

Научное издание



ВЕСТНИК

Луганского государственного
педагогического университета

Серия 4

Биология
Медицина
Химия

№3(88)
2022



КНИТА

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

№3(88) • 2022 ВЕСТНИК ЛУГАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

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

ВЕСТНИК



Луганского
государственного
педагогического
университета

Серия 4

Биология. Медицина. Химия

№ 3(88) • 2022

Сборник научных трудов


Луганск
2022

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

ББК 95/4z43+28z5+5z5+24z5

В 38

Учредитель и издатель
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

Основан в 2015 г.

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

Дяченко В. Д. – доктор химических наук, профессор

Заместитель главного редактора

Ротерс Т. Т. – доктор педагогических наук, профессор

Выпускающий редактор

Калинина Г. Г. – заведующий редакционно-издательским отделом

Редактор серии

Воронов М. В. – кандидат медицинских наук, доцент

Состав редакционной коллегии серии:

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

В38

Вестник Луганского государственного педагогического университета :
сб. науч. тр. / гл. ред. В. Д. Дяченко; вып. ред. Г. Г. Калинина; ред. сер. М. В. Воронов. –
Луганск : Книта, 2022. – № 3(88) : Серия 4. Биология. Медицина. Химия. – 96 с.

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЯ

Иваненко А. В., Лудина А. А. Воздействие экологических факторов на видовое разнообразие рода <i>Rosa</i> L. в природном заповеднике Провальская степь.....	4
Косогова Т. М., Барановский А. В., Решетняк Н. В., Попытченко Л. М. Анатомическое строение стебля С3- и С4-растений, выращенных в агроценозах степи.....	11
Матковская А. А., Волгина Н. В. История изучения вопроса о социальной структуре в табунах лошадей (обзорная статья)....	18
Петренко С. В., Королецкая Л. В., Головкин В. А. Редкие виды растений Станично-Луганского района Луганской Народной Республики.....	24

МЕДИЦИНА

Воронов М. В., Скрышник Н. Н., Капустина Е. Н. Зависимость между нарушением липидного обмена у мужчин и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.....	27
Кизименко С. В., Криничная Н. В., Воронов М. В. Диагностико-прогностическая роль молекулярно-генетических маркеров остеосаркомы.....	33
Левенец С. В., Мацько Ю. В. Морфологические и структурные изменения надпочечников при воздействии внешних факторов.....	38
Никитенко Н. А., Левенец С. В., Довбня И. В. Изменение морфометрических показателей вилочковой железы белых крыс при металлоостеосинтезе перелома большеберцовой кости титаном на 7 и 14 сутки.....	43
Хохлова А. В., Бойченко П. К. Молекулярно-генетическая диагностика метаболического синдрома (обзор литературы).....	48

ХИМИЯ

Барышев Б. Н. Тирозиновые киназы как мишень для противораковых препаратов.....	57
Дяченко И. В. Новый многокомпонентный синтез замещенного 1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-она.....	63
Дяченко И. В. Синтез новых аддуктов Михаэля на основе производных пиразол-5-она в качестве СН-кислот.....	67
Ковалева О. С., Дяченко В. Д. Катализаторы на основе магнитных наночастиц Fe_3O_4 для одnoreакторного трехкомпонентного синтеза производных 2-амино-4 <i>H</i> -пиранов (обзор).....	71
Нестеренко Ю. Ю., Дяченко В. Д. Применение <i>N,N</i> -диметилформамида в синтезе гетероциклов (обзор).....	78
Ширяев И. А., Дяченко В. Д. Методы синтеза 2-фурилзамещенных конденсированных 4 <i>H</i> -пиранов по реакции Кнёвенагеля (обзор)....	84

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	89
----------------------------------	-----------

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	91
-------------------------------------	-----------

БИОЛОГИЯ

УДК [582.711.712:502/504]-042.3

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

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

Воздействие экологических факторов на видовое разнообразие рода *Rosa L.* в природном заповеднике Провальская степь

*В статье представлены результаты исследований воздействия экологических факторов на видовое разнообразие рода *Rosa L.*; рассмотрены проблемы охраны и рационального использования природного потенциала рода *Rosa L.*; даны рекомендации по разработке эффективных мероприятий по сохранению и рациональному использованию природных ресурсов рода *Rosa L.* в природном заповеднике Провальская степь, расположенном в Свердловском районе Луганской Народной Республики.*

Полученные результаты исследований имеют практическое и теоретическое значение, могут быть использованы специалистами в области ботаники, экологии и охраны окружающей среды, а также в образовательных учреждениях общего, среднего и высшего образования ЛНР, Республиканской МАН (РМАН), Минприроды ЛНР.

Ключевые слова: *экологические факторы, природный заповедник, видовое разнообразие, антропогенное воздействие, генетический фонд, перевыпас, несанкционированные свалки.*

В степной эндемичной флоре Провальской степи преобладают растения каменистых местообитаний – различных вариантов каменистых степей, часто с выходами обнажений, осыпями [1; 8; 14]. Одним из таких видов является род *Rosa L.* семейства Розовые (*Rosaceae*) отряда Розоцветные (*Rosales*).

В последнее десятилетие наблюдается усиление негативного воздействия антропогенного фактора, что повлекло за собой существенные изменения естественных фитоценозов нашего региона. В большей степени данное изменение затронуло древесно-кустарниковую растительность и, в частности, наиболее распространенных в нашем регионе представителей рода *Rosa L.*

Дикорастущие шиповники нашего региона считаются ценным «генетическим фондом» биоразнообразия дикой растительности. Они выполняют не только защитную и декоративную функцию, но имеют большое международное значение, а для местного населения и промышленности являются важным потреби-

тельским ресурсом. Особое внимание, на наш взгляд, заслуживают представители рода *Rosa L.*, произрастающие на территории природного заповедника Провальская степь. Поэтому вопросы сохранения биоразнообразия шиповников этого уникального уголка имеют региональное значение для нашей республики [2; 3].

Данная работа посвящена изучению воздействия экологических факторов на представителей рода *Rosa L.* в условиях природного заповедника Провальская степь Луганской Народной Республики.

Цель работы – изучить воздействие экологических факторов на представителей *Rosa L.* в условиях природного заповедника Провальская степь.

Задачи:

- изучить современный видовой и количественный состав представителей рода *Rosa L.* в природном заповеднике Провальская степь;
- выявить основные причины нарушения и изменения состояния насаждений шиповника в условиях природного заповедника Провальская степь;
- выявить проблемы охраны и рационального использования природного потенциала рода *Rosa L.* в природном заповеднике Провальская степь;
- предложить рекомендации по разработке эффективных мероприятий по сохранению и рациональному использованию природных ресурсов рода *Rosa L.* в природном заповеднике Провальская степь.

Методы исследования: в работе использованы общепринятые экологические, геоботанические (полевые стационарные и полустационарные, маршрутные, натурные, описательные) методы изучения флоры и растительности.

Работа выполнена на основании полевых исследований, проведенных в 2019–2022 гг. на территории природного заповедника Провальская степь в Свердловском районе Луганской Народной Республики.

Схема исследований была построена на основе общепринятых методик традиционным маршрутным методом. Маршруты для полевых исследований выбирались заранее при помощи карт масштаба 1:100000 и спутниковых карт масштабом 1:25000 с использованием программного обеспечения Google Earth, таким образом, чтобы на пути следования охватить по возможности наибольшее разнообразие биотопов, пригодных для произрастания представителей рода *Rosa L.*

Видовую принадлежность растений определяли по определителям высших растений, «Флорам», атласам, справочной литературе [2; 5; 6; 9; 10; 11; 12; 13].

При изучении вопросов охраны и рационального использования природных ресурсов рода *Rosa L.* в природном заповеднике Провальская степь нами был применен экологический подход, получивший в последние годы довольно широкое распространение в ботанике. Это основывается, прежде всего, на решении экологических проблем, связанных с ухудшением состояния окружающей среды вследствие резко усиливающихся негативных природных и антропогенных факторов.

Исследования проводились на двух участках заповедника Провальская степь – Грушевском (урочище степи между балками Грушевая и Козья) и Калиновском (урочище степи с байрачными лесами между балками Верхнее Провалье и Калиновская).

Изучением представителей рода *Rosa L.* на территории нашего региона в разное время занимались Е. М. Кондратюк, В. М. Остапко, О. Н. Конопля,

А. В. Бойко, С. Л. Мосякин и др. Согласно их данным, на территории нашего региона, в том числе во флоре природного заповедника Провальская степь, встречаются представители 22 видов рода *Rosa L.* [1; 4; 7; 8; 11; 12].

Данные по комплексному изучению рода *Rosa L.* во флоре Провальской степи с учетом воздействия антропогенных факторов за последние 10 лет в литературных источниках отсутствуют или имеют фрагментарный характер.

В ходе инвентаризационных исследований, которые проводились авторами в 2019–2022 гг., установлено, что представители рода *Rosa L.* на территории Провальской степи распространены на участке Грушевском в небольшом количестве, рассеянно, а на участке Калиновском – особой довольно много. Шиповники встречаются отдельными экземплярами в степи, вдоль дорог, а большое количество разновидностей шиповника прорастает на каменистых склонах природного заповедника (Рис. 1).



Рис. 1. Представители рода *Rosa L.* в природном заповеднике Провальская степь: 1 – Грушевский участок; 2 – Калиновский участок (фото А. А. Лудиной, 2019–2021 гг.)

В результате инвентаризационных исследований и обработки полевых данных установлено, что по состоянию на май 2022 года род *Rosa L.* на территории природного заповедника Провальская степь представлен 13 видами взрослых особей, в том числе: *R. spinosissima L.* (ш. колючейший), *R. balsamica Bess.* (ш. бальзамический), *R. diplodonta Dubovik* (ш. двузубчатый), *R. canina L.* (ш. собачий), *R. chomutoviensis Chrshan.* (ш. хомутовский), *R. chrshanovskii Dubovik*, (ш. Хржановского), *R. gorenkensis Bess.* (ш. горенковский), *R. lupulina Dubovik* (ш. волчий), *R. majalis Herrm.* (ш. майский), *R. pomifera Herrm.* (ш. яблочный), *R. subpygmaea Chrshan.* (ш. карликовидный), *R. tesquicola Dubovik* (ш. степной), *R. ucrainica Chrshan.* (шиповник украинский).

Эколого-ценотические условия привели к низкому разнообразию видов на территории природного заповедника Провальская степь.

При изучении влияния экологических факторов, в частности, антропогенных факторов на использование природного потенциала рода *Rosa L.* в природном заповеднике Провальская степь установлено, что проблемы охраны и рационального использования шиповника остаются актуальными.

Особенно стремительно возросло в природном заповеднике Провальская степь антропогенное воздействие, участились случаи пожаров, несанкционированные свалки и др., что также в отдельных случаях оказывает весь-

ма отрицательное воздействие на состояние, численность и ареал шиповников области (Рис.2).



Рис. 2. Последствия антропогенного воздействия на территории природного заповедника Провальская степь: а – следствие пожара; б – несанкционированная свалка (строительный и бытовой мусор) (фото А. А. Лудиной, 2020–2022 гг.)

Установлено, что в результате антропогенного воздействия на территории природного заповедника Провальская степь естественные ресурсы шиповника истощаются. Уже сейчас отдельные виды, такие как *R. spinosissima* L., *R. balsamica* Bess., представлены единичными экземплярами и даже находятся на грани исчезновения.

Исследования показывают, что отрицательное влияние на сохранение естественной популяции шиповника в природном заповеднике Провальская степь также оказывает неконтролируемый выпас скота (перевыпас), который приводит к уничтожению или же снижению продуктивности местных шиповников до 80% (Рис. 3).



Рис. 3. Несанкционированный выпас скота (фото А. А. Лудиной, 2021–2022 гг.)

При проведении полевых исследований были обнаружены молодые экземпляры представителей рода *Rosa* L. с повреждёнными побегам и следами антропогенного воздействия как следствие несанкционированного выпаса скота. Большое количество кустов обломано и стоптано при переходах скота по куртинам и зарослям шиповника. На участке Грушевском значительный

урон продуктивности кустарников шиповника оказывает сенокошение, при котором повреждаются молодые побеги.

При проведении повторных натурных исследований были обнаружены несанкционированные мусорные свалки, как на территории природного заповедника, так и на прилегающих территориях (Рис. 4).



Рис. 4. Несанкционированные мусорные свалки: 1 – на территории участка Грушевский; 2 – территория, прилегающая к заповеднику (фото А. А. Лудиной, 2021–2022 гг.)

Все вышеназванные обстоятельства стали причиной резкой деградации естественного ареала шиповников на территории заповедника, что может привести к абсолютному исчезновению ряда ценных видов растений, в том числе установленных видов *Rosa L.* в природных условиях Провальской степи.

Исчезновение природных зарослей шиповника и ухудшение их состояния непременно ведет к негативам водного режима, смыву почвенного покрова, возникновению оползневых явлений, разрушительным селевым потокам и снежным обвалам. Известно, что полное или даже частичное уничтожение кустарников на пастбищах и горных склонах приводит к эрозии почвы и усилению селевых потоков [5].

Резюмируя вышеизложенное, следует констатировать, что в последние десятилетия естественные шиповниковые заросли региона активно уничтожаются в результате непродуманной хозяйственной деятельности человека.

