окружающей природной среды Луганской Народной Республики» предусмотрено проведение мониторинговых исследований окружающей среды, среди которых видное место занимает мониторинг состояния растительного покрова региона в составе природных угодий. Поэтому охрана первоцветов, как важного компонента фитоценозов, является важной задачей, требующей активных действий в направлении сохранения их видового разнообразия и мест произрастания [5].

Ранневесенние растения или первоцветы – это экологическая группа растений, у которых распускание цветов происходит еще до появления листьев на деревьях. За последние десятилетия количество видов и состояние распространения раннецветущих растений значительно сократились. Часть видов оказалась на грани исчезновения. Это происходит вследствие хозяйственного освоения мест роста первоцветов, попытки отдельных людей превратить их в средство заработка.

Семейство Лилейные (*Liliaceae*) – это группа однодольных растений, наиболее характерными признаками которых являются ярко окрашенный цветок и подземные запасные органы – луковицы. Семейство содержит 45 родов и около 1300 видов, распространенных в умеренных и субтропических регионах Северного полушария. Во флоре Луганщины представлены такие роды, как Тюльпан (*Tulipa* L.), Рябчик (*Fritillaria* L.) и Гусиный лук (*Gagea* L.) [4].

Родиной растений семейства лилейных считают Китай и теплые азиатские страны. Представители его отличаются особой декоративностью. Благодаря хорошему цветению, многие растения используются для украшения

газонов в городских скверах и парках, клумб на приусадебных участках, а также для составления красивых праздничных букетов [4].

В течение 2019–2021 гг. был проведен ряд маршрутных исследований территории города Луганска и его окрестностей, целью которых было обнаружение раннецветущих видов растений семейства Лилейные. Исследования проводились на территории города Луганска и его окрестностей путем сбора образцов видов растений [2].

Видовую принадлежность устанавливали по гербарным образцам, хранящимся на кафедре биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ» флорам и атласам [1; 7].

По результатам маршрутных исследований флоры раннецветущих видов растений семейства Лилейные установлено, что их общее количество составляет 7 видов.

Приведем описание лишь некоторых, наиболее часто встречающихся на территории г. Луганска и его окрестностей, растений-первоцветов.

Рябчик малый (*Fritillaria meleagroides* Patrinx Schult. et Schult. f.) – многолетнее травяное растение 20–70 см высотой. Луковица яйцевидно-шаровидная, с бурой оболочкой. Стебель с 5–8 узколинейными, желобчатыми, заостренными, спирально расположенными листьями. Цветки 25–35 мм длиной, обычно одиночные, повислые, грязно-пурпурные, внутри желтоватые с темными пятнами, которые образуют невыразительный шахматный рисунок, наружные листочки околоцветника продолговатые или продолговато-эллиптические, внутренние – продолговато-яйцевидные. Плод – продолговатая остроконечная коробочка до 2,5 см длиной и 1,5 см шириной. Цветет в апреле-мае. Плодоносит в июне. Размножается семенами и луковицами. Растет на сырых лугах в поймах рек, изредка в степных подах. Эфемероид.

Рябчик русский (*Fritillaria ruthenica* Wikstr.) – многолетнее травянистое растение с укороченным подземным стеблем, в основании с луковицей. Цветоносный стебель прямостоячий голый, 20–50 см высотой, облиственный. Нижние и верхние мутовчатые, средние – очередные, линейные. Верхние листья нитевидные, вверху закрученные наподобие усика. Цветки в числе 1–5, околоцветник колокольчатый, снаружи темно-пурпуровый, внутри желтоватый. Столбик до середины 3-раздельный. Плод крылатая шестигранная коробочка. Опыляется насекомыми. Декоративное. Цветет в апреле-мае. Встречается в кустарниках, на заливных лугах.

Гусиный лук желтый (*Gagea lutea* (L.) Ker-Gawl.) – многолетнее луковичное голое растение семейства лилейных. Высота побега составляет 10–30 см. Луковица одна, удлинено-яйцевидная, с буровато-сероватыми оболочками. Стебель прямостоячий, вверху разветвленный, между основанием и соцветием безлистный. Прикорневой листок единичный, широколинейный, плоский, 6–12 мм в ширину, на верхушке резко оттянуто-заостренный, с колпачком. Цветки обоополые, правильные, в зонтиковидные соцветия, 7 (реже 10–12) цветков в соцветии с двумя почти супротивными, по краю паутинисто опущенными листьями при основании; околоцветник простой, шестичленный, желто-зеленого цвета. Плод – шаровидная коробочка. Цветет в апреле. Встречается в лесах, среди кустарников.

Гусиный лук малый *Gagea minima* (L.) Ker Gawl. – многолетнее растение 7–15 см высотой. Прикорневые листья узенькие, а листок под соцветием расширен у основания. Зонтиковидное соцветие на ножке, разветвленное, из двух-семи цветков. Цветет с апреля до середины мая. Вегетирует также недолго. Растет в лесах, на опушках, в кустарниках. Медоносное, декоративное растение.

Тюльпан дубравный (*Tulipa biebersteiniana* Schult. & Schult. f.) – многолетнее травянистое растение с укороченным подземным стеблем, в основании с луковицей, покрытой рыжевато-бурыми чешуями. Стебель прямостоячий 25–40 см высоты с 2 листьями. Листья 3–23 см длиной, 3–33 см шириной. Цветки одиночные, желтые. Наружные листочки околоцветника ланцетные, немного длиннее, чем внутренние и почти вдвое уже, внутренние (яйцевидно-ланцетные), при основании суженные в ноготок, слабо реснитчатые. Декоративное. Цветет в апреле-мае. Встречается в лесах, среди кустарников.

Тюльпан змеелистный (*Tulipa ophyophylla* Klok. Et Zoz.) – многолетнее травянистое растение с укороченным подземным стеблем, в основании с луковицей, покрытой темно-бурыми чешуями. Стебель прямостоячий 12–20 см высоты. Листья до 15 см шириной, отогнутые, полукольцом или кольцом назад и вниз. Цветки одиночные. Внутренние листочки околоцветника в 2 раза длиннее ширины. Эндемичное растение. Декоративное. Цветет в апреле-мае. Встречается на известняковых и меловых обнажениях.

Тюльпан Шренка (*Tulipa schrenkii* Regel) – многолетнее травянистое растение с укороченным подземным стеблем, в основании с луковицей, покрытой черно-бурыми кожистыми чешуями, с середины волосистыми. Стебель прямостоячий 15–40 см высотой, голый или пушистый. Листья широколанцетные, сизые, как правило, снизу опушенные. Цветки одиночные, большие, красные, желтые, редко белые. Листочки околоцветника на верхушке слабо пушистые, при основании с желтым пятном. Тычинки в два раза короче околоцветника. Нити тычинок при основании с желтым пятном. Тычинки в два раза короче околоцветника. Нити тычинок при основании голые. Пыльники в два раза длиннее нитей. Редкое. Очень декоративное. Цветет в апреле-мае. Встречается в степи на известковых и меловых склонах.

Установлено, что раннецветущие виды растений являются весомой составной фиторазнообразия Луганщины, обнаруженные в составе почти всех типов фитоценозов и экологических групп, характерных для региона. Численность большинства редких и исчезающих дикорастущих видов растений сокращается из-за их прямого уничтожения человеком. Особенно уязвимы раннецветущие весенние первоцветы, в том числе находящиеся в Красной Книге ЛНР [3]. Масштабы сбора этих растений исключительно велики, что ставит на грань полного исчезновения.

Таким образом, полученные результаты имеют значение для мониторинга состояния растительного покрова территории исследования, для установления местообитаний редких видов раннецветущих растений и проведения мероприятий по их охране, а также целью использования в учебно-воспитательной работе в учебных заведениях и формировании экологического мировоззрения учащейся молодежи и населения.

Список литературы

1. **Верещагин Л.Н.** Атлас травянистых растений / Л.Н. Верещагин. – К. : Юнивест Маркетинг, 2002. – 384 с.
2. **Доспехов Б.А.** Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований) / Б.А. Доспехов. – 5-е изд., доп. и перераб. – М. : Агропромиздат, 1985. – 351 с.
3. **Красная книга Луганской Народной Республики** / под общ. ред. Е.И. Соколовой. – Луганск : Министерство природных ресурсов и экологической безопасности, 2017. – 185 с. [Электронное издание]. – <https://mprlnr.su/news/618-pervoe-elektronnoe-izdanie-krasnoy-knigi-luganskoj-narodnoyrespubliki-dostupno-na-sayte-minprirody-lnr.html>.
4. **Мордак Е.В.** Семейство лилейные (Liliaceae) / Е.В. Мордак // Жизнь растений: в 6 т. Т. 6. Цветковые растения / под ред. акад. АН СССР А.Л. Тахтаджяна. – М. : Просвещение, 1982. – С. 82–83.
5. **Об охране окружающей среды** [Электронный доступ]:<https://www.nslnr.su/zakonodatelstvo/normativno-pravovaya-baza/3086/>.
6. **Остапко В.М.** Сосудистые растения юго-востока Украины / В.М. Остапко, А.В. Бойко, С.Л. Мосякин. – Донецк : Ноулидж, 2010. – 247 с.
7. **Федоров А.А.** Флора Европейской части СССР: в 8 т. / под ред. А.А. Федорова. – Л. : Наука, 1979. – Т. 4. – 355 с.

Fominova Y.S.

Early spring plants of the Lily family of Lugansk and its environs

The article presents the botanical characteristics of early spring plants of the Lily family in the flora of the city of Lugansk and its environs. It has been established that 7 species of early spring plants of the Lily family grow in the flora of the territory studied by us. It is concluded that early spring plants require protection.

Key words: *early spring plants, lily family, botanical characteristics, distribution features, nature protection, Lugansk and its surroundings.*

МЕДИЦИНА

УДК 612.2 - 053.6 - 057.874 – 047.44

Воронов Михаил Владимирович,

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

Скрышник Наталья Николаевна,

ст. препод. кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
natali_22_09@mail.ru

Капустина Елена Николаевна,

ст. препод. кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
kapik1@mail.ru

Анализ функционального состояния дыхательной системы учащихся старшего возраста

В статье отражены результаты изучения функционального состояния показателей внешнего дыхания тренированных и нетренированных учащихся старшего возраста. При проведении исследования использовался метод спирометрии. Представлены результаты исследования таких показателей, как дыхательный объем, жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха, максимальная вентиляция легких, максимальная объемная скорость воздуха, пиковая объемная скорость, а также рассчитаны индексы Генслера и Тиффно.

Ключевые слова: дыхательная система, функциональная оценка дыхания, спирометрия, жизненная емкость легких, дыхательный объем, максимальная вентиляция легких.

Оценке функционального состояния органов дыхания уделяется большое внимание в клинической практике. Знание показателей функции внешнего дыхания (ФВД) важно как для постановки диагноза и определения степени тяжести заболевания, так и для выбора лечебных программ. На сегодняшний день функциональное обследование дыхательной системы широко используется среди подростков. Наиболее востребованным методом для оценки состояния респираторной системы, как и у взрослых, является спирометрия. Метод основан на измерении жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и отношений поток–объем–время в процессе выполнения человеком медленных и форсированных дыхательных маневров. Впервые в 1681 году Giovanni A. Borelli пытался измерить объем вдыхаемого воздуха при одном вдохе. История объективной ре-

гистрации показателей внешнего дыхания фактически начинается с 1846 года, когда британский хирург Д. Хатчинсон предложил метод измерения легочных объемов – спирометрию (обследовал ЖЕЛ у 2000 пациентов). Д. Хатчинсону принадлежат обозначения легочных объемов (ЖЕЛ и ФЖЕЛ) и конструкция спирометра. Данный метод остаётся ключевым в процессе исследования дыхательного аппарата и выявления вентиляционных нарушений при заболеваниях органов дыхания [1; 7]. Показания к проведению исследования вентиляции лёгких разнообразны. Результаты исследований позволяют своевременно выявлять патологию бронхолёгочного аппарата, проводить объективную количественную оценку состояния пациента, динамики развития заболевания, воздействия лечебных и реабилитационных мероприятий. Однако результаты спирометрического исследования в какой-то степени зависят от правильности выполнения дыхательных манёвров испытуемого и других технических аспектов [5]. В нашей работе приведены общие теоретические данные и основные понятия, рассмотрены возможные ошибки при проведении спирометрических измерений, описана методика проведения спирометрического исследования.

В последнее время состояние окружающей среды, в частности, воздуха, ухудшается. В раннем возрасте начинает курить много молодежи. Так же, очень много населения ведет малоподвижный образ, не занимаются спортом. Всё это может привести к нарушению функции дыхательной системы, какой-либо патологии, связанной с ней. Еще одним фактором являются наследственные и врождённые заболевания. Чтобы люди узнали о состоянии своих легких, и к чему может привести подобный образ жизни, существует метод спирометрии.

Целью работы является экспериментальное исследование и оценка состояния органов дыхания учеников старшего возраста средней школы с помощью спирометрии.

Объектом исследования были учащиеся 8 и 9 классов специализированной школы здорового образа жизни №26 г. Луганска. При формировании групп обследуемых детей исходили из ряда условий, обеспечивающих получение результатов измерений с минимальной погрешностью статистической обработки. Все испытуемые были обследованы в одном и том же интервале времени 8:30–10:30, для исключения влияния на результаты спирометрических тестов усталости, накапливающейся в течение учебного дня. Исследование проводилось в январе 2021 года на базе Луганской городской поликлиники №12.

Всего в исследовании приняли участие 52 человека (50% девочек и 50% мальчиков) в возрасте 14–16 лет. Основные группы составляли учащиеся спортивных классов, которые занимались физическими тренировочными нагрузками (плавание) в течение 6–7 лет. Перед проведением спирометрических исследований собирался анамнез, со слов самих испытуемых, и исследовались антропометрические данные. Вся информация заносилась в протокол измерений антропометрических показателей. В начале исследования с каждым учеником индивидуально проводилось ознакомление с комплексом методов исследований.

В табл. 1 представлены показатели дыхательного объема, а также, результаты скорости воздушного потока от времени, уже переведенные в л/мин.

Таблица 1

Показатели дыхательного объема

№	ДО, л	ЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , л	МВЛ, л\мин
1	0,48	5,61	5,59	99,64	5,31	180
2	0,51	6,65	6,37	95,79	5,63	395
3	0,59	4,25	3,82	89,88	3,55	204
4	1,18	7,75	7,24	93,42	6,08	420
5	0,32	4,37	3,95	90,39	3,62	231
6	0,3	4,93	4,53	91,89	4,13	243
7	0,45	3,99	3,51	87,97	3,32	189
8	0,66	3,58	3,33	93,02	3,12	130
9	0,26	3,14	1,73	55,10	1,91	90
10	0,4	4,62	5,12	110,82	4,97	95
11	0,45	4,34	4,02	92,63	3,18	228
12	0,64	6,32	4,65	73,58	4,05	158
13	0,24	4,64	2,43	52,37	2,37	130
14	0,18	5,66	5,02	88,69	4,49	300
15	0,488	4,28	3,86	90,19	3,79	288
16	0,53	3,32	2,77	83,43	2,66	120
17	0,3	5,2	5,98	115,00	5,7	432
18	0,35	4,38	3,54	80,82	3,38	180
19	0,31	4,37	4,17	95,42	3,99	132
20	0,5	5,13	6,99	136,26	6,77	120
21	0,28	7,41	4,53	61,13	4,37	277
22	0,63	6,47	3,44	53,17	3,28	330
23	0,48	5,43	5,73	105,52	5,6	241
24	0,52	5,51	4,53	82,21	4,58	150
25	0,65	3,33	3,34	100,30	3,25	96
26	0,6	4,18	4,15	99,28	3,37	198
27	1,18	4,07	3,27	80,34	3,19	180
28	0,56	5,12	5,49	107,23	5,01	270
29	0,58	3,98	1,82	46,31	1,51	90
30	0,34	4,22	3,13	74,17	3,13	84
31	0,64	5,49	5,03	91,62	4,78	180
32	0,685	4,9	3,86	78,78	3,78	75
33	0,67	3,42	4,83	141,23	4,83	272
34	0,53	4,47	4,53	101,34	3,87	190
35	0,95	6,06	6,26	103,30	5,62	312
36	0,38	5,39	4,96	92,02	4,86	165

37	0,64	5,8	5,00	86,21	3,53	210
38	0,81	4,75	3,82	80,42	3,76	189
39	0,57	2,56	3,43	133,98	3,39	195
40	0,36	3,66	2,82	76,78	2,77	150
41	0,35	3,03	2,12	69,97	2,05	85
42	0,25	4,07	3,04	74,69	3,00	150
43	0,23	4,47	2,03	45,41	1,99	78
44	0,5	4,38	3,28	74,89	2,98	90
45	0,55	3,82	3,02	79,06	3,00	187
46	0,44	5,73	6,75	117,80	6,27	198
47	0,36	5,23	5,35	102,29	5,21	240
48	0,51	3,53	3,12	88,39	2,96	237
49	0,31	6,63	3,25	49,02	3,2	226
50	0,23	5,01	4,66	93,01	4,19	153
51	0,65	5,38	4,78	88,85	4,49	300
52	0,17	5,01	3,5	69,86	3,46	150

Исходя из данных, приведенных в табл. 1, можно сделать следующие выводы. Дыхательный объем (ДО) у 4% испытуемых был выше нормы. Полученные результаты можно объяснить хорошей физической подготовкой и занятиями спортом. ДО у 12% испытуемых был ниже нормы. Полученные данные можно объяснить следующими человеческими факторами: волнение, растерянность, неумение выполнить правильный манёвр. Также, у 2% испытуемых было астеническое строение организма, что тоже может повлиять на правильность показаний. И еще у 2% испытуемых достаточно большие отклонения от нормы, что связано с заболеванием системы органов дыхания. У остальных ребят показатели ДО находились в пределах нормы, с учётом того, что ДО у спортсменов может достигать до 1,3 л.

Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в подавляющем большинстве результатов находилась в пределах нормы, с учетом допустимой погрешности порядка одного литра. Исключением стали 13% испытуемых, у которых показатели были завышенными. Эти результаты можно объяснить хорошей физической подготовкой и занятиями спортом.

Объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1, л) выражается в процентах к форсированной (эспираторной) жизненной ёмкости легких (ФЖЕЛ). Люди, не имеющие какой-либо патологии, выдыхают как минимум 70% ФЖЕЛ. В свою очередь, больные, имеющие тяжелые обструктивные заболевания воздухоносных путей, при выдохе производят только 20–30% ФЖЕЛ [6; 9; 10]. Данные показатели у испытуемых находились в пределах нормы.

Показатели максимальной вентиляции легких (МВЛ) испытуемых также в большинстве случаев находились в норме. В ходе исследования учитывалось, что для представителей мужского пола нормальные значения МВЛ находятся

в пределах от 80 до 230 л/мин, и в пределах 60–180 л/мин у девушек соответственно [8]. Еще одним фактором для выявления нормы и отклонений послужили сведения, что у спортсменов МВЛ достигает 350 л/мин, у спортсменок – до 250 л/мин. В результате исследования были выявлены очень высокие показатели МВЛ у 8% испытуемых, которым даны рекомендации для обследования у врача-пульмонолога [2; 4]. Отклонения, превышающие норму, были выявлены у 23% испытуемых. Это можно объяснить тем, что данные обследуемые ведут активный образ жизни и занимаются спортом, за исключением 4% испытуемых, которые в анонимном опросе указали, что не занимаются спортом.

В табл. 2 представлены данные, полученные по кривой петля поток-объем. Петля поток-объем представляет собой первую производную классической спирограммы. Хотя кривая поток-объем содержит в основном ту же информацию, что и классическая спирограмма, наглядность соотношения между потоком и объемом позволяет более глубоко проникнуть в функциональные характеристики как верхних, так и нижних дыхательных путей. Определены максимальная объемная скорость воздуха ($МОС_{25\%}$, $МОС_{50\%}$ и $МОС_{75\%}$), которая представляет собой скорость движения воздуха при выдохе 25% от ФЖЕЛ ($МОС_{25\%}$), 50% от ФЖЕЛ ($МОС_{50\%}$) и 75% от ФЖЕЛ ($МОС_{75\%}$). Так же при анализе данных были рассчитаны индексы Генслера, Тиффно и показатель пиковой объемной скорости выдоха ($ПОС_{\text{выд}}$). Тест Тиффно (соотношение $ОФВ1/ЖЕЛ$) и индекс Генслера ($ОФВ1/ФЖЕЛ$) выражаются в процентах и позволяют отличить обструктивные нарушения от рестриктивных. При обструктивных нарушениях значения теста Тиффно и индекса Генслера снижаются, а при рестриктивных остаются в норме или даже повышаются. $ПОС_{\text{выд}}$ – представляет собой максимальную скорость, которая фиксируется у воздушной струи во время выдоха при выполнении маневра ФЖЕЛ. Значение этого показателя невелико. При адекватном приложении форсирующих усилий $ПОС$ достигается в процессе выдоха первых 20% ФЖЕЛ [3; 9].

Таблица 2

Показатели скорости воздушных потоков

№	ПОС, л/мин	$МОС_{25\%}$, л/мин	$МОС_{50\%}$, л/мин	$МОС_{75\%}$, л/мин	ИТ, %	ИГ, %	$ПОС_{\text{выд}}$, л/мин
1	9,64	7,23	4,82	2,41	94,7	95,0	32,09
2	6,99	5,24	3,50	1,75	84,7	88,4	59,40
3	3,61	2,71	1,81	0,90	83,5	92,9	48,00
4	7,17	5,38	3,59	1,79	78,5	84,0	54,19
5	5,65	4,24	2,83	1,41	82,8	91,6	52,86
6	4,61	3,46	2,31	1,15	83,8	91,2	49,29
7	5,78	4,34	2,89	1,45	83,2	94,6	47,37
8	6,45	4,84	3,23	1,61	87,2	93,7	36,31
9	4,58	3,44	2,29	1,15	60,8	110,4	28,66
10	6,2	4,65	3,10	1,55	107,6	97,1	20,56
11	4,01	3,01	2,01	1,00	73,3	79,1	52,53
12	4,13	3,10	2,07	1,03	64,1	87,1	25,00

13	4,91	3,68	2,46	1,23	79,3	89,4	53,00
14	33,3	2,5	1,67	0,83	51,1	97,5	28,02
15	6,98	5,24	3,49	1,75	88,6	98,2	67,29
16	4,26	3,20	2,13	1,07	80,1	96,0	36,14
17	9,58	7,19	4,79	2,40	109,6	95,3	83,08
18	7,02	5,27	3,51	1,76	77,2	95,5	41,10
19	9,23	6,92	4,62	2,31	91,3	95,7	30,21
20	9,52	7,14	4,76	2,38	132,0	96,9	23,39
21	4,21	3,16	2,11	1,05	59,0	96,5	37,38
22	5,61	4,21	2,81	1,40	50,7	95,3	51,00
23	7,54	5,66	3,77	1,89	103,1	97,7	44,38
24	5,26	3,95	2,63	1,32	83,1	101,1	27,22
25	2,13	1,60	1,07	0,53	97,6	97,3	28,83
26	3,98	2,99	1,99	1,00	80,6	81,2	47,37
27	5,06	3,80	2,53	1,27	78,4	97,6	44,23
28	6,05	4,54	3,03	1,51	97,9	91,3	52,73
29	4,2	3,15	2,10	1,05	38,4	83,0	22,90
30	3,56	2,67	1,78	0,89	74,2	100,0	19,91
31	13,71	10,28	6,86	3,43	87,1	95,0	32,79
32	3,41	2,56	1,71	0,85	77,1	97,9	15,31
33	3,15	2,36	1,58	0,79	141,2	100,0	79,53
34	7,11	5,33	3,56	1,78	86,6	85,4	42,51
35	3,67	2,75	1,84	0,92	92,7	89,8	51,49
36	6,19	4,64	3,10	1,55	90,2	98,0	30,61
37	2,14	1,61	1,07	0,54	60,9	70,6	36,21
38	8,33	6,25	4,17	2,08	79,	98,4	39,79
39	4,21	3,16	2,11	1,05	132,4	98,8	76,17
40	3,27	2,45	1,64	0,82	75,7	98,6	40,98
41	1,96	1,46	0,98	0,49	67,7	96,7	28,05
42	2,98	2,24	1,49	0,75	73,7	98,07	36,86
43	2,51	1,88	1,26	0,63	44,5	98,0	17,45
44	6,08	4,56	3,04	1,52	68,0	90,9	20,55
45	4,58	3,44	2,29	1,15	78,5	99,3	48,95
46	10,18	7,64	5,09	2,55	109,4	92,9	34,55
47	6,35	4,76	3,18	1,59	99,6	97,4	45,89
48	4,04	3,03	2,02	1,01	83,9	94,9	67,14
49	9,04	6,78	4,52	2,26	48,3	98,5	34,09
50	4,42	3,32	2,21	1,11	83,6	89,9	30,54

51	8,28	6,21	4,14	2,07	83,5	93,9	55,76
52	7,32	5,49	3,66	1,83	69,1	98,9	29,94

В ходе анализа табл. 2 можно наблюдать, что скорость воздушных потоков у всех испытуемых подчиняется условию $ПОС > МОС_{25\%} > МОС_{50\%} > МОС_{75\%}$.

С ПОС результаты получились неоднозначные. У 21% испытуемых были повышенные показатели ПОС. Всем этим ученикам стоит пройти более глубокое обследование дыхательной системы. Значения ниже нормы, при учёте отклонения от нормы более одного литра, были выявлены у 17% испытуемых. Всем выше перечисленным ученикам рекомендовано повторное обращение к врачу специалисту.

Показатель скорости движения был повышенным в большинстве случаев и пониженным у 4% испытуемых. Так как $ПОС_{\text{выд}}$ определяется отношением МВЛ к ЖЕЛ, можно сделать предположение: отклонения выше показателей МВЛ.

Значения индексов Генслера и Тиффно, как и $ПОС_{\text{выд}}$ имеют большие отклонения от нормы. Данные результаты могут быть обусловлены рядом причин, делающих полученные данные неоднородными: от неправильного выполнения манёвров, например, не достаточно полный выдох или не глубокий вдох, которые приводят к неправильным показателям, вплоть до конструкции спирометра [7]. Поэтому однозначно не стоит говорить о патологии, связанной с дыхательной системой. Можно лишь дать рекомендации на более тщательное обследование в случае повышенных результатов. На основании вышеизложенного можно предположить, что полученные данные не достоверны.

При обработке полученных данных для определения значимости различий средних величин использовали t-критерий Стьюдента. Сравнивали критическое и рассчитанное значения критерия. Рассчитанное значение критерия Стьюдента (t) было больше критического, найденного по таблице. Следовательно, мы можем сделать вывод о статистической значимости различий между сравниваемыми величинами, т.е. полученные данные не достоверны.

Хорошо развитый дыхательный аппарат – надёжная гарантия полноценной жизнедеятельности клеток. Ведь известно, что гибель клеток организма в конечном итоге связана с недостатком в них кислорода. И напротив, многочисленными исследованиями установлено, что чем больше способность организма усваивать кислород, тем выше физическая работоспособность человека, которая напрямую связана с развитием дыхательной системы. Большое значение оказывает тренировочный процесс на показатели функций внешнего дыхания. При использовании регулярных физических нагрузок максимальное потребление кислорода, как отмечают спортивные физиологи, повышается в среднем на 20–30% [7].

У тренированного человека система внешнего дыхания в покое работает более экономно: частота дыхания снижается но, при этом несколько возрастает его глубина. Из одного и того же объема воздуха, пропущенного через легкие, извлекается большее количество кислорода. Известно, что при поверхностном дыхании нижние доли легких в малой степени участвуют в газообмене. Именно в местах, где легочная ткань обескровлена, чаще всего возникают воспалительные очаги. И напротив, повышенная вентиляция легких оказыва-

ет целительное действие при некоторых хронических легочных заболеваниях. Таким образом, для укрепления и развития дыхательной системы необходимо заниматься спортом регулярно.

На основании анализа данных результатов исследования нами были сделаны следующие выводы:

- дыхательная система большинства обследованных находится в норме – 52% учащихся не имеют каких-либо отклонений;
- 46% учеников имеют незначительные отклонения от должных величин, которые можно интерпретировать как условную норму;
- 25% учащихся рекомендовано пройти дополнительное обследование у врача-пульмонолога, потому что выявленные отклонения не укладываются в условную норму.

Список литературы

1. **Баранов В.Л.** Исследование функции внешнего дыхания / В.Л. Баранов [и др.]. – СПб. : Элби-СПб., 2002. – 302 с.
2. **Гудков А.Б.** Проходимость воздухоносных путей у детей старшего школьного возраста – жителей Европейского Севера / А.Б. Гудков, О.Н. Кубушка // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, №3. – С. 84–91.
3. **Ильин А.Г.** Функциональные возможности организма и их значение в оценке состояния здоровья подростков. // А.Г. Ильин, Л.А. Агапова // Гигиена и санитария. – 2000. – №10. – С. 43–45.
4. **Каменева М.Ю.** Исследование эластических свойств легких в клинической практике / М.Ю. Каменева // Практическая пульмонология. – 2017. – №1. – С. 58–63.
5. **Кирюхина Л.Д.** Использование импульсной осциллометрии для оценки функции дыхания при респираторной патологии у детей и взрослых : метод. рек. / Л.Д. Кирюхина [и др.]. – СПб., 2003.
6. **Лукина О.Ф.** Функция внешнего дыхания у здоровых детей / О.Ф. Лукина // Физиология роста и развития детей и подростков: теоретические и клинические вопросы / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – М. : Гэотар-Медиа, 2006.
7. **Перельман Ю.М.** Spiрографическая диагностика нарушений вентиляционной функции легких : пособие для врачей / Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько. – Благовещенск, 2013. – 44 с.
8. **Савельев Б.П.** Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков : руководство для врачей / Б.П. Савельев, И.С. Ширяева. – М. : Медицина; 2001. – 232 с.
9. **Старшов А.М.** Spiрография для профессионалов. Методика и техника исследования функций внешнего дыхания / А.М. Старшов, А.М. Смирнов. – М. : Познавательная книга, 2003. – 79 с.
10. **Черняк А.В.** Бодиплетизмография / А.В. Черняк, О.И. Савушкина. // Легочные функциональные тесты: от теории к практике / под ред. О.И. Савушкиной, А.В. Черняка. – М. : Стром, 2016. – С. 39–62.

Voronov M.V.,
Skripnik N.N.,
Kapustina E.N.

Analysis of the functional state of the respiratory system of older students

The article deals with the study of the functional state of external respiration indicators of trained and untrained older students. The method of spirometry was used. The results of the study of such indicators as respiratory volume, vital capacity of the lungs, forced exhalation volume, maximum ventilation of the lungs, maximum volumetric air velocity, peak volumetric velocity are presented, and the Gensler and Tiffno indices are calculated.

Key words: *respiratory system, functional assessment of respiration, spirometry, vital capacity of the lungs, respiratory volume, maximum ventilation of the lungs.*

УДК 616.12-005.4:[612.397.015.3+616-008.815]

Гаврик Спартак Юрьевич,

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

Кравцова Лариса Николаевна,

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

Нарушение липидного обмена веществ и коагуляционного гемостаза как фактор риска развития ишемической болезни сердца

В статье проанализированы нарушения липидного и белкового обмена веществ и коагуляционного гемостаза, которые выявлены при ишемической болезни сердца. Полученные результаты подтверждают диагностическую важность и определяющее значение исследования коагуляционного гемостаза, белкового и жирового обмена веществ для диагностики и прогнозирования протекания ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, липидный обмен веществ, коагуляционный гемостаз.

Термин «ишемическая болезнь сердца (ИБС)» или «коронарная болезнь сердца» был введен по рекомендации Комитета экспертов ВОЗ для обозначения острых и хронических заболеваний сердца, вызванных недостаточным снабжением миокарда кровью, а также обструктивными заболеваниями коронарных артерий. ИБС стойко занимает первое место в структуре смертности в развитых странах мира и в Российской Федерации (РФ) и часто приводит к инвалидности [2]. Наиболее тяжелая форма ИБС – инфаркт миокарда (ИМ). Он может быть неоклюзивного происхождения и возникать без механической закупорки коронарной артерии, и является следствием резкого снижения коронарного кровотока или значительного уменьшения кислорода в крови, протекающей через коронарные сосуды. Последнее возникает по разным причинам, а чаще всего бывает связано с повышенной потребностью сердца в кислороде, в первую очередь левого желудочка. Стенокардия – это лишь одно из клинических проявлений коронарного или ишемического синдрома. Она является спутницей современного образа жизни и научно-технического прогресса, характерными признаками которых все больше и больше становятся урбанизация, автоматизация, ускорение темпа жизни с перенасыщением вредных психосоциальных факторов и патологических навыков, сопровождающихся частыми, разнообразными и интенсивными стрессами.