В ходе исследования установлено, что основными причинами нарушения и изменения состояния насаждений шиповника в условиях природного заповедника Провальская степь являются:

- антропогенные факторы (освоение территории, самовольные или необоснованные рубки, сенокошение, сбор лекарственных растений, рекреационное использование, несанкционированные свалки);
- зоогенные (выпасы скота, перевыпасы);
- фитопатогенные (болезни);
- климатические (засуха);
- пирогенные (пожары).

На наш взгляд, сегодня для сохранения биоразнообразия ценных видов и восстановления природных зарослей шиповника на территории природного заповедника Провальская степь необходимо использовать комплексный под-

ход к изучению представителей ресурсов рода *Rosa L.*, что даст возможность и перспективы рационального использования и прогнозирования негативных процессов и пути их охраны.

Для решения этой проблемы необходимо использовать достижения, полученные в этой области, и по рекомендации ученых биологов заниматься внедрением научно обоснованных разработок в практику.

В заключение считаем целесообразным дать рекомендации по разработке эффективных мероприятий по сохранению и рациональному использованию природных ресурсов рода *Rosa L.* в природном заповеднике Провальская степь, в том числе:

- провести полную комплексную инвентаризацию природной популяции ресурсов шиповника и выяснить современное их состояние;
- детально изучить природное и антропогенное воздействия на видовой состав шиповника, продолжительность жизни природных популяций, произрастающих на участках Грушевский и Калиновский природного заповедника Провальская степь;
- выявить экологию и размещение популяций шиповника, а также ценных видов и форм, с целью разработки способов их разведения и сохранения генофонда;
- разработать экологические основы мероприятий по сохранению биоразнообразия видов шиповника;
- разработать способы сбора и сохранения семян местных видов шиповника.

Список литературы

1. **Бойко, А. В.** Флористические находки на юго-востоке Украины / А. В. Бойко [и др.] // Промышленная ботаника. – 2012. – Вып. 12. – С. 107–110.
2. **Бурда, Р. И.** Атлас охраняемых растений: виды флоры юго-востока Украины, занесенные в Красную книгу / Р. И. Бурда, В. М. Остапко, Д. А. Ларин. – К. : Наукова думка, 1995. – 124 с.
3. **Донбасс заповедный.** Научно-информационный справочник-атлас / под ред. С. С. Куруленко, С. В. Третьякова. – Донецк, 2003. – 160 с.
4. **Кондратюк, Е. М.** Особенности распространения рода *Rosa L.* на территории Донбасса / Е. М. Кондратюк, В. М. Остапко // Украинский ботанический журнал. – 1988. – Т. 45, № 1. – С. 23–26.
5. **Кочкарева, Т. Ф.** Шиповники и перспективы его использования для укрепления склонов и озеленения / Т. Ф. Кочкарева / Флора и растительность ущелья реки Варзоб. – Л., 2000. – С. 326–350.
6. **Красная книга Луганской Народной Республики:** справочник. – 2-е изд. / под общ. ред. Е. И. Соколовой. – Луганск: Минприроды ЛНР, МОН ЛНР, 2020. – 188 с.
7. **Конопля, О. Н.** Флора Луганской области. Аннотированный список сосудистых растений / О. Н. Конопля. – Ч I. – Луганск : Альма-матер, 2002. – 163 с.
8. **Луганский государственный заповедник.** Растительный мир / Е. Н. Кондратюк [и др.]; под ред. В. П. Тарабрина; АН Донецкий ботанический сад. – К. : Наукова думка, 1988. – 187 с.

9. **Определитель высших растений Украины** / Д. Н. Доброчаева [и др.] – К. : Наукова думка, 1987. – 548 с.
10. **Остапко, В. М.** Раритетный флорофонд юго-востока Украины (хорология) / В. М. Остапко. – Донецк : Лебедь, 2001. – 121 с.
11. **Остапко, В. М.** Сосудистые растения юго-востока Украины / В. М. Остапко, А. В. Бойко, С. Л. Мосякин. – Донецк : Ноулидж, 2010. – 247 с.
12. **Соколов, С. Я.** Род *Rosa L.* – Роза, шиповник / С. Я. Соколов, А. И. Стратонович // Деревья и кустарники СССР. Дикорастущие, культивируемые и перспективные для интродукции. Т. III. Покрытосеменные. Семейства Трохондроновые – Розоцветные / под. ред. С. Я. Соколова. – М. – Л. : Изд-во АН СССР, 1954. – 872 с.

**Ivanenko A. V.,
Ludina A. A.**

**The impact of environmental factors on the species diversity of the genus
Rosa L. in the Provalskaya Steppe nature reserve**

*The article presents the results of studies of the impact of environmental factors on the species diversity of the genus *Rosa L.*; the problems of protection and rational use of the natural potential of the genus *Rosa L.* are considered; recommendations are given for the development of effective measures for the conservation and rational use of natural resources of the genus *Rosa L.* in the Provalskaya Steppe Nature Reserve, located in the Sverdlovsk region of the Luhansk People's Republic. The obtained research results have practical and theoretical significance, can be used by specialists in the field of botany, ecology and environmental protection, as well as in educational institutions of general, secondary and higher education of the LPR, the Republican MAN (RMAN), the Ministry of Natural Resources of the LPR.*

Key words: *environmental factors, nature reserve, species diversity, anthropogenic impact, genetic fund, overgrazing, ness.*

УДК 581.44:551.581.585.35

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

Барановский Александр Васильевич,
канд. с.-х. наук, доцент, доцент кафедры
земледелия и экологии окружающей среды
ГОУ ВО ЛНР «ЛГАУ»
lnau_sorgo2011@mail.ru

Решетняк Николай Васильевич,
канд. с.-х. наук, доцент, доцент кафедры
земледелия и экологии окружающей среды
ГОУ ВО ЛНР «ЛГАУ»
zemledelie2016@yandex.ru

Попытченко Людмила Михайловна,
канд. географ. наук, доцент,
зав. кафедрой землеустройства
ГОУ ВО ЛНР «ЛГАУ»
popytchenko@mail.ru

Анатомическое строение стебля С3- и С4- растений, выращенных в агроценозах степи

*Дана физико-географическая характеристика Луганской Народной Республики (ЛНР). Изучено влияние экологических факторов (абиотических и биотических) на формирование анатомо-морфологической структуры С3- (*Helianthus annuus L.*) гибрид Дон и С4-растений (*Sorghum*) гибрид Спринт W в засушливых условиях степной урбоэкосистемы.*

Ключевые слова: анатомия побега, подсолнечник, сорго, агроценоз, урбо-экосистема, степь, анатомия стебля, гидротермический коэффициент (ГТК).

Проблема засухоустойчивости растений является актуальной для регионов с аридным климатом. Засухоустойчивыми являются растения, способные в процессе онтогенеза приспосабливаться к действию засухи и осуществлять в этих условиях рост, развитие и воспроизведение [6; 10].

Как утверждает В. П. Дмитренко, несмотря на совершенствование технологий возделывания сельскохозяйственных культур, влияние климатических факторов на величину и качество урожая остается существенным [5].

Рельеф ЛНР – холмистая равнина со средней высотой 100–150 м над уровнем моря. По классификации Л. С. Берга, ЛНР расположена в климатической зоне Степи. Известно, что климат Луганщины формируется под влиянием значительного притока солнечной радиации, ведения континентального

воздуха умеренных широт и удаленностью от морей и океанов, засушливым жарким летом (ГТК находится в пределах от 0,77 до 0,83), неустойчивой сравнительно холодной зимой с неустойчивым снежным покровом. Климатическая система находится в процессе непрерывного изменения и развития, что обуславливает изменчивость климата в любом масштабе времени.

Максимум солнечной радиации на территории Донбасса наблюдается в июле, минимум – в декабре. Поэтому минимальная продолжительность солнечного сияния отмечается в декабре и составляет 20–30 часов, а в июне и июле 280–320 часов, за период апрель–октябрь – 1684 часа. В процессе фотосинтеза растения используют ФАР, которая составляет 50% от суммарной солнечной радиации. В Луганске самая большая сумма ФАР наблюдается в июне – 354 МДж/м². Годовая амплитуда температуры воздуха 26°–28°C, абсолютный минимум температуры – -37°–40°C, абсолютный максимум – +37°+40°C.

Л. М. Попытченко с соавторами показали, что рациональная организация территории (и прежде всего агроландшафтов) невозможна без должного учета климатических ресурсов. Разработана оценка эффективности использования биоклиматических ресурсов для культур, районированных в Донбасском регионе (подсолнечник, ячмень, просо, сорго и др.) [8; 9].

Показано, что суммы активных температур выше 10°C ($\sum T_{\text{акт} > 10^\circ\text{C}}$) для Луганска составляет 3166°C, для выращивания сорго достаточно 2000°C и более, поэтому по накоплению сумм тепла условия вегетации для сорго благоприятны.

Цель работы: изучить анатомическое строение осевой части побега сорго (C₄-растения) и подсолнечника (C₃-растения), выращиваемых в засушливых условиях степных агроценозов Луганщины.

Полевой эксперимент выполняли в севообороте кафедры земледелия и экологии окружающей среды опытного поля ГОУ ВО ЛНР «ЛГАУ» в 2018–2020 гг. по общепринятым методикам.

Почвы – чернозем обыкновенный на лессовидном суглинке, мощность гумусового горизонта 35–60 см, содержание гумуса 4,0–4,2%, pH 6,8–7,0.

Сорго (*Sorghum*) гибрид *Спринт W* относится к семейству *Poaceae* (C₄-растение). Плод зерновка белого цвета; группа спелости – среднеранняя; период вегетации – 115–125 дней; средняя высота растений – 110–120 см; коэффициент кущения – от 2 до 6. Устойчив к плесневым грибам, пыльной головне, гельминтоспориозу, фузариозу; полеганию; стрессовым условиям (рис. 1а, 1б).



а



б

Рис. 1. *Sorghum* (А, В), гибрид *Спринт W* в полях севооборота опытного участка Луганского государственного аграрного университета (фото А. В. Барановского, 2019)

Агротехника в опыте общепринятая. Минеральные удобрения ($N_{60}P_{40}$) вносили в предпосевной период: фосфорные удобрения в виде гранулированного суперфосфата – осенью под основную обработку почвы, азотные в виде аммиачной селитры – весной под культивацию. В качестве регулятора роста использовали универсальный комплексный природно-синтетический препарат «Вымпел» [3; 11].

Подсолнечник (*Helianthus annuus L.*) среднеспелый гибрид Дон, относится к семейству *Asteraceae*, (C_3 -растение). Вегетационный период 89–91 день. Высота растений 140–150 см. Стебель прямостоячий, неразветвленный. Цветки закладываются на IV этапе органогенеза, совпадающего с формированием 5–8 пар настоящих листьев. Корневая система хорошо разветвлена с четко выраженным главным корнем, который сохраняет свое лидирующее значение вне зависимости от условий выращивания и углубляется на 1,5–2,0 м (рис. 2).



Рис. 2. *Helianthus annuus L.* (a, b) в полях опытного участка ЛГАУ (фото Н. В. Решетняка, 2019)

Важная биологическая особенность – послойное потребление влаги растениями из разных горизонтов почвы. Так, с 1 м – потребляется 65–78%, с горизонта 1–2 м – 22–35%. Семянки черные, панцирные, на краях и по бокам присутствуют серые полосы. Гибрид Дон высокоурожайный (27–33 ц/га), высокомасличный (47–50%). Отличается устойчивостью к ложной мучнистой росе, толерантен к фомопсису, не поражается вертициллезом, подсолнечниковой огневкой, вынослив к заразихе и почвенной засухе [4; 7]. Запасы влаги в метровом слое почвы перед севом при оптимальном сроке сева (20 мая) – 155 мм. Стимулятор роста Нива (разработан Н. В. Решетняком, Н. И. Дранищевым и др.) применяли как для предпосевной обработки семян подсолнечника, так и для листовой в фазу 4–5 листьев.

Анатомическое строение поперечного среза осевой части побега изучали в фазу «звёздочки» у подсолнечника (над 12 листом), у сорго – в фазу 2 пар настоящих листьев и формирования метелки под соцветием с помощью светового микроскопа (увеличение 8×15). Результаты изучения микроскопического строения осевой части побега фиксировали с помощью цифровой камеры (рис. 3–5).

Анатомическое строение осевой части побега сорго гибрид Спринт W представлен на рисунке 3. Срез осуществляли под соцветием в фазу налива зерна.

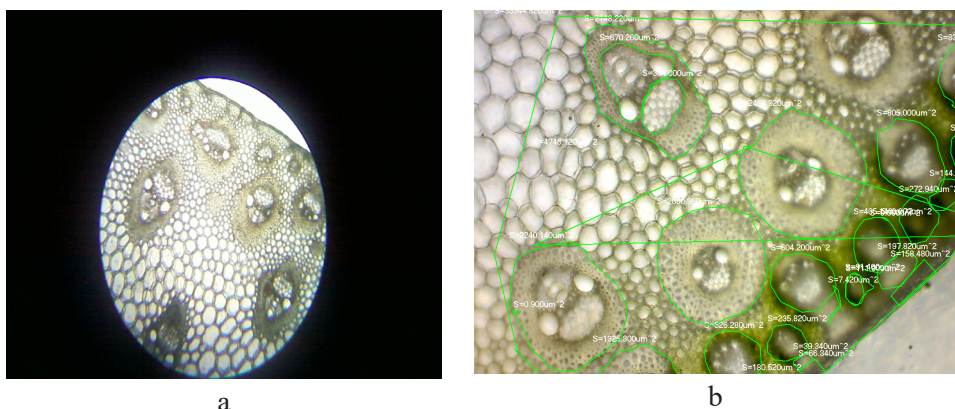


Рис. 3. Микроскопическое строение осевой части побега *Sorghum* гибрид Спринт W (a,b) (фото Т. М. Косоговой, 2019)

Как видно на рисунке 3, осевая часть побега сорго (С4–растение) имеет хорошо развитые ткани – покровная (эпидермис с воском и кутикулой), сосудисто-волокнистые пучки (СВП) с 2–3 слоями клеток механической ткани (склеренхимы); диффузное расположение большого количества мелких, средних и крупных СВП. Такие особенности внутренней формы (анатомического строения) сорго (*Sorghum*) свидетельствуют о его значительной засухоустойчивости. На рисунке 3b представлен результат количественного измерения величины клеток, тканей с помощью цифрового микроскопа «Delt optical» (10×10).