В настоящее время патогенез ИБС представляется достаточно сложным процессом с выраженным расстройством обмена веществ. Целый ряд заболеваний обусловлен нарушением липидного обмена, важнейшими среди них следует назвать атеросклероз и ожирение. Заболевания сердечно-сосудистой

системы (ССС) – одно из проявлений атеросклероза, в частности ИБС с ее отдельными проявлениями - ИМ и стенокардией. По последним данным, более чем у 70% всех больных ИМ и у 50% больных атеросклерозом наблюдается повышенное содержание липидов в крови. Изменения со стороны только липидного обмена не могут объяснить всех сложных вопросов патогенеза атеросклеротического коронаросклероза. Развивающаяся дислипидемия становится проявлением измененного белково-липидного соотношения. При ИБС нарушения белкового обмена неизбежны, но степень их выраженности зависит от сохранности компенсаторных механизмов гуморальной регуляции. Расстройство белкового обмена приводит к нарушению механизмов регуляции функций иммунной системы, являющейся его составной частью, и последующему развитию иммунодефицитного состояния. Белковый и липидный обмен веществ, а также коагуляционный гемостаз претерпевают при ИБС значительные изменения [1; 3; 4; 5; 6].

К факторам, имеющим значение в патогенезе атеросклероза и ИБС, относятся все нарушения биохимического, физико-химического и морфологического состава крови, системы ее свертывания, структуры, биохимии и проницаемости сосудистой стенки. С возрастом одновременно прогрессирует гипоксия тканей, склонность крови к гиперкоагуляции и местным структурным изменениям сосудистых стенок, что, несомненно, способствует развитию атеросклероза. Изучение состояния свертывающей системы, показывает частые отклонения от нормы в сторону гиперкоагуляции. Повышается активность VII, XI, XII факторов свертывания, содержание фибриногена также повышается, выше становится адгезивная способность тромбоцитов. Снижение содержания в плазме свободного гепарина связывают с четким уменьшением при атеросклерозе и ИБС количества и активности гепариноцитов (тучных тканевых клеток) и повышением антигепариновой активности крови. Тот факт, что при экспериментальном холестериневом атеросклерозе изменения в свертывании крови появляются на фоне резко возникших гиперхолестеринемии и гипербеталипопротеидемии, дает основание считать сдвиги в свертывающей системе повторными, обусловленными более ранним повышением уровня липидов в крови и связанным с ним нарушением состояния сосудистой стенки. Кроме этого, при длительном перенапряжении или остром нарушении нервной системы, наряду с повышением кровяного давления наблюдается увеличение свертываемости крови и выброс в кровь катехоламинов, повышение содержания холестерина, β -липопротеидов и триглицеридов.

Поскольку фибриногену принадлежит важная роль в системе свертывания крови, повышение его уровня при атеросклерозе принято рассматривать как один из патогенетических механизмов, обуславливающих повышенную свертываемость крови и нарушение регуляции тромбообразования, что, в свою очередь, приводит к развитию ИМ или инсульта. Однако полученные в последнее время данные о полифункциональности фибриногена позволили исследователям предположить, что взаимосвязь между его уровнем и развитием заболеваний ССС при атеросклерозе имеет более глубокий и сложный характер, тем более что при этом заболевании концентрация фибриногена в крови значительно выше, чем при других формах повышенной свертываемо-

сти крови. Важным этапом в развитии этих представлений явилось проведение широких эпидемиологических исследований, в результате которых были установлены имеющие принципиальное значение факты:

1. Риск развития заболеваний ССС повышается с повышением выходного уровня фибриногена в интервале 1,8–4,3 г/л. Повышение уровня фибриногена в плазме крови больных заболеваниями ССС предшествует развитию ИМ и инсульта. Корреляция между уровнем фибриногена и развитием этих осложнений особенно четко прослеживается у пациентов молодого и среднего возраста. Определение уровня фибриногена – наиболее чувствительный тест для выявления бессимптомных стадий заболевания периферических артериальных сосудов.

2. Концентрация фибриногена в плазме крови является показателем тяжести заболевания ССС и его возможного исхода.

3. При ИМ размер очага некроза в миокарде коррелирует с уровнем фибриногена в плазме крови. Высокое артериальное давление и повышенное содержание фибриногена является синергическими факторами, сочетание которых увеличивает возможность развития ИМ.

4. Значение факторов риска при заболеваниях ССС снижается в следующей последовательности: фибриноген, возраст, систолическое давление, уровень холестерина, индекс ожирения, количество выкуриваемых сигарет в день, содержание низкомолекулярных липидов в плазме крови и др.

5. При ИМ, который заканчивается летальным исходом, уровень фибриногена в плазме крови выше, чем при корректирующихся кризах и сердечных приступах. Корреляция уровня летальности с концентрацией фибриногена значительно выше, чем с другими показателями, в том числе и с уровнем холестерина.

6. Возможность развития повторного ИМ четко коррелирует с уровнем фибриногена. Развитие этих осложнений наблюдается только при концентрации фибриногена выше 7,5 г/л.

Наше исследование проводилось на базе кардиологического отделения ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР. Были выбраны 40 человек в возрасте от 53 до 67 лет, которые находились на стационарном лечении – 20 человек (мужчин – 10, женщин – 10) с диагнозом «стенокардия» и 20 человек (мужчин – 10, женщин – 10) с диагнозом ИМ. У 40 человек было проведено исследование свертывающей системы крови в разные периоды течения болезни. Параллельно с этим, в те же периоды болезни, были проведены исследования белкового и жирового обмена веществ у этих пациентов.

Первое исследование коагуляционного гемостаза проводилось в день поступления больного в отделение, в ходе лечения пациентов и течения заболеваний исследования проводилось еще 5 раз: через 1 неделю после поступления, через 2 недели, через 3 недели, через 4 недели и через 8 недель. В исследованиях больных ИМ учитывались дозы гепарина, которые вводились им в отделении с течением времени. В исследованиях больных стенокардией получило свое отражение проведенное медикаментозное лечение сердечно-сосудистыми препаратами.

Суммируя данные литературы и собственные исследования свертывающей системы крови, по состоянию гемостаза при ИБС можно отметить, что у больных стенокардией, так же, как у больных острым ИМ, активность факторов II, V, VII (протромбина, проакцелерина и проконвертина) в большинстве случаев находится в пределах нормальных колебаний. В то же время данные, полученные при определении толерантности плазмы к гепарину, показали значительную склонность крови к гиперкоагуляции с умеренным снижением ее фибринолитической активности и содержания в ней гепарина. Повышение тромбообразующих свойств крови у больных было наиболее резко выражено во время приступа стенокардии и в острый период ИМ. По данным наших исследований можно предположить, что гиперкоагуляция крови связана с повышением функциональной активности тромбоцитов (увеличение их числа, активности фактора III, адгезивных и агрегационных свойств), что согласуется с данными литературы [7].

Изучение нами динамики свертывающей системы крови при ИМ и стенокардии, кроме диагностического значения, может помочь при выборе наиболее рациональных методов профилактического и лечебного применения препаратов антикоагулянтного действия. Результаты исследований отражены в таблицах. В таблице 1 показан по каждому показателю интервал, в пределах которого варьировали значения этих показателей у всех 20 больных, т.е. наименьший и наибольший показатель (табл. 1). В таблице 2 вычислены среднеарифметические показатели по каждому определению для облегчения обобщения материала, наглядности и подведения результатов работы.

Анализируя показатели, полученные при исследовании коагуляционного гемостаза у больных с ИМ и стенокардией, наблюдали и при ИМ и при стенокардии гиперкоагуляцию крови в большей степени за счет снижения содержания физиологических антикоагулянтов, чем за счет повышения прокоагулянтов.

Делая анализ данных по времени рекальцификации плазмы, толерантности ее к гепарину и, особенно, по тромботесту, точно можно сказать о гиперкоагуляции крови в начале заболевания, особенно при ИМ. Постепенное снижение ее заметно со 2-й недели течения ИМ и через неделю при стенокардии.

Угнетение фибринолиза при ИМ и при стенокардии происходило за счет повышения содержания в крови ингибиторов активации пламиногена и антиплазминов, что выражается в повышении содержания фибриногена и фибриногена В с начала этих заболеваний.

В остром периоде ИМ содержание фибриногена увеличилось на 84,7%, а при стенокардии – на 54%. Через 1 неделю содержание фибриногена в крови при ИМ постепенно снижалось, но было выше нормы на 69%, а при стенокардии оставалось на уровне острого периода (на 54% больше нормы). Через 2 недели при ИМ продолжалось снижение содержания фибриногена в крови, оно стало на 54% выше нормы, т.е. как при стенокардии через 1 неделю. А при стенокардии через 2 недели содержание фибриногена было на 38,5% выше нормы. Через 3 недели при ИМ и при стенокардии содержание фибриногена стало одинаковым (выше нормы на 38,5%). Через 4 недели при ИМ и при стенокардии содержание было одинаковым (на 23% ниже нормы). Через 8 недель снижение фибриногена в крови было также одинаковым и выше нормы на 15,6% (табл. 2 и 4). Следовательно, и через 8 недель содержание фибриногена в крови не нормализуется.

Таблица 1

**Исследование коагуляционного гемостаза у больных ИМ
(активность тромбластина – 21»)**

Время исследований	Виды исследований						
	Протромбиновый индекс	Протромбиновое время, сек.	Время рекальцификации, сек.	Толерантность к гепарину, мин.	Тромботест, степень	Фибриноген мг/л; %	Фибриноген В, +; нег.
Норма	77-100	21-27	60-120	6-12	4-5	2220-4210	нег.
Острый период (1 сутки) 50 тыс. ед. гепарина	51-65	32-41	160-240	10-18	2-6	3670-6430	+----+
Через 1 неделю 30 тыс. ед. гепарина	55-70	30-38	140-220	10-15	2-6	3670-6210	+----+
Через 2 недели 20 тыс. ед. гепарина	58-72	29-36	130-200	8-14	3-5	3550-5550	+----+
Через 3 недели 10 тыс. ед. гепарина	65-77	27-32	120-180	7-13	3-5	3100-4880	+----+
Через 4 недели	75-87	24-28	80-140	6-12	3-5	2660-4440	+
Через 8 недель	77-95	27-22	60-120	6-12	4-5	2440-4210	нег.

Таблица 2

**Исследование коагуляционного гемостаза у больных ИМ
(среднеарифметические показатели)**

Время исследований	Виды исследований							Фибриноген В, +; нег.
	Протромбиновый индекс	Протромбиновое время, сек.	Время рекальфикации, сек.	Толерантность к гепарину, мин.	Тромботест, степень	Фибриноген мг/л; %		
Норма	91	23	90	9	5	2880	нег.	
Острый период (1 сутки) 50 тыс. ед. гепарина	58	36	200	14	4	5320	++	
Через 1 неделю 30 тыс. ед. гепарина	61	34	180	12'30"	4	4880	++	
Через 2 недели 20 тыс. ед. гепарина	65	32	165	11	4	4440	++	
Через 3 недели 10 тыс. ед. гепарина	70	30	150	10	4	3990	+	
Через 4 недели	80	26	110	9	4	3550	+	
Через 8 недель	87	24	90	9	5	3330	нег.	

Аналогичным образом составлены таблицы 3 и 4, отражающие результаты исследований 20 пациентов с диагнозом «стенокардия».

Таблица 3

**Исследование коагуляционного гемостаза у больных стенокардией
(активность тромбластина – 21»)**

Время исследований	Виды исследований							
	Протромбиновый индекс	Протромбиновое время, сек.	Время рекальцификации, сек.	Толерантность к гепарину, мин.	Тромботест, степень	Фибриноген мг/л; %	Фибриноген В, +; нег.	
Норма	77-100	21-27	60-120	6-12	4-5	2220-4210	нег.	
Острый период (1 сутки)	80-105	20-26	140-220	8-14	2-6	3550-5550	+---+	
Через 1 неделю	80-105	20-26	130-200	8-14	3-5	3550-5550	+---+	
Через 2 недели	84-100	21-25	130-200	7-13	3-5	3100-4880	+	
Через 3 недели	84-100	21-25	120-180	6-12	3-5	3100-4880	нег.	
Через 4 недели	77-100	21-27	80-140	6-12	3-5	2660-4440	нег.	
Через 8 недель	77-100	21-27	60-120	6-12	4-5	2440-4210	нег.	

Таблица 4

**Исследование коагуляционного гемостаза у больных стенокардией
(среднеарифметические показатели)**

Время исследований	Виды исследований						Фибриноген В, +; нег.
	Протромбиновый индекс	Протромбиновое время, сек.	Время рекальцификации, сек.	Толерантность к гепарину, мин.	Тромботест, степень	Фибриноген мг/л; %	
Норма	91	23	90	9	5	2880	нег.
Острый период (1 сутки)	91	23	180	11	4	4440	+
Через 1 неделю	91	23	165	11	4	4440	+
Через 2 недели	91	23	165	10	4	3990	+
Через 3 недели	91	23	150	9	4	3990	нег.
Через 4 недели	87	24	110	9	4	3550	нег.
Через 8 недель	87	24	90	9	4	3330	нег.

Содержание фибриногена В в остром периоде при ИМ и стенокардии заметно увеличивалось. Уменьшение показателя наблюдалось при стенокардии через 2 недели, а при ИМ через 3 недели, нормализация показателя наблюдалась при стенокардии через 3 недели, а при ИМ через 8 недель. Таким образом, эти показатели более резко увеличивались в остром периоде и снижались постепенно при ИМ.

При стенокардии и ИМ коагуляционный гемостаз крови претерпевает подобные изменения. И в первом и во втором случае сохраняются защитные и приспособительные реакции организма и их способности адекватно реагировать на эти сложные и опасные для жизни стрессовые состояния. При этом защитные и приспособительные механизмы, в том числе и свертывающей системы крови, более повреждены при ИМ [8].

Анализируя показатели, полученные при исследовании липидного обмена веществ у больных с ИМ и стенокардией, можно прийти к следующим выводам. Большим ИМ и стенокардией в большинстве случаев присущ атеросклероз. Исходя из этого положения и лабораторных данных, мы пришли к выводу, что больным с ИБС свойственны гиперлипопротеидемии в основном II-а и IV типов. Гиперлипопротеидемии II-б, I, III, V типов встречаются значительно реже. Подтип II-а характеризуется повышенным содержанием β -липопротеидов (ЛПНП). В связи с этим повышена только концентрация холестерина при почти нормальных показателях содержания триглицеридов. Сыворотка при этом подтипе всегда прозрачная (табл. 6).

Гиперлипопротеидемия IV типа характеризуется увеличением количества пре- β -липопротеидов при нормальном или уменьшенном содержании β -липопротеидов (ЛПНП). Согласно составу пре- β -липопротеидов, в крови повышена концентрация эндогенных триглицеридов (табл. 5). Уровень холестерина слегка повышен. Если сыворотка молочно-мутная, что было в нашей работе в нескольких случаях, то это говорит о повышении концентрации пре- β -липопротеидов.

Анализируя показатели липидного обмена при стенокардии и ИМ, исходя из средних показателей (табл. 5 и 6), очевидно, что повышение этих показателей на фоне гипоксии тканей способствует дальнейшему развитию атеросклероза. Это, в свою очередь, ведет к местным структурным изменениям в стенках сосудов и склонности крови к гиперкоагуляции, что подтверждается исследованием коагуляционного гемостаза у данных больных и согласуется с данными литературы.

При анализе показателей основных белков плазмы крови у больных с ИБС можно сделать вывод, что повышение содержания альбуминов и глобулинов, причем повышение незначительное, происходит при ИМ. При стенокардии содержание альбуминов и глобулинов и, как следствие, содержание общего белка плазмы крови остаются в пределах нормы (табл. 7 и 8). Повышение концентрации общего белка при ИМ связано, в основном, с повышением концентрации глобулинов. Объяснить этот факт можно тем, что фибриноген – белок, который участвует в процессах свертывания крови, относится именно к глобулинам. По данным наших исследований, концентрация фибриногена в крови значительно повышена при ИМ.

Таблица 5

Средние показатели липидного обмена у больных ИМ

Время исследования	Виды исследований		
	Холестерин, ммоль/л	В-липопротеиды, у.е.	Триглицериды, ммоль/л
Норма	2,9-6,5 ммоль/л 4,7 ммоль/л	35-55 у.е. 45 у.е.	0,45-1,86 ммоль/л 0,93 ммоль/л
Острый период (1 сутки)	9,7	55	1,95
Через 1 неделю	9,3	55	1,92
Через 2 недели	9,3	55	1,92
Через 3 недели	8,8	55	1,92
Через 4 недели	8,3	53	1,90
Через 8 недель	7,4	53	1,90

Таблица 6

Средние показатели липидного обмена у больных стенокардией

Время исследования	Виды исследований		
	Холестерин, ммоль/л	В-липопротеиды, у.е.	Триглицериды, ммоль/л
Норма	2,9-6,5 ммоль/л 4,7 ммоль/л	35-55 у.е. 45 у.е.	0,45-1,86 ммоль/л 0,93 ммоль/л
Острый период (1 сутки)	8,3	52	1,8
Через 1 неделю	8,3	52	1,8
Через 2 недели	8,3	50	1,75
Через 3 недели	7,9	50	1,75
Через 4 недели	7,9	50	1,72
Через 8 недель	7,0	50	1,72

Таблица 7

Средние показатели основных белков плазмы крови у больных ИМ

Время исследования	Виды исследований			
	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Глобулин, г/л	СРБ
Норма	65-85 г/л 75 г/л	35-55 г/л 45 г/л	20-40 г/л 30 г/л	нег.
Острый период (1 сутки)	95	45	55	++
Через 1 неделю	95	45	55	+

Через 2 недели	90	48	52	нег.
Через 3 недели	90	48	52	нег.
Через 4 недели	90	50	50	нег.
Через 8 недель	85	55	45	нег.

Таблица 8

Средние показатели основных белков плазмы крови у больных стенокардией

Время исследования	Виды исследований			
	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Глобулин, г/л	СРБ
Норма	65-85 г/л 75 г/л	35-55 г/л 45 г/л	20-40 г/л 30 г/л	нег.
Острый период (1 сутки)	85	55	45	нег.
Через 1 неделю	85	55	45	нег.
Через 2 недели	82	55	45	нег.
Через 3 недели	82	58	42	нег.
Через 4 недели	80	58	42	нег.
Через 8 недель	80	58	42	нег.

Проведение дополнительного теста на С-реактивный белок (СРБ) при ИБС (табл. 7 и 8) дало следующие результаты: СРБ появлялся к концу первых суток при ИМ и исчезал, в основном, к концу второй недели. При стенокардии СРБ практически не выявлялся. Это дает еще одно объяснение увеличению содержания глобулинов при ИМ, так как СРБ также относится к фракциям глобулинов. Как уже было отмечено, определение СРБ при ИМ имеет важное значение. По степени реакции можно судить о тяжести процесса, глубине и выраженности деструкции. Установлена прямая связь между степенью увеличения α -глобулиновой фракции белков сыворотки и появлением СРБ. Он может появиться в сыворотке, если содержание α_2 -глобулиновой фракции превышает 9% общего количества белков плазмы.

В заключение можно отметить, что при ИМ наблюдается незначительная диспротеинемия в результате описанных выше причин. При стенокардии показатели белкового обмена практически не отклоняются от нормы.

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. При стенокардии и ИМ отмечаются подобные изменения коагуляционного гемостаза, но свертывающая система крови больше повреждается при ИМ.
2. Показатели концентрации фибриногена в плазме крови являются критерием тяжести заболевания ССС и его возможного исхода.
3. При ИМ размер очага некроза в миокарде коррелирует с уровнем фибриногена в плазме крови. Высокое артериальное давление и повышенное

содержание фибриногена являются синергическими факторами, сочетание которых увеличивает возможность развития ИМ.

4. У пациентов с ИБС отмечаются гиперлипопротеидемии II-а и IV типов, а гиперлипопротеидемии II-б, I, III, V типов встречаются значительно реже.

5. При ИМ в отличие от стенокардии выявляется незначительная диспротеинемия на фоне повышения концентрации фибриногена и появления в плазме крови СРБ.

6. Определение СРБ при ИМ оказалось более чувствительным тестом, чем показатели СОЭ и лейкоцитоза, а по степени реакции можно судить о тяжести процесса и глубине деструкции.

Список литературы

1. **Абдулкадыров К.М.** Гематология. Новейший справочник / К.М. Абдулкадыров. – М., 2004. – 928 с.
2. **Аганбегян А.Г.** Достижение высшего уровня продолжительности жизни в России / А.Г. Аганбегян // Российское предпринимательство. – 2012. – №2 (200). – С. 4–15.
3. **Баркаган З.С.** Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. – М. : Медицина, 1988. – 525 с.
4. **Вавилова Т.В.** Возможности портативных экспресс-коагулометров в контроле терапии варфарином / Т.В. Вавилова и др. // Лабораторная диагностика. – 2015. – №5. – С. 2–4.
5. **Горячковский А.М.** Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский. – Одесса, 1998 – 603 с.
6. **Косицкий Г.И.** Физиология человека : учебник / Г.И. Косицкий. – М. : Медицина, 1985. – 544 с.
7. **Маркосян А.А.** Физиология свертывания крови / А.А. Маркосян. – М. : Медицина, 1988. – 464 с.
8. **Петровский Б.А.** Актуальные проблемы гемостазиологии / Б.А. Петровский, Е.И. Чазов, С.В. Андреева. – М. : Наука, 1989. – 504 с.

**Gavrik S.Y.,
Kravtsova L.N.**

Disorders of lipid metabolism and coagulation hemostasis as a risk factor for the development of coronary heart disease

The article analyzes the disorders of lipid and protein metabolism and coagulation hemostasis, which are identified in ischemic heart disease. The results obtained confirm the diagnostic importance and decisive importance of the study of coagulation hemostasis, protein and fat metabolism for the diagnosis and prognosis of the course of coronary heart disease.

Key words: *ischemic heart disease, myocardial infarction, angina pectoris, lipid metabolism, coagulation hemostasis.*

УДК [373.091.31:613.955–044.332]:929 Базарный

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

Носова Анастасия Сергеевна,
аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
nastena977997@mail.ua

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

Адаптация учащихся средней школы в условиях реализации здоровьесберегающих технологий обучения по системе В.Ф. Базарного (обзор литературы)

В статье проведен анализ литературных источников об основных аспектах физиологической адаптации учащихся средней школы. Систематизированы данные, касающиеся здоровьесберегающих технологий по методу В.Ф. Базарного. Рассмотрены современные тенденции обучения в школе. Проанализированы положительные аспекты параллельного обучения.

Ключевые слова: адаптация к обучению, здоровьесберегающие технологии обучения, учащиеся, средняя школа.

Здоровье человека – это вопрос, который никогда не утратит свою актуальность. Фактор, который определяет здоровье ребёнка, его рост и развитие, социально-психологическую и физиологическую адаптацию напрямую зависит от среды обитания. Условия современной школьной жизни содержат в себе факторы риска для здоровья, среди которых можно отметить высокие требования к интенсивности обучения, мотивацию успешности, повышение стрессовых нагрузок. В школьной образовательной среде дети от 6 до 17 лет проводят большую часть своей активной жизнедеятельности [6].

Следуя современным тенденциям, школы включают новые дисциплины в педагогический процесс, которые, в свою очередь, перегружают учебные программы [13]. Поэтому очевидно, что причины массового нездоровья молодежи следует искать в образовательной сфере.

Группа учёных под руководством В.Ф. Базарного [4] отметила, что существующая ныне система образования не ориентирована на становление и развитие моторной, эмоционально-волевой и поло-личностной природы каждого

ребёнка. Была предложена новая, здоровьесберегающая технология обучения, которая получила широкое распространение.

Цель данной работы – изучить и обобщить теоретические данные, связанные с механизмами адаптации учащихся средней школы в условиях реализации здоровьесберегающих технологий обучения по системе В.Ф. Базарного.

В статье проведен анализ доступных литературных источников, касающихся различных аспектов адаптационных механизмов учащихся средней школы в условиях реализации здоровьесберегающих технологий обучения по системе В.Ф. Базарного. Протокол исследования включал следующие вопросы: причины разработки системы В.Ф. Базарного, её особенности, результаты внедрения.

Рассмотрение литературных данных дает нам возможность говорить о том, что проблема сохранения и укрепления здоровья обучающихся может быть решена путем анализа медико-биологических, психолого-педагогических подходов, фундаментальных и прикладных аспектов социально-биологической и психолого-физиологической адаптации с учетом технологии здоровьесберегающего обучения и воспитания школьников [1; 3; 5–7; 10; 12–14; 16]. Проблема актуальна и вызывает интерес у многих ученых, таких, например, как: Б.Ф. Базарный, М.М. Безруких, В.И. Бондин, И.И. Брехман, А.И. Бурханов, О.А. Бутакова, Н.К. Смирнов, Я.М. Герчак, О.Ю. Маломезов, В.В. Колбанов, Ю.В. Науменко, В.А. Вишневский и др.

В 1989 году Минздравом России была утверждена программа «Массовая первичная профилактика школьных форм патологии или развивающие здоровье принципы конструирования учебно-познавательной деятельности в детских садах и школах», разработанная исследовательской группой во главе с В.Ф. Базарным. Причиной для её разработки послужило проведённое авторами исследование, в ходе которого было выявлено, что вследствие малоподвижного или вовсе обездвиженного, сидячего образовательного процесса, моторной закрепощенности, психоэмоциональной нагрузки происходит перегрузка учащихся и, как итог, «эмоциональное выгорание» и подрыв здоровья школьников [3].

По мнению В.Ф. Базарного [4], к таким негативным последствиям, как истощение эндокринной и других систем, обеспечивающих полноценное развитие и здоровье детей, глубокие нарушения в развитии и функционировании жизненно-важных функциональных систем ребёнка и др., приводят режимы обучения детей, которые приняты в мировой образовательной практике. Поскольку организация учебного процесса, согласно этим режимам, проходит в сидячеобездвиженной позе с низко склоненной головой учеников, а также без учета гендерных различий.

Основным условием реализации здоровьесберегающей технологии по системе В.Ф. Базарного является разделение процесса обучения по гендерному признаку. Раздельное обучение реализуется путем создания максимально комфортных условий для их самореализации и всестороннего развития личности с учетом индивидуальных особенностей и способностей мальчиков и девочек [7; 13].

Советские и российские ученые В.Д. Еремеева, В.Г. Геодаян, В.И. Искрин, В.Ф. Базарный и др., а также зарубежные: М. Гариен, Т.В. Бендас про-

вели ряд исследований, которые подтверждают наличие половых различий в психофизиологической деятельности мальчиков и девочек [14]. Известный факт, что девочки в своем физиологическом и психическом развитии опережают мальчиков на 2–3 года. В связи с этим мальчики и девочки неодинаково воспринимают и усваивают школьный материал, поэтому часто мешают друг другу на уроках [7].

В.Ф. Базарный [2] полагает, что «совместное обучение мальчиков и девочек может способствовать исчезновению ценностей мужского характера, природные задатки нивелируются, и, как следствие, мальчики развиваются по женскому типу. Вызвано это тем, что в ходе образовательного процесса мальчики бессознательно перенимают присущие девочкам качества: нежность, прилежность, стремление понравиться учителю и т.д. Тогда как в отдельных классах они начинают быть самими собой, класс становится более сплоченным, мальчики более уверенными в своих силах и способностях, формируются традиционно мужские черты характера, такие как твердость, храбрость, решительность».

Весьма успешно гендерная дифференциация в обучении реализуется во многих развитых странах мира, таких как США, Япония, западных странах: Великобритания, Нидерланды, Франция и др. В Российской Федерации количество школ, использующих параллельное обучение, растет с каждым годом. Многие общеобразовательные школы Луганской Народной Республики используют данную методику или её элементы в процессе обучения.

Результативность обучения по половому признаку отображается в учебных достижениях школы, среди которых победы в конкурсах, олимпиадах, турнирах и др. Отмечено, что внедрение данной технологии обучения положительно сказывается на здоровье учеников – они стали реже болеть [7]. Однако существует и обратная сторона медали. Сторонники смешанного обучения утверждают, что у детей, обучающихся по методике параллельного обучения, возникают трудности в межполовых отношениях. Также они предполагают, что выпускникам такого вида обучения будет сложно приспособиться и влиться в общество, т.к. вне школы нет разделения по гендерному признаку [7].

В.Ф. Базарный [4] предлагает решить проблему общения с противоположным полом следующим образом: «во внеурочное время у детей есть возможность для общения и творческого взаимодействия (на переменах, в школьных секциях и кружках, спортивных мероприятиях, на творческих вечерах и праздниках), причем с теми, кого они сами себе выберут».

В настоящее время не вызывает сомнения, что обучение в школе, в средней школе в частности, является важнейшим периодом в жизни детей. Мощным стрессовым фактором для ребенка является начало планового обучения в образовательном учреждении, который меняет его параметры жизни. Изменение привычного образа жизни сочетается с адаптационно-приспособительной деятельностью [11].

Элементарные виды деятельности ученика способны вызывать напряжение ряда физиологических систем. Установлено, что при чтении вслух метаболизм может увеличиваться на 48%; выполнение контрольных работ могут

стать причиной учащенного пульса (на 15–30 ударов в минуту), увеличения систолического давления на 15–30 мм рт. ст. и др. [9].

Вегетативная нервная система (ВНС) играет решающую физиологическую роль в поддержании постоянства внутренней среды организма и протекании адаптационных процессов. Нарушения ВНС приводят к функциональным сдвигам. Функциональные возможности ВНС весьма важны весь период обучения, а особенно на начальном этапе [11].

Сердечно-сосудистая система (ССС) имеет первостепенное значение в адаптации к влиянию факторов внешней среды [9]. На момент обучения в средней школе возраст учащихся составляет от 11 до 14 лет. Этот возраст является переходным от детства к юности и характеризуется глубокой перестройкой всего организма и связан с физиологическим (критическим) периодом [8]. В этот период ССС претерпевает ощутимые морфологические и функциональные изменения.

И.В. Ермакова с соавторами [9] при изучении особенностей адаптации ССС, вегетативной нервной регуляции сердечного ритма и эндокринной системы к нагрузкам разного характера у школьников 10–15 лет, отметили, что у всех исследуемых детей в ответ на ортопробу увеличивается симпатическая и значительно снижается парасимпатическая активность в регуляции сердечного ритма. Укорочение общей длительности сердечного цикла и электрической систолы, уменьшение времени предсердно-желудочковой проводимости наблюдается вследствие физической нагрузки динамического характера.

В условиях параллельного образования адаптация, как у мальчиков, так и девочек протекает благоприятно. Отмечено, что в классах с гендерной дифференциацией отсутствуют высокие показатели тревожности и агрессивности у детей [4].

Э.М. Казин с соавторами [10], работая над проблемой влияния возрастных, гендерных и типологических особенностей подростков на формирование адаптивных возможностей в условиях обучения в основной школе, отметил, что ведущая роль в формировании адаптивных возможностей обучающихся определяется сочетанием возрастных и половых особенностей развития личностных, нейродинамических и психовегетативных параметров.

Н.Л. Чёрная, Е.И. Злакоманова и В.Р. Кучма [16], исследуя особенности формирования здоровья младших школьников в условиях поло-личностного образования, установили, что с началом обучения в младшей школе снижается уровень здоровья детей. Эти изменения более выражены у девочек, чем у мальчиков. К моменту окончания начальной школы у девочек наблюдали отклонения со стороны опорно-двигательного аппарата, органов дыхания, а также ухудшение функциональных характеристик кардиореспираторной системы и непропорциональное физическое развитие.

Анализ доступной нам литературы позволяет сделать вывод, что какое-либо увеличение умственной или физической нагрузки на организм школьника рассматривается как стрессорное воздействие, которое имеет длительный и стабильный характер. Происходит ограничение приспособительных резервов, что свойственно растущему организму. Это служит источником снижения адаптационных потенциалов, в этом случае жизнедеятельность происходит

в режиме лабильной приспособленности, которая у учащихся средней школы выражается как ухудшение работоспособности, увеличение астении, а также снижение стабильности к неблагоприятным факторам, воздействующим на организм. Дети проводят в школе значительное количество времени, высокая учебная нагрузка, а также низкая двигательная активность повышают уровень стрессовых нагрузок и снижают адаптационный потенциал.