Анатомическое строение осевой части побега подсолнечника (*H. annuus L.*) гибрид Дон представлен на рисунке 4. Фото микропрепарата строения осевой части побега (фаза 2 пар листьев) без обработки препаратом Нива (контроль) представлено на рисунке 4а, с предпосевной обработкой семян препаратом Нива – на рисунке 4б.

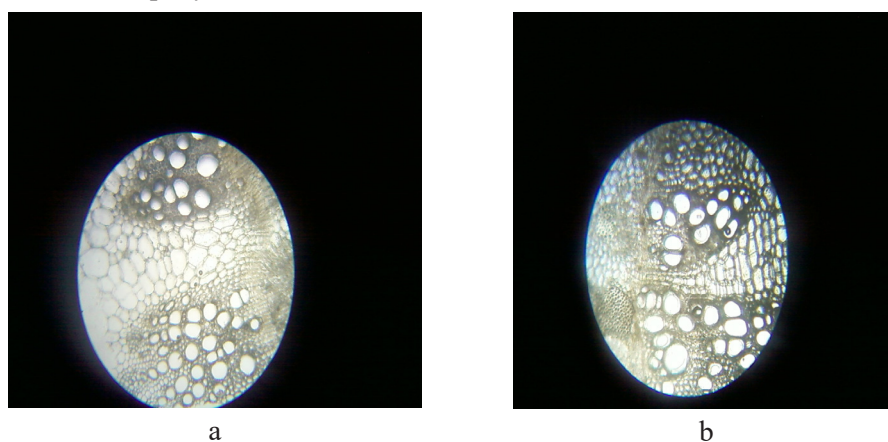


Рис. 4. Анатомическое строение осевой части побега *H.annuus L.* (гибрид Дон), выращенного в агроценозах ЛГАУ: а – контроль (без обработки препаратом Нива); б – опыт (предпосевная обработка семян препаратом Нива) (фото Т. М. Косоговой, 2019)

Результаты исследования показали, что растения варианта 4b (опыт) имеют более сформированную проводящую систему (как ксилему, так и флоэму). Диаметр проводящих пучков (ПП) варианта 4b больше по сравнению с контролем, что указывает на более интенсивное поступление в наземные органы почвенной влаги с питательными веществами.

Задача следующего этапа исследований заключалась в исследовании анатомического строения осевой части побега *Helianthus annuus* L. (гибрид Дон) в более поздней фазе развития (фаза «звездочки») (рис. 2b) в контроле и опыте (рис. 5a, b).

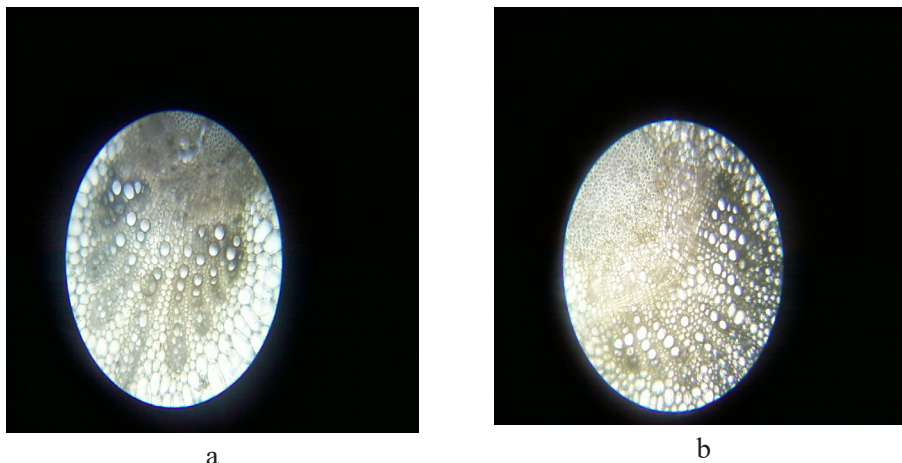


Рис. 5. Анатомическое строение осевой части побега *Helianthus annuus* L. (гибрид Дон): а – контроль, б – опыт (с препаратом Нива) (фото Т. М. Косоговой, 2019)

Как видно на рисунке 5b, ПП растений опытного варианта были более сформированы по сравнению с контролем (5a). Ксилема и флоэма – комплексные проводящие ткани, состоящие из проводящих элементов, механических и паренхимных тканей. Растения, обработанные в фазе 4–5 листьев Нивой (рис. 5 b), характеризуются большей площадью крупных ПП, четко выражена образовательная ткань – камбий, который формирует вторичную ксилему и вторичную флоэму, что свидетельствует о более интенсивном почвенном питании растений этого варианта.

Препарат Нива – препарат полифункциональный, который защищает растение от воздействия неблагоприятных факторов, стимулирует ростовые процессы, т. к. содержит макро- и микроэлементы, природные компоненты.

Таким образом, функциональная анатомия растений, основы которой заложены анатомами прошлого, в настоящее время получила новый стимул для развития. У растений большинство тканей относится к сложным, которые образованы несколькими типами специализированных клеток, взаимодействующих между собой в выполнении той или иной важной для ткани функции. Разница между клетками в пределах тканей, как и между клетками разных тканей, образуется в процессе дифференциации [1; 2]. Морфологические особенности и анатомическое строение органа (растения) обусловлены генетически, но во многом их проявление зависит от ряда экологических факторов.

Список литературы

1. **Атлас ультраструктуры растительных тканей** / М. Ф. Данилова, Г. М. Козубова. – Петрозаводск : Карелия, 1980. – 454 с.
2. **Гуменюк, И. Д.** Анатомические особенности вегетативных органов *Persicaria amphibian* (L.) Delarbre в условиях умеренного водного дефицита / И. Д. Гуменюк, Л. И. Мусатенко // Физиология и биохимия культурных растений. – 2006. – № 5. – С. 699–712.
3. **Барановский, А. В.** Вододерживающая способность листьев и урожайность сорго зернового в зависимости от сроков сева и скороспелости гибрида / А. В. Барановский, Т. М. Косогова, О. И. Клименко // Научный вестник ГОУ ЛНР «Луганский национальный аграрный университет». – 2020. – № 8(1). – С. 444–452.
4. **Гибриды Дона.** Семена подсолнечника ДОН РА [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://podsolnuh-don.ru/goods/5491/don-ra/>.
5. **Дмитренко, В. П.** Научные основы агрометеорологических стратегий адаптации земледелия в Украине / В. П. Дмитренко // Научные труды УкрНИИ ГМИ. – 2005. – Вып. 254. – С. 187–199.
6. **Ионова, Е. В.** Критерии оценки уровня засухоустойчивости озимой мягкой пшеницы / Е. В. Ионова // Аграрная наука. – 2009. – № 7. – С. 17–18.
7. **Косогова, Т. М.** Физиологические особенности подсолнечника / Т. М. Косогова, Н. В. Решетняк // Подсолнечник (*Helianthus annuus* L.) в Донбасском регионе / ред. Н. В. Решетняк, В. Е. Стотченко, Т. М. Косогова. – Луганск : ФЛП Пальчак А. В., 2017. – С. 71–77.
8. **Попытченко, Л. М.** Эффективность использования биоклиматических ресурсов яровым ячменем и подсолнечником в Донбассе / Л. М. Попытченко // Вестник КрасГАУ. Сельскохозяйственные науки. – 2018. – № 6. – С. 26–29.
9. **Попытченко, Л. М.** Эффективность использования биоклиматических ресурсов агроландшафтов Донбасса / Л. М. Попытченко // Научный вестник Луганского государственного аграрного университета. – 2021. – № 1(10). – С. 77–84.
10. **Сиротенко, О. Д.** Оценки влияния ожидаемых изменений климата на сельское хозяйство Российской Федерации / О. Д. Сиротенко, И. Г. Грингоф // Метеорология и гидрология. – 2006. – № 8. – С. 92–101.
11. **Baranovsky, A. V.** The effect of nitrogen fertilizers on the productivity of grain sorghum / A. V. Baranovsky [et al.] // Bioscience Research. – 2020. – V. 17(1). – P. 228–234.

**Kosogova T. M.,
Baranovsky A. V.,
Reshetnyak N. V.,
Popytchenko L. M.**

**Biological features of C3- and C4-plants
of agrocenosis of steppe urboecosystems**

*The physical and geographical characteristics of the LPR are given. We studied the influence of ecological factors (abiotic and biotic) on the formation of the anatomical and morphological structure of C3- (*Helianthus annuus* L.) hybrid of Don and C4-plants (*Sorghum*) hybrid Sprint W in arid conditions of the steppe urban ecosystem.*

Key words: *sunflower, sorghum, agrocenosis, urban ecosystem, steppe, stem anatomy, hydrothermal coefficient (HTC).*

УДК [636.1:723.2]:591.55

Матковская Анастасия Александровна,
ассистент кафедры биологии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
anastasia.matkovska@mail.ru

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

История изучения вопроса о социальной структуре в табунах лошадей (обзорная статья)

Изучена история и основные результаты исследований разных авторов по вопросам поведения лошадей и построения социальной структуры в культурных и диких табунах. Выявлено влияние различных внешних (погодные условия, урбанизация территорий, качество травостоя) и внутренних (морфологические особенности, тип высшей нервной деятельности, индивидуальные поведенческие реакции лошадей, физиологическое состояние, возраст, тип конституции) факторов на иерархический статус лошадей в табуне.

Ключевые слова: социальная структура, лошади, табун лошадей, домашняя лошадь, поведение.

Известно, что лошади (*Equus*) – высокоорганизованные социальные животные. В дикой природе поведение лошадей (*Equus ferrus*) обусловлено адаптацией к условиям среды обитания, размножению и защите потомства [4]. В ходе domestikации поведение домашней лошади (*Equus caballus*) изменялось под влиянием требований человека, лошадь адаптировалась к новым условиям содержания и использования [1]. Селекционными методами создавались и совершенствовались породы лошадей разных направлений продуктивности и сфер применения, изменялось и их поведение. Это, в значительной мере, связано с индивидуальным подходом к содержанию, кормлению и использованию лошадей. Однако наблюдения за табунами одичавших лошадей показали, что под влиянием естественной среды домашние лошади формируют социальную структуру, характерную для их диких сородичей [12]. Поэтому изучение механизмов формирования социальной структуры табунов и поведение лошадей в зависимости от различных факторов представляет огромный интерес для науки и практики.

В связи с этим целью работы было: проанализировать историю изучения и основные результаты исследований различных авторов по вопросам формирования социальной структуры в табунах лошадей.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать состояние изученности различными авторами вопроса о социальном поведении лошадей в табунах.

2. Изучить особенности построения иерархии в табуна лошадей.

3. Определить факторы, влияющие на социальную структуру лошадей в табуне.

Интерес к зоопсихологии и социализации лошадей у ученых возник в 60-х г. XX в. и достиг популярности в 1980-1990 гг. Весьма ограниченные работы по воспитанию и обучению лошадей на основе предположения о наличии у них мыслительных способностей были проведены в Германии в 1890-1914 гг. Они дали основания для изучения психологических свойств лошадей [7]. Первым исследователем социального поведения признан немецкий зоолог Г. Клингель, изучавший этологию представителей диких лошадиных: равнинная зебра (*Equus quagga*), горная зебра Хартмана (*Equus zebra hartmannae*), капская горная зебра (*Equus zebra zebra*), кулан (*Equus hemionus*) и дикий осел (*Equus africanus*). Ученый выявил, что связи между членами в группе животных при гаремной организации формируются на длительный период, при территориальной – чаще неустойчивы или относительно постоянны [16]. Исследования в этом направлении продолжались за рубежом достаточно длительное время, дополняя и расширяя данные Г. Клингеля и получая новые результаты (Buisman, Weeren, 1982; Rubenstein 1982, 1989, 1994; Goodwin, 2002; Rubenstein, Nunez, 2009).

Среди отечественных исследований, внесших вклад в историю изучения вопросов зоопсихологии и социальной организации различных сообществ лошадей, можно назвать работы Л. М. Баскина [1], В. В. Климова [4], Ф. А. Любимова [7; 8; 9], Н. Н. Спасской [11; 12], О. М. Улитиной [13], Е. В. Шапетько [14], И. А. Шилова [15] и др.

Основы построения социальной организации в табунах домашних лошадей (*Equus caballus*) были заложены в работах Л. М. Баскина [1]. Отдельные ученые отмечают большое разнообразие поведенческих стереотипов у лошадей, как на уровне подвидов, так и на уровне отдельных популяций [11].

На сегодняшний день доказано влияние внешней среды на социально-пространственную структуру диких лошадей, в то время как на домашнюю лошадь воздействуют не столько условия внешней среды, сколько деятельность человека. При содержании лошадей в племенных заводах табуны формируются человеком с учетом пола и возраста. В результате, по заводским породам лошадей при конюшенном содержании в индивидуальных денниках, на пастбище образуют следующие группы: холостые кобылы, жеребые кобылы, подсосные кобылы, кобылки, жеребчики и жеребцы. Следует отметить, что в зонах с табунным содержанием аборигенных пород лошадей (казахская, башкирская, бурятская, якутская и т. д.), где нет распределения по полу и возрасту, структура табунов сходна с табунами диких сородичей [3].

Для любой из формирующихся групп лошадей характерно установление социального порядка – иерархии. Причем, если табун находится в естественных условиях на пастбище, лидирующую позицию занимает гаремный жеребец. При распределении лошадей по полу и возрасту в маточных табунах лидером становится взрослая кобыла. Отмечается, что иерархический ранг кобылы может снижаться при наличии новорожденного жеребенка или с приходом новой кобылы, претендующей на определенное место в иерархии.

Кобылы, занимающие один ранг в социальной структуре маток, выстраивают свои отношения по принципу доминирования-подчинения. До достижения половой зрелости социальная иерархия в табунах и кобылок, и жеребчиков слабо выражена [14].

На иерархический статус каждой отдельной лошади и социальную структуру табуна в целом влияет комплекс внутренних и внешних факторов. Среди внутренних факторов: морфологические особенности (экстерьер, живая масса), тип высшей нервной деятельности, индивидуальные поведенческие реакции лошадей (типы агрессивных взаимодействий), физиологическое состояние, возраст, тип конституции и др. [2; 10; 11; 12; 13; 14].

Отдельными исследователями найдена связь между промерами и рангом лошадей. Доминирование в табуне определяется по принципу силы удара задними копытами или силой укуса. Лошади высокого иерархического ранга обладают большими промерами пясти, заднего пуга, длины головы, а также индекса костистости [14]. Т. е., чем крепче костяк лошади, тем она более успешна в борьбе за лидирующую позицию в табуне.

Многочисленными исследованиями доказано влияние типа высшей нервной деятельности (ВНД) на иерархическое положение лошади в табуне. Исследованиями доказано также, что среди лошадей, показывающих наиболее высокую работоспособность при испытаниях, преобладают особи с сильным уравновешенным подвижным или сильным неуравновешенным типом ВНД (до 70%). Поэтому в результате отбора по работоспособности в производящий состав такие кобылы и должны составлять в табуне преимущество по количеству. Однако учеными отмечена тенденция, при которой в табунах большинство особей сангвиники с низким ранговым статусом. Это объясняют тем, что постоянство иерархической структуры препятствует активности сангвиников, поскольку характерные черты данного типа ВНД проявляются в изменяющихся условиях [13].

Еще одним фактором, определяющим лидерство в табуне, являются типы агрессивных взаимодействий между животными. Эти типы проявляются в виде угроз укуса или лягания. Ученые отмечают, что агрессивное поведение чаще проявляют высокоранговые лошади при доказательстве своей лидирующей позиции. Подчиненные особи используют акты агрессии гораздо реже. Во время лактации высокоранговые кобылы демонстрируют высокую степень агрессивности, разгоняя остальных. В этом случае низкоранжированные кобылы беспрекословно отступают [11].

Возраст лошади имеет преимущественное значение при смене доминант в табуне. Выявлено что, чем старше кобыла, тем более высокий ранг она занимает в табуне. Однако при стабильности иерархической системы влияние возраста значительно ниже [12].

Учитывая данные отдельных исследователей о взаимосвязи иерархического ранга в табуне с типом ВНД [13] и типа ВНД с типом конституции лошадей [2; 14], можно предположить наличие влияния крепости типа конституции на социальный статус животного в табуне.

Среди факторов внешней среды, влияющих на формирование социальной структуры лошадей, чаще всего называют погодные условия (темпера-

тура, скорость движения воздуха, осадки), урбанизацию территорий (авто- и железные дороги, приближенность к густонаселенным массивам, перерабатывающим предприятиям и т.д.), качество травостоя [3; 6; 15].

Установлено, что погодные условия определяют подвижность табуна лошадей. При низких температурах и ветреной погоде у лошадей отсутствует социальная активность, они предпочитают пастись, занимая обширные территории пастбища. При высоких температурах и засухе лошади сходятся вместе. Дополнительное появление гнуса в жаркую погоду стимулирует повышение агрессивности каждой особи в табуне по отношению друг к другу и возникновению конфликтов [3].

Тесные социальные связи, сформированные внутри табуна, позволяют коллективно реагировать на опасность. Поэтому фактор, угрожающий для одной лошади, будет являться угрозой для всех членов группы. Подобным фактором опасности считается обилие неестественных шумов. Здоровой реакцией табуна на шум от транспорта или предприятий является бегство. Невозможность лошадей уйти от угнетающего воздействия фактора увеличивает состояние стресса каждого члена группы, которое выражается в чрезмерной нервозности всех особей. Поэтому при устройстве коннозаводческих предприятий рекомендуется организация пастбищных участков не менее чем в двух километрах от городских и промышленных районов [5; 6].

Выявлено, что поведение лошадей в табуне связано с качеством травостоя на пастбище. При обилии кормов лошади выстраиваются в цепь, располагаясь в порядке убывания ранга [15].

Таким образом, анализ литературы показал, что изучение поведения лошадей и формирования социальной иерархии в табуне лошадей разных пород является открытым вопросом. К настоящему времени усилиями ученых выделена общая тенденция в поведении диких, одичавших и домашних табунов лошадей. Помимо влияния пола и возраста животных на их социальный статус и взаимодействие в табуне влияет ряд других различных внутренних и внешних факторов. Среди них на первом месте индивидуальные характеристики организма лошади (экстерьер, физиология, тип ВНД, степень агрессивности и т. д.) как основа ее социализации в табуне. Исследование воздействия внешних факторов (погода, урбанизация, травостой) также актуальны, поскольку они влияют на организацию социально-пространственной структуры, объединяя или разъединяя отдельных особей табуна.

Дальнейшие исследования будут направлены на изучение закономерностей формирования социально-иерархической структуры табунов лошадей различных пород в зависимости от влияния внешних и внутренних факторов.

Список литературы

1. **Баскина, С. Л.** О чем думает лошадь и как ее понимать / С. Л. Баскина. – М. : Аквариум-Принт, 2008. – 214 с.
2. **Зайцев, В. И.** Клиническая диагностика внутренних болезней домашних животных : учебники и учеб. пособия для ВСХУЗ / В. И. Зайцев [и др.]; под ред. В. И. Зайцева. – М. : Государственное издательство сельскохозяйственной литературы, 1972. – 376 с.

3. **Иванов, Р. В.** Поведение лошадей якутской породы на пастбище / Р. В. Иванов // Иппология и ветеринария. – 2019. – № 3(33). – С. 24–28.
4. **Климов, В. В.** Лошадь Пржевальского / В. В. Климов. – М. : Агропромиздат, 1990. – 252 с.
5. **Кузнецов, А. Ф.** Гигиена содержания животных : справочник. / А. Ф. Кузнецов. – СПб. : Лань, 2003. – 640 с.
6. **Пастернак, А. А.** Хозяйственно-полезные особенности лошадей урбанизированных территорий Урала : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.16; 06.02.01 / Пастернак Алена Алексеевна; АГАВМ. – Екатеринбург, 2003. – 24 с.
7. **Любимов, Ф. А.** Зоопсихология как основа обучения лошади / Ф. А. Любимов // Коневодство и кон. спорт. – 2011. – № 1. – С. 37–38.
8. **Любимов, Ф. А.** Зоопсихология как основа обучения лошади / Ф. А. Любимов // Коневодство и кон. спорт. – 2012. – № 2. – С. 38–40.
9. **Любимов, Ф. А.** Зоопсихология как основа обучения лошади / Ф. А. Любимов // Коневодство и кон. спорт. – 2012. – № 4. – С. 34–38.
10. **Панов, Е. Н.** Поведение животных и этологическая структура популяций / Е. Н. Панов. – М. : Наука, 1983. – 424 с.
11. **Спасская, Н. Н.** Разнообразие социальных структур у Equidae (Perissodactyla, Mammalia) / Н. Н. Спасская // Сборник трудов Зоологического музея МГУ им. М. В. Ломоносова. – 2016. – Т. 54. – С. 541–592.
12. **Спасская, Н. Н.** Состояние популяций свободноживущих (одичавших) лошадей в Государственном природном заповеднике «Ростовский» / Н. Н. Спасская [и др.] // Териофауна России и сопредельных территорий. Международное совещание (X съезд Териологического общества при РАН). – М. : Тов. науч. изд. КМК, 2016. – С. 408.
13. **Улитина, О. М.** Особенности пространственной и социальной структуры в табунах домашних лошадей : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.16 / Улитина Оксана Михайловна; АГАУ. – Барнаул, 2004. – 20 с.
14. **Шапетько, Е. В.** Социальная организация и ее детерминанты маточного табуна кобыл орловской рысистой породы / Е. В. Шапетько, О. В. Ермолович // Известия Алтайского государственного университета. – 1997. – № 1(3). – С. 134–136.
15. **Шилов, И. А.** Некоторые экологические аспекты сложных форм поведения животных / И. А. Шилов // Научные доклады высшей школы. Биологические науки. – 1972. – № 6. – С. 159–164.
16. **Klingel, H.** A compression of the social organization of the equids / Denniston R.H. (ed.) // Symposium on the ecology and behavior of wild and feral equids. – Laramie: University of Wyoming, 1979. – P. 23–30.

Matkovskaya A. A.,
Volgina N. V.

**The history of studying the issue of social structure in horse herds
(review article)**

The history and the main results of research by various authors on the behavior of horses and the construction of a social structure in cultural and wild herds are studied. The influence of various external (weather conditions, urbanization of territories, quality of grass) and internal (morphological features, type of higher nervous activity, individual behavioral reactions of horses, physiological state, age, type of constitution) factors on the hierarchical status of horses in the herd was revealed.

Key words: *social structure, horses, herd of horses, domestic horse, behavior.*

УДК 581.5 (477.61-ЛНР)

Петренко Сергей Витальевич,

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

Королецкая Лариса Викторовна,

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

Головко Виктория Александровна,

магистрант кафедры биологии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
golovkovika1983@gmail.com

Редкие виды растений Станично-Луганского района Луганской Народной Республики

В статье приведены данные по некоторым редким видам растений, произрастающих в Луганском природном заповеднике, с указанием выявленных новых мест произрастания данных видов.

Ключевые слова: редкие виды растений, охраняемые виды растений, Луганский природный заповедник, Станично-Луганский район.

Важнейшей экологической проблемой Луганской Народной Республики (ЛНР) есть сохранение биологического разнообразия естественной растительности, особенно в условиях сильно трансформированной среды региона (распашка степей, бесконтрольный выпас скота, промышленная освоенность и др.). Одним из эффективных путей решения данной проблемы являются систематические и последовательные мониторинговые исследования современного видового состава редких и охраняемых растений, поиск новых мест их произрастания.

Станично-Луганский филиал или Придонцовская пойма – отделение Луганского природного заповедника, расположенное западнее села Песчаное на территории Станично-Луганского района ЛНР. Основная задача отделения – охрана природных комплексов поймы реки Северский Донец.

Ввиду сложной военной ситуации в филиале «Станично-Луганское» Луганского природного заповедника исследования продолжительный период практически не проводились.

В связи с этим нами продолжены исследования в окрестностях центральной усадьбы Луганского природного заповедника и на прилегающих территориях, возобновлены наблюдения за распространением редких видов растений, поиск новых локалитетов.

Раритетный фонд флоры Луганщины включает 316 видов растений, из которых 21 вид внесен в Мировой Красный список, 32 – в Европейский Красный список, в Красную книгу ЛНР вошли 51 вид растений и грибов [1; 2; 3].

В результате сравнительного анализа литературных источников, материалов Летописи природы за 2006–2015 гг., научных отчетов [1; 2], а также собственных исследований, проведенных нами в период 2021–2022 гг. в окрестностях центральной усадьбы Луганского природного заповедника и на прилегающих территориях, представлены данные в таблице 1 по некоторым редким видам растений Станично-Луганского района и указаны новые выявленные места произрастания этих видов.