Также можно отметить, что здоровьесберегающие технологии обучения по системе В.Ф. Базарного, в основе которых лежит раздельнополюсное обучение, благоприятно воздействуют на физиологическое и психологическое развитие девочек и мальчиков. В свою очередь, мальчики становятся более уверенными в своих силах и способностях, гендерное обучение формирует у них твердость, решительность и храбрость, а девочки, приобретают женские качества, такие как: нежность, прилежность и др. [4]. В то же время комплексные данные о реализации адаптационных возможностей организма учащихся средней школы в условиях здоровьесберегающих технологий обучения по системе В.Ф. Базарного практически отсутствуют и данный вопрос требует дальнейшего всестороннего изучения.

Список литературы

1. **Айзман Р.И.** Проблемы и задачи здоровьесберегающей деятельности в системе образования на современном этапе / Р.И. Айзман [и др.] // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. – 2014. – №1. – С. 9–17.
2. **Базарный В.Ф.** Дитя человеческое. Психифизиология развития и регресса / В.Ф. Базарный. – М., 2009. – 330 с.
3. **Базарный В.Ф.** Массовая первичная профилактика школьных форм патологии или развивающие здоровье принципы конструирования учебно-познавательной деятельности в детских садах и школах / В.Ф. Базарный. – Режим доступа: <https://www.bazarny.ru/contents-71-71-71.html>, свободный. (Дата обращения: 06.11.2021 г.).
4. **Базарный В.Ф.** Нам нужна другая школа! / В.Ф. Базарный // Народное образование. – 2018. – №10 (1471). – С. 34–46.
5. **Безруких М.М.** Анализ здоровьесберегающей среды в учреждениях общего образования / М.М. Безруких, В.Д. Сонькин, В.В. Зайцева // Валеология. – 2005. – №4. – С. 85–93.
6. **Гуров В.А.** Методологические основы мониторинга здоровьесберегающей деятельности в школе / В.А. Гуров // Ped. Rev. – 2014. – №1 (3) – С. 71–76.
7. **Дудина Е.Н.** Психолого-педагогические особенности раздельного обучения мальчиков и девочек в общеобразовательной школе / Е.Н. Дудина, Э.П. Бакиров // Вестник ТГПУ. – 2017. – №9 (186). – С. 156–160.
8. **Елагина Н.Л.** Особенности обучающихся среднего школьного возраста и их учёт при повышении уровня физической подготовленности / Н.Л. Елагина, А.С. Скиридова // Проблемы и перспективы развития образования в России. – 2015. – №37. – С. 149–154.
9. **Ермакова И.В.** Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы, автономной нервной регуляции сердечного ритма и эндокринной системы

- к нагрузкам разного характера у школьников 10–15 лет / И.В. Ермакова [и др.] // Вестник НГПУ. – 2019. – №5. – С. 176–204.
10. **Казин Э.М.** Влияние возрастных, гендерных и типологических особенностей подростков на формирование адаптивных возможностей в условиях обучения в основной школе. Сообщение 1: возрастные и гендерные особенности психофизиологического развития и социально- психологической адаптации младших и старших подростков / Э.М. Казин [и др.] // Вестник КемГУ. – 2017. – №1 (69). – С. 112–123.
 11. **Порецкова Г.Ю.** Некоторые функциональные особенности школьников в период адаптации к обучению / Г.Ю. Порецкова, Д.В. Печкуров, А.А. Емелина // Медицинский альманах. – 2012. – №5. – С. 131–134.
 12. **Прахин Е.И.** Психосоматические особенности детей в медико-педагогическом мониторинге здоровьесформирующей деятельности школ / Е.И. Прахин, В.А. Гуров, Э.В. Пономарева // Гигиена и санитария. – 2018. – №7. – С. 635–641.
 13. **Смирнов К.В.** Педагогические условия реализации технологии параллельного обучения и воспитания в общеобразовательной школе / К.В. Смирнов // МНКО. – 2020. – №5 (84). – С. 85–87.
 14. **Судоргина Л.В.** Здоровьесберегающие аспекты раздельно-параллельного образования / Л.В. Судоргина // Вестник НГПУ. – 2012. – №3. – С. 36–42.
 15. **Тарасова О.Л.** Особенности психофизиологической адаптации учащихся в различных условиях обучения / О.Л. Тарасова [и др.] // Вестник НГПУ. – 2016. – №1 (29). – С. 23–37.
 16. **Чёрная Н.Л.** Особенности формирования здоровья младших школьников в условиях поло-личностного образования / Н.Л. Чёрная, Е.И. Злакоманова, В.Р. Кучма // ЗНиСО. – 2015. – №8 (269). – С. 34–37.

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

Adaptation of secondary school students in the context of the implementation of health-saving teaching technologies according to the system of V.F. Bazarny (literature review)

The article analyzes the main functions of physiological adaptation of secondary school students. Systematized data concerning health-preserving technologies according to the method of V.F. Bazarny. The modern tendencies of teaching at school are considered. The positive aspects of parallel learning are analyzed.

Key words: adaptation to learning, health-saving learning technologies, students, secondary school.

УДК 616.718.5:616.71-001.5-089.2

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

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

Носова Анастасия Сергеевна,
аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
nastena977997@mail.ua

Выбор метода металлоостеосинтеза при переломах большеберцовой кости (обзор литературы)

В статье приводится частота встречаемости травм и причины переломов. Рассматриваются существующие классификации переломов проксимального отдела большеберцовой кости. Проанализированы наиболее перспективный материал для изготовления хирургических металлоконструкций и различные сплавы титана для внутренней фиксации переломов.

Ключевые слова: *травма, переломы, классификация переломов, большеберцовая кость, металлоостеосинтез, титан, биосовместимость.*

Одной из самых важных социально-экономических проблем населения является травматизм, который оказывает большое влияние на состояние здоровья [4]. В количественном отношении травматизм можно сравнить с состоянием войны крупного масштаба. Большое количество молодого и трудоспособного населения погибает от травм различного характера. Причины и последствия травм могут быть различны и зависят от многих факторов. В развитых странах мира смертность от травм среди мужчин в возрастной группе от 1 года до 44 лет занимает первое место. В Российской Федерации (РФ) в последнее десятилетие травмы занимают третье место среди причин смертности (после онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний). Ежегодно травмы полу-

чают 18% жителей РФ. Травматизм за 2006–2010 гг. увеличился на 5,7%, инвалидность выросла на 31,3%, смертность – на 40,6% [12]. По данным Минздрава РФ распространенность травматизма в 2017 году составила 8818,8 случаев на 100 тысяч населения, а это значит, что более 12 миллионов человек в течение года пострадало от травм. На 80% уровень травматизма формировался за счет поверхностных травм и открытых ран (суммарно 50% всех случаев), травм мышц и сухожилий, вывихов, растяжений, переломов верхних и нижних конечностей (каждый седьмой человек). Внутричерепные травмы, переломы позвоночника, костей туловища, термические и химические ожоги составили 10% всех случаев. Частота тяжелых инвалидизирующих травм составила 0,1, разможжений – 0,9, травм внутренних органов и таза – 0,3 на 1000 населения [8].

Травмы опорно-двигательного аппарата служат показателем здоровья населения и отображают уровень травматизма и медицинской помощи. Частыми причинами переломов являются дорожно-транспортные происшествия, нарушения техники безопасности при высотном строительстве и др. [12]. Высокая инвалидность пострадавших (25–45%) является важной социальной проблемой травматизма. Временная нетрудоспособность больных с переломами может затягиваться на длительные сроки, в связи с этим большое количество людей не участвует в трудовой деятельности, а это приносит ущерб экономике государства [5].

По числу дней временной нетрудоспособности травмы, отравления и другие внешние причины занимают 2 место в структуре временной нетрудоспособности (15,0%), по числу случаев – 4 место (8,7%), по средней продолжительности одного случая – 3 место (22,6 дня). Ведущими причинами нетрудоспособности среди внешних причин являются переломы конечностей (24,5% в структуре по числу случаев и 45,2% в структуре по числу дней), поверхностные травмы (соответственно 25,2% и 14,0%), вывихи, растяжения и перерастяжения (14,4% и 11,3%) [13; 14].

По частоте встречаемости одними из наиболее частых типов травм являются переломы длинных трубчатых костей, которые занимают второе место после переломов костей черепа и грудной клетки. Самые часто встречаемые переломы длинных трубчатых костей – это переломы диафиза большеберцовой кости. По частоте встречаемости внутрисуставные переломы проксимального отдела большеберцовой кости составляют 2 случая на 1000 человек населения в год, средний возраст пострадавших – 37 лет. При переломах данной локализации наблюдаются повреждения покровных мягких тканей в 15–25% случаев, связочного аппарата до 40%, менисков – 80%, сосудисто-нервных образований – 2–5% [11].

В настоящее время классификаций переломов проксимального отдела большеберцовой кости существует множество. Так, например, по классификации А.И. Суржика [6], переломы мыщелков можно разделить на четыре группы: 1) без смещения отломков; 2) со смещением, но без нарушения конгруэнтности суставной поверхности; 3) с нарушением конгруэнтности; 4) осложненные подвывихом или вывихом голени.

Много травматологов в своей работе используют классификацию переломов мыщелков большеберцовой кости, которую разработал J. Schatzker [6].

В своей классификации он выделил такие типы переломов: 1) клиновидный перелом латеральной части плато; 2) клиновидный перелом латеральной части плато, сочетанный с импрессией участка суставной поверхности; 3) изолированная импрессия сегмента латеральной части плато; 4) переломы медиальной части плато большеберцовой кости; 5) перелом обоих мыщелков; 6) повреждение суставной поверхности плато, сочетанное с переломом на границе метафиза и диафиза большеберцовой кости.

В зависимости от характера перелома плато большеберцовой кости и наличия повреждений связочного аппарата С.Г. Гиршин с соавт. [6] разработали классификацию, в которой выделили три группы внутрисуставных повреждений: 1) переломы мыщелков без смещения, 2) переломы с эпифизарным смещением, 3) переломы с импрессией проксимального эпиметафиза большеберцовой кости.

Универсальная классификация переломов AO/ASIF – «Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen» (Association for the Study of Internal Fixation) [7] – является в настоящее время наиболее распространенной и повсеместно используемой. Согласно этой классификации, выделяют внесуставные переломы проксимального отдела большеберцовой кости (тип А), изолированные переломы одного мыщелка (тип В), переломы обоих мыщелков большеберцовой кости (тип С).

Для выбора метода лечения В.П. Охотский и соавт. [6] в своей классификации разделили переломы проксимального отдела большеберцовой кости на шесть типов: 1) перелом одного или обоих мыщелков без смещения; 2) вертикальный перелом одного из мыщелков; 3) компрессионный перелом мыщелков; 4) перелом обоих мыщелков; 5) переломы мыщелков и метафиза большеберцовой кости; 6) оскольчатые переломы с подвывихом голени или без него.

В последнее время активно разрабатываются материалы, которые направлены на создание тканей, которые способны заменить кожные покровы, мышечную ткань, нервные волокна, костную ткань и др. Они получили название «биоматериалы», т.е. это материалы, которые служат границей с биологическими системами, они могут наращивать, лечить или заменять любую ткань или орган. Биоматериалы наиболее часто используются при лечении патологии костно-мышечной системы и для эндопротезирования крупных суставов. Они используются в качестве имплантов, которые заменяют участок кости или для сломанной кости в качестве временных фиксаторов.

В настоящее время все материалы для имплантации делятся на три большие группы – биотолерантные, биоинертные и биоактивные. В каждой группе есть свои отличия, так, например, биотолерантные материалы – это нержавеющая сталь и кобальтохромовые сплавы, которые своей поверхностью отделяются от смежной кости слоем фиброзной ткани, в обычные сроки происходит репаративная регенерация поврежденной кости и на некотором расстоянии от имплантата. В свою очередь, биоинертные материалы – оксиды титана и алюминия не способствуют образованию фиброзной ткани, в непосредственном контакте с поверхностью имплантата происходит репаративный остеогенез. А биоактивные металлы, такие как кальций-фосфатная керамика и биостекло на основе кремния, образуют очень тесную химическую связь с костью и способ-

ствуют усилению реакции образования костной ткани, начиная с поверхности имплантата [9].

Существуют базовые требования к материалу для внутренней фиксации имплантатов. Одно из них – это надежное функционирование и минимальные побочные эффекты, менее значимым требованием является легкость в обращении. Конструкция имплантата и свойства материала должны соответствовать нескольким требованиям, которые иногда противоречивы.

Существуют различные свойства материала: жесткость, прочность, пластичность и др. Способность материала противодействовать деформации называется жесткостью, которая определяется как модуль эластичности. Жесткость имплантата зависит от формы и размера самого имплантата, а также от модуля эластичности материала. Для предотвращения деформации в зоне перелома необходима жесткость конструкции имплантата. Сращение кости восстанавливает жесткость навсегда, а остеосинтез восстанавливает жесткость временно. Способность материала противостоять нагрузкам, называется прочностью, она определяет величину нагрузки, которую может выдержать имплантат и ее предел. Критическое значение для внутренней фиксации имеет устойчивость имплантата к нагрузкам, которые приводят к усталостным повреждениям. Пластичность материала также имеет большое значение, т.к. является степенью пластической деформации, которую он выдерживает до возникновения разрыва [2].

Материалы, используемые для изготовления имплантатов, должны иметь сравнительно низкий модуль упругости, усталостную устойчивость, стабильность фиксации и биосовместимость, высокую удельную прочность и обладать высокой коррозионной стойкостью [3].

В настоящее время для внутренней фиксации переломов используют металлы с высокой жесткостью и прочностью, которые обладают хорошей пластичностью и биологически хорошо переносятся. Обычно металлические имплантаты изготавливают из нержавеющей стали, технически чистого титана, т.е. титана без примесей (Titan grade 1–4 по международной классификации) или его сплавов, таких как титан-алюминий-ниобий, а в особых случаях применяют титан-молибден. Титан и его сплавы обладают высокой химической инертностью, поэтому имплантат практически не подвергается коррозии, которая приводит к деструкции металла вследствие высвобождения его ионов [2].

Применение чистого титана ограничено из-за его низких прочностных характеристик. В отношении окружающих тканей данный материал инертен, в физиологических растворах очень мало ионизирует, не токсичны продукты коррозии, они концентрируются вблизи имплантата [3]. Из этого следует, что титан в качестве материала для изготовления хирургических металлоконструкций является наиболее перспективным [1].

Сплавы титана и холоднообработанного технически чистого титана (cpTi) имеют большую пластичность, поэтому они хорошо поддаются механической обработке. Быстрое изготовление из титана протезов и доступная цена материала является его преимуществом. Наличие этих свойств делает титан наиболее перспективным материалом, который широко используют при лечении переломов [1].

На основании анализа литературных данных можно сделать вывод, что в РФ травмы занимают одно из первых мест среди причин смертности населения и являются показателем здоровья населения. Переломы конечностей приводят к временной нетрудоспособности, которая может затягиваться на длительные сроки и высокой инвалидизации, а это наносит экономике государства ущерб. Лечение больных с переломами является актуальной проблемой и с этой целью в настоящее время используется метод остеосинтеза. Существуют базовые требования материала для внутренней фиксации имплантатов: надежное функционирование и минимальные побочные эффекты, легкость в обращении, сравнительно низкий модуль упругости, усталостная устойчивость, стабильность фиксации и биосовместимость. Из этого следует, что титан в качестве материала для изготовления хирургических металлоконструкций является наиболее перспективным.

Список литературы

1. **Бойченко П.К.** Использование металлических имплантов в эндопротезировании / П.К. Бойченко [и др.]. – Вестник ЛНУ имени Тараса Шевченко. – 2019. – №1(31). – С. 51–57.
2. **Борозда И.В.** Современные металлоконструкции для погружного остеосинтеза длинных костей скелета : учеб. пособие / И.В. Борозда. – Благовещенск, 2017. – 83 с.
3. **Колсанов А.В.** Обзор материалов и технологических методов, применяемых при изготовлении эндопротезов в травматологии и ортопедии / А.В. Колсанов [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2017. – Т.2. – №3. – С. 13–17.
4. **Корнилов Н.В.** Актуальные вопросы организации травматолого-ортопедической помощи населению / Н.В. Корнилов, К.И. Шапиро // Травматология и ортопедия России. – 2002. – №2. – С. 35–39.
5. **Королев В.М.** Эпидемиологические аспекты сочетанной травмы / В.М. Королев // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 124–128.
6. **Кутепов С.М.** Современные классификации переломов костей нижней конечности : учеб. пособие / С.М. Кутепов [и др.]; под ред. Е.В. Помогаевой; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2016. – 56 с.
7. **Мюллер М.** Руководство по внутреннему остеосинтезу : метод. указ. / М. Мюллер [и др.]. – М., 1996. – 779 с.
8. **Петровский Е.В.** Проблема преемственности при оказании медицинской помощи как элемент нарушения прав пациента с травматологической патологией / Е.В. Петровский, Л.Ю. Гарин, Е.Е. Тоненкова // Медицинский альманах. – 2019. – №2 (59). – С. 14–19.
9. **Попков А.В.** Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (обзор литературы) / А.В. Попков // Гений ортопедии. – 2014. – №3. – С. 94–99.
10. **Русанов А.Г.** Альтернативный вариант технологии чрескостного остеосинтеза переломов голени / А.Г. Русанов, В.В. Стадников // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 88–91.

11. **Сидоров С.В.** Интрамедуллярный остеосинтез гибкими титановыми стержнями в лечении переломов бедренной кости у детей младшего возраста / С.В. Сидоров, А.М. Лушников, Д.Ю. Басаргин // Детская хирургия. – 2017. – №2. – С. 98–101.
12. **Федоров Т.С.** Медико-социальные аспекты травматизма в Республике Саха (Якутия) : автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.15) / Федоров Тимур Станиславович. – М., 2015. – 24 с.
13. **Шарафутдинов М.А.** Показатели временной нетрудоспособности при травмах / М.А. Шарафутдинов, А.Б. Латыпов, Р.Р. Даутов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – №12. – С. 137–141.
14. **Щепин В.О.** Заболеваемость с временной утратой трудоспособности населения Российской Федерации / В.О. Щепин // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2012. – №4. – С. 6–9.

**Kradinova E.A.,
Levenets S.V.,
Derkach A.V.,
Nosova A.S.**

Choice of the method of metallosteosynthesis in tibial fractures (literature review)

The article specifies the frequency of injuries and the causes of fractures. The classification of fractures of the proximal tibia is considered. The most promising material for the manufacture of surgical metal structures is considered. Various titanium alloys for internal fixation of fractures were analyzed.

Key words: *trauma, fractures, classification of fractures, tibia, metallosteosynthesis, titanium, biocompatibility.*

УДК 616–056.7

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

Воронов Михаил Владимирович,
канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

Климов Юрий Сергеевич,
магистрант
кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
Skinsil.16@yandex.ru

Прогностическая значимость исследований полигенных болезней человека

Изучение распространенности (или частоты) наследственных болезней человека важно как с теоретической, так и с практической точек зрения. Результаты таких исследований позволяют получить представление о том, как много наследственной патологии встречается в определённой популяции, на конкретной территории и насколько разнообразна эта патология. Выявить возможные причины и дать рекомендации.

Ключевые слова: медицинская генетика, полигенные болезни.

Значительная часть наследственных болезней имеет полигенную природу. Их называют полигенными, т.к. аллели большого числа генов вносят вклад в проявление таких признаков. **Полиген** – это группа неаллельных генов, которые совместно воздействуют на фенотипическую особенность организма. Полигенные болезни с трудом поддаются изучению, потому что непросто вычленить эффект каждого отдельного гена в фенотипическом проявлении признака (болезни). **Примеры полигенных болезней человека:** ишемическая болезнь сердца, гипертония, сахарный диабет, бронхиальная астма, аллергические заболевания, злокачественные новообразования и т.д.

Динамика количества наследственных заболеваний в мире следующая: в 1956 г. их насчитывалось около 700, в 1986 г. уже 2 000, а в 2012 г. – 5 700 (рис. 1).

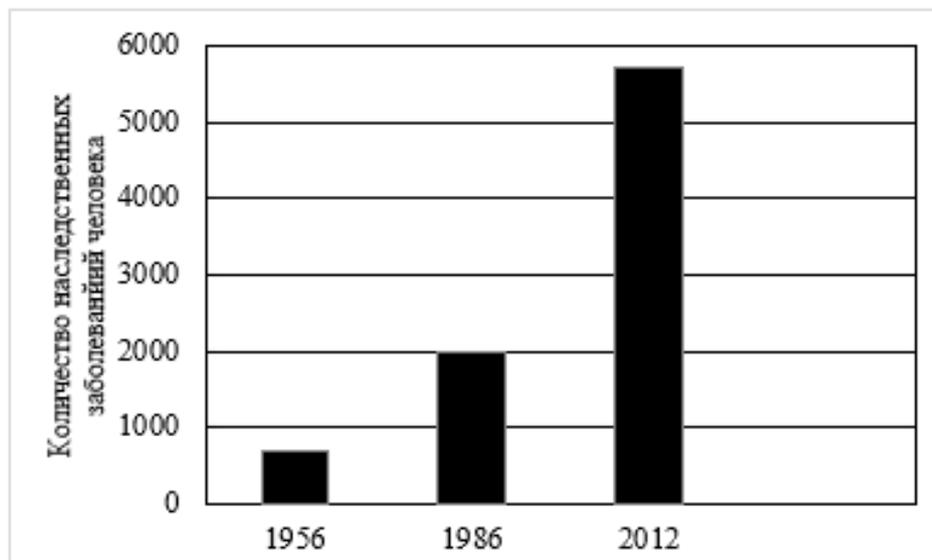


Рис. 1. Динамика роста наследственных заболеваний в мире

В структуре наследственной патологии полигенные болезни занимают 73%. Распространение полигенных болезней в разных популяциях человека может значительно варьировать, это связано с различием генетических и средовых факторов. В результате генетических процессов, происходящих в популяциях человека (отбор, мутации, миграции, дрейф генов), частота генов, определяющих наследственную предрасположенность, может или возрастать, или уменьшаться, вплоть до их полной элиминации.

Полигенные болезни являются главной проблемой для здравоохранения всех стран мира. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, декабрь 2020 г.), среди основных причин смертности в мире являются: ишемическая болезнь сердца, инсульт, различные формы рака, болезнь Альцгеймера и сахарный диабет.

Рассмотрим некоторые наиболее распространённые полигенные заболевания:

1. Сердечно-сосудистые заболевания характеризуются высокой летальностью. Среди сердечно-сосудистых заболеваний лидирует ишемическая болезнь сердца – на 2020 г. она затрагивает 126 млн. человек по всему миру, это 16% от всех смертей. По данным Росстата, в 2018 г. 28% всех смертей в России приходилось на ишемические болезни сердца.

Генетика ишемической болезни сердца: наиболее выраженными эффектами в отношении риска развития ишемической болезни сердца обладают полиморфные варианты разных генов, находящиеся в разных хромосомах: ген LTF, расположен в участке 3-й хромосомы–3q-21q23; ген TNF, участок хромосомы–6p21.3; ген IL-6, участок хромосомы–7p15.3 и т.д. (рис. 2) [3; 6; 7].

На рис. 2 приведён пример идиограммы 3-й хромосомы человека. Нужно отметить, что идиограммы составлены для всех 23 пар хромосом человека, в которых указаны линейные расположения генов. Идиограммы хромосом человека постоянно дополняются и изменяются. В идиограммы также вносятся ассоциации различных генов человека с моногенными и полигенными заболеваниями.

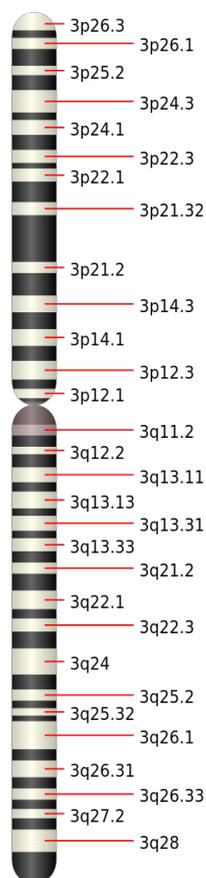


Рис. 2. Идиограмма 3-й хромосомы человека

2. Полигенные заболевания также тесно связаны с врождёнными дефектами метаболизма, часть из которых может проявляться в виде метаболических заболеваний.

Сахарный диабет – группа эндокринных заболеваний, связанных с нарушением усвоения глюкозы. По состоянию на 2002 г. в мире сахарным диабетом болело около 120 млн. человек. По данным статистических исследований, каждые 10–15 лет число людей, болеющих диабетом, удваивается (рис. 3).

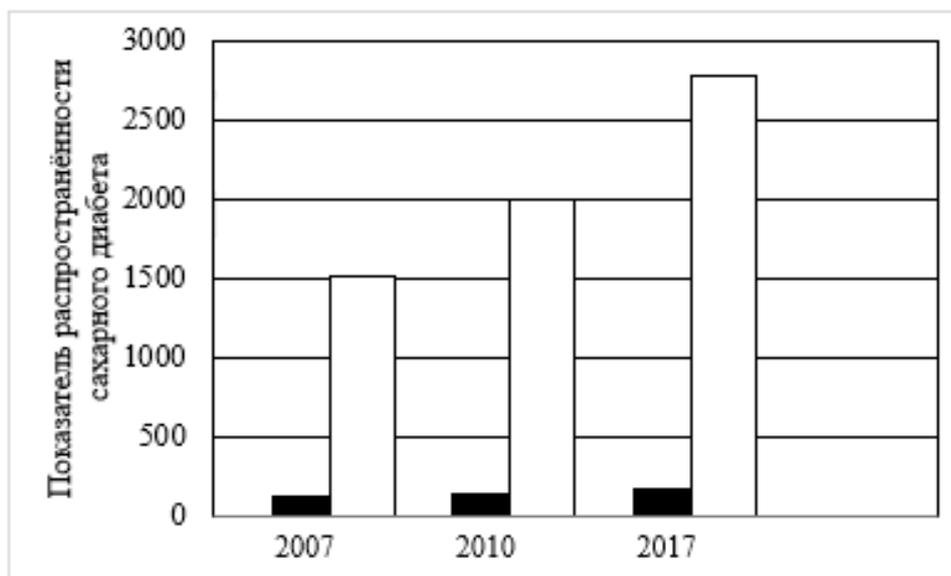


Рис. 3. Динамика распространённости сахарного диабета на 100 тыс. населения в Российской Федерации [4]

*Обозначения: ■ – сахарный диабет 1-го типа; □ – сахарный диабет 2-го типа

Сахарный диабет по своей природе гетерогенен. В настоящее время выделен ряд генетических локусов на различных хромосомах, в которых обнаружена ассоциация полиморфных аллелей с сахарным диабетом 1-го типа: локусы IDDM 1–15, в генах HLA, INS, а также ген CTLA-4. В геноме человека обнаружено 12 локусов предрасположенности к заболеванию на 9 хромосомах. Главный вклад в компонент развития вносит локус IDDM1 в гене INS.

Гены, ассоциированные с сахарным диабетом 2-го типа:

а) гены, ассоциированные и дисфункцией β -клеток: ген CDKN2A/B, участок хромосомы – 9p21, ген JAFF1, участок хромосомы – 7p15, ген MTNR1B, участок хромосомы – 11q14.3 и др.;

б) гены, ассоциированные с инсулинорезистентностью: ген ADIPOQ, участок хромосомы – 3q27; ген IRS1, участок хромосомы – 2q36.3; ген FTO, участок хромосомы – 6q12.2 и др.;

в) гены, у которых выявлены ассоциации с сахарным диабетом 2-го типа, но молекулярные механизмы изучаются: ген ACHE, участок хромосомы – 7q22.1, ген PLS1, участок хромосомы – 3q23, ген DUSP9, участок половой X-хромосомы – Xq28, ген NR, участок хромосомы – 3p14 и др. [2; 4].

3. По данным статистики, как минимум 360 млн. пациентов во всем мире страдают бронхиальной астмой. Распространённость бронхиальной астмы растёт, особенно среди детей. Существенная часть больных (20–30%) имеет трудные для терапии фенотипы.

Бронхиальная астма – заболевание с выраженной наследственной предрасположенностью. К развитию астмы причастны много генов, расположен-

ных на разных хромосомах. Прежде всего, это генный комплекс HLA на 6-й хромосоме.

Определены также несколько групп генов, которые важны в развитии бронхиальной астмы:

1) гены гуморального иммунного ответа – локализованы в участках хромосомы 5q24-33и содержат кластер семейства генов цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-3, GM-CSF);

2) гены рецепторных молекул – IL-4R α , ADR β 2;

3) гены-модификаторы – GSTM1, GSTT1, CYP2E1, NAT2, SLC11A1 [1; 5].

Однако нужно не забывать, что в основе фенотипического проявления любого наследственного заболевания лежит сочетание генетических и других факторов, например, средовых: несбалансированное питание, стресс, вредные условия труда, курение, гиподинамия и т.д.

Прогностическая значимость исследований полигенных болезней важна по нескольким причинам:

1) наследственные болезни составляют часть генетического груза любой популяции человека;

2) создание регистра наследственных болезней необходимо для анализа отягощённости наследственной патологией определённой популяции на конкретной территории, а также учёта возможных причин их локального накопления.

Список литературы

1. **Будчанов Ю.И.** Генетика бронхиальной астмы / Ю.И. Будчанов, В.М. Делягин // Практическая медицина. – 2010. – №6(45). – С. 19–21.
2. **Бондарь И.А.** Генетические основы сахарного диабета 2 типа / И.А. Бондарь, О.Ю. Шабельникова // Сахарный диабет. – 2013. – №4. – С. 11–14.
3. **Глушченко В.А.** Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В.А. Глушченко, Е.К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т.4. – №1. – С. 56–63.
4. **Дедов И.И.** Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И.И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет / Diabetes Mellitus, 2017. – С. 144–159.
5. **Делягин В.М.** Генетика бронхиальной астмы и атопии / В.М. Делягин [и др.] // Медицинский совет. – 2012. – С. 33–38.
6. **Пахомя Н.С.** Генетические аспекты ишемической болезни сердца / Н.С. Пахомя, О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – Т.23. – №4. – С. 126–132.
7. **Толкачева О.М.** Связь полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска у работников металлургического производства в Западной Сибири : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Толкачева Ольга Михайловна. – М., 2016. – 109 с.

**Krinichnaya N.V.,
Voronov M.V.,
Klimov Y.S.**

Prognostic significance of studies of polygenic human diseases

The study of the prevalence or frequency of hereditary human diseases is important, both from a theoretical and practical point of view. The results of such studies allow us to get an idea of how much hereditary pathology occurs in a certain population, in a specific territory and how diverse this pathology is. Identify possible causes and make recommendations.

Key words: *medical genetics, polygenic diseases.*

УДК 611.341

Левенец Сергей Валентинович,

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

Мацько Юлия Викторовна,

аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
iulya.matsko@yandex.ua

Никитенко Наталия Александровна,

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

Морфологические и структурные изменения тонкого кишечника при воздействии факторов внешней и внутренней среды (обзор литературы)

Тонкий кишечник является отделом пищеварительного тракта, располагается между желудком и толстым кишечником. Тонкий кишечник выполняет секреторную, пищеварительную, двигательную функции и функцию всасывания.

Воздействие внешних, внутренних факторов различной природы на организм вызывает изменения морфологических структур тонкого кишечника, которые проявляются в изменении толщины и строения оболочек, количества и структуры клеток органа.

Ключевые слова: тонкий кишечник, морфологические структуры, ворсинки, энтероциты, бокаловидные клетки, физические, химические, биологические факторы.

Исследования изменений морфологических структур тонкого кишечника проводятся при изучении влияния на организм лекарственных препаратов, пищевых добавок, алкоголя; при травме организма, например, в условиях массивной острой кровопотери; при воздействии негативных факторов окружающей среды, таких как свинец, формальдегид, сероводород и др. При подобных исследованиях изучают морфогенез в онтогенезе, в соответствии с методиками, где фиксируют изменение толщины и строения оболочек тонкого кишечника; количество и структурные изменения ворсинок, энтероцитов, бокаловидных клеток; особенности микроэлементного содержания отделов тонкой кишки.

Тонкий кишечник (*intestinum tenue*) – отдел пищеварительного тракта, расположенный между желудком и толстой кишкой. Тонкая кишка человека

начинается на уровне границы тел XII грудного и I поясничного позвонков, заканчивается – в правой подвздошной ямке, впадая в толстую кишку.

У тонкой кишки выделяют короткий начальный отдел – двенадцатиперстную кишку, затем тощую и подвздошную кишки. Тонкий кишечник отграничен от толстого илеоцекальной или баугиновой заслонкой, имеющей форму воронки, узким концом обращенной в сторону слепой кишки. Такое строение способствует прохождению содержимого кишечника только в направлении толстой кишки и препятствует его обратному движению из слепой кишки в тонкую.

В тонкой кишке пищевая кашица, обработанная слюной и желудочным соком, подвергается действию кишечного и поджелудочного соков и желчи. Происходит перемешивание, окончательное переваривание пищи и всасывание продуктов ее расщепления: белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных солей. Остатки пищи продвигаются в сторону толстой кишки [6; 12].

В тонком кишечнике находятся лимфоидные узелки, или пейеровы бляшки. Эти иммунные образования, как и тимус, миндалины, аппендикс, относятся к лимфоэпителиальным органам, в которых происходит формирование лимфоидных клеток. Согласно одной из теорий, у млекопитающих именно в пейеровых бляшках и аппендиксе происходит дифференцировка Т- и В-лимфоцитов [1]. Лимфоидная ткань кишечника человека берет участие в общей иммунологической защите организма, а также в локальном поддержании иммунитета [4].

Стенка тонкой кишки состоит из слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной и наружной оболочек. Слизистая оболочка и подслизистая основа тонкой кишки образуют складки Керкрина, которые увеличивают поверхность кишечной стенки и способствуют перемешиванию химуса.

Слизистая оболочка тонкой кишки состоит из однослойного высокого цилиндрического эпителия, находящегося на базальной мембране. Слизистая оболочка тонкой кишки имеет многочисленные выросты – ворсинки. Между ворсинками на поверхность эпителия тонкой кишки открываются многочисленные кишечные железы, или крипты Либеркюна, расположенные в собственной пластинке слизистой оболочки. В слизистой оболочке на всем протяжении имеются лимфоидные образования.

Слизистую оболочку и подслизистую основу стенки тонкой кишки разделяет мышечная пластинка слизистой оболочки. Подслизистая основа тонкой кишки образована рыхлой волокнистой соединительной тканью, где находятся кровеносные и лимфатические сосуды, нервы, клеточные элементы, образующие слизистый секрет.

Мышечная оболочка тонкой кишки состоит из двух слоев – внутреннего циркулярного и наружного продольного. Между мышечными слоями в рыхлой соединительной ткани расположены нервно-мышечное сплетение и сосуды.

Серозная оболочка расположена на подсерозной основе. Покрывает тонкую кишку со всех сторон (кроме двенадцатиперстной кишки). Двенадцатиперстная кишка покрыта серозной оболочкой только спереди, а в остальных частях – адвентицией [6; 12].

Органы пищеварительной системы характеризуются высокой чувствительностью к действию факторов внешней и внутренней среды. Например, морфофункциональные изменения в желудке часто проявляются как следствие влияния факторов химической или физической природы на организм. В последнее десятилетие наблюдается тенденция к росту числа таких заболеваний, как гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, что исследователи связывают также и с ухудшением экологической обстановки [10].

Лузин В.И., Кувенёва М.Л. и соавторы исследовали влияние эпихлоргидрина – одного из самых токсичных компонентов эпоксидных смол, который используется в производстве резины, растворителей и т.д. – на толщину слизистой, подслизистой и мышечной оболочек желудка. Исследователями было выявлено, что под влиянием эпихлоргидрина толщина слизистой и мышечной оболочек желудка уменьшалась, а толщина подслизистой оболочки увеличивалась. Полученные данные свидетельствуют о различиях чувствительности структурных компонентов стенки желудка к веществу и необходимости значительного временного промежутка для восстановления структуры органа после прекращения влияния неблагоприятного фактора [10].

Ряд исследований посвящён изучению влияния экстракта эхинацеи пурпурной как препарата с антиоксидантными свойствами на толщину мышечной и серозной оболочек, на высоту собственных желез, общее количество клеток и количество пристеночных экзокриноцитов в одной собственной железе слизистой оболочки фундального отдела желудка крыс.

При внутригрупповом сравнении в разные сроки исследования обнаружена тенденция к увеличению толщины мышечной оболочки, а толщина серозной оболочки желудка крыс существенно не изменилась [9].

С помощью светоптической микроскопии с применением цифрового морфометрического комплекса исследователи зафиксировали увеличение высоты собственных желез, общего количества клеток и количества пристеночных экзокриноцитов в одной собственной железе слизистой оболочки желудка. Изменения, возникшие в результате применения экстракта эхинацеи пурпурной, сохраняются и после завершения его действия [8].

Яковлева Л.М., Сапожников С.П. в эксперименте с хроническим употреблением 20%-ного алкоголя в течение 180 дней выявили морфофункциональные и структурные изменения слизистой оболочки тонкого отдела кишечника. У опытной группы наблюдалась гиперемия слизистой оболочки, мелкие кровоизлияния, усиленная секреция слизи. По окончании эксперимента выявлено уменьшение толщины слизистой оболочки тонкого кишечника за счет снижения высоты ворсинок, уменьшение размера энтероцитов, увеличились глубина крипт и количество бокаловидных клеток. Данные наблюдения свидетельствуют о сбое функциональной активности, что приводит к нарушению всасывания питательных веществ и химических элементов [14].

Согласно литературным данным, чем больше показатель жесткости питьевой воды, тем значительнее ее негативное влияние на организм. Исследователями была проведена количественная оценка возможного риска, связанного с повышенной жесткостью питьевой воды на органы и системы организма. Изучалось влияние питьевой воды с повышенным содержанием ионов железа, кальция

и магния на морфометрические показатели кишечника белых крыс. При исследовании морфометрия слизистой оболочки тонкого кишечника было выявлено, что длина и ширина ворсинок, глубина и ширина крипт в опытной группе превышают соответствующие контрольные показатели. В слизистой оболочке тонкого кишечника в верхней части ворсинок наблюдалось интенсивное отслоение энтероцитов в просвет кишечника. Строма ворсинок увеличена, в ней содержится большое количество макрофагов и лимфоцитов. При цитоморфометрическом исследовании эпителия тонкого кишечника в опытной группе было выявлено уменьшение высоты энтероцитов ворсинок, высота энтероцитов крипт не изменилась. Уменьшилась средняя площадь ядер энтероцитов ворсинок, а площадь ядер энтероцитов крипт увеличилась. Также произошло увеличение количества бокаловидных клеток, преимущественно в ворсинках, при сохранении их средней площади. В результате проведенного исследования в стенке тонкого кишечника были обнаружены деструктивные и адаптационные изменения. Деструктивные изменения проявляются как увеличение стромы ворсинок, уменьшение высоты энтероцитов и их отслаивание в просвет кишечника. В то время, как увеличение количества бокаловидных клеток ворсинок является признаком усиления приспособительных механизмов [13].

При острой кровопотере в первые сутки отмечается уменьшение толщины тонкой кишки, отслоение эпителия и некроз ворсинок, возникновение эрозии и язвенных нарывов. В первый час после кровопотери возникает спазм кишечника, наблюдаются дистрофические изменения в вегетативном нервном аппарате кишки, что ведет к уменьшению его длины и нарушению функциональной активности. В течение 24 часов наблюдается тенденция к увеличению длины тонкого кишечника, появляется вздутие отдельных петель, снижается тонус стенки, что является следствием расслабления гладкой мускулатуры мышечной оболочки. В связи с выявленными изменениями, исследователи считают, что в раннем периоде острой кровопотери необходимо проводить профилактическую терапию острых эрозивно-язвенных поражений и паралитической непроходимости кишечника [3].

Ацетат свинца является агрессивным внешним фактором среды, который негативно влияет на многие системы органов, в том числе и на слизистую оболочку тонкого кишечника. В частности, ионы тяжелых металлов приводят к повреждению и гибели эпителиальных клеток, за счет чего нарушается барьерная функция органа и происходят воспалительные процессы вследствие контакта иммунной системы и кишечной микрофлоры [7].

В результате проведенного эксперимента по изучению хронического воздействия ацетата свинца на крыс было выявлено достоверное увеличение толщины стенки тонкой кишки за счет слизистой оболочки. Также было отмечено удлинение и сужение ворсинок. При морфометрическом исследовании клеточных элементов эпителиальной пластинки ворсинки отмечено увеличение высоты энтероцитов апикальной и боковой поверхностей, ворсинок и бокаловидных клеток. Таким образом, хроническое воздействие ацетата свинца приводит к адаптационной гипертрофии стенки тонкой кишки за счет слизистой оболочки, которая является биологическим защитным барьером, препятствующим поступлению токсических веществ во внутреннюю среду организма.

Увеличение количества бокаловидных клеток в слизистой оболочке приводит к повышенному образованию секрета эпителиальными клетками под влиянием ацетата свинца. Все эти изменения являются морфологическим признаком активации компенсаторно-приспособительных механизмов тонкой кишки, направленных на увеличение и усиление барьера между внутренней средой организма и просветом кишки, в котором содержится токсическое вещество [7].

Другими исследователями было выявлено, что токсическое влияние ацетата свинца на тонкий кишечник проявляется в следующих изменениях: некроз ворсинок с оголением собственной пластинки эпителия; уменьшение площади эпителиоцитов, бокаловидных клеток; увеличение количества бокаловидных клеток и их гиперсекреция. Данные изменения связаны с возрастанием дегенеративных процессов в эпителиоцитах и защитной реакцией на повреждающий фактор [2; 11].

При условии применения пектина после воздействия повреждающего фактора наблюдается восстановление нормальной структуры тонкого кишечника: отмечается регенерация эпителия ворсинок пектиновыми волокнами, активная секреторная деятельность бокаловидных клеток [11].

При исследовании структур тонкой кишки при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа в предельно допустимой концентрации были выявлены следующие изменения: уменьшение количества ворсинок, снижение глубины крипт, увеличение количества бокаловидных клеток, нарастание клеточной инфильтрации, разрастание соединительной ткани периваскулярной области и подслизистой оболочки, атрофические процессы в мышечной оболочке. Исследователями отмечается, что после прекращения ингаляций структуры тонкого кишечника не восстанавливались [5].

Таким образом, при воздействии на организм исследуемого фактора в тонком кишечнике наблюдаются общие изменения: уменьшение количества ворсинок, их некроз, снижение площади эпителиоцитов, глубины крипт, увеличение количества бокаловидных клеток и их гиперсекреции, атрофические процессы в мышечной оболочке, нарушение всасывающей функции кишечника.

Список литературы:

1. **Абдукаримова Н.У.** Морфометрическая характеристика лимфоидных узелков (пейеровых бляшек) тонкой кишки в онтогенезе / Н.У. Абдукаримова [и др.] // *Universum: медицина и фармакология*. – 2020. – №2–3 (66). – С. 20–25
2. **Бардин В.С.** Изменение морфологического состояния тонкого кишечника крыс в условиях хронической интоксикации ацетатом свинца / В.С. Бардин, О.С. Шубина, Н.А. Мельникова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – №6. – С. 567–572.
3. **Бушуров С.Е.** Морфологические изменения в кишечнике при острой кровопотере / С.Е. Бушуров // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2010. – Т. 18, №1. – С. 25–29.
4. **Григоренко Д.Е.** Морфофункциональные особенности лимфоидной ткани тонкой и толстой кишок у взрослого человека / Д.Е. Григоренко, Г.Г. Аминова // *Успехи современного естествознания*. – 2003. – №8. – С. 90–91.

5. **Давлатова И.С.** Морфофункциональная характеристика стенки тонкого кишечника при воздействии сероводородсодержащего газа / И.С. Давлатова, Л.И. Наумова, Т.А. Шишкина // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5. – №4. – С. 30–33.
6. **Дудченко М.А.** Болезни кишечника: учебн.-метод. пособие / М.А. Дудченко, Н.Г. Третьяк. – Полтава : Полтавский литератор, 2014. – 168 с.
7. **Елясин П.А.** Морфометрическое исследование тонкой кишки крыс adolescents при хронической интоксикации ацетатом свинца / П.А. Елясин [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – №3 (67). – С. 69–71.
8. **Кувенёва М.Л.** Влияние экстракта эхинацеи пурпурной на структуру слизистой оболочки и количество клеток собственных желез слизистой оболочки фундального отдела желудка крыс / М.Л. Кувенёва [и др.] // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2016. – №2. – С. 66–68.
9. **Кувенёва М.Л.** Изменение толщины мышечной и серозной оболочки фундального отдела желудка крыс под влиянием экстракта эхинацеи пурпурной / М.Л. Кувенёва, В.И. Лузин // Украинский морфологический альманах. – 2015. – Том 13, №1. – С. 29–31.
10. **Кувенёва М.Л.** Структурные изменения слизистой, мышечной оболочки и подслизистой прослойки желудка крыс, возникающие под воздействием эпихлоргидрина / М.Л. Кувенёва [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2015. – Т. 31. – №16 (213). – С. 225–229.
11. **Кузьмичева Л.В.** Гистологическое исследование изменений в тонком кишечнике крысы при воздействии ацетата свинца и пектина / Л.В. Кузьмичева, Е.Г. Лопатникова, Е.В. Быстрова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – №7. – С. 28–32.
12. **Сапин М.Р.** Анатомия человека : учебник. – В 2-х т. Т.1 / М.Р. Сапин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 497 с.
13. **Смертина Н.А.** Морфометрическое исследование тонкого кишечника белых крыс при потреблении питьевой воды с повышенным содержанием ионов железа, кальция и магния / Н.А. Смертина, О.С. Шубина, Н.А. Мельникова // Успехи современного естествознания. – 2010. – №9. – С. 101–102.
14. **Яковлева Л.М.** Структурные изменения тонкого кишечника и всасывание химических элементов при экспериментальной алкогольной интоксикации / Л.М. Яковлева, С.П. Сапожников // Наркология. – 2012. – Т. 11. – №9 (129). – С. 44–47.

**Levenets S.V.,
Matsko J.V.,
Nikitenko N.A.**

**Anatomical and structural changes of small intestine under the influence of
factors of internal and extrinsic environment
(references)**

The small intestine is a part of the digestive tract, located between the stomach and the large intestine. The small intestine performs secretory, digestive, motor and suction functions.

The impact of external, internal factors of various nature on the body causes changes in the morphological structures of the small intestine, which manifest themselves in changes in the thickness and structure of the shells, the number and structure of the cells of the organ.

Key words: *small intestine, morphological structures, villi, enterocytes, goblet cells, physical, chemical, biological factors.*

УДК 576.54

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

Биология внеклеточных везикул, их роль в патогенезе тромбоза (обзор)

В статье представлены актуальные данные об участии внеклеточных везикул в механизмах гемостаза. Также были детально описаны их классификация, биогенез и роль в межклеточной коммуникации. Отмечена предполагаемая клиническая значимость дальнейшего изучения внеклеточных везикул.

Ключевые слова: гемостаз, тромбоз, внеклеточные везикулы, экзосомы, микровезикулы.

Артериальные и венозные тромбозы являются основными причинами смертности и заболеваемости во всем мире, и механизмы, лежащие в основе этих тромботических состояний, до конца не известны. Артериальный и венозный тромбоз классически считаются отдельными заболеваниями, различающимися факторами риска, патофизиологией и клиническими проявлениями. Артериальный тромбоз, в основном, включает инфаркт миокарда и ишемический инсульт; он обычно возникает в результате прогрессирующих атеросклеротических поражений, которые при разрыве бляшки приводят к образованию сгустка и закупорке сосудов. Венозный тромбоз возникает в результате нарушения кровотока, его застоя, гиперкоагуляции либо эндотелиальной дисфункции, из-за повреждения, а также воспаления сосудов. Ведущими его формами являются тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз эмболия легочной артерии [7].

Внеклеточные везикулы (ВВ) – это небольшие мембранные пузырьки, высвобождаемые из различных типов активированных или апоптотных клеток, обнаруживаются как в жидкостях организма человека, так и животных. ВВ были разделены на три основные популяции (апоптотные тельца, микровезикулы и экзосомы), характеризующиеся различным размером и происхождением. Сообщалось о совпадении биофизических характеристик различных типов ВВ, включая диапазон размеров и экспрессию белков. Однако были идентифицированы различные селективные маркеры экзосом, микровезикул и апоптотных телец, действующие как резервуар липидов, белков, нуклеиновых кислот, включая микроРНК и некодирующую РНК. Они играют важную роль в физиологических, а также патологических состояниях, способствуя свертыванию и воспалению, а также межклеточной коммуникации. В последние несколько лет особое внимание было уделено ВВ как модуляторам воспаления, сосудистой дисфункции и тромбоза [7; 18].

ВВ представляют собой окруженные мембраной частицы, выделяемые большинством типов эукариотических клеток, размер которых варьируется от 30 нм до нескольких мкм. У людей ВВ можно найти во многих жидкостях

организма, включая кровь, мочу, слезы и слюну. Из-за их неоднородности классификация ВВ сложна, а изучение их различных популяций и субпопуляций затруднено. Это происходит главным образом из-за небольшого размера везикул и сложности очистки образца от загрязняющих веществ, не являющихся везикулами, таких как белковые агрегаты, липопротеины и клеточные органеллы [7].

Форма ВВ из разных биологических источников неоднородна, и было идентифицировано до девяти различных классов, таких как одиночные сферические пузырьки, двухмембранные пузырьки, овальные пузырьки, пузырьки внутри пузырьков, каналцы и др. Морфологическая классификация ВВ не получила широкого распространения, особенно потому, что изоляция везикул и анализ с помощью электронной микроскопии склонны к появлению артефактов. Текущая классификация основана на биогенезе ВВ, и в настоящее время обычно различают три различных класса ВВ: апоптотные тельца, микровезикулы и экзосомы, которые возникают посредством различных механизмов и участвуют в разнообразных клеточных процессах [14; 26].

Апоптотные тельца представляют собой основной тип ВВ, высвобождаемых во время запрограммированной гибели клеток. Их диаметр колеблется в диапазоне от 50 нм до 4 мкм. В поздних фазах апоптоза содержимое умирающей клетки упаковывается в апоптотные тельца, которые затем высвобождаются посредством мембранных пузырьков и в конечном итоге поглощаются фагоцитарными клетками. Такая фрагментация клеток на апоптотные тельца является составляющей клиренса умирающей клетки. Апоптотные тельца также способствуют межклеточной коммуникации, доставляя свое содержимое в клетки-реципиенты. Образование апоптотных телец в умирающих клетках влияет на иммунную регуляцию и играет важную роль в различных патологических состояниях, включая аутоиммунитет и рак [2; 17].

Микровезикулы (МВ) имеют размер от 100 нм до 1 мкм, выделяются плазматической мембраной живых клеток и также известны как микрочастицы, онкосомы и эктосомы, в зависимости от клеточного источника или области исследования. МВ были впервые идентифицированы в 1967 году Питером Вольфом, который описал прокоагулянтные производные тромбоцитов, первоначально названные «тромбоцитарной пылью», теперь обычно называемые микрочастицами, выделенными из тромбоцитов (РМР). МВ высвобождаются за счет отпочкования плазматической мембраны посредством механизма, поддерживаемого ремоделированием цитоскелета. Несколько молекул селективно загружаются в растущую везикулу, включая липиды, такие как холестерин и керамид, нуклеиновые кислоты, белки и другие биоактивные молекулы. МВ также экспрессируют специфические поверхностные антигены плазматической мембраны, что позволяет точно идентифицировать их клеточное происхождение [14; 29].

Экзосомы и МВ, хотя и характеризуются сходной глобальной архитектурой, имеют несколько основных различий, особенно в отношении механизма образования. Экзосомы высвобождаются клетками при экзоцитозе определенного типа поздних эндосом, называемых мультивезикулярными тельцами (МВТ). МВТ содержат предварительно сформированные экзосомы, определя-

емые как внутрисветные пузырьки (ВПП), которые генерируются внутрипросветным зачатком мембраны поздних эндосом. Экзосомы меньше, чем МВ (размер от 30 до 100 нм), и вследствие их эндосомного происхождения они обычно содержат белки, участвующие в мембранном транспорте и слиянии, компоненты ESCRT (эндосомный сортировочный комплекс, необходимый для транспорта) и тетраспанины. Образование ВПП во время превращения поздних эндосом в МВТ включает накопление на уровне образующихся пузырьков различных липидов, включая холестерин, сфингомиелины и, особенно, церамид, который играет важную роль в почковании пузырьков. Растущий ВПП обогащен липидами и РНК [8; 10].

ВВ, выпущенные во внеклеточное пространство, могут передавать информацию соседним или дистальным клеткам и доставлять своё содержимое, вызывая функциональную реакцию и способствуя патофизиологическим изменениям. ВВ действуют как система доставки для рецепторов, биоактивных белков, липидов, мРНК, длинных некодирующих РНК, микроРНК и иногда геномной ДНК, защищающей свой «груз» от разложения в плазме. ВВ могут передавать генетическую информацию, вызывая временные или постоянные модификации в реципиентных клетках, что указывает на их потенциальное использование в регенерации тканей и генной терапии человека. ВВ могут действовать не только как паракринные/эндокринные факторы, ведь также были описаны аутокринные реакции [15; 25].

Р-селектин, экспрессируемый на РМР, связывается с гликопротеиновым лигандом-1 Р-селектина (PSGL-1) на лейкоцитах, способствуя их агрегации и накоплению. РМР могут переносить антигены тромбоцитов (CD41, CD61, CD62, CXCR4, PAR-1) в гемопоэтические стволовые клетки-предшественники (HSPC), способствуя их пролиферации и адгезии. Интересно, что арахидоновая кислота, РАФ-подобные липиды, а также продукты липоксигеназы, переносимые к реципиентным клеткам с помощью ВВ, задействованы в фазе амплификации тромбообразования. В частности, данные ВВ способствовали адгезии моноцитов к эндотелию и стимулировали синтез простаглицина или продукцию тромбосана А₂, если они метаболизируются эндотелиальными клетками или тромбоцитами соответственно [3; 15].

Тромбоциты выделяют преимущественно два типа ВВ: микровезикулы, также известные как микрочастицы, полученные из тромбоцитов (РМР), и экзосомы. Сгенерированная популяция РМР неоднородна с точки зрения размера, структуры и экспрессии белка, в зависимости от активирующей клетки стимула. РМР высвобождаются из тромбоцитов при активации различными физиологическими агонистами, такими как липополисахариды бактерий, вирусов, раковых клеток, при увеличении напряжении сдвига, во время хранения и криоконсервации тромбоцитов. РМР важны для межклеточной коммуникации, поскольку они транспортируют и доставляют биоактивные молекулы, функциональные ферменты, цитозольные белки, цитокины, микроРНК и некодирующую РНК по всему телу. Растущее количество доказательств демонстрирует, что мегакариоциты также выделяют МВ. МВ, высвобождаемые из мегакариоцитов, разделяют с РМР экспрессию типичных маркеров, таких как CD41, CD42b и GPVI, но не маркеры активации тромбоцитов, такие как

P-селектин (CD62P). И мегакариоциты, и тромбоциты выделяют МВ, которые экспрессируют тканевой фактор (ТФ) и фосфатидилсерин (ФС) [30].

Эритроциты являются наиболее многочисленными клетками крови и способны выделять как микровезикулы, так и экзосомы. Данные ВВ обогащены ферментами, участвующими в окислительно-восстановительном гомеостазе, и содержат большое количество белков комплемента и иммуноглобулинов, а также, как эритроциты, несут большое количество железа. Более того, большинство эритроцитарных МВ экспрессируют ФС на своей поверхности и, следовательно, являются прокоагулянтами. Экзосомы, происходящие из эритроцитов, помимо CD235a, экспрессируют также CD63, они способны стимулировать моноциты продуцировать TNF-а и увеличивать пролиферацию Т-клеток, что предполагает потенциальную роль в воспалительном и иммунном ответе [6; 21].

ВВ, происходящие из лейкоцитов, обычно содержат провоспалительные цитокины (например, интерлейкин-1 бета), молекулу внутриклеточной клеточной адгезии-1 (ICAM-1), гликопротеиновый лиганд-1 Р-селектина (PSGL-1), ТФ, рецептор комплемента С3, металлопротеиназы и нуклеиновые кислоты (тРНК, мРНК, микроРНК и длинные некодирующие РНК). ВВ, происходящие из лейкоцитов, способствуют активации данных клеток, их трансэндотелиальной миграции, а также модулируют специфические иммунные ответы, воспалительные реакции, атерогенез, разрыв бляшек и тромбоз. Например, во время врожденного иммунного ответа на бактериальные инфекции активированные тромбоциты связываются с нейтрофилами и стимулируют высвобождение ВВ, содержащих арахидоновую кислоту, которая, в свою очередь, доставляется к тромбоцитам для поддержания образования провоспалительных и проагрегирующих медиаторов [19; 27].

Эндотелиальные клетки высвобождают МВ (ЭК-МВ) во время клеточной активации, а также АроВД во время разборки апоптотических клеток. У здоровых людей ЭК-МВ составляют примерно 5–15% ВВ периферической крови. Циркулирующие ЭК-МВ характеризуются маркерами эндотелиальных клеток: CD31, CD62E, CD144, CD105 и VCAM-1. Кроме того, ЭК-МВ демонстрируют повышенную поверхностную экспрессию ФС и ТФ, что частично объясняет их прокоагулянтную активность. На профили белков и РНК экзосом, секретируемых ЭК, влияют клеточные стрессы. Более того, в зависимости от клеточного контекста, эндотелиальные клетки секретируют экзосомы, обогащенные специфическими микроРНК, такими как miR-214, miR-210, miR-126 и miR-146a [4, 11].

Вклад ВВ, в частности МВ, в тромботические явления обусловлен прокоагулянтным характером их поверхности и экспрессией таких белков, как ТФ – ключевой активатор каскада коагуляции. Образование МВ приводит к экстернализации анионных фосфолипидов (в основном, ФС), которые вносят значительный вклад в изменение гемостатической активности. Данные отрицательно заряженные фосфолипиды способствуют сборке и активации комплексов теназы и протромбиназы, тем самым усиливая образование тромбина [16].

В крови здоровых людей присутствует небольшое количество ТФ. Эта форма циркулирующего ТФ, в основном, связана с МВ, происходящими как

из сосудистых, так и из циркулирующих клеток, включая моноциты и тромбоциты. Воздействие ТФ, происходящего из стенки сосуда, в месте повреждения сосуда играет свою основную роль в фазе инициации, тогда как переносимый кровью ТФ участвует в фазе распространения тромбообразования. Циркулирующие МВ могут способствовать тромбозу также через косвенные механизмы межклеточной коммуникации. Эти механизмы не зависят от поверхностной экспрессии ТФ и ФС. Исследования *ex vivo*, проведенные в камере Бадимона, показали, что обогащение крови человека МВ, выделенным от здоровых субъектов, значительно увеличивает отложение тромбоцитов на стенках поврежденных артерий. Точно так же кровь, обогащенная РМР, вызывала отложение фибрина на атеросклеротических бляшках пораженных артерий человека и усиливала адгезию тромбоцитов к покрытым коллагеном поверхностям. РМР увеличивали агрегацию тромбоцитов в ответ на низкие дозы АДФ и уменьшали время свертывания крови. Эти наблюдения предполагают, что РМР даже в нормальных условиях кровообращения усиливают активацию тромбоцитов и образование тромбов. Кроме того, МВ, высвобождаемые из активированных тромбоцитов, могут, в свою очередь, вызывать активацию других тромбоцитов путем переноса арахидоновой кислоты [4; 5; 11].

Помимо их важной роли в межклеточной коммуникации и вклада в тромботические проявления ряда патологических состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания, ВВ представляют собой привлекательный диагностический инструмент для неинвазивной жидкой биопсии. Анализ ВВ даёт многообещающие результаты для диагностики, прогноза и терапевтического мониторинга таких клинических состояний, как атеросклероз, острый коронарный синдром, тромбоз глубоких вен и ТЭЛА. Кроме того, учитывая участие ВВ в патогенезе заболевания, следует рассмотреть возможность применения новых терапевтических средств нацеливания на ВВ. Блокирование высвобождения ВВ и/или их взаимодействия с клетками-мишенями может быть достигнуто различными способами, главным образом путем ингибирования высвобождения, захвата или образования везикул [1; 28].

Более высокие уровни ВВ из лейкоцитов, включая лимфоциты и моноциты, были обнаружены у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в первые часы после события, и они были связаны с тяжестью сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью. Аналогичным образом, ВВ из эритроцитов увеличиваются в цельной крови пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента СТ после первичной ангиопластики. Интересно, что ВВ, полученные из ЭК, также показали хорошую прогностическую ценность для возникновения коронарных событий, отражая состояние поврежденного эндотелия. Аналогичным образом, при остром инфаркте миокарда (ОИМ), ВВ положительно коррелировали с размером очага повреждения, а также с уровнями тропонина и были обратно пропорциональны значению фракции выброса левого желудочка. Положительная корреляция между уровнями РМР в плазме и повышенным риском ОКС была недавно обнаружена в систематическом обзоре и мета-анализах, в которых проанализировано 449 пациентов с ОКС, 93 пациента со стабильной стенокардией и 192 здоровых контроля. Кроме того, у пациентов с семейной гиперхолестеринемией уровни РМР кор-

релировали с богатыми липидами атеросклеротическими бляшками и имели обратно пропорциональную взаимосвязь с кальцифицированными бляшками, что указывает на их полезность в качестве потенциальных биомаркеров для прогнозирования уязвимости бляшек [23; 24].

Воздействие на эндотелий как микровезикул, так и экзосом, выделенных из моноцитов, приводило к сверхэкспрессии ТФ на поверхности эндотелиальных клеток и к снижению уровня антикоагулянтного ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ) и тромбомодулина (ТМ), что позволяет предположить, что полученные из моноцитов МВ увеличивают эндотелиальную тромбогенность. В дополнение к своим прокоагулянтным свойствам, ВВ могут влиять на коагуляцию посредством антикоагулянтных или фибринолитических механизмов. Исследования *in vitro* показали, что МВ, происходящие из эритроцитов и тромбоцитов, связывают протеин S и поддерживают антикоагулянтную активность активированного протеина С. Более того, ЭК-МВ стимулировали фибринолиз по аутокринному механизму. В частности, рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR), экспрессируемый на поверхности ЭК-МВ, усиливал активацию плазминогена [12; 22].

Наконец, экзосомы, высвобождаемые из активированных тромбоцитов, снижают CD36 в тромбоцитах и макрофагах за счет убиквитинирования и деградации протеасом с последующим уменьшением агрегации и адгезии тромбоцитов, предотвращая, таким образом, образование тромба. Кроме того, происходящие из тромбоцитов экзосомы, несущие микроРНК (miR-320), способствовали подвижности эндотелиальных клеток, уменьшали воспаление и образование тромбов, снижая экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 в эндотелии. Интересно, что экзосомы, высвобождаемые тучными клетками, стимулировали экспрессию и активность ингибитора активатора плазминогена типа 1 в эндотелиальных клетках, что способствовало тромбозу и также атеросклерозу. Таким образом, в зависимости типа от родительской клетки, ВВ активно участвуют в регуляции тонкого баланса гемокоагуляции и фибринолиза [13; 22].

Диагностическая ценность ВВ при венозном тромбозе мало изучена. Рецидив ТГВ связан с повышенным уровнем МВ, полученных из эндотелия и моноцитов, по сравнению с пациентами, страдающими от начального эпизода ТГВ. Однако большинство исследований ВВ и венозного тромбоза проводилось у пациентов с раком или на моделях рака у мышей, в связи с более высоким риском развития ВТЭ при данном заболевании. Доступно лишь небольшое количество информации о взаимосвязи между ВВ и венозным тромбозом, не связанным с раком [9].

Риск ВТЭ увеличивается при других синдромах, таких как аутоиммунные заболевания (например, синдром Бехчета, воспалительные заболевания кишечника), патологии с дефицитом естественных антикоагулянтов и системная красная волчанка. Как и ожидалось, у этих категорий пациентов было обнаружено увеличение концентрации различных классов МВ, в частности ТФ+МВ. Кроме того, гипертромботическое состояние, связанное с увеличением ТФ+МВ, также было обнаружено при инфекционных заболеваниях, сопровождающихся сепсисом. В этом патологическом контексте

бактериальный эндотоксин стимулировал моноциты к высвобождению высоких уровней ТФ+МВ, которые являются основным индуктором тромботических проявлений у этих пациентов. При гемолитических расстройствах (например, серповидноклеточная анемия, талассемия) состояние гиперкоагуляции было связано с зависимыми от фактора XI прокоагулянтными свойствами эритроцитарных МВ. Более того, уровни циркулирующих РМР были значительно выше у пациентов с легочной тромбоэмболией по сравнению с контролем, что позволяет предположить, что уровень РМР имеет прогностическое значение для легочной тромбоэмболии и диагностическую ценность, аналогичную D-димеру. Примечательно, что комбинация исследований РМР, ширины распределения тромбоцитов, Р-селектина и D-димера показала довольно высокую чувствительность и специфичность в диагностике ТЭЛА [20; 28].