Таблица 1

Редкие виды растений Станично-Луганского района (по данным Летописи природы Луганского государственного заповедника)

№ п/п	Вид	Семейство	Место находки	Дата находки	Автор находки
1	2	3	4	5	6
1.	Телиптерис болотный (<i>Thelypteris palustris</i> Schott)	Костенцовые (<i>Aspleniaceae</i>)	ЛПЗ, филиал Станично-Луганское	2006/2013 15.04.2021 04.08.2022	Сова Т.В. Головко В.А.
2.	Телорез алоэвидный (<i>Stratioides aloides</i> L.)	Водокрасовые (<i>Hydrocharitaceae</i>)	ЛПЗ, филиал Станично-Луганское, озеро Став	25.05.2007 15.05.2009 14.05.2010 17.04.2012 03.04.2013 04.08.2022	Сова Т.В. Головко В.А., Петренко С.В.
3.	Кубышка жёлтая (<i>Nuphar lutea</i> (L.) Smith)	Кувшинковые (<i>Nymphaeaceae</i>)	Станица Луганская, озеро Рубежное	03.05.2011 28.04.2012 28.04.2013 15.04.2021 14.06.2022	Головко В.А.
4.	Гвоздика растопыренная (<i>Dianthus quarrosus</i> M. Bieb.)	Гвоздиковые (<i>Caryophyllaceae</i>)	Возле Кондрашевского железнодорожного пути	04.08.2021 15.06.2022	Головко В.А. Головко В.А., Петренко С.В., Королецкая Л.В.
5.	Фиалка Лавренко (<i>Viola lavrenkoana</i> Klok.)	Фиалковые (<i>Violaceae</i>)	Заказник общезоологический «Кондрашевский»	03.04.2022	Головко В.А., Петренко С.В.
6.	Ракитничек днепровский (<i>Chamae cytisus borysthenticus</i> (Grun.) Klaskova))	Бобовые (<i>Fabaceae</i>)	Возле Кондрашевского железнодорожного пути	18.05.2021 15.06.2022	Головко В.А. Головко В.А., Петренко С.В., Королецкая Л.В.
7.	Физалис обыкновенный (<i>Physalis alkekengi</i> L.)	Паслёновые (<i>Solanaceae</i>)	ЛПЗ, филиал Станично-Луганское Заказник общезоологический «Кондрашевский»	2007/2013 26.09.2019 08.10.2020 13.09.2021 15.06.2022	Сова Т.В., Головко В.А. Головко В.А., Петренко С.В.
8.	Василёк первичногерберов (<i>Centaurea protogerberi</i> Klokov)	Сложноцветные (<i>Asteraceae</i>)	Возле Кондрашевского железнодорожного пути	06.07.2021 15.07.2022	Головко В.А. Головко В.А., Петренко С.В.
9.	Наголоватка васильковая (<i>Jurinea cyanoides</i> (L.) Rechb.)	Сложноцветные (<i>Asteraceae</i>)	Возле Кондрашевского железнодорожного пути	09.06.2021 15.06.2022	Головко В.А. Головко В.А., Петренко С.В.

10.	Рябчик русский (<i>Fritilla riaruthenica</i> Wikstr.)	Лилейные (<i>Liliaceae</i>)	ЛПЗ, филиал Станично- Луганское Заказник общезоологический «Кондрашевский»	2006/2013 22.04.2021 25.04.2021	Сова Т.В., Головко В.А., Головко В.А.
11.	Тюльпан скифский (<i>Tulipa quercetorum</i> Klokvet Zoz)	Лилейные (<i>Liliaceae</i>)	ЛПЗ, филиал Станично- Луганское Заказник общезоологический «Кондрашевский»	2006/2013 22.04.2021 25.04.2021	Сова Т.В., Головко В.А., Головко В.А.
12.	Ковыль днепроvский <i>Stipa borysthenica</i> Klok. ex Prokud.	Мятликовые (<i>Poaceae</i>)	Возле Кондрашевского железнодорожного пути	10.06.2021 15.06.2022	Головко В.А., Головко В.А., Петренко С.В.

Таким образом, исследование распространения редких видов растений Станично-Луганского района ЛНР выявило новые локалитеты для следующих видов растений: гвоздика растопыренная (*Dianthus quarrosus* M. Bieb.), раkitничек днепроvский (*Chamaecytisus borysthenicus* (Grun.) Klaskova), василёк первоцгерберов (*Centaurea protogerberi* Klokov), наголоватка васильковая (*Jurinea cyanoides* (L.) Rchb.), ковыль днепроvский *Stipa borysthenica* Klok. Ex Prokud. в окрестностях Кондрашевского железнодорожного пути и тюльпан скифский (*Tulipa quercetorum* Klokvet Zoz), фиалка Лавренко (*Viola lavrenkoana* Klok.), физалис обыкновенный (*Physalis alkekengi* L.) на территории общезоологического заказника «Кондрашевский».

В связи с редкой встречаемостью данных видов растений на территории ЛНР рекомендуем внести их в Красную книгу ЛНР.

Список литературы

1. Кондратюк, Е. Н. Луганский государственный заповедник. Растительный мир. / Е. Н. Кондратюк, Р. И. Бурда, Т. Т. Чуприна, М. Т. Хомяков. – К. : Наукова думка, 1988. – 188 с.
2. Красная книга Луганской Народной Республики. Электронное издание / под общ. ред. Е. И. Соколовой. – Луганск : Министерство природных ресурсов и экологической безопасности, 2017. – 185 с.
3. Остапко, В. М. Раритетный флорофонд юго-востока Украины (хорология) / В. М. Остапко. – Донецк : Лебедь, 2001. – 121 с.

Petrenko S. V.,
Koroletskaya L. V.,
Golovko V. A.

Rare plant species of Stanichno-Lugansk district Luhansk People's Republic

The article presents information on some rare plant species growing in the Lugansk Nature Reserve, indicating the identified new places of growth of these species.

Key words: rare plant species, protected plant species, Lugansk Nature Reserve, Stanichno-Lugansk district.

МЕДИЦИНА

УДК [616.1:612.123]-021.462 – 055.1

Воронов Михаил Владимирович,

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

Скрыпник Наталья Николаевна,

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

Капустина Елена Николаевна,

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

Зависимость между нарушением липидного обмена у мужчин и заболеваниями сердечно-сосудистой системы

В статье идет речь о нарушении липидного обмена у мужчин и связи с патологией сердечно-сосудистой системы, которая занимает лидирующее место среди хронических неинфекционных заболеваний в мире. В рамках исследования у обследованных лиц определялись следующие показатели липидного обмена: общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности и липопротеины очень низкой плотности. Проанализированы данные о возрасте и половой принадлежности. Выявлены нарушения липидного обмена у мужчин.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистые заболевания, болезни системы кровообращения, холестерин, коэффициент атерогенности, ишемическая болезнь сердца.*

Одной из самых актуальных проблем научной медицины и практического здравоохранения начала XXI века являются болезни системы кровообращения (БСК). Эти болезни занимают ведущее место среди всех причин смерти в большинстве экономически развитых стран мира. В Российской Федерации болезни системы кровообращения занимают первое место среди причин инвалидности.

Как установлено многочисленными эпидемиологическими исследованиями, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) появляются в результате различных факторов риска, хотя некоторые из основных факторов риска (наследственность, возраст) не поддаются изменению, других факторов можно

избежать путем изменения привычек и образа жизни. По мнению экспертов ВОЗ, 1/3 снижения смертности от ССЗ может быть обеспечена за счет развития лекарственной терапии и клинических вмешательств, в то время, как 2/3 снижения смертности обеспечит изменение привычек в образе жизни, среди которых можно назвать правильное питание, контроль за течением гипертонической болезни, физические упражнения и прекращение курения. Специалисты ВОЗ подчеркивают, что как для экономически развитых, так и для развивающихся стран самый практичный и наименее дорогостоящий путь профилактики – здоровый образ жизни.

Особо следует отметить отсутствие у населения ответственности за собственное здоровье, мотивации к соблюдению здорового образа жизни, лечению артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

На здоровье населения влияют различные факторы, как личностные, так и действующие на уровне каждой семьи и всего населения в целом. Примерами таких факторов являются уровень осведомленности, характер питания, образ жизни, соблюдение санитарных норм и доступность медицинских услуг. Немаловажную роль при этом играют социально-экономические условия, влияющие на степень уязвимости к воздействию факторов риска. Имеют значение также такие параметры, как размер дохода, образовательный уровень и условия труда. Хотя все эти факторы находятся в определенной зависимости друг от друга, они не являются взаимозаменяемыми: каждый из них отражает самостоятельные аспекты социально-экономического статуса населения.

По мнению экспертов ВОЗ, положительная динамика в уровне заболеваемости и смертности вследствие БСК может быть достигнута только при условии комплексного воздействия на факторы, влияющие на состояние здоровья населения, повышение мотивации людей к соблюдению здорового образа жизни и лечению АГ, дающей такие грозные осложнения, как инфаркты, инсульты.

В настоящее время известно, что ряд ССЗ обусловлен нарушением липидного обмена. Он является одним из сложнейших обменов организма человека. Значение липидов в организме велико: они составляют основу ЦНС, образуют липидную матрицу клеточных мембран и органелл клеток, играют большую роль в энергетическом обмене. Некоторые липиды представляют собой сложные ферментные комплексы, принимающие участие в иммунологических реакциях, процессах пищеварения, свертывания крови.

Проблема коронарного атеросклероза показала четкую клиническую значимость каждого биохимического показателя как фактора ИБС, и в последнее время изменились подходы к оценке нарушений липидного и липопротеинового обмена. Исследования обмена липидов и липопротеинов (ЛП), холестерина (ХС), в отличие от других диагностических тестов, имеют социальное значение, так как требуют неотложных мероприятий по профилактике ССЗ.

Цель исследования – выявление нарушения липидного обмена у мужчин как фактора риска сердечно-сосудистой патологии и своевременное её устранение либо минимизация неблагоприятных последствий.

Объектом исследования были взрослые люди (мужчины) в возрасте от 36 до 60 лет. Всего в исследовании были учтены данные 60 пациентов.

Исследуемые были разделены на 3 группы: 1 группа – мужчины с гипертонической болезнью I степени, 2 группа – мужчины со II степенью гипертонической болезни и 3 группа – контрольная (практически здоровые люди). При формировании групп были учтены возрастные (согласно схеме возрастной периодизации, принятой на VII Всесоюзной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии, М., 1965 г.) и половые особенности исследуемых.

В рамках исследования у всех обследованных лиц определялись следующие показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХ) ммоль/л; триглицериды (ТГ), ммоль/л; липопротеины высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л; липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), ммоль/л. Для исследования вышеперечисленных показателей использовался биохимический автоматический анализатор ACCENT 300. Полученные биохимические исследования анализировали согласно паспортным данным прибора.

Весь полученный экспериментальный материал обработали методом параметрической и непараметрической статистики по программам Statistica for Windows – 5, Microsoft Excel – 97. Цифровые массивы всех обследуемых показателей обрабатывали для каждого исследуемого в отдельности. Распределив обследуемых на группы по возрасту и полу, показатели исследуемых значений вычисляли отдельно для каждой группы. Показатели сравнивали между собой в каждой возрастной группе отдельно.

Для определения репрезентативности выборок были осуществлены группировка первичных данных, определение среднего квадратического отклонения и дисперсии этих показателей. Вычисляли такие статистические показатели: стандартное отклонение (σ); среднее арифметическое (M); ошибку среднего арифметического (m); коэффициент вариации (CV); lim – минимум-максимум.

При обработке экспериментального материала были использованы методы корреляционного анализа и результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Статистические показатели липидного обмена у мужчин с I и II группой ГБ и контрольной группой

Показатели	Группы		
	Группа 1 (n=31)	Группа 2 (n=29)	Контроль (n=20)
ОХ, ммоль/л	5,46±0,26	6,00±0,33	4,18±0,16
CV, %	26,74	29,67	16,99
Lim	3,43-9,80	0,64-10,84	2,95-5,20
σ	1,46	1,78	0,71
ТГ, ммоль/л	1,36±0,10	2,02±0,18	1,00±0,07
CV,%	41,18	48,51	30,0
Lim	0,35-2,63	0,64-4,28	0,42-1,55
σ	0,56	0,98	0,30

ЛПВП, ммоль/л CV, % Lim σ	(M±m) 1,29±0,06 27,13 0,82-2,35 0,35	1,11±0,05 24,32 0,80-2,03 0,25	1,21±0,06 20,66 0,80-1,78 0,25
ЛПНП, ммоль/л CV, % Lim σ	(M±m) 3,55±0,20 32,11 2,10-6,87 1,14	4,36±0,23 28,67 2,86-8,43 1,25	2,51±0,12 21,12 1,59-3,23 0,53
ЛПОНП (M±m) CV, % Lim σ	0,62±0,04 41,94 0,16-1,21 0,26	0,93±0,08 48,39 0,29-1,96 0,45	0,46±0,03 30,43 0,19-0,71 0,14
Кхс (M±m) CV, % Lim σ	3,27±0,07 12,23 2,75-3,97 0,40	4,83±0,14 15,53 2,96-6,41 0,75	2,50±0,09 16,87 1,74-3,00 0,42

Полученные нами данные указывают на то, что все исследуемые показатели были увеличены как в 1-й, так и во 2-й группе испытуемых по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

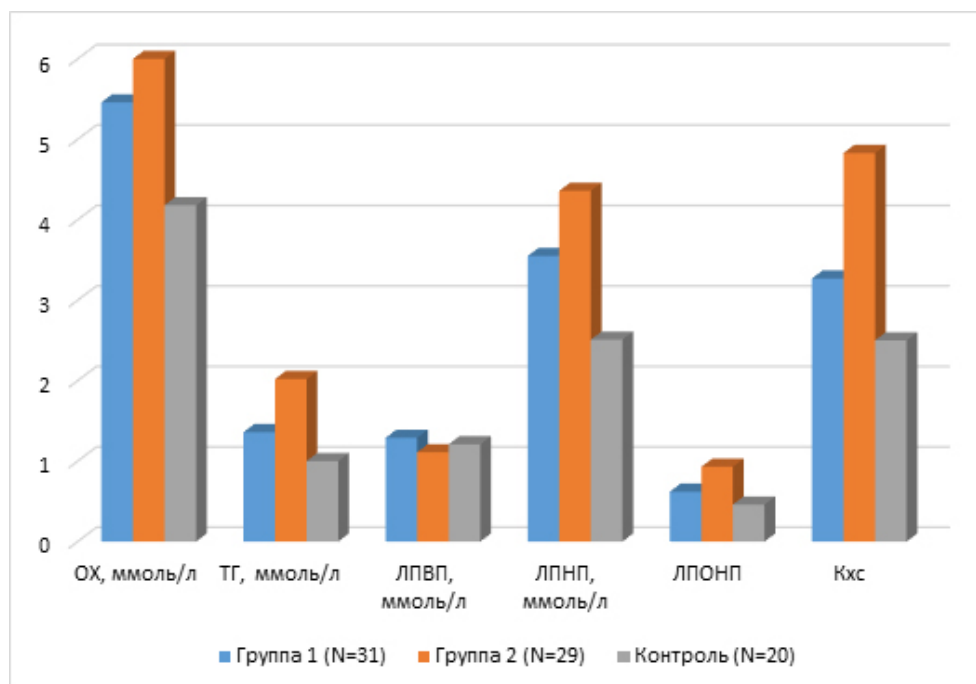


Рис.1. Показатели липидного обмена у мужчин

Концентрация ОХ в исследованиях колебалась в пределах 3,43–9,80 ммоль/л в 1-й группе и 0,64–10,84 ммоль/л во 2-й группе по сравнению с контролем, у которых уровень ОХ был в пределах 2,95–5,20 ммоль/л. Как в 1-й, так и во 2-й группе, эти данные превышали показатели в контрольной группе, также в 1-й группе у мужчин с I-й степенью ГБ этот показатель был ниже, чем во 2-й группе у мужчин со II-й степенью ГБ.