Заключение. Предполагаемая роль ВВ в гемостазе и тромбозе подтверждается большим количеством исследований, выясняющих, как эти везикулы влияют на тромботические процессы. Протромботические характеристики МВ, в основном, зависят от экспрессии как ФС, так и ТФ на их поверхности. Более того, присутствие на поверхности МВ других молекул и рецепторов, включая PSGL-1 и GPIIb/IIIa, дополнительно усиливает коагуляцию и тромбоз. Примечательно, что тромботические расстройства часто связаны с измененными уровнями различных классов ВВ, что предполагает их потенциальное использование в качестве биомаркеров. Присутствие ВВ практически во всех жидкостях организма делает их привлекательным инструментом для неинвазивной жидкостной биопсии. Было продемонстрировано, что ВВ играют роль в регенерации тканей и фибринолизе, и, учитывая их способность опосредовать межклеточную коммуникацию, ВВ можно использовать в качестве системы доставки лекарственных средств. В заключение следует отметить, что расширение наших знаний о механизмах образования ВВ и их патофизиологической значимости может помочь пролить свет на применение в клинической практике непосредственно циркулирующих внеклеточных везикул.

Список литературы

1. **Andaloussi S.E.** Extracellular vesicles: Biology and emerging therapeutic opportunities / S.E. Andaloussi, I. Mager, X.O. Breakefield, M.J. Wood // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2013. – №12. – P. 347–357.
2. **Arandjelovic S.** Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis / S. Arandjelovic, K.S. Ravichandran // *Nat. Immunol.* – 2015. – №16. – P. 907–917.
3. **Baj-Krzyworzeka M.** Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion, and chemotaxis of hematopoietic cells / M. Baj-Krzyworzeka, M. Majka, D. Pratico, J. Ratajczak, G. Vilaire, J. Kijowski, R. Reca, A. Janowska-Wieczorek, M.Z. Ratajczak // *Exp. Hematol.* – 2002. – №30. – P. 450–459.
4. **Banfi C.** Proteome of endothelial cell-derived procoagulant microparticles / C. Banfi, M. Brioschi, R. Wait, S. Begum, E. Gianazza, A. Pirillo, L. Mussoni, E. Tremoli // *Proteomics.* – 2005. – №5. – P. 4443–4455.

5. **Barry O.P.** Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles / O.P. Barry, D. Pratico, J.A. Lawson, G.A. FitzGerald // *J. Clin. Investig.* – 1997. – №99. – P. 2118–2127.
6. **Bosman G.J.** The proteome of erythrocyte-derived microparticles from plasma: New clues for erythrocyte aging and vesiculation / G.J. Bosman, E. Lasonder, Y.A. Groenen-Dopp, F.L. Willekens, J.M. Werre // *J. Proteom.* – 2012. – №76. – P. 203–210.
7. **Boulanger C.M.** Extracellular vesicles in coronary artery disease / C.M. Boulanger, X. Loyer, P.E. Rautou, N. Amabile // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2017. – №14. – P. 259–272.
8. **Cocucci E.** Ectosomes and exosomes: Shedding the confusion between extracellular vesicles / E. Cocucci, J. Meldolesi // *Trends Cell Biol.* – 2015. – №25. – P. 364–372.
9. **Elyamany G.** Cancer-associated thrombosis: An overview / G. Elyamany, A.M. Alzahrani, E. Bukhary // *Clin. Med. Insights Oncol.* – 2014. – №8. – P. 129–137.
10. **Hafiane A.** Extracellular vesicles characteristics and emerging roles in atherosclerotic cardiovascular disease / A. Hafiane, S.S. Daskalopoulou // *Metabolism.* – 2018. – №85. – P. 213–222.
11. **Hromada C.** Endothelial Extracellular Vesicles-Promises and Challenges / C. Hromada, S. Muhleder, J. Grillari, H. Redl, W. Holnthoner // *Front. Physiol.* – 2017. – №8. – P. 275.
12. **Koshiar R.L.** Erythrocyte-derived microparticles supporting activated protein C-mediated regulation of blood coagulation / R.L. Koshiar, S. Somajo, E. Norstrom, B. Dahlback // *PLoS ONE.* – 2014. – №9. – e104200.
13. **Lacroix R.** Activation of plasminogen into plasmin at the surface of endothelial microparticles: A mechanism that modulates angiogenic properties of endothelial progenitor cells in vitro / R. Lacroix, F. Sabatier, A. Mialhe, A. Basire, R. Pannell, H. Borghi, S. Robert, E. Lamy, L. Plawinski, L. Camoin-Jau, et al. // *Blood.* – 2007. – №110. – P. 2432–2439.
14. **Lasser C.** Subpopulations of extracellular vesicles and their therapeutic potential / C. Lasser, S.C. Jang, J. Lotvall // *Mol. Asp. Med.* – 2018. – №60. – P. 1–14.
15. **Matsumoto A.** Accelerated growth of B16BL6 tumor in mice through efficient uptake of their own exosomes by B16BL6 cells / A. Matsumoto, Y. Takahashi, M. Nishikawa, K. Sano, M. Morishita, C. Charoenviriyakul, H. Saji, Y. Takakura // *Cancer Sci.* – 2017. – №108. – P. 1803–1810.
16. **Owens A.P.** Microparticles in hemostasis and thrombosis / A.P. Owens, 3rd, N. Mackman // *Circ. Res.* – 2011. – №108. – P. 1284–1297.
17. **Paone S.** Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis / S. Paone, A.A. Baxter, M.D. Hulett, I.K.H. Poon // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2019. – №76. – P. 1093–1106.
18. **Ridger V.C.** Microvesicles in vascular homeostasis and diseases / V.C. Ridger, C.M. Boulanger, A. Angelillo-Scherrer, L. Badimon, O. Blanc-Brude, M.L. Bochaton-Piallat, E. Boilard, E.I. Buzas, A. Caporali, F. Dignat-George, et al. // *Thromb. Haemost.* – 2017. – №117. – P. 1296–1316.

19. **Rossaint J.** Directed transport of neutrophil-derived extracellular vesicles enables platelet-mediated innate immune response / J. Rossaint, K. Kuhne, J. Skupski, H. Van Aken, M.R. Looney, A. Hidalgo, A. Zarbock // *Nat. Commun.* – 2016. – №7. – P. 13464.
20. **Rubin O.** Microparticles in stored red blood cells: Submicron clotting bombs? / O. Rubin, D. Crettaz, J.D. Tissot, N. Lion // *Blood Transfus.* – 2010. – №8. – P. 31–38.
21. **Rubin O.** Red blood cell-derived microparticles isolated from blood units initiate and propagate thrombin generation / O. Rubin, J. Delobel, M. Prudent, N. Lion, K. Kohl, E.I. Tucker, J.D. Tissot, A. Angelillo-Scherrer // *Transfusion.* – 2013. – №53. – P. 1744–1754.
22. **Somajo S.** Protein S and factor V in regulation of coagulation on platelet microparticles by activated protein C / S. Somajo, R.L. Koshiar, E. Norstrom, B. Dahlback // *Thromb. Res.* – 2014. – №134. – P. 144–152.
23. **Stepien E.** Number of microparticles generated during acute myocardial infarction and stable angina correlates with platelet activation / E. Stepien, E. Stankiewicz, J. Zalewski, J. Godlewski, K. Zmudka, I. Wybranska // *Arch. Med. Res.* – 2012. – №43. – P. 31–35.
24. **Sun C.** Higher Plasma Concentrations of Platelet Microparticles in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Sun, W.B. Zhao, Y. Chen, H.Y. Hu // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – №32. – P. 1321–1325.
25. **Tetta C.** Extracellular vesicles as an emerging mechanism of cell-to-cell communication / C. Tetta, E. Ghigo, L. Silengo, M.C. Deregibus, G. Camussi // *Endocrine.* – 2013. – №44. – P. 11–19.
26. **Van der Pol E.** Recent developments in the nomenclature, presence, isolation, detection and clinical impact of extracellular vesicles / E. Van der Pol, A.N. Boring, E.L. Gool, R. Nieuwland // *J. Thromb. Haemost.* – 2016. – №14. – P. 48–56.
27. **Wang J.G.** Monocytic microparticles activate endothelial cells in an IL-1beta-dependent manner / J.G. Wang, J.C. Williams, B.K. Davis, K. Jacobson, C.M. Doerschuk, J.P. Ting, N. Mackman // *Blood.* – 2011. – №118. – P. 2366–2374.
28. **Wang M.** Diagnostic value of platelet-derived microparticles in pulmonary thromboembolism: A population-based study / M. Wang, Y. Fu, L. Xu, L. Xiao, Y. Yue, S. Liu, Q. Huang, S. Li, Y. Li // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – №16. – P. 3099–3106.
29. **Wolf P.** The nature and significance of platelet products in human plasma / P. Wolf // *Br. J. Haematol.* – 1967. – №13. – P. 269–288.
30. **Zarà M.** Release of Prometastatic Platelet-Derived Microparticles Induced by Breast Cancer Cells: A Novel Positive Feedback Mechanism for Metastasis / M. Zarà, G.F. Guidetti, D. Boselli, C. Villa, I. Canobbio, C. Seppi, C. Visconte, J. Canino, M. Torti // *TH Open.* – 2017. – №1. – P. 155–163.

Moskvin A.A.

**Biology of extracellular vesicles, their role in the pathogenesis
of thrombosis (review)**

This article presents relevant data on the participation of extracellular vesicles in the mechanisms of hemostasis. Their classification, biogenesis and role in intercellular communication were also described in detail. The presumptive clinical significance of further investigation of extracellular vesicles is noted.

Key words: hemostasis, thrombosis, extracellular vesicles, exosomes, microvesicles.

УДК 616.9:614.21

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

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

Спектр патогенов и доминирующие госпитальные штаммы отделений неотложной помощи

Данная статья посвящена обзору особенностей полимикробного характера объектов внешней среды в некоторых отделениях неотложной помощи стационаров г. Луганска с целью выявления ведущих внутрибольничных штаммов. Оценка фенотипического спектра патогенов и их доминирующих эпидемиологических маркеров позволяет своевременно выявить госпитальные штаммы, дает возможность определить тактику лечения, внести коррективы в систему мер профилактики.

Ключевые слова: *внутрибольничные инфекции, госпитальные штаммы, резистентность, микрофлора, грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии, MRSE (метициллин-резистентный эпидермальный стафилококк), отделения неотложной помощи.*

Природа внутрибольничных инфекций (ВБИ) сложнее, чем казалось долгие годы; она определяется не только недостаточностью социально-экономической обеспеченности лечебной сферы, но и не всегда предсказуемыми эволюциями микроорганизмов, в т.ч. под воздействием экологического прессы, динамики отношений организма хозяина и микрофлоры. Рост ВБИ может быть также и следствием прогресса медицины при использовании новых диагностических и лечебных препаратов и других медицинских средств, при осуществлении сложных манипуляций и оперативных вмешательств, применении прогрессивных, но недостаточно изученных решений. Причем в отдельном лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) может быть в наличии весь комплекс таких причин, однако удельный вес каждой из них в общем спектре будет сугубо индивидуальным.

Любое ЛПУ является своеобразной искусственной экологической системой. Окружающая среда стационара отличается регулярным поступлением, изменением, распространением и накоплением инфекционных возбудителей за счет: циркуляции микробных агентов от пациентов и ухаживающих за ними лиц, персонала, прессинга дезинфектантами, синтетическими моющими средствами и лекарственными препаратами. Присоединение ВБИ к основ-

ному заболеванию увеличивает в среднем на 6–8 дней продолжительность пребывания пациента в стационаре [1]. Летальность в группе лиц с ВБИ значительно превышает таковую среди аналогичных групп больных без них.

Актуальность проблемы госпитальных инфекций для теоретической медицины и практического здравоохранения не вызывает сомнения. Она обусловлена высоким уровнем заболеваемости, летальности, социально-экономическим и моральным ущербом, наносимым здоровью пациентов и медицинского персонала. Структура ВБИ в многопрофильных стационарах специфична, однако в крупных учреждениях хирургического профиля с наиболее высоким уровнем заболеваемости преобладают гнойно-септические инфекции [2].

Объектом исследования послужила микрофлора содержимого смывов с предметов окружающей среды отделений неотложной помощи политравматологической и хирургической направленности.

Предметом исследования были учетные данные микробного обсеменения предметов окружающей среды, поверхностей, инструментов и воздуха в некоторых отделениях неотложной помощи.

Задачей исследования было обозначение общих лидеров среди внутрибольничных штаммов хирургического профиля, отделений интенсивной терапии, ожоговых отделений и политравмы на основании данных планового мониторинга.

Изучаемый материал готовился по обычному алгоритму. Оценка биологических свойств, факторов патогенности и антибактериальную чувствительность выделенных штаммов (в том числе к дезинфицирующим растворам) осуществляли по общепринятым методикам регламента работы микробиологической лаборатории [3]. Пробы с объектов внешней среды засевали в среду для контроля стерильности, глюкозный бульон и среду Сабуро. Со сред первичного посева (при наличии роста микроорганизмов суточной инкубации в стандартном режиме) производили высевы на кровяной агар с последующей идентификацией бактериальных культур до вида.

Для идентификации штаммов использовались тест-системы фирмы Lachema. Определение чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом проводили на среде Мюллера-Хинтона с использованием аппарата для определения стандарта мутности бактериальной взвеси и диспенсера дисков с антибиотиками производства HiMedia. Оценка чувствительности к дезинфектантам – диско-диффузионным методом и ускоренным методом в микропланшетах. Фенотипическую сопоставимость штаммов, выделенных из внешней среды, оценивали с использованием компьютерной программы WHONET 5.4. Статистическую обработку материала проводили с помощью таблиц Excel и программы Biostat.

Инфекция считается внутрибольничной, если она развилась не ранее 48-ми часов после поступления больного в стационар. Среди классических причин развития ВБИ можно выделить: формирование и селекцию «госпитальных штаммов» микроорганизмов, обладающих высокой вирулентностью и множественной лекарственной устойчивостью; нерациональное проведение антимикробной химиотерапии и отсутствие контроля за циркуляцией штам-

мов с лекарственной устойчивостью; значительная частота носительства патогенной микрофлоры (например, золотистого стафилококка) среди медицинского персонала (достигает 40%); создание крупных больничных комплексов со своей специфической экологией – скученностью в стационарах и поликлиниках, особенностями основного контингента (преимущественно ослабленные пациенты); относительная замкнутость помещений (палаты, процедурные кабинеты); нарушения правил асептики и антисептики, отклонения от санитарно-гигиенических норм для стационаров [4].

Бактериологические лаборатории центров санитарно-эпидемиологического надзора контролируют ЛПУ два раза в год. Бактериологические лаборатории ЛПУ исследуют обсеменённость воздуха и объектов один раз в месяц, стерильность инструментов, перевязочного материала, операционного белья, рук хирургов – один раз в неделю [5]. В акушерских стационарах бактериологические лаборатории ЛПУ проводят проверку один раз в месяц, бактериологические лаборатории центров санитарно-эпидемиологического надзора – один раз в квартал [6]. Внеочередные санитарно-бактериологические обследования акушерских стационаров проводят по эпидемиологическим показаниям, при неудовлетворительном соблюдении санитарно-гигиенического и противоэпидемического режима, с целью контроля качества заключительной дезинфекции перед открытием акушерского стационара. Объектами бактериологического обследования являются воздух, поверхности различных предметов, руки хирурга и всех работающих в операционном блоке, кожные покровы операционного поля. Также осуществляют контроль стерильности изделий медицинского назначения, эффективности влажной текущей уборки и заключительной дезинфекции [6]. Отдельную группу составляет обследование персонала на носительство золотистого стафилококка. В отделениях интенсивной терапии бактериологическому обследованию подлежат операционный блок, послеоперационные палаты, отделения и палаты реанимации, перевязочные. В акушерских стационарах бактериологическому обследованию подлежат родильные залы, операционный блок, процедурные, детские палаты и палаты интенсивной терапии; комнаты сбора, пастеризации и хранения грудного молока; палаты послеродового отделения [6; 8].

Наибольший удельный вес ВБИ приходится на акушерские и хирургические стационары (отделения реанимации, абдоминальной хирургии, политравмы, ожоговой травмы, урологии, гинекологии, отоларингологии, стоматологии, онкологии и др.). Важные условия их развития – массивность инфицирования и нарушения сопротивляемости организма. Чем более выражены эти нарушения, тем более широкий спектр микроорганизмов способен вызывать инфекционные поражения. Особенности эпидемического процесса при ВБИ зависят от свойств возбудителя, типа учреждения, контингента больных, качества организации медицинской помощи, санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов [9]. Часто ВБИ возникают после оперативных вмешательств и инвазивных лечебных и диагностических процедур (например, катетеризация вен и мочевого пузыря). Определённый вклад вносит новая медицинская аппаратура, требующая особых методов стерилизации [10]. Значимость тех или иных видов ВБИ во многом зависит от профиля лечеб-

ного учреждения. Так, в ожоговых отделениях преобладает синегнойная инфекция. В учреждениях родовспоможения основную проблему представляет стафилококковая инфекция, распространяемая медицинским персоналом-носителем золотистого стафилококка. В урологических отделениях доминирует инфекция, вызываемая грамотрицательной флорой: кишечной, синегнойной палочкой и др. Так называемые «риски заражения» так же обусловлены видом экстренной помощи [10]. Например: хирургические отделения – абдоминальная и сочетанная торакоабдоминальная патология или травма; травматологические отделения – открытые и закрытые повреждения конечностей, костей таза и позвоночника; проктологическое отделение – заболевания и повреждения толстого кишечника; урологическое отделение – заболевания и повреждения мочеполовой системы и руки медицинского персонала. Основные возбудители бактериальных инфекций отделений экстренной помощи – стафилококки, пневмококки, грамотрицательные энтеробактерии, псевдомонады и анаэробы глубоких ран. Ведущую роль играют резистентные стафилококки (до 60% всех случаев ВБИ), грамотрицательные бактерии, респираторные вирусы и грибы рода *Candida* [10; 11]. Грибы рода *Aspergillus* контаминируют протезы, жидкости для парентерального введения, оборудование для ингаляционной терапии и другое медицинское оборудование. *A. fumigatus* и другие виды часто вызывают лёгочные и диссеминированные поражения у пациентов со злокачественными заболеваниями и различными иммунодефицитами. *C. albicans* часто вызывает серьёзные поражения кожи и слизистых оболочек, а также диссеминированные заболевания у пациентов со злокачественными заболеваниями органов кроветворения и лиц, длительно получающих цитостатики, глюкокортикоиды или антибиотики широкого спектра действия [11]. Больных с сахарным диабетом отличает высокая обсеменённость *C. albicans* кожных покровов, что приводит к высокой вероятности развития диссеминированного кандидоза при введении инородных тел либо при транзитных нарушениях иммунного статуса пациента [10; 11]. Итак, спектр возбудителей ВБИ отделений неотложной помощи охватывает вирусы, бактерии, грибы и простейших.

Сплошной микробиологический скрининг проб с объектов внешней среды некоторых отделений неотложной помощи г. Луганска позволил выделить госпитальные штаммы – лидеры. Так, ортопедо-травматологические отделения, в основном, были представлены единственным штаммом, соответствующим критериям «внутрибольничного эковара» – *S. epidermidis* (MRSE). Он имел выраженные патогенные факторы (продуцировал β -лактамазу), был устойчив к рабочим растворам дезинфектантов изучаемого отделения (хлоргексидину и перманганату калия). Наиболее контаминированными объектами внешней среды оказывались перчатки персонала и поверхности предметов.

Микрофлора отделений общей хирургии включала референс-типы бактерий, в числе которых неферментирующие грамотрицательные бактерии, энтеробактерии, энтерококки, стафилококки и представители споровых форм.

Из них некоторые фенотипические варианты имели выраженные природные или приобретенные факторы патогенности: полирезистентный *A. baumannii*; устойчивая к цефотаксиму, гентамицину и ципрофлоксаци-

ну *P. aeruginosa*; устойчивый к амоксиклаву, цефотаксиму, нитрофурантоину *P. vulgaris*; полирезистентный *E. cloacae*; устойчивый к пенициллину *E. faecalis*; полирезистентный *E. faecium*; устойчивый к гентамицину MRSE.

Штаммы *P. aeruginosa* были обнаружены в перевязочном материале от больного, на перчатках персонала, в 1% растворе лизоформина. *P. vulgaris* обнаруживался на контейнере с «грязным» перевязочным материалом и оказывался устойчив к рабочему раствору дезинфектанта. *E. cloacae* колонизировал пациентов, проявляя полную устойчивость к рабочему и свежеприготовленному дезинфицирующему раствору, был выделен из водопроводного крана и стерильного манипуляционного стола в процедурном кабинете. Полирезистентный *A. baumannii* был чувствительным ко всем дезинфицирующим растворам и не выделялся во внешней среде. *E. faecalis*, устойчивый к ампициллину и чувствительный к раствору лизоформина был найден в лотке из-под смывных вод. Полирезистентный *E. faecium* во внешней среде контаминировал использованный одноразовый лоток из-под смывных вод, однако не был обнаружен у пациентов и оставался чувствительным к дезинфицирующим растворам. MRSE часто обнаруживался на рабочем медицинском халате, процедурном столе в манипуляционной, полотенце для рук персонала, проявлял чувствительность к ведущим дезинфектантам отделения.

Таким образом, внутрибольничными штаммами отделений хирургии зачастую являлись полирезистентные *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* и *E. cloacae*. Все они были представителями грамотрицательной условно-патогенной флоры с выраженными природными (наличие эндотоксина) и приобретенными факторами патогенности (продукция β -лактамаз), обладали высокой колонизирующей способностью и устойчивостью к рабочим растворам дезинфицирующих средств изучаемого отделения. Наиболее контаминированными объектами внешней среды оказывались «грязный» перевязочный материал, перчатки медперсонала и дезинфицирующие растворы.

В последнее время резистентная микрофлора с одинаковыми профилями антибиотикорезистентности выявляется в отделениях хирургического профиля практически любой больницы. Это штаммы *E. coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, которые наиболее распространены по высеваемости [12].

В результате обзора основных тенденций внутрибольничного микробного лидерства было так же установлено, что ведущее место в микробной контаминации объектов окружающей среды и воздуха часто принадлежит грамотрицательным микроорганизмам, в особенности, в жаркие сезоны, а именно *A. baumannii*. При исследовании воздуха высеивается большое количество плесневых грибов микромицетов. Наиболее неблагополучными в плане санитарно-микробиологического состояния оказывались реанимационные отделения гнойной хирургии и общей реанимации. В смывах реанимационных отделений, в основном высеивались штаммы *A. baumannii*, и половина положительных результатов приходилась тоже на жаркий период времени. В спектре микроорганизмов, выделенных от больных, находящихся на лечении в отделениях травматологической специализации, больше всего высеивались *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*.

По данным официальной регистрации, в мировых медицинских литературных источниках ВБИ развиваются у 0,15% госпитализированных больных отделений интенсивной терапии [13]. Причиной возникновения ВБИ все чаще выступают полирезистентные штаммы микроорганизмов, т.е. имеющие устойчивость к двум и более группам антибиотиков. Обычно на такую микрофлору уже не действуют антибиотики первой линии (незащищенные пенициллины, некоторые аминогликозиды 2-го поколения, фторхинолоны 2-го поколения, цефалоспорины 2-3 поколения), а правильный подбор нужного препарата требует учета результатов чувствительности как микрофлоры, циркулирующей в стационаре или конкретном отделении, так и индивидуальной чувствительности микрофлоры, высеянной у больного [14]. При этом прогноз выздоровления, как правило, ухудшается, а длительность пребывания больного в стационаре возрастает, что конечно влечет за собой и увеличение стоимости лечения [10; 14].

Список литературы

1. **Брусина Е.Б.** Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций в хирургии / Е.Б. Брусина, И.П. Рычагов. – Новосибирск : Наука, 2006. – 176 с.
2. **Брико Н.И.** Контроль внутрибольничных инфекций / Н.И. Брико. – М. : Русский врач, 2003. – 96 с.
3. **Методические указания** по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. – М. : Минздрав России, 2004. – 75 с.
4. **Методические рекомендации** по ускоренному определению устойчивости бактерий к дезинфекционным средствам (утв. Департаментом Госсанэпиднадзора Минздрава РФ от 10 января 2000 г. №1100-27-0-117).
5. **Покровский В.И.** Внутрибольничные инфекции: проблемы и пути решения / В.И. Покровский, Н.А. Семина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – №5. – С. 12–14.
6. **Диагностика и лечение заболеваний**, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: федеральные клинические рекомендации / под ред. В.Н. Прилепской и соавт. – М., 2013. – 50 с.
7. **Афанасьев Ю.И.** Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю.И. Афанасьев [и др.]; под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 6-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 800 с.
8. **Долгов В.В.** Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях / В.В. Долгов [и др.]. – М. ; Тверь, Триада, 2007. – 320 с.
9. **Atashili J.** Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a metaanalysis of published studies / J. Atashili, C. Poole, P.M. Ndumbe et al. // AIDS. – 2008. – №22. – P. 1493–1501.
10. **Камышников В.С.** Карманный справочник врача по лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 400 с.
11. **Луцик О.Д.** Гистология человека / О.Д. Луцик [и др.]. – К. : Книга плюс, 2003. – 592 с.
12. **Thulkar J.** A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis / J. Thulkar, A. Kriplani, N. Agarwal // Indian J. Pharmacol. – 2012. – №44(2). – P. 243–245.

13. **Martinez R.C.** Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), Lactobacillus rhamnosus GR-1, and Lactobacillus reuteri RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R.C. Martinez, S.A. Franceschini, M.C. Patta, S.M. Quintana, B.C. Gomes, E.C. De Martinis, G. Reid // Can. J. Microbiol. – 2009. – №55(2). – P. 133–138.
14. **Lamont R.F.** Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis / R.F. Lamont, C.L. Nhan-Chang, J.D. Sobel et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – №205. – P. 177–190.

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

Pathogen spectrum and dominant hospital emergensy strains

This article is devoted to a review of the features of the polymicrobial nature of environmental objects in some emergency departments of hospitals in Lugansk in order to identify the leading nosocomial strains. Assessment of the phenotypic spectrum of pathogens and their dominant epidemiological markers allows timely identification of hospital strains, makes it possible to determine the tactics of treatment, and make adjustments to the system of preventive measures.

Key words: nosocomial infections, hospital strains, resistance, microflora, gram-positive, gram-negative bacteria.

ХИМИЯ

УДК 547.057:544.412.4:544.473-039.63

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

Некоторые примеры использования [3,5]-сигматропных перегруппировок в органическом синтезе

В статье приведены актуальные данные по применению [3,5]-сигматропных перегруппировок для построения представителей отдельных классов веществ. Описаны условия и методы, позволяющие задействовать упомянутые перегруппировки в органическом синтезе. Для отдельных реакций приведены данные физико-химических расчётов, обосновывающие реализацию именно [3,5]-перегруппировки в ходе реакции.

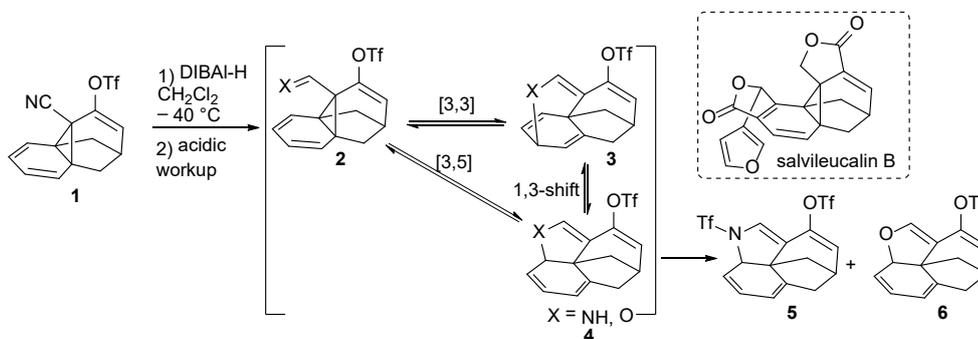
Ключевые слова: [3,5]-перегруппировка, согласованный механизм, псевдоперциклические реакции, металлокатализ.

Сигматропные перегруппировки являются достаточно удобным и гибким методом для перестройки скелета органических соединений и получения требуемых веществ с минимальными затратами реагентов. Наиболее распространённая разновидность сигматропных перегруппировок в органической химии – [3,3]-сигматропные перегруппировки. К таковым относятся различные варианты перегруппировки Кляйзена [1] (в т.ч. аза-, тио(селено)-, йодониевые варианты, гетероароматический вариант; перегруппировки Айрланда-Кляйзена, Джонсона-Кляйзена, Эшенмозера-Кляйзена и т.д.), Коупа, Овермана и т.д. Однако и другие, менее распространённые разновидности сигматропных перегруппировок, используются в химии и успешно применяются для построения целевых соединений. В данной статье будет рассмотрена более редко встречающаяся разновидность перегруппировок – [3,5]-сигматропная перегруппировка.

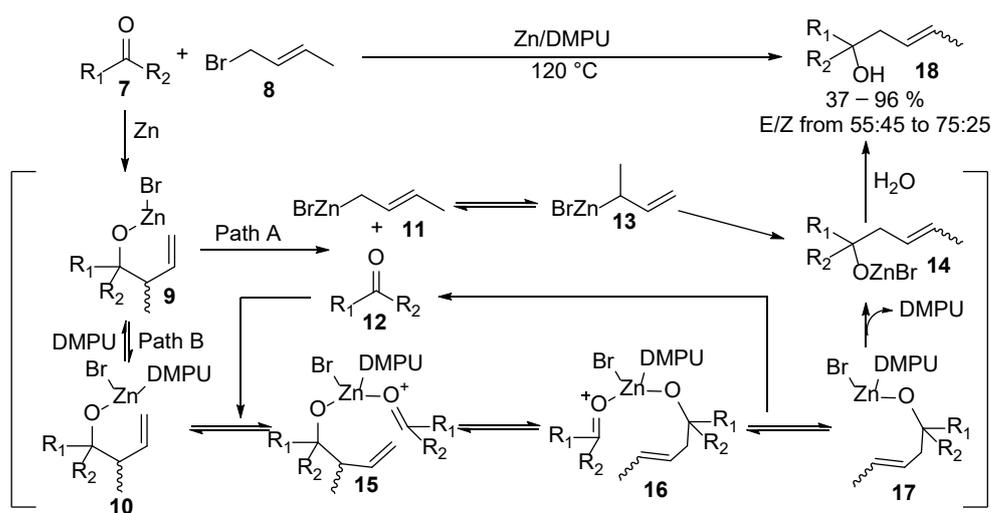
В хронологическом порядке первая из рассматриваемых нами работ относится к 2012 году. Каркас [5.3.1]-пропеллана входит в состав биологически активного соединения сальвилеукалина В [2]. При попытке синтеза данного соединения возникает ряд проблем, связанных с нестабильностью напряжённого циклопропанового фрагмента в структуре молекулы. Так было показано, что при обработке соединения **1** диизобутилалюминий гидридом (DIBAL-H) в дихлорметане при -40°C с последующим добавлением сегнетовой соли образуется смесь соединений **5** (15%) и **6** [3]. Замена сегнетовой соли на соляную кислоту приводит к монопродукту **6** с большим (49%) выходом (схема 1). Образование подобных структур указывает на несколько возможных путей протекания реакции – либо [3,3]-сигматропная перегруппировка с последующим несогласованным 1,3-сдвигом, либо [3,5]-сигматропная перегруппировка.

ка. Квантово-химические расчёты указывают на тот факт, что переходные состояния для [3,5]-перегруппировки обладают более низкой энергией, чем переходные состояния для [3,3]-перегруппировки, что позволяет предполагать доминирующую роль [3,5]-процесса в данной трансформации. Данные превращения представляют собой новые и нетрадиционные способы получения фенестранов и свидетельствуют о том, что окса- и аза-варианты [3,5]-сигматропной перегруппировки данного типа могут быть использованы для сборки сложных гетероциклических каркасов.

Схема 1



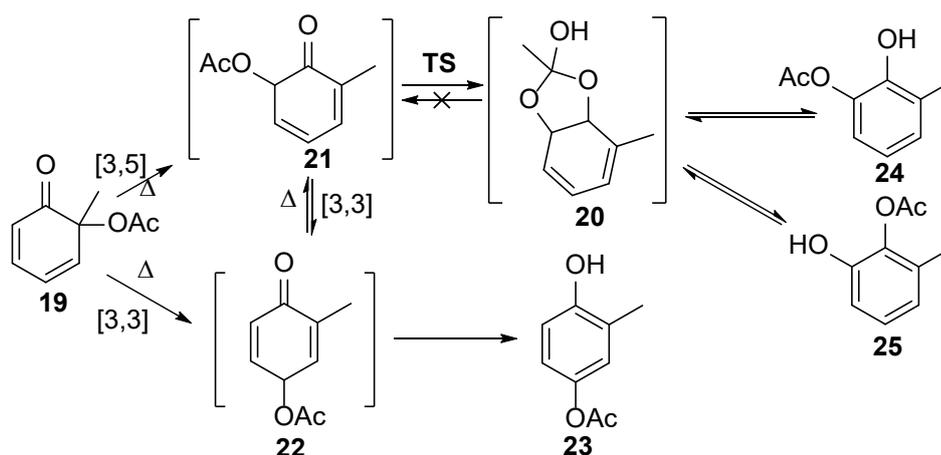
Ранее на базе [3,5]-сигматропной перегруппировки была разработана достаточно простая процедура прямого α -критилирования широкого ряда альдегидов и кетонов **7** [4]. Процедура реализуется при использовании цинка в экологически безопасном растворителе N,N'-диметилпропиленмочевине (DMPU) (схема 2). Метод прост в проведении и не требует сложных катализаторов. Также он достаточно интересен не только с механистической точки зрения, т.к. предполагается, что реакция протекает через стадию [3,5]-сигматропного сдвига при участии атома цинка, но и представляет собой ценное расширение спектра методов прямого α -критилирования в область кетонов, поскольку прямое α -критилирование с использованием критилметаллов до текущего момента было ограничено только альдегидами. Ещё одним достоинством метода является высокая α -региоселективность реакции.



R₁ = 2-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄,
 4-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, cyclopropyl, iPr, Ph, 2-ClC₆H₄
 R₂ = H, Me

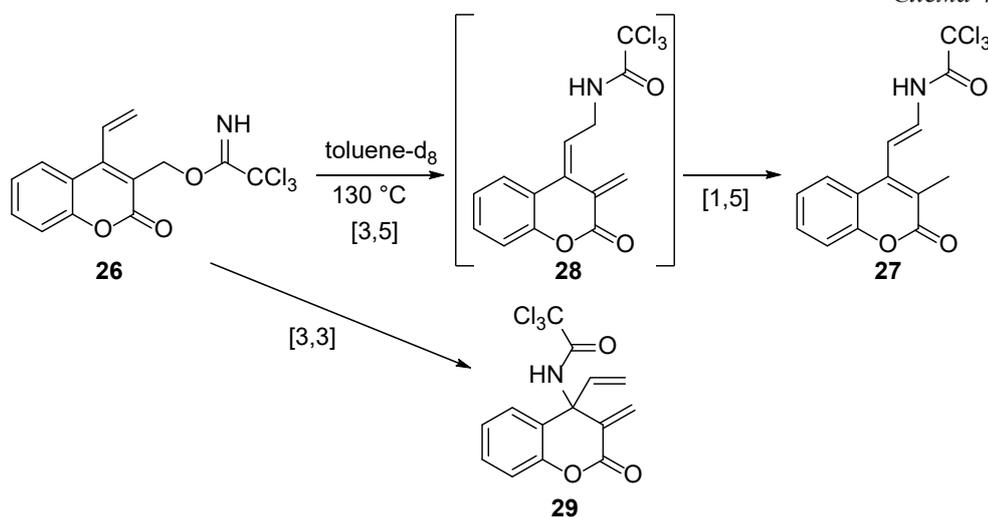
Сообщается, что при флеш-вакуумном пиролизе (ФВП) соединений вида **19** последние подвержены сигматропной перегруппировке. Расчёты свидетельствуют о том, что [3,5]-вариант энергетически более выгоден при высоких температурах, чем [3,3]-вариант. При этом, перициклическая [3s,5s]-сигматропная перегруппировка была бы запрещена орбитальной симметрией, но перегруппировка эфира разрешена при протекании реакции через псевдоперициклическое переходное состояние, в котором разрыв и образование связей происходит в плоскости эфира. Эти переходные состояния предопределены геометриями основного состояния исходя из рентгеновских кристаллических структур первоначальных соединений. Расчёты согласно density-functional theory (DFT) также предсказывают псевдоперициклические переходные состояния и воспроизводят качественное предпочтение [3,5]-сигматропной перегруппировки в процессе реакции. При повышении температуры ФВП и, особенно, при температурах выше 400 °C, селективность в отношении продуктов [3,5]-сигматропной перегруппировки возрастает. Эту необычную ситуацию можно объяснить, предположив неионный (газофазный) путь образования тетраэдрического промежуточного продукта (ортокислотного эфира **20**), который необратимо образуется из соединения **21** через другое псевдоперициклическое переходное состояние TS (схема 3). Таким образом, при более высоких температурах концентрации соединений **19**, **21** и **22** приближаются к равновесным, но необратимая реакция образования **20** смещает положение химического равновесия [5].

Схема 3



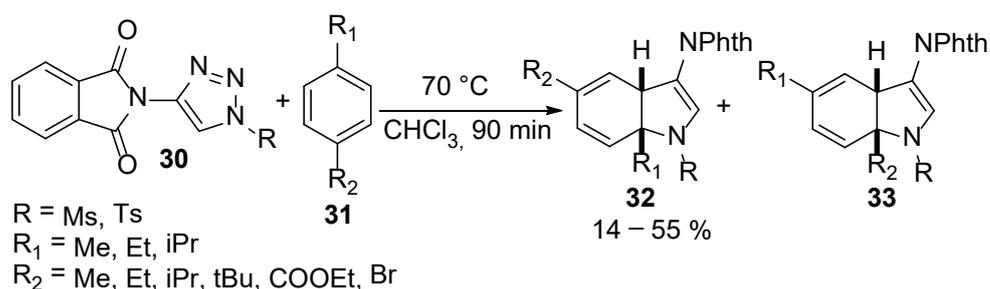
Перегруппировкам также подвержены трихлорацетимидаты. Экспериментально показано, что замещенный имидат кумарина **26** селективно подвергается термической [3,5]-сигматропной перегруппировке, которая запрещена правилами Вудворда-Хоффмана, с образованием продукта перегруппировки **27**. Расчеты показывают, что энергетически благоприятным является последовательный путь, в котором псевдоперициклическая [3,5]-перегруппировка дает амид **28**, для которого умеренное снижение ароматичности кумариновой системы компенсируется повышенной стабильностью амидной функции. Затем следует легкий [1,5]-гидридный сдвиг с получением наблюдаемого продукта **27**. При этом, энергетически неблагоприятна [3,3]-перегруппировка имидата **26**, поскольку стабильность амида недостаточна для преодоления потери ароматичности в промежуточном соединении **29** (схема 4). Полученные продукты перегруппировки представляют интерес с точки зрения медицинской и биологической химии [6].

Схема 4



Синтез [3a,7a]-дигидроиндолов может быть реализован при помощи N-содержащих предшественников карбенов **30**, что позволяет использовать в данной реакции неактивированные ароматические соединения **31**. Полученные дигидроиндолы содержат алкильный заместитель в месте соединения конденсированных циклов и могут претерпевать дальнейшие реакции функционализации при нагревании. При этом происходит раскрытие цикла и образование продуктов формальной C–H функционализации исходных аренов. Отличительная особенность данного метода – реакция не требует катализа переходными металлами. Гипотеза авторов состоит в том, что превращение протекает через стадию [3,5]-сигматропной перегруппировки циклопропанового интермедиата, что подтверждается расчётами согласно DFT-теории. Также, полученные результаты показывают, что [1,3]-сигматропная перегруппировка является менее выгодной в данных условиях (схема 5) [7].

Схема 5



Подводя итоги, можно отметить, что реакции перегруппировки находят всё более широкое применение в различных областях химии, что побуждает к дальнейшим исследованиям данных реакций. Расширение базы синтезов с применением сигматропных перегруппировок потенциально позволит увеличить экономию реагентов, поднять выходы реакций и уменьшить использование дорогих катализаторов. Что касается конкретно [3,5]-перегруппировок, их область применения также активно расширяется, а новые методы с их участием открывают путь к ранее недоступным соединениям.

Список литературы

1. **Martín Castro A.M.** Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades / A.M. Martín Castro // *Chemical Reviews* – 2004. – Т. 104 – №6 – С. 2939–3002.
2. **Aoyagi Y.** Salvileucalin B, A novel diterpenoid with an unprecedented rearranged neoclerodane skeleton from *Salvia leucantha* Cav. / Y. Aoyagi, A. Yamazaki, C. Nakatsugawa, H. Fukaya, K. Takeya, S. Kawauchi, H. Izumi // *Organic Letters* – 2008. – Т. 10 – №20 – С. 4429–4432.
3. **Heinrich N.** Reversible cyclopropane ring-cleavage reactions within etheno-bridged [4.3.1]propelladiene frameworks leading to aza- and oxa-[5.6.5.6] fenestratetraenes / N. Heinrich, A.C. Willis, I.A. Cade, J. Ho, M.L. Coote, M.G. Banwell // *Chemistry – A European Journal* – 2012. – Т. 18 – №43 – С. 13585–13588.
4. **Zhao L.M.** High regiocontrol in the zinc-mediated crotylation of aldehydes and ketones: A straightforward and facile approach to linear homoallylic alcohols

- in DMPU / L.M. Zhao, L.J. Wan, H.S. Jin, S.Q. Zhang // *European Journal of Organic Chemistry* – 2012. – №13 – С. 2579–2584.
5. **Sharma S.** Experimental and computational studies on the [3,3]- and [3,5]-sigmatropic rearrangements of acetoxycyclohexadienones: A non-ionic mechanism for acyl migration / S. Sharma, T. Rajale, D.B. Cordes, F. Hung-Low, D.M. Birney // *Journal of the American Chemical Society* – 2013. – Т. 135 – №38 – С. 14438–14447.
 6. **Rajale T.** A pseudopericyclic [3,5]-sigmatropic rearrangement of a coumarin trichloroacetimidate derivative / T. Rajale, S. Sharma, D.K. Unruh, D.A. Stroud, D.M. Birney // *Organic and Biomolecular Chemistry* – 2018. – Т. 16 – №6 – С. 874–879.
 7. **Wilkerson-Hill S.M.** Synthesis of [3a,7a]-Dihydroindoles by a Tandem Arene Cyclopropanation/3,5-Sigmatropic Rearrangement Reaction / S.M. Wilkerson-Hill, B.E. Haines, D.G. Musaev, H.M.L. Davies // *Journal of Organic Chemistry* – 2018. – Т. 83 – №15 – С. 7939–7949.

Baryshev B.N.

Some examples of the use of [3,5]-sigmatropic rearrangements in organic synthesis

The article presents the current data on the application of [3,5]-sigmatropic rearrangements for the construction of some members of different classes of substances. The conditions and methods allowing the use of the mentioned rearrangements in organic synthesis are described. The data of physicochemical calculations substantiating the realization of exactly [3,5]-rearrangements in the course of the reaction is shown for some reactions.

Key words: [3,5]-rearrangement, concerted mechanism, pseudopericyclic reactions, metal catalysis.

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

Синтез 4-спирозамещенных 2-амино-4H-пиранов (обзор)

Систематизированы и проанализированы литературные данные за последние 20 лет по методам синтеза 4-спирозамещенных 2-амино-4H-пиранов.

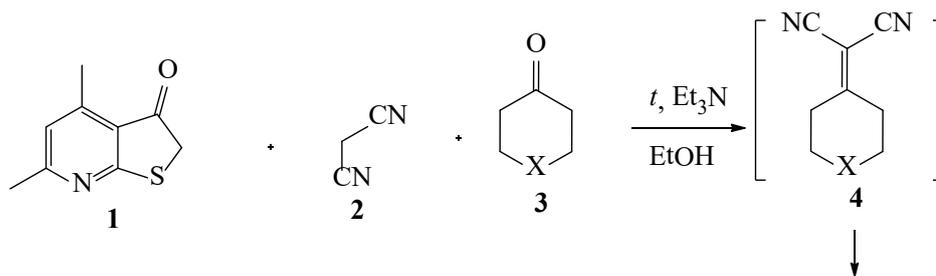
Ключевые слова: 4-спирозамещенные 2-амино-4H-пираны, циклические кетоны, СН-кислоты, реакция Кнёвенагеля, реакция Михаэля, внутримолекулярная циклизация.

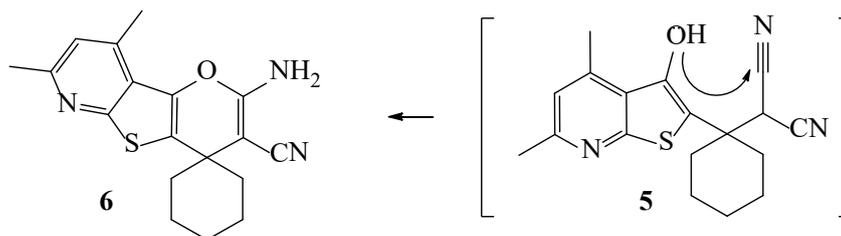
Производные пиранов широко представлены в природе. Среди их синтетических представителей обнаружены вещества с противораковой [1; 2], антибактериальной [3; 4], антимикробной [5; 6] и антиоксидантной [7; 8] активностью. Указанные выше факторы стимулируют ученых всесторонне разрабатывать данное научное направление. Однако их спирозамещенные аналоги остаются до настоящего времени мало исследованным классом гетероциклических соединений.

Настоящая работа посвящена систематизации литературных данных по синтезу 4-спирозамещенных 2-амино-4H-пиранов.

Взаимодействие 4,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-3(2H)-она **1** с малонитрилом **2** и циклическими кетонами **3** осуществляется в кипящем этаноле и катализируется триэтиламино. Схема реакции включает образование на первой стадии алкенов Кнёвенагеля **4**, к которым по Михаэлю присоединяются СН-кислоты **1**. Возникшие таким путем соответствующие аддукты **5** внутримолекулярно циклизуются в замещенные 2-амино-7,9-диметил-3-циано-4H-пирано[2',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридины **6** (схема 1) [9].

Схема 1

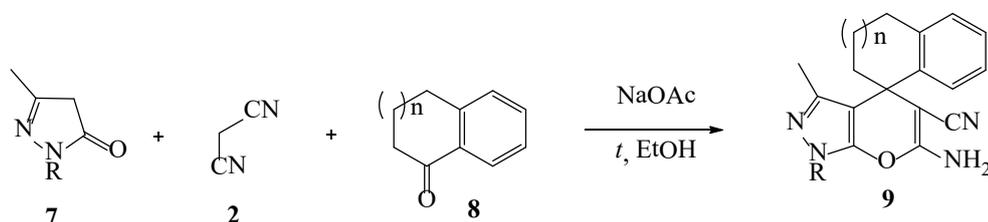




X = CH₂, CHMe, CHEt, CH^tBu, N-Me, N-Et, N-Pr, N-Ac, N-COOEt, N-COO^tBu, N-COOCH₂Ph. Ar = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-MeOCOC₆H₄.

Подобно предыдущей схеме, конденсируются замещенные пиразолоны **7** с малонитрилом **2** и кетонами **8** – получаются 2-аминопиразолопираны **9** (схема 2) [10].

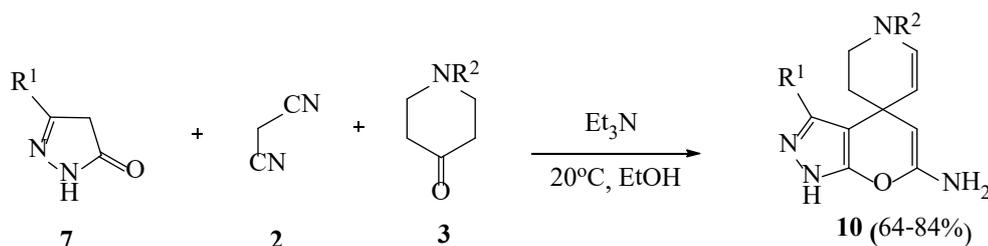
Схема 2



R = H (75%), Ph (90%), n = 0, 1.

Замена карбоциклических кетонов **8** на гетероциклические **3** в конденсации с пиразолонами **7** и малонитрилом **2** принципиально не меняет направление рассматриваемой трехкомпонентной конденсации – образуются соответствующие 4-спирозамещенные 4*H*-пиразолопираны **10** (схема 3). При катализе процесса триэтиламинем выход конечных продуктов составил 64-84%. Применение электрохимического метода повышает его до 79-90% [11].

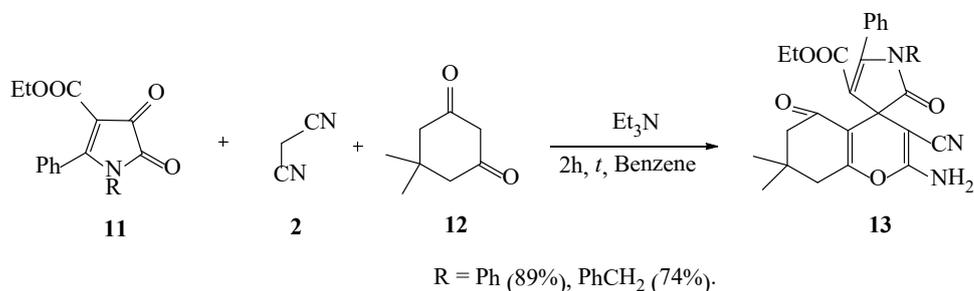
Схема 3



R¹ = Me, CH₂OMe, Pr. R² = Me, Ac, COOEt.

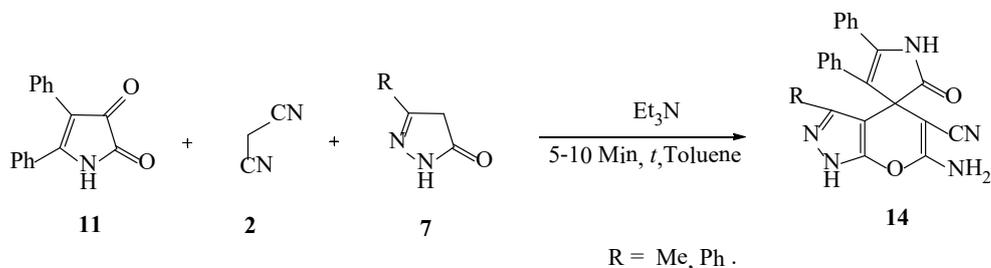
Замещенные 1*H*-пиррол-2,3-дионы **11** реагируют с малонитрилом **2** и димедоном **12** в кипящем бензоле в присутствии триэтиламина с образованием спиروزамещенных 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-бензо[*b*]пиранов **13** (схема 4) [12; 13].

Схема 4



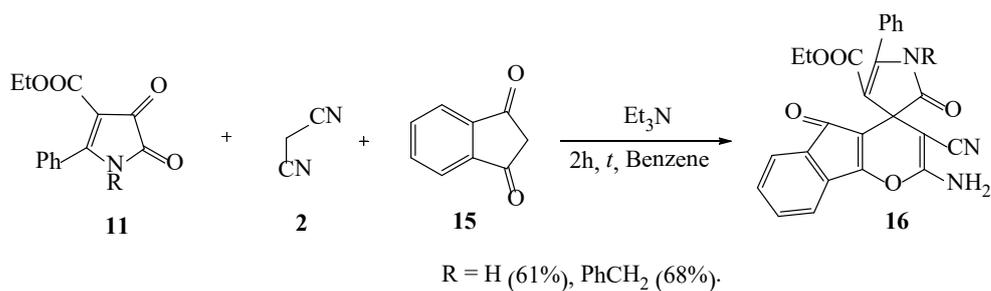
Замена в указанной выше конденсации димедона **12** на пиразолон **7** при кипячении в сухом толуоле в присутствии триэтиламина заканчивается образованием гетероциклической системы **14** с выходом 72% (R = Me) и 57% (R = Ph) (схема 5) [14].

Схема 5



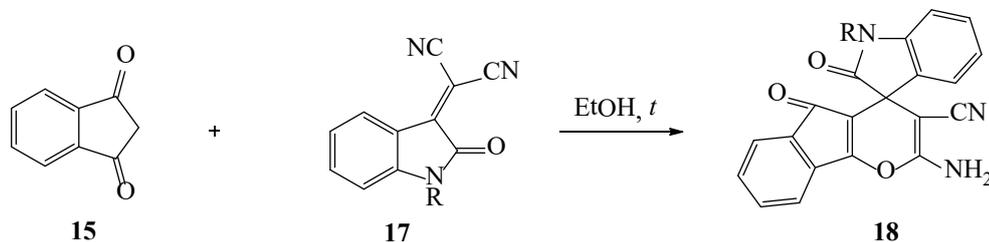
Спирогетероциклизация реализуется и в случае трехкомпонентного варианта, состоящего из пирролдионов **11**, малонитрила **2** и индандиона **15**, в целевую гетероциклическую систему **16**. Необходимые условия для её протекания – кипящий бензол в присутствии триэтиламина (схема 6) [15].

Схема 6



Индандион **15** присоединяется к активированному алкену – 2-оксо-3-индолиниденмалононитрилу **17** по Михаэлю при кипячении в этаноле автокаталитически с образованием 2-амино-2,5-диоксо-5*H*-спиро[индено[1,2-*b*]пиран-4,3-индолин]карбонитрилов **18** (схема 7) [16].

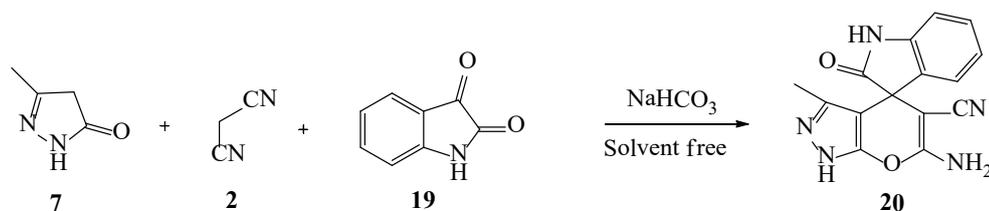
Схема 7



R = H, Me, Et.

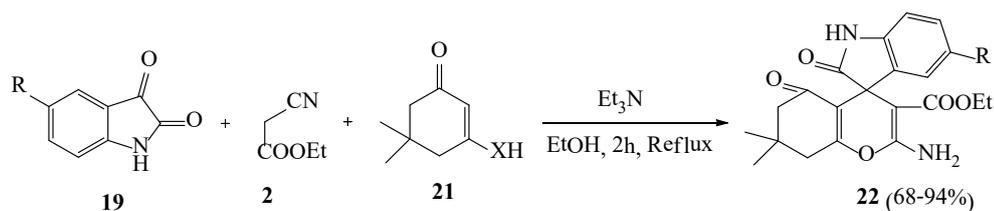
Конденсация пиразолона **7**, малононитрила **2** и индолин-2,3-диона **19** протекает без растворителя и катализируется гидрокарбонатом натрия с образованием 6'-амино-3'-метил-2-оксо-1'*H*-спиро[индолин-3,4'-пирано[2,3-*c*]пиразол]-5'-карбонитрила **20** (схема 8) [17].

Схема 8



Не изменяется механизм трехкомпонентной конденсации индолин-2,3-диона **19** с цианоуксусным эфиром **2** и енолом или енамином димедона **21** – синтезированы конденсированные спиروزамещенные 2-амино-4*H*-пираны **22** (схема 9) [18].

Схема 9

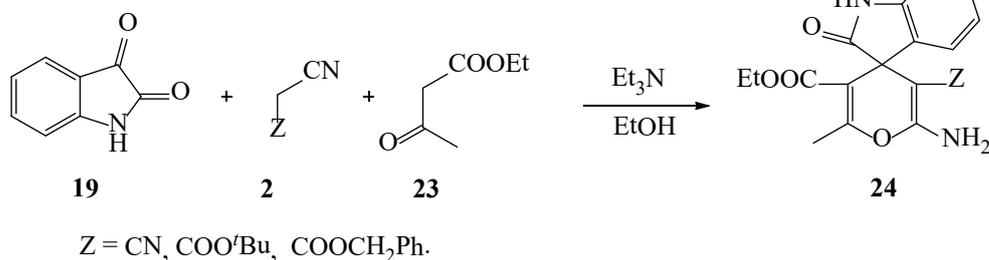


R = H, Me, Br. X = NPh, O.

Изатин **19** реагирует с производными цианоуксусной кислоты **2** и ацетоуксусным эфиром **23** по классической для данной комбинации реагентов схеме, приводящей к образованию спиروزамещенных 2-амино-4*H*-пиранов **24**

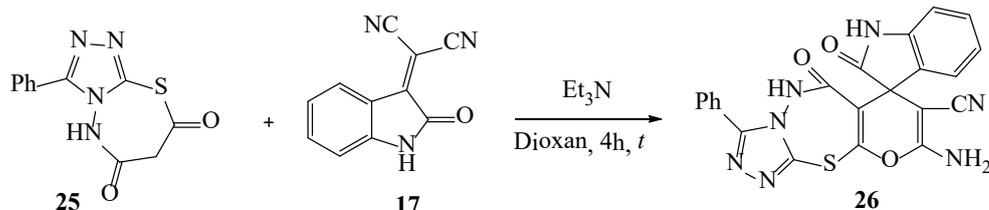
(схема 10) [19; 20]. Реакция протекает в этаноле в присутствии триэтиламина при нагревании по схеме «реакция Кнёвенагеля – присоединение по Михаэлю – внутримолекулярная циклизация». Отметим, что фиксируются количественные выходы конечных продуктов.

Схема 10



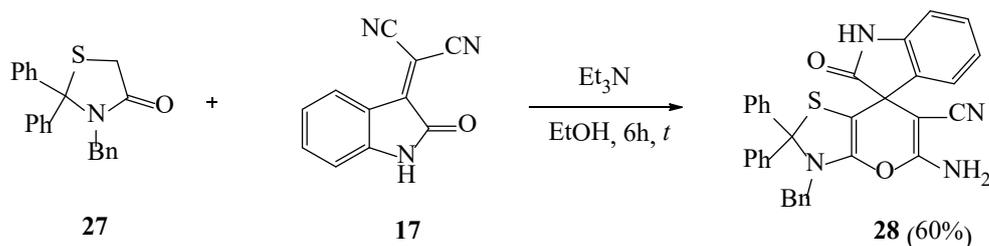
Протекающий в кипящем диоксане и катализируемый триэтиламино́м двухкомпонентный синтез, состоящий из 3-фенил[1,2,4]тиазоло[3,4,6]тиадиазепин-6,8(5*H*,7*H*)-диона **25** и 2-оксо-3-индолиниденмалонитрила **17** приемлем для получения производных 9'-амино-2,6'-диоксо-3'-фенил-5',6'-дигидроспиро[индолин-3,7'-пирано[3,2-*f*][1,2,4]тиазоло[3,4-*b*]-[1,3,4]тиазепин]-8-карбонитрила **26** (схема 11) [21].

Схема 11



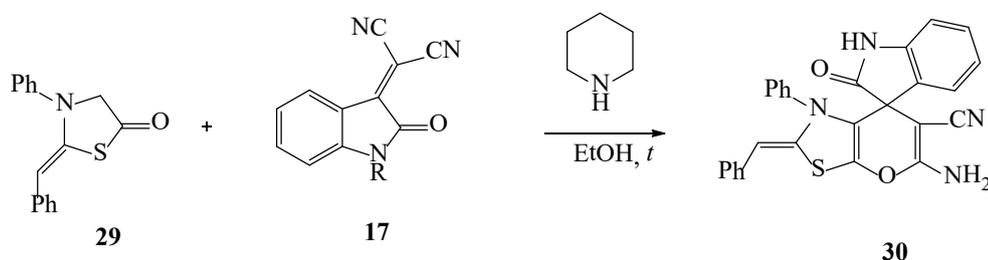
По механизму реакции Михаэля осуществляется взаимодействие 3-бензил-2,2-дифенилтиазолидин-4-она **27** (донора Михаэля) с активированным алкеном **17** (акцептором Михаэля) в кипящем этаноле в присутствии триэтиламина с образованием 5'-амино-3'-бензил-2-оксо-2',2'-дифенил-2',3'-дигидроспиро[индолин-3,7'-пирано[2,3-*d*]тиазол]-6'-карбонитрила **28** (схема 12) [22].

Схема 12



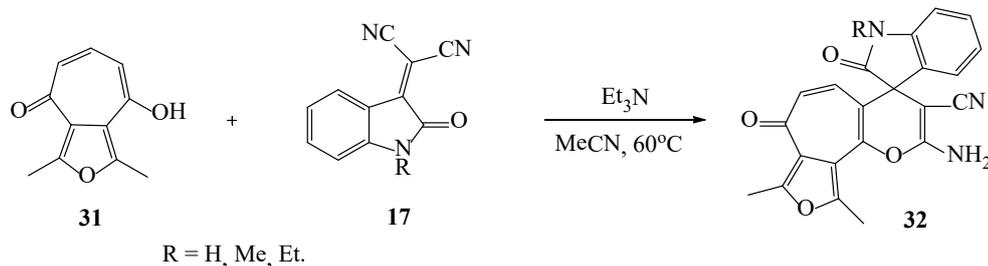
По варианту реакции Михаэля взаимодействуют 2-бензилиден-3-фенил-тиазолидин-5-он **29** и замещенный индол **17** в кипящем этаноле в присутствии пиперидина. Таким путем получен 5'-амино-2'-бензилиден-2-оксо-1'-фенил-1',2'-дигидроспиро[индолин-3,7'-пирано[3,2-*d*]тиазол]-6'-карбонитрил **30** с выходом 54% (схема 13) [23].

Схема 13



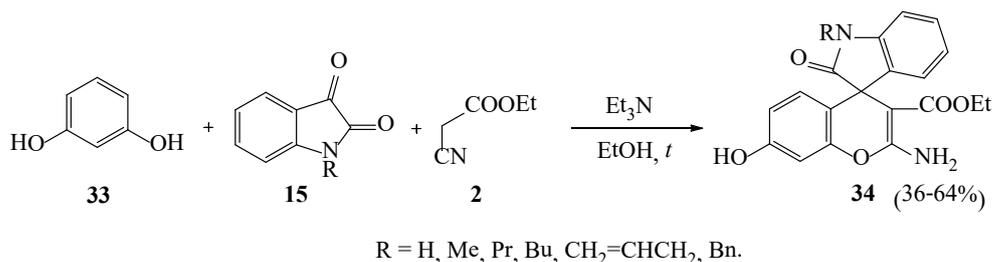
8-Гидрокси-1,3-диметил-4*H*-циклопента[*c*]фуран-4-он **31** в качестве СН-кислотной компоненты присоединяется по Михаэлю к 1-*R*-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)малононитрилу **17** в ацетонитриле при 60°C в присутствии триэтиламина с образованием конденсированного 2-амино-4*H*-пирана **32** (схема 14) [24].

Схема 14



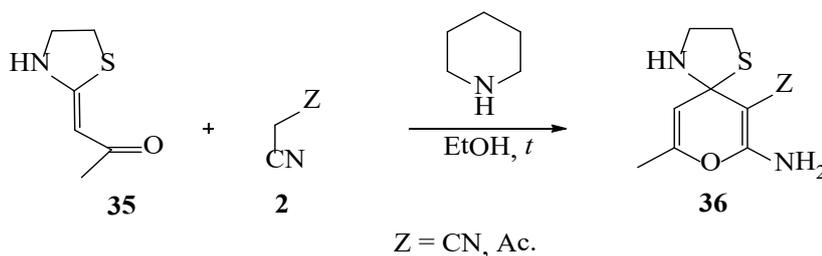
Трехкомпонентная конденсация, состоящая из цианоуксусного эфира **2**, изатина **19** и резорцина **33**, катализируемая триэтиламино в кипящем этаноле, приводит к образованию *N*-замещенных этил-2-амино-7-гидрокси-2'-оксо-спиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбоксилатов **34**. Первой стадией реакции является конденсация Кнёвенагеля – взаимодействие соединений **2** и **15**. Затем вступает во взаимодействие резорцин **33** в качестве СН-кислотной компоненты. Гипотетический аддукт Михаэля в условиях реакции хемоселективно подвергается гетероциклизации в конечную структуру **34** (схема 15) [25].