Сравнив показатели ТГ, выявили, что в 1-й и 2-й группах испытуемых показатели были увеличены по сравнению с контрольной группой. Показатели 1-й группы были – $1,36 \pm 0,10$ ммоль/л, во 2-й – $2,02 \pm 0,18$ ммоль/л, а в контрольной группе – $1,00 \pm 0,07$ ммоль/л. В то же время данные 1-й группы были в пределах нормы.

Показатели ЛПВП были в пределах нормы у всех трех групп: $1,29 \pm 0,06$ ммоль/л в 1-й группе, $1,11 \pm 0,05$ ммоль/л во 2-й группе и $1,21 \pm 0,06$ ммоль/л в контрольной группе. При этом мы обратили внимание, что этот показатель во 2-й группе (у мужчин со II степенью ГБ) был незначительно ниже, даже по сравнению с контролем.

Проанализировано содержание ЛПНП и ЛПОНП испытуемых и, сравнив данные показатели с контрольной группой, мы наблюдали, что эти показатели в 1-й и 2-й группах были увеличены по сравнению с контрольной группой и были выше нормы.

Анализируя результаты полученных данных, следует сделать вывод, что у исследованных пациентов установлены выраженные нарушения энергетического обмена, что может привести к ИБС, что подтверждается полученными данными согласно коэффициенту атерогенности (рис. 1). Согласно полученным данным, отчетливо наблюдается значительное увеличение данного показателя по сравнению с нормой и контрольной группой у мужчин и в 1-й и во 2-й группе испытуемых.

Данные о том, что у больных с ИБС возможны разные варианты нарушений липидного обмена, согласуются с выводами различных литературных источников.

Увеличение уровня ЛПНП и ЛПОНП способствует отложению холестерина на стенках сосудов, что и подтверждается полученными нами данными – увеличение количества общего холестерина.

На фоне увеличения ЛПОНП и ЛПНП наблюдается резкое снижение показателей ЛПВП и увеличения концентрации ТГ, что приводит к увеличению риска возникновения инфаркта миокарда.

Список литературы

1. **Агейкин, А. В.** Липопротеиды высокой плотности как главный антиатерогенный фактор развития атеросклероза / А. В. Агейкин, А. Д. Алмакаева // Молодой учёный. – 2015. – № 1(81). – С. 139–141.
2. **Андреев, Е. Ю.** Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска / Е. Ю. Андреев, И. С. Явлов, М. М. Лукьянов // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 10. – С. 53–58.
3. **Артериальная гипертензия у взрослых.** Клинические рекомендации / Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, 2016; Мин-во здравоохранения РФ: утв. в 2016 г. – М., 2016.

4. **Атеросклеротическая бляшка** в сонных артериях как маркер риска развития средечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста / А. И. Ершова, А. Н. Мешков, А. Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 34–39.
5. **Газданова, Л. Р.** Динамика показателей липидного спектра сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца при лечении симвастатином в зависимости от статуса курения / Л. Р. Газданова, В. А. Метельская, И. Е. Колтунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 37–42.
6. **Дзизинский, А. А.** Этиологические и клиничко-патогенетические взаимосвязи атеросклероза и артериальной гипертензии / А. А. Дзизинский // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 105(6). – С. 5–8.
7. **Халтаев, Н. Г.** Возрастная динамика распространения ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и средний уровень основных факторов риска у мужчин в возрасте 20–69 лет в связи с характером питания / Н. Г. Халтаев, Г. С. Жуковский, Д. Е. Халтаева [и др.] // Терапевт. архив. – 1985. – № 1. – С. 17–21.
8. **Шпектор, А. В.** Кардиология: ключи к диагнозу / А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева. – М. : Видар, 1998. – 336 с.

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

The relationship between the violation of lipid metabolism in men and diseases of the cardiovascular system

The article deals with the violation of lipid metabolism in men and the connection with the incidence of cardiovascular pathology, which occupies a leading place among chronic non-communicable diseases in the world. As part of the study, the following indicators of lipid metabolism were determined in the examined individuals: total cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, and very low-density lipoproteins. The data on age and gender are analyzed. Violations of lipid metabolism in men were revealed.

Key words: cardiovascular diseases, diseases of the circulatory system, cholesterol, atherogenicity coefficient, coronary heart disease.

УДК 616-006.04

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

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

Диагностико-прогностическая роль молекулярно-генетических маркеров остеосаркомы

Преобладание остеосаркомы среди первичных злокачественных костных новообразований, а также сложность ее первичной и дифференциальной диагностики и прогноза ставит приоритетной задачей поиск альтернативных маркеров нозологии. Вместе с цитологическими, биохимическими и иммуногистохимическими методами практической онкологии большую популярность приобретает молекулярно-генетическое маркирование. В настоящее время научная база онкогенетических исследований содержит достаточное количество информации об онкомаркерах для разных заболеваний, включая остеосаркому. Разрозненность и противоречивость некоторых данных, а также отсутствие полноценных многофакторных исследований остеосаркомы формирует обширное поле для теоретических и практических исследований.

Ключевые слова: опухоли костных тканей, остеосаркома, онкомаркер.

Исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном интенсивном росте заболеваемости и смертности при злокачественных новообразованиях костей.

Саркомы мягких тканей и кости составляют около 1% от всех злокачественных опухолей человека [4].

Первичные саркомы костей считают одним из наиболее сложных разделов клинической онкологии, особенно в вопросах морфологической диагностики, оценки их биологического поведения и прогноза. Несмотря на относительно редкую частоту выявления этих заболеваний (1–4% всех опухолей), они встречаются в основном у детей и подростков второго десятилетия жизни, отличаются агрессивным течением и быстрым гематогенным метастазированием [5].

Остеосаркома – это злокачественная опухоль, при которой новообразованная кость или остеоид продуцируются непосредственно самими опухолевыми клетками. Частота встречаемости остеосаркомы в структуре первичных костных опухолей составляет 35%.

Для современной клинической онкологии все большее значение приобретают результаты молекулярно-генетических исследований, целью которых является поиск общих и специфических онкомаркеров для диагностики и прогнозирования злокачественных новообразований.

Выявление и стратификация (по признаку специфичности) молекулярно-генетических маркеров остеосаркомы сопряжены с пониманием механизмов цитогенетических изменений, варьирующих от простых порядковых или структурных хромосомных aberrаций до кариотипов с серьезными изменениями (увеличение количества диплоидных, гипердиплоидных и полиплоидных клеток, а также клеток с мелкими двойными хромосомами и генами), что позволяет оценить качественно новые ступени развития опухоли, связанные с её прогрессией [6].

Основной характеристикой, определяющей прогрессию злокачественных новообразований, считается их способность к неограниченному росту, что связано с нарушением механизмов апоптоза, устойчивостью к действию факторов, регулирующих процессы пролиферации и дифференцировки, а также склонностью к инвазии и метастазированию.

Механизмы, определяющие способность опухолевых клеток к инвазии в окружающие ткани и метастазированию, до конца не изучены. Наиболее изученным считают механизм пролиферативного действия сигнальной системы рецептора эпидермального фактора роста (EGF) и родственных ему рецепторов семейства c-erbB или HER [1].

До настоящего времени не существует общего мнения относительно наличия Her-2/neu в остеосаркомах и его прогностической значимости. Большинство авторов придерживаются мнения, что гиперэкспрессия c-erbB-2 соответствует плохому прогнозу при остеосаркоме и связана с ранними легочными метастазами опухоли и низким уровнем выживаемости, а частота выявления экспрессии рецептора в мембранах клеток остеосарком колеблется от 0 до 98% в разных источниках.

Помимо пролиферативного потенциала, важной составляющей злокачественной прогрессии остеосаркомы является устойчивость клеток опухоли к действию факторов, регулирующих процессы дифференцировки и апоптоза.

Особое внимание привлекает семейство белка Bcl, которое играет важную роль в регуляции митохондриальной цепи апоптоза и состоит из двух классов протеинов: проапоптотических (Bax, Bik, Bak, Bad, Bcl-xs) и антиапоптотических (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) [1].

При наличии в клетке дефектных молекул Bax нарушается механизм нормальной ее гибели (частота выявления 77,8%). Опухоли с высокой экспрессией Bcl-2 плохо отвечают на химиотерапию, а повышение показателя Bax/Bcl-2 достоверно сочетается с худшей выживаемостью. Соотношение белков Bax⁺/Bcl-2/p53⁺ сигнализирует об ухудшении прогноза.

Усиленный синтез простагландинов, характерный, в том числе для клеток саркомы костей, позволил выделить относительно специфический онкомаркер – СОХ-2 (частота выявления 32,2%). До недавнего времени считалось, что гиперэкспрессия СОХ-2 в клетках остеосаркомы снижает жизнеспособность клеток опухоли путем увеличения свободнорадикальных форм кислорода, тем самым ингибируя прогрессию опухолевого процесса. Однако последние исследования показали, что экспрессия СОХ-2 также ассоциирована с низкой безрецидивной выживаемостью больных остеосаркомой и склонностью к развитию ранних метастазов опухоли. Важным аргументом в пользу последних исследований стало подтверждение разрушительного действия свободных форм кислорода на молекулу ДНК, приводящую к опухолевой трансформации.

Имеются данные о тенденции к более высокой экспрессии СОХ-2 в саркомах с метастазами по сравнению с саркомами без метастазов, включая остеосаркому, рабдомиосаркому и саркому Юинга [2].

Около 50% опухолей человека экспрессируют мутированную форму гена транскрипционного фактора p53 (частота выявления 27,5%), которая приводит к подавлению апоптоза.

Ряд исследований также позволил установить, что гиперэкспрессия гена mtp53 встречается у больных остеосаркомой с низкой степенью дифференцировки опухоли в 9 раз чаще, чем с высокой.

Зависимость между экспрессией mtp53, эффектом противоопухолевой терапии и выживаемостью больных остеосаркомой приведены в таблице 1 [7].

Таблица 1

Ассоциативная связь между экспрессией мутантного гена p53 с результатами противоопухолевой терапии и выживаемостью

Показатели	Экспрессия гена mtp53	
	mtp53 ⁺ , >10% (достоверность иммуногистохимического анализа)	mtp53 ⁻ , <10% (достоверность иммуногистохимического анализа)
	%	
Системная химиотерапия: уменьшение опухоли на 75%	56,3	43,7
Полная регрессия опухоли	80,0	20,0
	Месячная медиана, мес.	
Продолжительность жизни	28,8	57,7

Многофакторный анализ вышеуказанных маркеров позволил выявить достоверную связь показателей экспрессии Her-2/neu, p53 и Cox-2 в остеосаркомах больных с неблагоприятным прогнозом 5-летней общей выживаемо-

сти, а Her-2/neu и Sox-2 – с 3-летней безрецидивной выживаемостью. Помимо этого, в остеосаркомах более молодых больных достоверно чаще обнаруживали EGFR, Sox-2 и уровень экспрессии $Va\alpha > 50\%$ [3]. Экспрессия всех перечисленных маркеров не характерна для доброкачественных костеобразующих новообразований.

Таким образом, секвенирование онкопотенциальных последовательностей ДНК и анализ экспрессии онкогенов костной ткани на сегодня представляют не только сугубо научный интерес, но и находят применение в клинической практике для выявления прогностических маркеров и разделения групп риска среди обследованных пациентов с первичным диагнозом – саркома кости.