Схема 15



Производные цианоуксусной кислоты **2** присоединяются к 1-(thiazolidин-2-илиден)пропан-2-ону **35** по Михаэлю. Однако, соответствующие им аддукты не устойчивы в условиях реакции и легко трансформируются в замещенные 2-амино-4*H*-пираны **36** (схема 16) [26].

Схема 16



Выводы

1. Синтез 4-спирозамещенных 2-амино-4*H*-пиранов базируется на трехкомпонентной конденсации, состоящей из карбонильной компоненты и двух различных СН-кислот при катализе процесса триэтиламино. Двухкомпонентный вариант используется редко в связи с необходимостью наработки определенного алкена.

2. Преимущественно в качестве кетонов используются гетероциклические производные. Карбоциклические кетоны в рассмотренных конденсация представлены в литературе единичными примерами.

Список литературы

1. **El-Shwiniy W.H.** Spectral, thermal, DFT calculations, anticancer and antimicrobial studies for bivalent manganese complex of pyrano[2,3-*d*]pyrimidine derivatives / W.H. El-Shwiniy, W.S. Shebab, W.A. Zordok // *J. Molec. Struct.* – 2020. – Vol. 1199. – P. 126993.
2. **Mahmoud N.F.H.** Synthesis and pharmacological activities of pyrano[2,3-*d*]pyrimidine and pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-5-one derivatives as new fused heterocyclic systems / N.F.H. Mahmoud, E.A. El-Bordany, G.A. Elsaed // *J. Chem.* – 2017. – P. 25373049.
3. **Dorostker-Ahmadi N.** Facile synthesis of new pyrazolo[4',3'-5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-5(1*H*)-ones via the tandem intramolecular Pinner – Dimrot rear-

- rangement and their antibacterial evaluation / N. Dorostker-Ahmadi, A. Dovooodnia, N. Tavakoli-Hoseini, H. Behmadi, M. Nakhaei-Moghadolam // *Z. Naturforschung. B.* – 2019. – Vol. 74. – № 2. – P. 175–181.
4. **Kumar B.S.** Synthesis and antibacterial activity of novel pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-4-one-3-phenylisooxazole hybrids / B.S. Kumar, P.V.A. Lakshmi, B.S. Veena, E. Sujatha // *Russ. J. Chem.* – 2017. – Vol. 87. – № 4. – P. 829–836.
 5. **El-Shwiniy W.H.** Spectral, thermal, DFT calculation, anticancer and antimicrobial studies for bivalent manganese complexes of pyrano[2,3-*d*]pyrimidine derivatives / W.H. El-Shwiniy, W.S. Shehab, W.A. Zordok // *J. Molec. Struct.* – 2020. – Vol. 499. – P. 126993.
 6. **Kandile N.G.** New pyrano[2,3-*c*]pyridazine derivatives with antimicrobial activity synthesized using piperidine as the organocatalyst / N.G. Kandile, H.T. Zaky // *J. Enzyme Inhibition Med. Chem.* – 2015. – Vol. 30. – № 1. – P. 44–51.
 7. **Saundane A.R.** Synthesis and biological activities of some new annulated pyrazolopyranopyrimidines and their derivatives containing indole nucleus / A.R. Saundane, P. Walmic, M. Yarlakatti, V. Kutkar, V.A. Verma // *J. Heterocycl. Chem.* – 2014. – Vol. 51. – P. 303–314.
 8. **Ali T.E.** Synthesis of some new functionalized pyrano[2,3-*c*]pyrazoles and pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidines bearing a chromone ring as antioxidant agents / T.E. Ali, D.A. Bakhotmah, M.A. Assiri // *Synth. Commun.* – 2020. – Vol. 50. – № 21. – P. 3314–3325.
 9. **Шестопалов А.М.** Синтез замещенных 2-амино-7,9-диметил-3-циано-4*H*-пирано[2',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов / А.М. Шестопалов, О.А. Наумов // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2003. – № 6. – С. 1306–1311.
 10. **Al-Thebeiti M.S.** Synthesis of some new spiro-pyrazolo[4',5':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidines / M.S. Al-Thebeiti // *Heterocycles.* – 2000. – Vol. 53. – № 3. – P. 621–628.
 11. **Shestopalov A.M.** One-step synthesis of substituted 6-amino-5-cyano-spiro-4-(piperidine-4')-2*H*,4*H*-dihydropyrazolo[3,4-*b*]pyrans / A.M. Shestopalov, Y.M. Emeliyanova, A.A. Shestopalov, L.A. Rodinovskaya, Z.I. Niazimbetova, D.H. Evans // *Org. Lett.* – 2002. – № 4. – P. 423–425.
 12. **Дмитриев М.В.** Трехкомпонентная гетероциклизация 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малонитрилом и димедоном / М.В. Дмитриев [и др.] // *Журн. орг. хим.* – 2010. – Т. 46. – Вып. 6. – С. 930–931.
 13. **Силайчев П.С.** Трехкомпонентная спиро-гетероциклизация 4,5-дифенил-1*H*-пиррол-2,3-диона под действием малонитрила и 3-гидроксициклогекс-2-ен-1-онов / П.С. Силайчев [и др.] // *Журн. орг. хим.* – 2012. – Т. 48. – Вып. 2. – С. 305–306.
 14. **Дмитриев М.В.** Трехкомпонентная спиро-гетероциклизация 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малонитрилом и пиразолонами. Кристаллическая и молекулярная структура спиро[пирано[2,3-*c*]пиразол-4,3'-пиролла] / М.В. Дмитриев [и др.] // *Журн. орг. хим.* – 2016. – Т. 52. – Вып. 4. – С. 612–613.
 15. **Дмитриев М.В.** Трехкомпонентная спиро-гетероциклизация пирролдионов под действием малонитрила и индан-1,3-диона / М.В. Дмитриев, П.С. Силайчев, А.Н. Масливец // *Журн. орг. хим.* – 2016. – Т. 52. – Вып. 4. – С. 612–613.

16. **El-Zohry M.F.** Synthesis and reactions of some new spiro[indeno[1,2-*b*]pyran-4,3'-indolines] / M.F. El-Zohry, Y.A. Elossail, T.A. Mohamed, E.M. Hussein // *Heterocycles*. – 2008. – Vol. 75. – № 4. – P. 955–963.
17. **Liu Y.** Solvent-free one-pot synthesis of spiro[indoline-3,4'(1*H*)-pyrano[2,3-*c*]pyrazol]-2-one derivatives by grinding / Y. Liu, Z. Ren, W. Cao, J. Chen, H. Deng, M. Shao // *Synth. Commun.* – 2011. – Vol. 41. – № 24. – P. 3620–3626.
18. **Погосян С.А.** Методы синтеза новых гетероциклических систем – замещенных спиро[хромен-4,3-индолинов] и спиро[индолин-3,4'-хинолинов] / С.А. Погосян, Д.А. Авакимян, Г.М. Степанян // *Журн. орг. хим.* – 2016. – Т. 52. – Вып. 9. – С. 1320–1323.
19. **Litvinov Yu.M.** Versative three-component procedure for combinatorial synthesis of 2-aminospiro[(3'*H*)-indol-3,4-(4*H*)pyrans] / Yu.M. Litvinov, V.Yu. Mortikov, A.M. Shestopalov // *J. Comb. Chem.* – 2008. – Vol. 10. – № 5. – P. 741–745.
20. **Мортиков В.Ю.** Универсальный трехкомпонентный метод синтеза 2-амино-1,2-дигидроspiro[(3*H*)-индол-3,4'-(4'*H*)пиран]-2-онов / В.Ю. Мортиков [и др.] // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2008. – № 11. – С. 2326–2332.
21. **Abd Allah O.A.** Synthesis of some new fused and polyfused [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazepines / O.A. Abd Allah // *Химия гетероцикл. соед.* – 2005. – № 8. – С. 1256–1264.
22. **El-Zohry M.F.** Synthesis and reactions of some new spiropyranthiazoline derivatives / M.F. El-Zohry, Y.A. Elossaily, T.A. Mohamed, E.M. Hussein // *Phosph., Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2008. – Vol. 183. – № 9. – P. 2095–2107.
23. **Metwally M.A.** Synthesis of some new thiozolidine-5-one derivatives of pharmaceutical interest / M.A. Metwally, E.M. Keshk, A. Fekry, H.A. Etman // *Phosph., Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2004. – Vol. 179. – № 10. – P. 2067–2079.
24. **Арсеньева М.Ю.** Синтез производных новой конденсированной системы 4*H*,7*H*-фуоро[3',4':6,7][1,2-*b*]пирана / М.Ю. Арсеньева, В.Г. Арсеньев // *Химия гетероцикл. соед.* – 2008. – № 2. – С. 188–195.
25. **Пегосян С.А.** Синтез и изучение биологической активности замещенных спиро[хромен-4,3'-индолинов] и спиро[индолин-3,4'-хинолинов] / С.А. Пегосян [и др.] // *Журн. орг. хим.* – 2018. – Т. 54. – Вып. 12. – С. 1845–1848.
26. **Soliman A.M.** Synthesis of some new spiro(pyran-4,2'-oxazolidine) and pyridoxazolidine derivatives / A.M. Soliman // *Synthetic Communications*. – 2000. – Vol. 30. – № 7. – P. 1269–1279.

Dyachenko I.V.

Synthesis of 4-spiro-substituted 2-amino-4*H*-pyrans (review)

*The literature data for the last 20 years on the methods of synthesis of 4-spiro-substituted 2-amino-4*H*-pyrans have been systematized and analyzed.*

Key words: 4-spiro-substituted 2-amino-4*H*-pyrans, cyclic ketones, *CH*-acids, Knoevenagel reaction, Michael reaction, intramolecular cyclization.

УДК 547.461.3+052.2+547.594.3+547.825+547.834.1

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

Современные методы синтеза 4-спирозамещенной функционализированной 2-оксо(тиоксо)никотиновой кислоты (обзор)

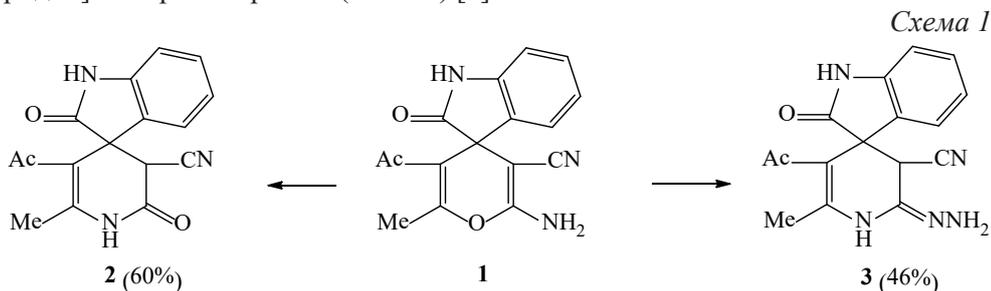
Систематизированы и проанализированы литературные данные за последние 20 лет по методам синтеза 4-спирозамещенной функционализированной 2-оксо(тиоксо)никотиновой кислоты.

Ключевые слова: 4-спирозамещенная функционализированная 2-оксо(тиоксо)никотиновая кислота, циклогексанон, СН-кислоты, реакция Кнёвенагеля, реакция Михаэля, внутримолекулярная циклизация.

Среди производных 4-спирозамещенных функционализированных 2-халькогеноникотинитрилов обнаружены вещества с противосудорожным и обезболивающим эффектом [1], препараты с действием на 5HT_{1A}-рецепторы в качестве антидепрессантов [2], полупродукты в синтезе габапентина – 1-аминометилциклогексан-1-уксусной кислоты, применяемого для лечения эпилепсии [3; 4] а также инсектициды [5; 6].

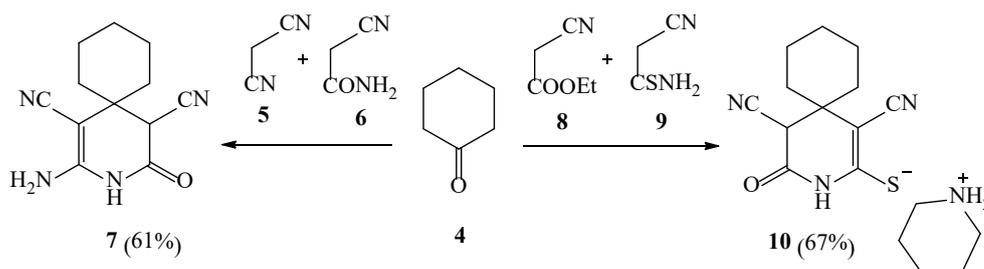
Учитывая высокую практическую значимость указанного выше класса органических соединений, настоящая работа посвящена систематизации литературных данных по синтезу 4-спирозамещенных функционализированных 2-халькогеноникотинитрилов.

Рециклизация 6'-метил-3'-ацетил-2'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиран]-5'-карбонитрила **1** в кипящем водном этаноле в присутствии солянокислого гидроксиламина в течение 30 мин. заканчивается образованием 5'-ацетил-6'-метил-2,2'-диоксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[индолин-3,4'-пиридин]-3'-карбонитрила **2**. Кипячение замещенного пирана **1** в течение 1 ч в этаноле в присутствии гидразингидрата приводит к формированию 5'-ацетил-2'-гидразино-6'-метил-2-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[индолин-3,4'-пиридин]-3'-карбонитрила **3** (схема 1) [7].



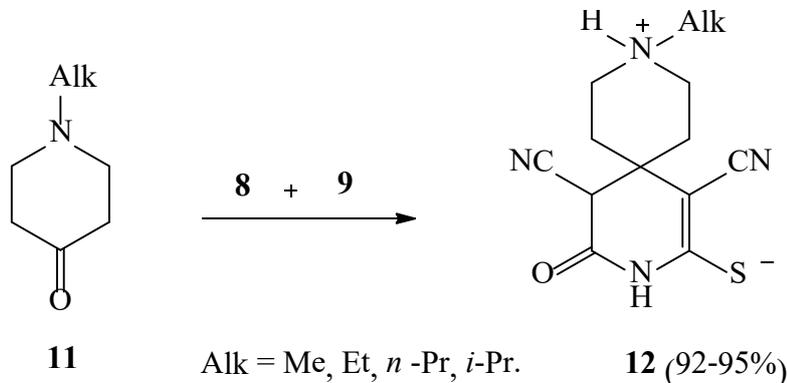
Трехкомпонентная конденсация, состоящая из циклогексанона **4**, малонитрила **5** и цианоацетамида **6** и протекающая при пятичасовом кипячении в этаноле в присутствии пиперидина, приводит к образованию 2-амино-4-оксо-3-азаспиро[5.5]ундек-1-ен-1,5-дикарбонитрила **7** [8]. Вероятная схема реакции включает следующие стадии: конденсация Кнёвенагеля – присоединение по Михаэлю – внутримолекулярная гетероциклизация. Взаимодействие циклогексанона **4** с цианоуксусным эфиром **8** и цианотиоацетамидом **9** в абсолютном этаноле катализируется пиперидином и протекает при комнатной температуре. В результате этой конденсации получена соль **10** – пиперидин-1-ийм 4-оксо-1,5-дициано-3-азаспиро[5.5]ундека-1,4-диен-2-тиолат (схема 2) [9].

Схема 2



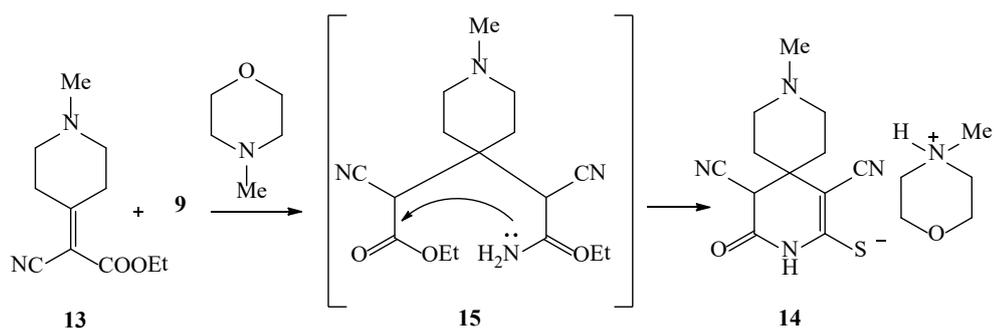
Замена кетона **4** на гетероциклические кетоны – *N*-алкилпиперидин-4-оны **11** в конденсации с цианоуксусным эфиром **8** и цианотиоацетамидом **9** принципиально не меняет направление рассматриваемой трехкомпонентной конденсации – образуются соответствующие 4-спирозамещенные бетаины **12** (схема 3). При катализе процесса триэтиламинем при 20°C в этаноле выход конечных продуктов составил 92-95% [10] (схема 3).

Схема 3



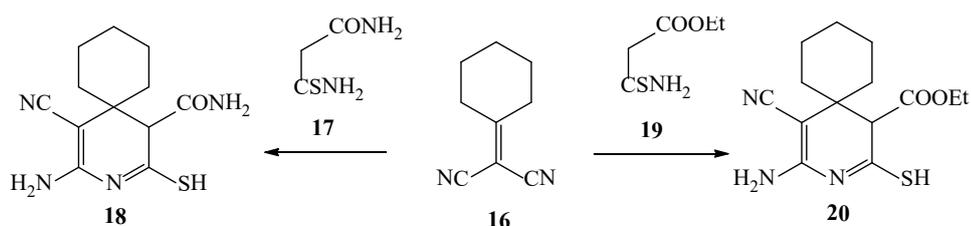
Этил-2-циано-2-(1-метилпиперидин-4-илиден)ацетат **13** взаимодействует с цианотиоацетамидом **9** в этаноле при комнатной температуре в присутствии *N*-метилморфолина с образованием 4-метилморфолин-4-ийм 9-метил-4-оксо-1,5-дициано-3,9-дiazаспиро[5.5]ундека-1-ен-2-тиолата **14**. Вероятным логичным аддуктом в данной реакции выступает структура **15** (схема 4) [11].

Схема 4



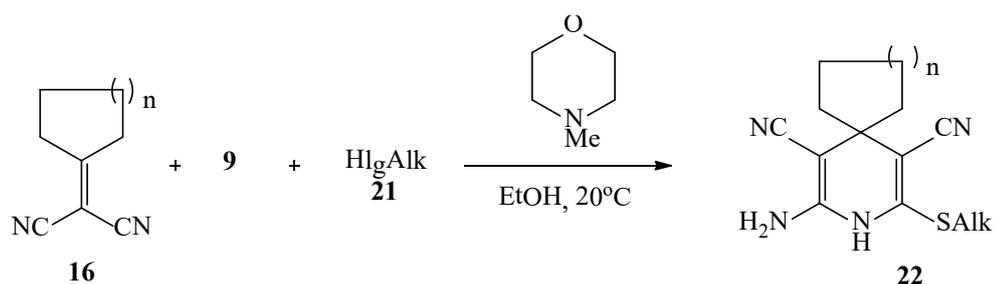
По схеме реакции Михаэля протекает взаимодействие циклогексилиденмалонитрила **16** с монотиомалондиамидом **17** в этаноле при комнатной температуре. Процесс катализируется этилатом натрия. При этом получен 4-амино-2-меркапто-5-циано-3-азаспиро[5.5]ундека-2,4-диен-1-карбоксамид **18** [12] (схема 5). Применение в этой реакции в качестве СН-кислоты этил-3-амино-3-тиоксопропаноата **19** при прочих равных условиях заканчивается образованием этил-4-амино-2-меркапто-5-циано-3-азаспиро[5.5]ундека-2,4-диен-1-карбоксилата **20** [13] (схема 5).

Схема 5



Спирогетероциклизация реализуется и в случае четырехкомпонентного варианта, состоящего из циклопентилиден(гексилиден)малонитрилов **16**, цианотиоацетамида **9**, алкилгалогенидов **21** и *N*-метилморфолина, в целевую гетероциклическую систему **22**. Необходимые условия для её протекания – этанол и комнатная температура (схема 6) [14].

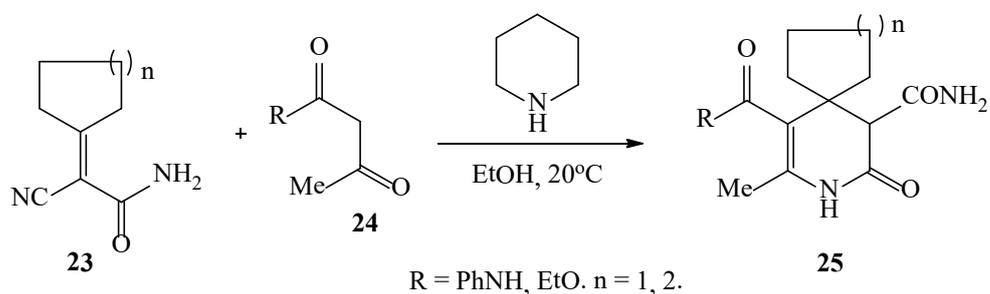
Схема 6



Hl_g = Cl, Br, I. Alk = Me, Et, PhCH₂, CH₂CH=CH₂. n = 1, 2

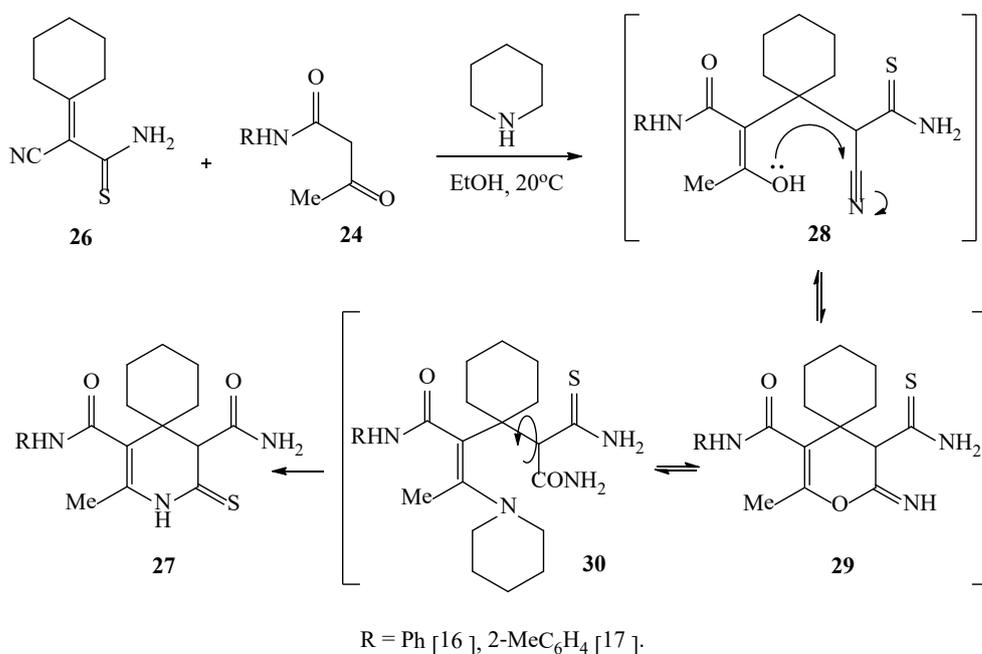
Подобно предыдущей реакции протекает взаимодействие циклопентилиден(гексилиден)цианоацетамидов **23** с СН-кислотами **24**, приводящее к синтезу спирозамещенных производных никотинамида **25** (схема 7) [15].

Схема 7

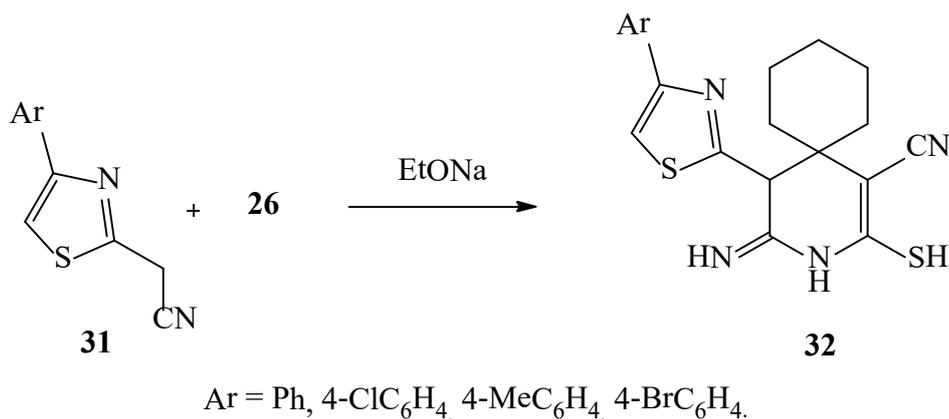


Необычно протекает присоединение по Михаэлю ацетоацетанилидов **24** к циклогексилиденцианоацетиоацетиамиду **26**. Полученные при этом спирозамещенные производные никотинамида **27** образовались, вероятно, через стадии интермедиатов **28-30** (схема 8) [16; 17].

Схема 8



Циклогексилиденцианоацетиоацетиамид **26** взаимодействует с 2-(4-арилтиазол-2-ил)ацетонитрилом **31** по классической схеме реакции Михаэля – получены соответствующие производные никотинонитрила **32** (схема 9) [18].



Выводы

1. Синтез 4-спирозамещенных производных 2-оксо(тиоксо)никотиновой кислоты базируется, преимущественно, на реакции Михаэля.
2. Трехкомпонентная конденсация, состоящая из карбонильной компоненты и двух различных СН-кислот при катализе процесса вторичными или третичными аминами, используется редко, что сопряжено с реализацией конкурирующих реакций.

Список литературы

1. **Batran S.A.** Synthesis and evaluation of 2,6-piperidinedione derivatives as potential novel compounds with analgesis and other CNS activities / S.A. Batran, A.E.N. Osman, M.M. Ismail, A.M. El Saed // *Inflammopharmacology*. – 2006. – Vol. 14. – № 1–2. – P. 62–71.
2. **Yevich J.P.**, Mayol R.F., Li J., Yocca F. R-6-Hydroxy-buspirone. – Пат. 6686361 (2002). США. – РЖХим. – 2004. – 04.22–190.101П.
3. **Montanary S.M.P.** Process for production of gabapentin intermediate. – Пат. 6881843 (2004). США. – РЖХим. – 2006. – 06.01–190.74П.
4. **Montanary S.M.P.** Process for production of gabapentin intermediate. – Пат. 6613904 (2003). США. – РЖХим. – 2004. – 04.10–190.94П.
5. **Bakhite E.A.** Pyridine derivatives as insecticides Part 1: Synthesis and toxicify of some pyridine derivatives against cowpea aphid, aphid craccivoro, koch (homoptera: aphididae) / Bakhite E.A., Abd-Ella A.A., El-Sayed M.E.A., Abdel-Raheem S.A.A. // *J. Agric. Food Chem.* – 2014. – Vol. 62. – P. 9982–9986.
6. **Bakhite E.A.** Pyridine derivatives insecticides Part 2: Synthesis of some piperidinium and morpholinium cyanopyridinethiolates and their insecticidal activity / E.A. Bakhite, A.A. Abd-Ella, M.E.A. El-Sayed, S.A.A. Abdel-Raheem // *J. Saud. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 21. – P. 95–104.
7. **Андина А.В.** Рециклизация 2'-амино-5'-ацетил-6'-меил-2-оксо-1,2-дигидроспиро[индол-3,4-пиран]-3'-карбонитрила при взаимодействии с некоторыми азотсодержащими бинуклеофилами / А.В. Андина, А.Н. Андин // *ЖОрХ*. – 2016. – Т. 52. – Вып. 7. – С. 1073–1074.

8. **Хрусталева А.Н.** Синтез производных 8-оксоспиро[3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0.2.7]триден-2-ен-13,1'-циклогексан]-1,9-дикарбонитрила / А.Н. Хрусталева, В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52. – Вып. 9. – С. 1376–1377.
9. **Кривоколыско С.Г.** Многокомпонентный синтез 2-оксо-3,5-дициано-4-циклогексанспиро-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолата пиперидиния / С.Г. Кривоколыско, К.А. Фролов, В.П. Литвинов // ХГС. – 2001. – № 5. – С. 699–700.
10. **Shestopalov A.M.** One-step synthesis of substituted-3,5-dicyanospiro-4-(piperidine-4')-1*H*,4*H*-dihydropyridine-2-thiolates and 2,6-diamino-3,5-dicyanospiro-4-[(piperidine-4') or (2'-oxoindole-3')] -4*H*-thiopyrans / A.M. Shestopalov, A.A. Shestopalov, L.A. Rodinovskaya, A.V. Gromova // Phosphor, Sulfur, Silicon and Relat. Elem. – 2009. – Vol. 184. – № 5. – P. 1100–1114.
11. **Дяченко А.Д.** Способ получения 6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидро-4-спиро-4'-(*N*-метилпиперидин)пиридин-2-тиолата *N*-метилморфолина и его производных / А.Д. Дяченко [и др.] // ХГС. – 2000. – № 4. – С. 554–555.
12. **Дяченко А.Д.** Региоселективный синтез и свойства 6-амино-3-карбамоил-5-циано-3,4-дигидроспироциклогексан-4-пиридин-2-тиола и 3-тиокарбамоил-5-циано-4-спироциклогексанпиперидин-2,6-диона / А.Д. Дяченко, С.М. Десенко, В.Д. Дяченко // ХГС. – 2004. – № 8. – С. 1179–1185.
13. **Дяченко А.Д.** Синтез, строение и некоторые свойства замещенных 5-циано-3-этокси(метокси)карбонил-1,2,3,4-тетрагидроспироциклогексан-4-пиридин-2-тионов / А.Д. Дяченко [и др.] // ХГС. – 2004. – № 8. – С. 1171–1178.
14. **Дяченко В.Д.** Многокомпонентный синтез 2-алкил(арил)тио-6-амино-3,5-дициано-1,4-дигидропиридин-4-спироциклоалканов. Молекулярная и кристаллическая структура 6-амино-2-(2-метилбензилтио)-3,5-дициано-1,4-дигидропиридин-4-спироциклопентана / В.Д. Дяченко, В.Н. Нестеров, И.В. Дяченко // ЖОХ. – 2011. – Т. 81. – Вып. 4. – С. 661–665.
15. **Дяченко В.Д.** Необычно мягкий и эффективный синтез функционализированных спирозамещенных 1,2,3,4-тетрагидроникотинамидов по реакции Михаэля / В.Д. Дяченко, И.Е. Дяченко // ХГС. – 2011. – № 7. – С. 1106–1108.
16. **Дяченко А.Д.** Синтез и кристаллическая структура 3-карбамоил-6-метил-2-тиоксо-5-фенилкарбамоил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-спироциклогексана / А.Д. Дяченко [и др.] // ХГС. – 2003. – № 6. – С. 872–876.
17. **Кривоколыско С.Г.** Синтез и строение 3-карбамоил-6-метил-5-(2-метилфенилил)карбамоил-4-циклогексанспиро-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-тиона / С.Г. Кривоколыско, Э.Б. Русанов, В.П. Литвинов // Доклады АН. – 2001. – Т. 379. – № 3 – С. 340–343.
18. **Дяченко О.Д.** Взаємодія циклогексиліденціанотіоацетаміду з 4-арил-2-ціанометилтіазолон – шлях до 5-тіазолілзаміщених 4-спіроциклогексан-6-іміно-3-ціано-1,4,5,6-тетрагідропіридин-2-тіолів / О.Д. Дяченко, В.Д. Дяченко, С.М. Десенко // Укр. хим. журн. – 2003. – Т. 69. – № 6. – С. 115–119.

Dyachenko I.V.

**Modern methods for the synthesis of 4-spiro-substituted functionalized
2-oxo(thio)nicotinic acid (review)**

The literature data for the last 20 years on the methods of synthesis of 4-spiro-substituted functionalized 2-oxo(thio)nicotinic acid are systematized and analyzed.

Key words: *4-spiro-substituted functionalized 2-oxo(thio)nicotinic acid, cyclohexanone, CH-acids, Knoevenagel reaction, Michael reaction, intramolecular cyclization.*

УДК 547.834.22

Калашник Инна Николаевна,
зав. лабораторией органического синтеза
кафедры химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
inna.801308@mail.ru

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

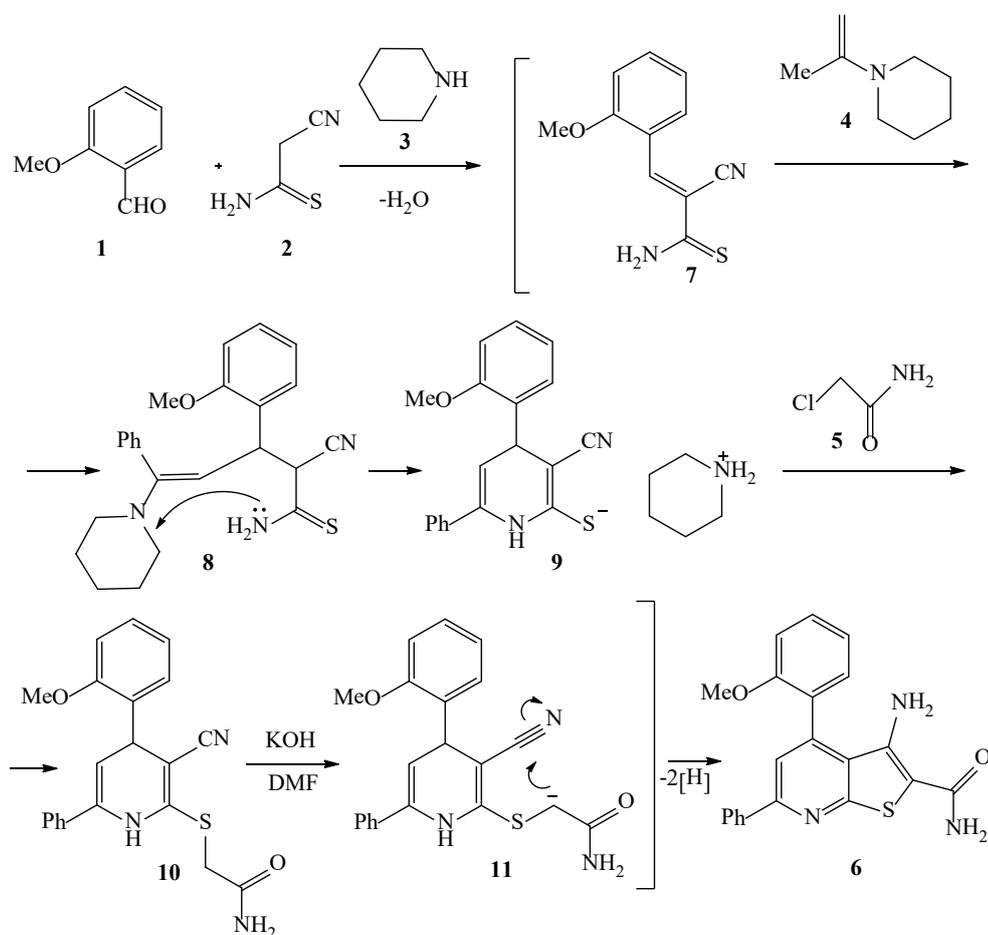
Однореакторный синтез 3-амино-4-(2-метоксифенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид

*Пятикомпонентной конденсацией 2-метоксибензальдегида, цианотиоацетамида, пиперидина, 1-(проп-1-ен-2-ил)пиперидина и α -хлорацетамида синтезирован 3-амино-4-(2-метоксифенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид, строение которого подтверждено данными ИК-, ЯМР ^1H -, ^{13}C - и масс-спектроскопией.*

Ключевые слова: *однореакторный синтез, 2-метоксибензальдегид, цианотиоацетамид, пиперидин, 1-(проп-1-ен-2-ил)пиперидин, α -хлорацетамид, 3-амино-4-(2-метоксифенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид.*

Замещенные тиено[2,3-*b*]пиридины известны своей биологической активностью, среди которой отметим их способность лечить вирусные и воспалительные заболевания [1]. Среди представителей этого класса гетероциклических соединений открыты нуклеотидные ингибиторы цитомегаловируса человека и родственных полимераз вируса герпеса [2]. Они эффективны для лечения атеросклероза [3], опухолей [4-6] и микробов [7-9]. Кроме того, некоторые тиенопиридины способны ингибировать ферменты [10-12].

Учитывая вышесказанное и в продолжение наших исследований по многокомпонентным реакциям [13-15] нами изучен новый вариант такого взаимодействия, приводящий к целевым перспективным для медицины структурам (схема 1).



Установлено, что одnoreакторный синтез, состоящий из 2-метоксибензальдегида 1, цианоацетамида 2, пиперидина 3, 1-(проп-1-ен-2-ил)пиперидина 4 и α -хлорацетамида 5 реализуется в абсолютном этаноле при 20°C с образованием 3-амино-4-(2-метоксифенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды 6. Вероятная схема реакции включает возникновение в качестве интермедиата *o*-метоксифенилиден-цианоацетамида 7, который по Сторку алкилирует енамин 4. Возникший таким путем аддукт 8 претерпевает внутримолекулярное переаминирование, приводящее к замыканию 1,4-дигидропиридинового цикла, который стабилизируется в виде пиперидиний 1,4-дигидропиридин-2-тиолат 9. Дальнейшее алкилирование соли 9 α -хлорацетамидом 5 протекает региоселективно с образованием соответствующего органического сульфида 10. Повышение основности среды реакции путем прибавления KOH приводит к генерированию карбаниона 11, способного к внутримолекулярной циклизации в конечную структуру 6. В ходе данного взаимодействия осуществляется ароматизация 1,4-дигидропиридинового ядра, по-видимому, кислоро-

дом воздуха. Спектральные характеристики подтверждают строение полученного соединения 6 (см. эксперим. часть).

Экспериментальная часть

ИК спектр получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР¹H и ¹³C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах DMSO-d₆, внутренний стандарт – TMS. Масс-спектр получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл DMSO, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в MeCN, вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион 2DMSO+H⁺ (*m/z* 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат–анион (*m/z* 265.14789) в отрицательных ионах. Температуру плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученного соединения контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан, (3:5), проявление парами иода и УФ-облучением.

3-Амино-4-(2-метоксифенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид (6). К перемешиваемой смеси 1.4 г (10 ммоль) *o*-метоксибензальдегида 1 и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида 2 в 20 мл абсолютного этанола при 20°C прибавляли 1 каплю пиперидина, перемешивали 10 мин. до начала кристаллизации *o*-метоксибензилиденцианотиоацетамида 7 и прибавляли 1.9 г (10 ммоль) енамина 4, после чего перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч к перемешиваемой реакционной смеси прибавляли 0.94 г (10 ммоль) α -хлорацетамида 5, перемешивали 2 ч и прибавляли 10 мл ДМФА и 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH, перемешивали 1 ч и оставляли. Через сутки реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, который последовательно промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.1 г (82%), желтые кристаллы, при УФ-облучении флуоресцируют, т. пл. 204-206°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3413, 3334, 3241 (NH₂), 1674 (CONH), 1642 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.72 с (3H, OMe), 5.78 уш. с (2H, NH₂), 7.13 т (1H_{аром.}, *J* 7.3 Гц), 7.22-7.26 м (3H, 1H_{аром.} + NH₂), 7.36 д (1H, H_{аром.}, *J* 7.3 Гц), 7.39-7.62 м (4H_{аром.}), 7.70 с (1H^s_{py}), 8.17 д (2H_{аром.}, *J* 6.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 55.69, 97.08, 111.80, 118.40, 120.83, 122.42, 125.13, 127.07 (2C), 128.93 (2C), 129.76, 130.13, 131.03, 137.58, 144.35, 145.85, 155.63, 155.99, 158.92, 166.90. HRMS (ESI), *m/z*: Найдено: 376.1117 [*M* + 1]⁺. C₂₁H₁₇N₃O₂S. Вычислено 376.1041.

Выводы. Пятикомпонентная конденсация, состоящая из 2-метоксибензальдегида, цианотиоацетамида, пиперидина, 1-(проп-1-ен-2-ил)пиперидина и α -хлорацетамида и протекающая в мягких условиях, приводит к образованию 3-амино-4-(2-метоксифенил)-6-фенилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамиды – перспективного полупродукта для создания современных лекарственных средств.

Список литературы

1. **Leistner S.** 3-Amino-6-aryl(bzw. 6-heteroaryl)-thieno[2,3-b]pyridine-2-carbonsäureamide, diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und ihre Verwendung als Inhibitoren der TNF alpha-Freisetzung / S. Leistner, A. Ludwig, C. Reichelt, A. Schulze // Заявка 1681292 ЕПВ (2006). РЖХим. – 2007. – 07.20–190.116П.
2. **Schnute M.E.** 4-Oxo-4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridines as nonnucleoside inhibitors of human cytomegalovirus and related herpesvirus polymerases / M.E. Schnute, M.M. Cuotahy, R.J. Brideau, F.L. Homa, T.A. Hopkins, M.L. Knechtel, N.L. Oien, T.W. Pitts, R.A. Poorman, M.W. Wathen, J.L. Wieber // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48. – № 18. – P. 5794–5804.
3. **Thorarensen A.** 4-Thioxo-4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamides as antiviral agents / A. Thorarensen // Пат. 6620810 США (2003). РЖХим. – 2004. – 04.21–190.120П.
4. **Cywin C.L.** Substituted 3-aminothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylic acid amide compounds and processes for preparing and their uses // C.L. Cywin, Z. Chen, R.W. Fleck, M.-H. Hao, E. Hickey, W. Liu, D.R. Marshall, P. Nemoto, R.J. Sorcek, S. Sun, J.-P. Wu, T. Morwick, J. Emeigh // Пат. 6964956 США (2005). РЖХим. – 2006. – 06.14–190.69П.
5. **Furuya S.** Thienopyridine compounds, their production and use / S. Furuya, N. Choh, N. Suzuki, T. Imado // Пат. 6329388 США (2001) // РЖХим. – 2002. – 02.20–190.73П.
6. **Reichelt C.** 3-Amino-6-aryl(bzw. 6-heteroaryl)-4-R²-thieno[2,3-b]pyridine-2-carbonsäureamide, diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und deren Verwendung als Inhibitoren der TNF alpha-Freisetzung / C. Reichelt, A. Ludwig, S. Leistner // Заявка 1683799 ЕПВ (2006). РЖХим. – 2007. – 07.20–190.115П.
7. **Wardakhan W.W.** Utility of 2-aminothiophene-3-carboxamide in the synthesis of biologically active, fused heterocyclic derivatives / W.W. Wardakhan, G.A. Elmegeed, F.M. Manhi // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2005. – Vol. 180. – №1. – P. 125–140.
8. **Hussein A.M.** Polycyclic pyridines: synthesis of pyridothienopyrimidines, pyridothienotriazines and pyridothienotriazepines / A.M. Hussein, F.A. Abu-Shanab, E.A. Ishak // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2000. – Vol. 159. – P. 55–68.
9. **Yassin F.A.** Synthesis reactions and biological activity of 2-substituted 3-cyano-4,6-dimethylpyridine / F.A. Yassin // Химия гетероцикл. соед. – 2009. – №1. – С. 43–51.
10. **Mermerian A.H.** Structure – activity relationship, kinetic mechanism, and selectivity for a new class of ubiquitin C – terminal hydrolase – L1 (UCH – L1) inhibitors / A.H. Mermerian, A. Case, R.L. Stein, G.D. Cuny // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17. – №13. – P. 3729–3732.
11. **Boschelli D.H.** Thieno[2,3-b]pyridine-6-carbonitriles and thieno[2,3-b]pyridine-5-carbonitriles as protein kinase inhibitors / D.H. Boschelli, N. Zhang, A.C.B. Sosa, H. Durutlic, B. Wu // Пат. 6987116 США (2006). РЖХим. – 2006. – 06.16–190.83П.

12. **Simard V.R.** High – Throughput Screening to Identify Inhibitors which Stabilize Inactive Kinase Conformations in p38 α / V.R. Simard, C. Grutter, V. Pawar, B. Aust, A. Wolf, M. Rabiller, S. Wulfert, A. Robubi, S. Kluter, C. Ottmann, D. Rauh // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 131. – №51. – P. 18478–18488.
13. **Дяченко И.В.** Синтез функционализированных частично гидрированных хинолинов тандемом. Реакция Сторка – внутримолекулярное переаминирование – алкилирование / И.В. Дяченко [и др.] // Журн. орг. хим. – 2019. – Т. 55. – Вып. 8. – С. 1273–1286.
14. **Дяченко И.В.** Многокомпонентный синтез и молекулярное строение 3-амино-4-арил(гетарил)-5-арилкарбамоил-2-ароил(алкоксикарбо-нил, арилкарбомоил)-6-метилтиено[2,3-*b*]пиридинов / И.В. Дяченко [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 2019. – Т. 55. – №4/5. – С. 442–447.
15. **Дяченко И.В.** Новая гетероциклическая система – хромено- [3'',4'':5',6'] пиридо[2',3':4,5]тиено[3,2-*e*]пиридин. Синтез, молекулярная и кристаллическая структура / И.В. Дяченко [и др.] // Журн. орг. хим. – 2020. – Т. 56. – Вып. 9. – С. 1465–1470.

**Kalashnik I.N.,
Dyachenko V.D.**

One-pot synthesis of 3-amino-4-(2-methoxyphenyl)-6-phenylthieno[2,3-*b*]-pyridine-2-carboxamide

*A five-component condensation of o-methoxybenzaldehyde, cyanothioacetamide, piperidine, 1-(prop-1-en-2-yl)piperidine and α -chloroacetamide synthesized 3-amino-4-(2-methoxyphenyl)-6-phenylthieno[2,3-*b*]-pyridine-2-carboxamide, the structure of which was confirmed by IR, ^1H -, ^{13}C -NMR and mass-spectroscopy.*

Key words: *one-pot synthesis, 2-methoxybenzaldehyde, cyanothioacetamide, piperidine, 1-(prop-1-en-2-yl)piperidine, α -chloroacetamide, 3-amino-4-(2-methoxyphenyl)-6-phenylthieno[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide.*

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

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

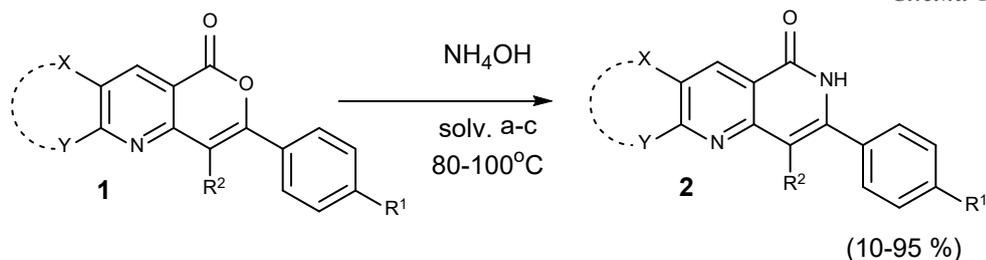
Пиранопиридины и их производные в синтезе 1,6-нафтиридинов

В статье рассмотрены пиранопиридины и их производные как возможные реагенты для получения функциональных 1,6-нафтиридинов с высокими выходами.

Ключевые слова: пиранопиридин, 1,6-нафтиридин.

Большинство научной литературы, посвященной методам получения 1,6-нафтиридинов, описывает реакции, в которых в качестве исходных реагентов используются соединения, содержащие один гетероцикл, к которому достраивается новый. Ввиду этого особый интерес представляют случаи, в которых одна гетероциклическая конденсированная система преобразуется с получением новой, содержащей отличный от исходного вещества гетероатом. К таким реакциям относятся реакции образования 1,6-нафтиридинов из пиранопиридинов.

При обработке аммиаком пиранопиридинов и пиранохинолинов 1 образуются производные 1,6-нафтиридинов 2 с выходом от 10 до 95%. Небольшие выходы продуктов связаны, вероятно, со структурой заместителя у С-7 в конечном продукте. Так, в случае 4-гидроксифенила выход составляет всего 10%, а в случае фенила – 95% (схема 1) [1–4].



solvent: DMF (a), H₂O (b), MeO(CH₂)₂OH (c)

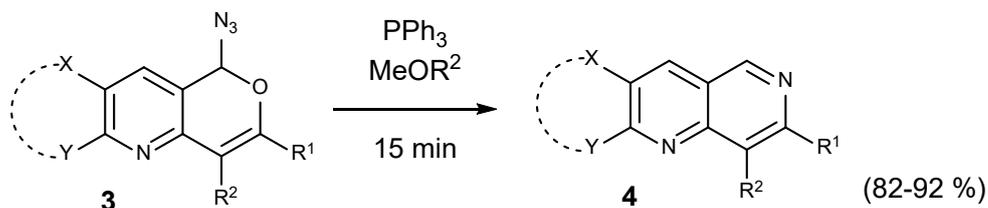
X=Y=H, X-Y= =CH-C(Me)=CH-CH=

R¹=H, Me, OMe, CF₃, Cl, Br, NH₂, OH

R²=H, SeBuⁿ

Азидопиранопиридины **3** тоже могут выступать в качестве исходных реагентов для синтеза 1,6-нафтиридинов **4** (схема 2) [5–6].

Схема 2



R^1 = alkyl, aryl, hetaryl

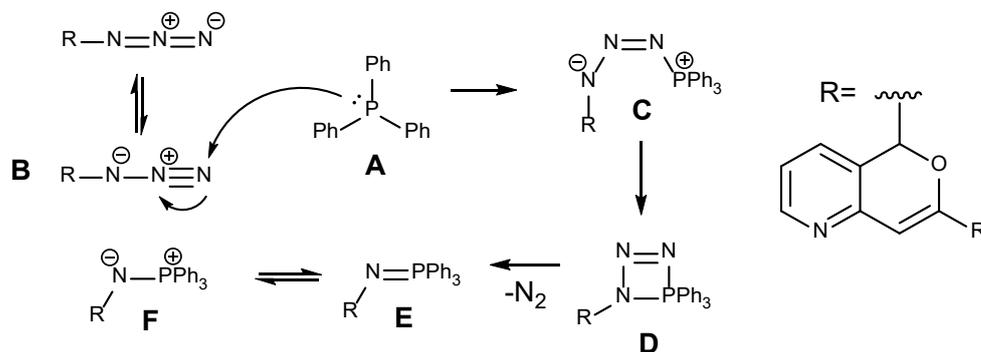
R^2 = H, D

R^3 = Me, OMe

X-Y = -CH=CH-CH=CH-, -CH=C(R^3)-CH=CH-

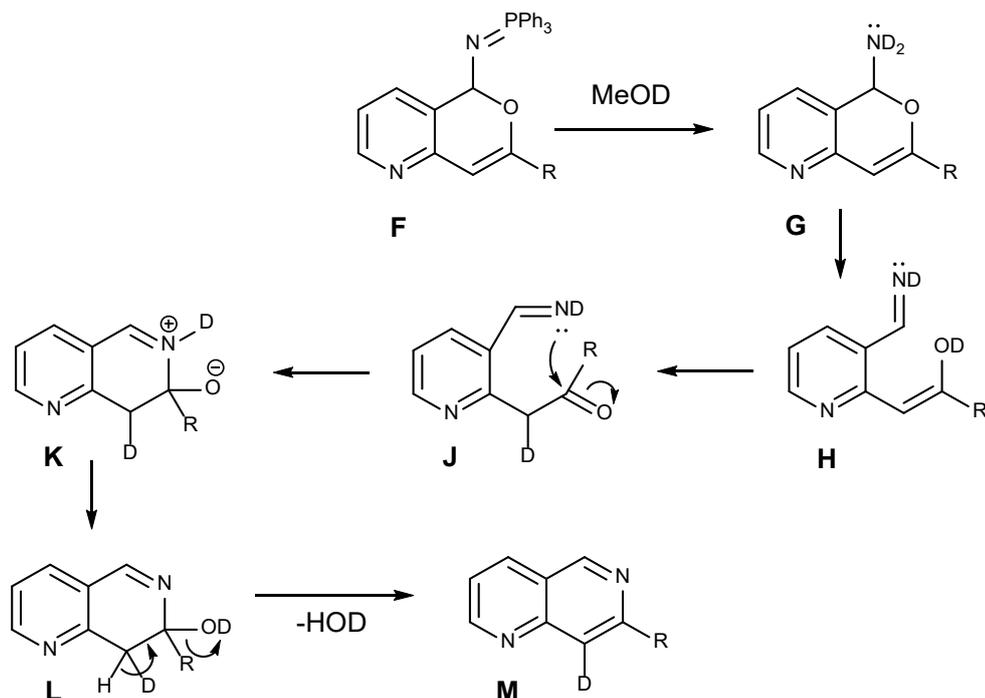
Возможный механизм данного процесса предполагает первоначальное протекание реакции Штаудингера, в ходе которой образуются аза-илиды. Нуклеофильное присоединение фосфина **A** к терминальному атому азота азидной группы **B** приводит к образованию фосфазида **C**. После образования циклического интермедиата **Д** отщепления молекулярного азота образуется иминофосфан **E**, который также можно представить в аза-илидной форме с разделением зарядов **F** (схема 3).

Схема 3



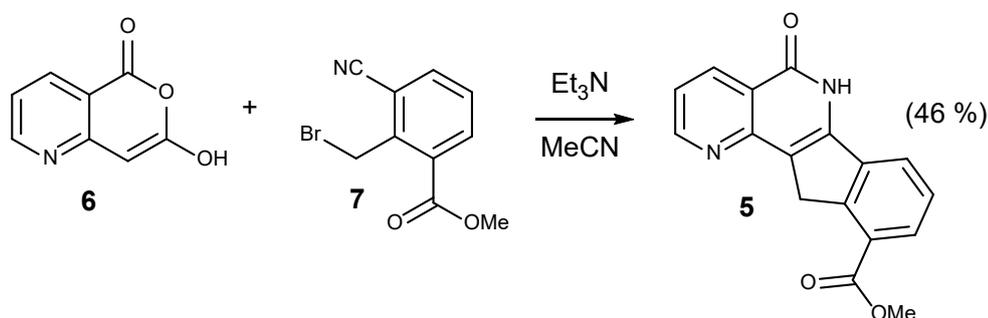
Аза-илид **F** впоследствии образует нестабильные промежуточные продукты **G** в присутствии MeOD. Нестабильность и присутствие неподеленной пары азота запускает открытие пиранового кольца **H**, которое немедленно таутомеризуется с образованием **J**. Быстрая внутримолекулярная циклизация с последующей ароматизацией приводит к получению желаемого продукта **M** (схема 4) [5].

Схема 4



Тетрациклическая система с 1,6-нафтиридиновым фрагментом **5** с выходом в 46 % образуется в результате взаимодействия 7-гидрокси-5*H*-пирано[4,3-*b*] пиридин-5-она **6** с метиловым эфиром 2-(бромметил)-3-цианобензоата **7** в триэтилаmine в присутствии MeCN (схема 5) [7].

Схема 5



Примечательно, что все полученные таким образом 1,6-нафтиридины обладают биологической активностью. В частности, все они – ингибиторы различных ферментов.

Так, например, различные 7-арил-1,6-нафтиридин-5-оны – ингибиторы танкираз. Танкиразы – это ферменты, белковые субстраты которых участвуют в репликации раковых клеток, поэтому препараты на основе данных соединений обладают противоопухолевой активностью [2].

Нарушения в работе других ферментов, – поли(АДФ-рибоза)-полимераз, – может также приводить к канцерогенезу, например, к раку молочной железы. 7-Замещенные 1,6-нафтиридины угнетающе действуют на данный класс ферментов, что обуславливает возможность их использования в терапии раковых заболеваний [4].

В целом реакции получения 1,6-нафтиридинов из пиранопиридинов довольно немногочисленны и в литературе представлены слабо. Однако стоит отметить довольно высокие выходы конечных продуктов при использовании данных исходных реагентов и их ингибирующую активность в отношении различных ферментов.

Список литературы

1. **Win K.** Iodine Mediated: *In Situ* Generation of R-Se-I: Application towards the Construction of Pyrano[4,3-*b*]quinoline Heterocycles and Fluorescence Properties / K. Win, A. Sonawane, M. Koketsu // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2019. – № 40 (17). – P. 9039–9049.
2. **Kumpan K.** Structure-based Design, Synthesis and Evaluation *In Vitro* of Arylnaphthyridinones, Arylpyridopyrimidinones and their Tetrahydro Derivatives as Inhibitors of the Tankyrases / K. Kumpan, A. Nathubhai, C. Zhang, P. Wood, M. Lloyd et al. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2015. – № 13 (23). – P. 3013–3032.
3. **Sharma N.** An Economical Nucleophilic Route toward Facile Synthesis of Pyrano[4,3-*b*]quinolin-1-ones *via* 6-endo-dig Cyclization of *o*-Alkynylquinoline Esters / N. Sharma, M. Asthana, D. Nandini, R. Singh // *Tetrahedron*. – 2013. – № 7 (69). – P. 1822–1829.
4. **Karche N.** Heteroaryl Derivatives as PARP Inhibitors / N. Karche, A. Tilekar, S. Kurhade, G. Jadhav, N. Gupta et al. – 2017. – Pat WO, 029601. – 191 p.
5. **Kumar P.** Chemoselective Azidation of *o*-Alkynylaldehydes over [3+2] Cycloaddition and Subsequent Staudinger Reaction: Access to Benzonaphthyridines/Naphthyridines / P. Kumar, T. Aggarwal, A. Verma // *Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – № 12 (82). – P. 6388–6397.
6. **Kumar P.** Azidation vs [3+2]-cycloaddition: Chemoselective Reaction of Sodium Azide towards *o*-Alkynylaldehydes for the Synthesis of *N*-heterocycles / P. Kumar, V. Garg, A. Verma // *Tetrahedron Letters*. – 2019. – № 28 (60). – P. 1854–1859.
7. **Jagtap P.** Substituted Tetracyclic 1*H*-Indeno (1,2-*B*) Pyridine-2 (5*H*)-One Analogs Thereof and Uses Thereof / P. Jagtap, D.-P. Pham-Huu, F. Cohen, H. Hu, X. Wang. – 2010. – Pat WO, 077663. – 168 p.

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

Using Pyranopyridine Derivatives for 1,6-Naphthyridines Synthesis

Pyranopyridine and its derivatives as possible reagents for 1,6-naphthyridines synthesis with high yields of product is considered in the article.

Key words: pyranopyridine, 1,6-naphthyridine.

КИРПИЧЕВ ИВАН ВАСИЛЬЕВИЧ **(к 80-летию со дня рождения)**



15 октября 2021 года свой 80-летний юбилей отметил доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры биологии факультета естественных наук ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», замечательный человек, известный ученый – физиолог растений, активный популяризатор науки и талантливый педагог Иван Васильевич Кирпичев.

Жизненный, педагогический и профессиональный путь Ивана Васильевича достаточно интересен и богат. Родился в хуторе Кирпичном Зимовниковского района Ростовской области и после окончания школы поступил учиться в Техническое училище г. Ростов-на-Дону, где получил специальность «слесарь-сборщик промышленной продукции» и по завершении учёбы был направлен на завод «Красный Аксай».

В июле 1961 года Иван Кирпичев был призван на воинскую службу в ряды Советской Армии и после ее окончания вернулся в свой цех на сборку сельскохозяйственной техники.

Первого сентября 1965 года был зачислен на первый курс Кубанского ордена Трудового Красного Знамени сельскохозяйственного института на факультет плодоводства, овощеводства и виноградарства. В апреле 1970 года, после окончания института с отличием и получения квалификации «ученый агроном», И.В. Кирпичев был направлен на работу агрономом в Семикаракорский винсовхоз Ростовской области. Спустя год с начала работы, Иван Васи-

льевич получил приглашение в аспирантуру во Всесоюзный научно-исследовательский институт виноградарства и виноделия «Магарач» (г. Ялта, Крым), по окончании ее был зачислен младшим научным сотрудником в отдел физиологии винограда.

В январе 1979 года в Институте физиологии растений им. К.А. Тимирязева АН СССР (г. Москва) защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук по теме «Нагрузка побегами как фактор радиационного режима и фотосинтетической деятельности винограда» (специальность 03.00.12 – «Физиология растений»).

В январе 1982 года Иван Васильевич Кирпичев был избран по конкурсу на должность доцента кафедры ботаники и лесоводства Луганского сельскохозяйственного института, а в 1985 году ему было присвоено ученое звание доцента кафедры ботаники и лесоводства с вручением аттестата, выданного решением Высшей аттестационной комиссии при Совете Министров СССР.

В период с 1986 по 1996 год, работая на кафедре ботаники и лесоводства Луганского сельскохозяйственного института в должности доцента, Кирпичев И.В. выполнил докторскую диссертационную работу на тему: «Биологическое обоснование приёмов повышения зимостойкости и продуктивности донника» (06.01.09 – «Растениеводство»), которую успешно защитил в декабре 1998 года во Всероссийском научно-исследовательском институте растениеводства им. Н.И. Вавилова (г. Санкт-Петербург).

В течение 37 лет Иван Васильевич преподавал студентам Луганского государственного аграрного университета учебную дисциплину «Физиология растений», а последние 12 лет и «Основы биотехнологии». В университете он осуществлял руководство научно-исследовательской работой студентов, готовил студентов для участия в Республиканских студенческих олимпиадах по биологии и научно-практических конференциях, был членом жюри Республиканской студенческой олимпиады по биологии, принимал участие в работе комиссий университета по приему вступительных экзаменов в аспирантуру и кандидатских экзаменов по биологии и растениеводству.

В качестве научного руководителя профессор Кирпичев И.В. подготовил двух кандидатов наук по специальности 03.00.05 – «Ботаника». На протяжении многих лет он был научным руководителем научно-исследовательской работы по теме «Ботанические, физиологические и генетические исследования семенных растений». Продолжительный период времени входил в состав редакционной коллегии Научного вестника ГОУ ВО ЛНР «ЛНАУ», серия «Сельскохозяйственные науки».

Профессор Кирпичев И.В. принимал участие в работе диссертационного совета по защите диссертаций Д 001.008.01 по научной специальности 08.00.05 – «Экономика и управление народным хозяйством» (экономика, организация и управление предприятиями, отраслями, комплексами АПК и сельское хозяйство) (экономические науки), а в настоящее время вошел в состав диссертационного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по специальности 06.02.10 – «Частная зоотехния, технология производства продуктов животноводства» (направление – сельскохозяйственные науки) на базе ГОУ ВО ЛНР «ЛГАУ».

И.В. Кирпичев является автором более 100 научных статей, трех учебных пособий, четырех патентов (в соавторстве) на интеллектуальную собственность, 19 учебно-методических указаний и рекомендаций. Принимает активное участие в научно-практических конференциях, симпозиумах и семинарах.

Шагая по жизни со словами: «Никогда не поздно учиться!» и «Все еще впереди!», Иван Васильевич получил Диплом о профессиональной переподготовке по направлению «Биология. Общая биология» и с сентября 2019 года отправился обучать молодежь в ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ» на кафедру биологии. Здесь Иван Васильевич Кирпичев и встретил свой юбилей.

Особое внимание следует уделить исключительным душевным и человеческим качествам преподавателя. Иван Васильевич – глубоко порядочный, благородный, честный и совестливый человек, готовый прийти на помощь в любую минуту, прекрасный педагог и ученый, самоотверженно служащий людям и науке. Им воспитано не одно поколение достойных специалистов-профессионалов, работающих в странах ближнего и дальнего зарубежья.

*Ректорат
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»,
коллектив преподавателей и сотрудников
университета, факультета естественных наук,
коллеги, благодарные ученики поздравляют Юбилера
и желают Ивану Васильевичу Кирпичеву крепкого
здоровья, активного долголетия, творческого вдохновения,
благополучия, неиссякаемого оптимизма, продолжения
сотрудничества и новых успехов в благородном деле
подготовки молодых педагогов-биологов!*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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 Александровна, 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

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

Калашник Инна Николаевна, заведующая лабораторией органического синтеза кафедры химии и биохимии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Капустина Елена Николаевна, старший преподаватель кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Климов Юрий Сергеевич, магистрант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Кравцова Лариса Николаевна, магистрант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический 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», доктор медицинских наук

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

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

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

Мирошниченко Игорь Павлович, доцент кафедры технологии производства продукции крупного животноводства и пчеловодства Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный аграрный университет», кандидат сельскохозяйственных наук, доцент

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

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

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

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

Скрышник Наталья Николаевна, старший преподаватель кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии Государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный педагогический университет»

Фоминова Юлия Сергеевна ассистент 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 31.01.2022 г. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать ризографическая. Формат 70×100 1/16. Усл. печ. л. 9.75.
Тираж 35 экз. Заказ № 5.

Издатель

ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

«Книга»

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