Список литературы

1. Булычёва, И. В. Молекулярно-биологические маркеры в диагностике, определении прогноза и выборе терапии при остеосаркоме / И. В. Булычёва, Н. Е. Кушлинский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 9. – С. 31–32.
2. Булычёва, И. В. Молекулярные маркеры в диагностике опухолей костей / И. В. Булычёва, Ю. Н. Соловьёв, Н. Е. Кушлинский // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2013. – № 3. – С. 73–78.
3. Булычёва, И. В. Современные критерии прогноза в комплексной диагностике первичных опухолей костей (клинико-морфологическое исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.12, 14.03.02 / Булычёва Ирина Владиславовна. – М., 2011. – 56 с.
4. Васильев, Н. В. Морфофункциональные особенности сарком с лимфогенным метастазированием, связь с другими формами прогрессии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 3.1.6, 3.3.2 / Васильев Николай Вольтович. – Томск, 2022. – 39 с.
5. Кузнецов, И. Н. Факторы ангиогенеза в сыворотке крови больных саркомами костей : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.04 / Кузнецов Игорь Николаевич. – М., 2009. – 27 с.
6. Полатова, Д. Ш. Диагностика пациентов с остеогенной саркомой и важность молекулярно-биологических и генетических маркеров в лечении : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Полатова Джамила Шагайратовна. – Ташкент, 2016. – 83 с.
7. Полатова, Д. Ш. Уровень экспрессии мутантного гена p53 при остеосаркоме и его роль в эффективности лечения / Д. Ш. Полатова, М. С. Гильдиева, М. А. Гафур-Ахунов [и др.] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2018. – № 3. – С. 17–22.

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

**Diagnostic and prognostic role
of molecular genetic markers of osteosarcoma**

The predominance of osteosarcoma among primary malignant bone neoplasms as well as the complexity of its primary and differential diagnosis and prognosis makes the search for alternative markers of nosology a priority. Along with cytological, biochemical and immunohistochemical methods of practical oncology, molecular genetic marking is gaining popularity. At present, the scientific base of oncogenetic studies contains sufficient information about oncomarkers for different diseases, including osteosarcoma. Scattered and contradictory data and lack of comprehensive multifactorial studies on osteosarcoma provide a vast field for theoretical and practical research.

Key words: bone tissue tumors, osteosarcoma, oncomarker.

УДК 611-451

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@mair.ru

Морфологические и структурные изменения надпочечников при воздействии внешних факторов

Исследование надпочечников представляет особый интерес, поскольку нормальное функционирование этих органов способствует обеспечению необходимого взаимодействия целого ряда систем, отвечающих за сохранность организма и возможность его полноценного функционирования в условиях постоянного воздействия внутренних и внешних факторов.

Надпочечники входят в систему нейрогормональной реакции, которая лежит в основе процесса адаптации организма к внешним и внутренним факторам. Воздействие внешних факторов напрямую отражается на линейных размерах органа.

Ключевые слова: надпочечник, большеберцовая кость, перелом, металлоостеосинтез, титан, внешние факторы.

Надпочечники – это парные периферические органы эндокринной системы [7]. Они контролируют рост, развитие и функциональную активность органов и тканей [2]. Надпочечники, как железы, наиболее тесно взаимодействующие с гипофизом, чрезвычайно быстро реагируют на изменения факторов внешней среды [3]. Так, функциональное состояние надпочечных желез оказывает существенное влияние на приспособительные реакции организма [8].

Кора надпочечников во взрослом возрасте разделена на три морфофункциональные зоны – клубочковую, пучковую и сетчатую, в которых соответственно синтезируются минералокортикоиды, глюкокортикоиды и половые стероидные гормоны. Под контролем надпочечников находятся рост, развитие и функциональная активность органов и тканей. Надпочечники обеспечивают гормональную регуляцию обмена веществ, а также принимают участие в развитии адаптационных реакций организма к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды [2; 6].

В основе адаптации организма человека к воздействию внешних и внутренних факторов лежит комплекс нейрогормональных реакций, который был определен впервые Г. Селье в 1936 г. Он описывает этот комплекс как совокупность реакций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с

активацией или ингибированием нисходящих метаболических путей, целью реакций является адаптация организма к повреждающему фактору [9].

Общестрессорная реакция организма оценивается по весу надпочечников и тимуса и с помощью метода анализа лейкоцитарной формулы Л. Х. Гаркави [1].

Причиной нарушений функционирования надпочечников в результате стресс-реакции являются нарушение секреторной активности клеток гипоталамуса и гипофиза, а также процессы изменения микроокружения адренокортикоцитов в разных отделах надпочечников. Функциональная активность, физиологический рост и регенерация надпочечниковых желез находится под контролем адренокортикотропного гормона, нейротрансмиттеров, нейропептидов, цитокинов и разветвленной сети ростовых факторов [6].

Система гипоталамус-гипофиз-надпочечники регулирует значительное число функций организма, принимает участие в реакциях на стрессовые воздействия и, таким образом, осуществляет защиту организма от внешних повреждающих факторов и является периферическими эндокринными эффекторами, обеспечивающими сбалансированность обменных и регенераторных процессов [6].

Надпочечники являются одним из основных звеньев системы адаптации, чрезвычайно чувствительным к различного рода экзогенным и эндогенным модуляторам. Это эндокринные органы, принимающие участие в опосредовании острых и хронических стрессорных нейроиммунно-эндокринных реакций на повреждение [6].

Костная ткань имеет большую механическую стойкость и является самовозобновляющейся системой. Нарушение целостности костной ткани является фактором, который запускает процессы ремодулирования, которые, в свою очередь, активируют процесс адаптации во всем организме [10].

В качестве материала для изготовления имплантатов в настоящее время наиболее часто используют различные сплавы титана, так как он является биосовместимым металлом. Имплантаты, в составе которых преобладает титан, более устойчивы к коррозии. Это происходит благодаря образованию оксидной пленки, с помощью которой формируется адаптивный промежуточный слой между имплантатом и тканями организма [4].

Цель исследования состоит в том, чтобы изучить в эксперименте морфологические изменения надпочечников крыс при нанесении сквозного дырчатого дефекта проксимального отдела диафиза большеберцовой кости и металлоостеосинтеза титаном марки ВТ1-0 в области дефекта.

Исследование было проведено на 24 самцах белых беспородных крыс. Начальная масса животных составляла 120 ± 15 г. Нами было выделено 2 исследуемые группы:

1-я группа – интактные (контрольные) животные – 12 крыс;

2-я группа – животные, у которых моделируется перелом большеберцовой кости при нанесении сквозного дырчатого дефекта проксимального отдела диафиза и металлоостеосинтеза титаном марки ВТ10 – 12 крыс.

Исследования проводятся в соответствии с общепринятыми этическими нормами. Учитываются «Правила лабораторной практики в Россий-

ской Федерации», утвержденные приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23 августа 2010 года; «Европейская конвенция о защите животных, используемых для экспериментов или в иных целях» от 18 марта 1986 года; «Директива по охране животных, используемых в научных целях 2010/63/EU Европейского парламента и Совета» от 22 сентября 2010 года; ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» от 01 июля 2016 года.

По истечении 7 и 15 суток происходит выведение 12 животных из каждой опытной группы путем декапитации под эфирным масочным наркозом этиловым эфиром. Предварительно животное взвешивали.

После декапитации у животных производили забор крови. После забора надпочечника проводится взвешивание органа с точностью до 0,01 мг и измерение линейных размеров (длина, ширина и толщина) с помощью штангенциркуля с точностью измерений до 0,01 мм. Значение объема высчитывали по формуле:

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

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

Статистическая обработка данных проводится с помощью программы Excel для Windows XP. Полученные данные подвергаются статистической обработке с использованием параметрических критериев статистики. Для оценки количественных показателей в случае нормального распределения выборки используется параметрический t-критерий Стьюдента. Все данные приводятся как среднее арифметическое, стандартное отклонение и ошибка среднего с 95% доверительным интервалом (статистически достоверные различия принимали при $p < 0,05$). В экспериментальных исследованиях сравнение проводится между опытными и контрольными группами животных.

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

Масса тела у интактных животных с 7 по 15 сутки наблюдения увеличивалась с $143,67 \pm 3,94$ г до $151,83 \pm 4,25$ г. При этом наблюдалось и увеличение массы надпочечника с $15,78 \pm 0,23$ мг до $16,08 \pm 0,26$ мг. Однако показатель относительной массы надпочечника снизился с $11,01 \pm 0,24$ мг% до $10,61 \pm 0,15$ мг%.

Нами проанализированы изменения линейных размеров надпочечника крыс с 7 по 15 дни эксперимента. Так, длина надпочечника увеличилась с $3,50 \pm 0,06$ мм до $3,62 \pm 0,05$ мм, ширина – с $2,70 \pm 0,04$ мм до $2,80 \pm 0,05$ мм, толщина – с $2,19 \pm 0,04$ мм до $2,24 \pm 0,04$ мм.

Такое изменение размеров надпочечника отражается и на увеличении его объема с $11,25 \pm 0,12$ мм³ на 7 день наблюдения до $12,35 \pm 0,13$ мм³ на 15 день наблюдения.

Такие изменения показателей массы и органомерических данных соответствуют возрастным нормам развития крыс, описанных в литературе и исследованиях других авторов [5].

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

На 7 и 15 дни масса надпочечника составляла $19,25 \pm 0,37$ мг и $16,88 \pm 0,31$ мг соответственно. Данный показатель статистически выше от показателя контрольной группы на 21,98% и на 4,97% соответственно.

Относительная масса надпочечника на 7 и 15 дни составляла $14,23 \pm 0,34$ мг% и $11,26 \pm 0,38$ мг%. Данный показатель на 7 день статистически значимо увеличивался по сравнению с контрольной группой на 29,24%. На 15 день показатель также статистически значимо отличался от показателей контрольной группы – увеличивался на 6,12%.

Длина надпочечника на 7 и 15 дни составляла $4,03 \pm 0,08$ мм и $4,00 \pm 0,07$ мм соответственно, что выше показателей контрольной группы на 15,14% и 10,49% соответственно.

Показатели ширины, толщины и объема надпочечника на 7 день составляли $3,12 \pm 0,05$ мм, $2,53 \pm 0,04$ мм $17,28 \pm 0,22$ мм³ и статистически значимо увеличивались по сравнению с контрольной группой на 15,55%, 15,53%, 53,6% соответственно.

Показатели ширины, толщины надпочечника на 15 день составляли $3,03 \pm 0,07$ мм и $2,47 \pm 0,04$ мм, что по сравнению с контрольной группой выше на 8,21% и 10,27% соответственно.

Показатель объема надпочечника на 15 день составил $16,29 \pm 0,24$ мм³. Данный показатель статистически выше от показателя контрольной группы на 31,9%.

Заполнение дефекта большеберцовой кости титаном сопровождается к 7 дню эксперимента увеличением морфометрических показателей надпочечника, а на 15 день происходит уменьшением показателей в сравнении с 7 днем.

Таким образом, на 7 день эксперимента отмечается достоверное увеличение морфометрических показателей надпочечников крыс при его заполнении титаном в сравнении с контрольной группой. На 15 день наблюдается достоверное снижение морфометрических показателей надпочечников при заполнении дефекта титаном, при этом показатели все еще выше значений контрольной группы.

Список литературы

1. **Жукова, Т. В.** Использование общих неспецифических адаптационных реакций организма для гигиенического нормирования химических соединений. / Т. В. Жукова [и др.] // *Paradigmata Poznani*. – 2016. – № 4. – С. 150–154.
2. **Зинченко, О. В.** Изменение показателей лейкоцитарной формулы при сопровождении хронического иммобилизационного стресса симпатикотонией в эксперименте / О. В. Зинченко [и др.] // *Вестник Луганского национального университета имени Тараса Шевченко*. – 2018. – № 1. – С. 36–43.
3. **Иванова, И. М.** Влияние фитоадаптогена «Полифитотон» на структуру надпочечников белых крыс при иммобилизационном стрессе / И. М. Иванова, И. К. Шантанова, К. С. Бальхаев, Л. Н. Лоншакова // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2011. – № 1–2(77). – С. 142–144.

4. **Левенец, С. В.** Биосовместимость титановых имплантатов (обзор литературы) / С. В. Левенец, А. Ю. Садовая, М. А. Савенок, Н. А. Никитенко // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 91–96.
5. **Лузин, В. И.** Возрастная динамика изменений органомерических показателей некоторых органов эндокринной, иммунной и костной систем у половозрелых крыс / В. И. Лузин, В. Н. Морозов, Г. В. Лукьянцева, И. А. Белик // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 23. – С. 1–7.
6. **Налобин, Д. С.** Эмбриогенез, регенерация и заболевания надпочечников / Д. С. Налобин, М. В. Каримова, С. И. Алипкина // Успехи современной биологии. – 2019. – Т. 139, № 3. – С. 292–301.
7. **Сапин, М. Р.** Анатомия человека : учебник. – В 2-х т. Т. 1 / М. Р. Сапин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 497 с.
8. **Стулин, Д. С.** Морфометрические изменения надпочечников крыс под действием наночастиц диоксида титана / Д. С. Стулин, А. А. Матушко, А. М. Федорова // Актуальные исследования висцеральных систем в биологии и медицине : сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Астрахань, 11–12 ноября 2020 года. – Астрахань : Астраханский университет, 2020. – С. 66–68.
9. **Хрипач, Л. В.** Роль гормонов коры надпочечников в регуляции ответа организма при интратрахеальном введении крысам Wistar электролизной пыли / Л. В. Хрипач // Гигиена и санитария. – 2019. – № 8. – С. 820–826.
10. **Andrii, N.** Bushtruk Growth and Microhardness of the Rat's Tibia in Different Ages after Fracture Modeling / N. Andrii // European Journal of Medicine. – 2014. – № 4 (2). – P. 57–64.

**Levenets S. V.,
Matsko J. V.**

Morphological and structural changes of the adrenal glands under the influence of external factors

The study of the adrenal glands is of particular interest, since the normal functioning of these organs contributes to ensuring the necessary interaction of a number of systems responsible for the preservation of the body and the possibility of its full functioning under the constant influence of internal and external factors.

The adrenal glands are part of the neurohormonal reaction system, which underlies the process of adaptation of the body to external and internal factors. The impact of external factors directly affects the linear dimensions of the organ.

Key words: *adrenal gland, tibia, fracture, metallosteosynthesis, titanium, external factors.*

УДК [612.017:616-073]:599.323.41

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

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

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

Изменение морфометрических показателей вилочковой железы белых крыс при металлоостеосинтезе перелома большеберцовой кости титаном на 7 и 14 сутки

В данной работе приведены сведения динамики изменений морфометрических показателей тимуса крыс при металлоостеосинтезе перелома большеберцовой кости титаном. Сращение костных отломков является сложным биологическим процессом, оказывающим влияние на все системы организма и приводящим к возникновению определенных морфологических и структурно-функциональных изменений в тканях и органах. Имплантируемые для сращения переломов титановые фиксаторы оказывают положительное влияние на скорость восстановления костной ткани, а также отличаются коррозионной стойкостью и биоинертностью. Однако, являясь чужеродным для организма материалом, могут приводить к развитию воспалительной реакции и возникновению осложнений, оказывающих влияние как на костную ткань, так и другие органы. В связи с чем было проведено исследование степени изменения морфометрических показателей тимуса крыс при проведении металлоостеосинтеза перелома большеберцовой кости титаном.

Ключевые слова: металлоостеосинтез, титановые имплантаты, перелом кости, морфометрические показатели, тимус.

Переломы костей голени являются одним из самых распространенных повреждений скелета и составляют 8,1–36,6% всех переломов длинных костей. Сращение костных отломков при переломе – это сложный биологический процесс, в котором не остается интактной ни одна из систем организма. Переломы костей сопровождаются изменениями состояния клеточного и гуморального иммунитета в период травматической болезни [7].

В настоящее время для скорейшего сращивания переломов все чаще применяют такую технологию, как металлический остеосинтез [1]. Одним из наиболее распространенных материалов, применяемых для изготовления имплантатов, является титан и сплавы на его основе – ВТ1–00 и ВТ1–0, ВТ5 и ВТ6. Выбор именно этого материала был обусловлен, прежде всего, его уникальной коррозионной стойкостью и биотолерантностью [3; 6].

Однако имплантация в организм любого чужеродного материала вызывает воспалительную реакцию, которая является выражением защитной и репаративной функций соединительной ткани, направленной на ликвидацию или изоляцию повреждающего агента и восстановление повреждённых тканей. Интенсивность воспаления зависит от степени биосовместимости имплантируемых материалов [5].

Среди различных систем организма наиболее уязвимой к любым неблагоприятным воздействиям является иммунная система. Тимус, как орган иммунной системы, принимает активное участие в иммунном ответе при воздействии на организм факторов внешней среды. Происходят морфологические, структурно-функциональные изменения органа [9]. Так, кортикостероиды, уровень которых повышается на фоне действия стрессора, способствуют процессу инволюции тимуса, что может быть опосредовано интерфазальной гибелью тимоцитов [4].

Цель работы – исследовать динамику изменений морфометрических показателей тимуса крыс при металлоостеосинтезе перелома большеберцовой кости титаном.

Исследование проводилось на 24 самцах белых беспородных крыс начальной массой 120 ± 15 г, разделенных на 2 группы:

1-я группа – интактные (контрольные) животные;

2-я группа – животные, у которых моделировался перелом большеберцовой кости нанесением сквозного дефекта в проксимальном отделе диафиза, с имплантацией в область дефекта титана марки ВТ-1.

Эксперимент проводился на базе вивария ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», животные содержались в стандартных условиях вивария. Опыты осуществлялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами. Учтены «Правила лабораторной практики», утвержденные приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23 августа 2010 года; «Европейская конвенция о защите животных, используемых для экспериментов или в иных целях», от 18 марта 1986 года.

Животные выводились из опыта на 7 и 14 сутки путем декапитации под эфирным масочным наркозом этиловым эфиром с последующим изучением морфологических параметров тимуса крыс. Предварительно животное взвешивали. Изучали массу, относительную массу, длину, ширину, толщину, объем органа.

Значение объема тимуса высчитывали по формуле:

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

где V – показатель объема, L – длина железы, T – ширина, H – толщина органа, 0,53 – коэффициент.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики при помощи t-критерия Стьюдента. Разницу морфометрических показателей считали достоверной при $p \leq 0,05$. Полученные данные обрабатывали с помощью лицензионной программы Microsoft Office Excel 2010.

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

Масса тела животных контрольной группы увеличивается с 7 по 14 сутки с $143,67 \pm 3,94$ г до $151,83 \pm 4,25$ г. При этом отмечается уменьшение массы тимуса с $42,17 \pm 0,70$ мг до $40,83 \pm 0,70$ мг. Соответственно, происходило и уменьшение относительной массы органа с $29,40 \pm 0,37$ мг% до $26,94 \pm 0,41$ мг%.

В результате анализа изменений линейных размеров тимуса крыс с 7 по 14 сутки эксперимента установлено, что длина вилочковой железы уменьшается с $16,50 \pm 0,42$ мм до $15,83 \pm 0,30$ мм; ширина – с $10,0 \pm 0,26$ мм до $9,83 \pm 0,31$ мм; толщина с $4,33 \pm 0,21$ мм до $3,83 \pm 0,16$ мм. Наблюдаемое изменение размеров тимуса отражается и на объеме органа, который так же уменьшается с $387,00 \pm 10,3$ мм³ до $323,76 \pm 12,1$ мм³.

Такие изменения показателей массы и органомерических данных соответствуют возрастным нормам развития крыс, описанным в литературе и исследованиях других авторов [2].

Во 2-ой группе, при металлоостеосинтезе дефекта большеберцовой кости титаном на 7 и 14 дни масса животных статистически не отличалась от показателей контрольной группы и составляла $135,67 \pm 4,50$ г и $150,5 \pm 3,42$ г.

Отмечаются статистически значимые отклонения в массе органа, которая на 7 сутки снижается до $34,67 \pm 0,49$ мг, что на 17,8% меньше показателей контрольной группы, а на 14 сутки снижается до $33,17 \pm 0,54$ мг, что ниже значений контрольной группы на 18,8%.

Относительная масса тимуса статистически достоверно уменьшается на 7 и 14 дни опыта. Так, на 7 день данный показатель составляет $25,67 \pm 0,75$ мг%, что на 12,69% меньше по сравнению с контрольной группой.

Длина тимуса статистически значимо снижалась на 7 и 14 сутки, составляя на 7 день $14,72 \pm 0,29$ мм, уменьшаясь на 10,95% по сравнению с контрольной группой. На 14 сутки длина органа составляла $14,39 \pm 0,26$ мм, что на 8,86% ниже значений контрольной группы.

Показатели ширины, толщины и объема тимуса на 7 день составляли $9,08 \pm 0,17$ мм, $3,52 \pm 0,13$ мм и $255,43 \pm 7,07$ мм³, что на 9,0%, 18,6% и 34,1% соответственно ниже по сравнению с контрольной группой. Значения ширины, толщины и объема тимуса на 14 день составляли $8,63 \pm 0,12$ мм, $3,12 \pm 0,06$ мм, $215,52 \pm 7,05$ мм³, что ниже контрольной группы на 12,24%, 15,8% и 33,33% соответственно.

Таким образом, заполнение дефекта большеберцовой кости титаном сопровождается уменьшением к 7 и 14 дню морфометрических показателей тимуса, как по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, на 7 и 14 сутки эксперимента отмечается достоверное снижение морфометрических показателей тимуса крыс опытной группы, что говорит о развитии процессов инволюции вилочковой железы.

Список литературы

1. **Ахтямов, И. Ф.** Анализ регенеративного процесса в области переломов большеберцовой кости / И. Ф. Ахтямов, Ф. В. Шакирова, Ю. А. Ключкина [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2016. – № 1(79). – С. 100–107.
2. **Ваш, И. Ю.** Органометрические показатели тимуса белых крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию формальдегида, и их прогнозирование методом однофакторного линейного регрессионного анализа / И. Ю. Ваш // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 37–41.
3. **Довбня, И. В.** Преимущества использования титана и его сплавов в процессе металлоостеосинтеза / И. В. Довбня, С. В. Левенец // Актуальные вопросы биологии и медицины : материалы Открытой студенческой научной конференции (7 апреля 2022 года, ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР). – Луганск : Книта, 2022. – С. 231–236.
4. **Левенец, С. В.** Органометрические показатели тимуса неполовозрелых белых крыс, подвергавшихся влиянию табачного дыма / С. В. Левенец, Д. А. Луговсков, А. Н. Нестеренко // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2021. – Т. 19. – № 1. – С. 43–48.
5. **Масленников, Е. Ю.** К вопросу о реакции биологических тканей на имплантаты для костного остеосинтеза / Е. Ю. Масленников, Д. Е. Росторгуев, Е. А. Герасименко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 1 (136). – С. 121–125.
6. **Никитин, С. Г.** Влияние физико-химических факторов, возникающих в элементах имплантационных систем, на центральные винты головок при реабилитации пациентов в клинике ортопедической стоматологии / С. Г. Никитин, Ю. Ю. Первов, Р. А. Салеев, М. А. Амхадова // Медицинский алфавит. – 2019. – № 4(34). – С. 35–39.
7. **Смирнов, С. Н.** Динамика изменений органомерических показателей селезенки и тимуса крыс-самцов после двухмесячного воздействия тартразина и после нанесений дефекта в большеберцовых костях / С. Н. Смирнов, И. А. Белик // Медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 90–93.
8. **Хельсинская декларация** всемирной медицинской ассоциации: этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования (Сеул, 2008) / Морфология. – 2010. – № 2, Т. 4. – С. 69–72.
9. **Шарафутдинова, Л. А.** Токсическое влияние наночастиц диоксида титана на морфологические характеристики тимуса / Л. А. Шарафутдинова, К. Н. Синельников, В. В. Валиуллин // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99. – № 6. – С. 947–953.

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

Changes in the morphometric parameters of the thymus of white rats during metalloosteosynthesis of a tibial fracture with titanium on days 7 and 14

This paper presents information on the dynamics of changes in the morphometric parameters of the rat thymus during metal osteosynthesis of a tibial fracture with titanium. The fusion of bone fragments is a complex biological process that affects all body systems and leads to the emergence of certain morphological and structural-functional properties in tissues and organs. Titanium fixators implanted for fracture fusion have a positive effect on the rate of bone tissue recovery, and are also distinguished by corrosion resistance and bioinertness. However, being a material alien to the body, it can lead to the development of an inflammatory reaction and the occurrence of complications that affect both bone tissue and other organs. In this connection, a study was made of the degree of change in the morphometric parameters of the rat thymus during metal osteosynthesis of a tibial fracture with titanium.

Key words: metal osteosynthesis, titanium implants, bone fracture, morphometric parameters, thymus.

УДК 616-076:616-008.9

Хохлова Александра Викторовна,
аспирант кафедры лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»

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

Молекулярно-генетическая диагностика метаболического синдрома (обзор литературы)

Метаболический синдром (МС) – включает в себя дислипидемию, ожирение, инсулинорезистентность, что приводит к сахарному диабету 2 типа (СД2), нарушению всех видов обмена, развитию артериальной гипертензии. МС приводит к ухудшению качества жизни. В представленном обзоре рассмотрены современные взгляды на проблему патогенеза и лабораторной диагностики, где особое место занимают молекулярно-генетические исследования.

Ключевые слова: *метаболический синдром, сахарный диабет, патогенез, дислипидемия, атеросклероз, полиморфизм.*

Распространенность МС более чем в два раза превышает распространенность СД2, ожидается, что в ближайшие 25 лет увеличение темпов его роста возрастет на 49–50% [1; 2]. В широких пределах варьирует частота встречаемости МС в США – 24%, в Китае – 10,5%, а в Российской Федерации наличие синдрома отмечается более чем у 21% взрослого населения [3; 4; 5; 6].

Одной из серьезнейших проблем современного здравоохранения является СД2 и его осложнения. Данные Международной Диабетической Федерации указывают, что в настоящее время в мире сахарным диабетом болеют примерно 365 млн. человек, а к 2030 г. эта цифра превысит отметку 551 млн. человек, в основном за счет больных СД2 [7]. Экспертами ВОЗ это заболевание было признано неинфекционной эпидемией XX века [8; 9].

До настоящего времени отсутствует единое мнение о патогенезе МС. Большинство исследователей полагают, что абдоминальное ожирение является пусковым механизмом компонентов МС [10]. Еще в 1947 г. J. Vaque описал два типа распределения жира в организме человека – андройдный (отложение жира под кожей в области живота) и гиноидный (отложение жира в области ягодиц и бедер). Причины развития абдоминального (андройдного) ожирения до конца не изучены [11]. Ожирением (с индексом массы тела >30) страдают от 10 до 31% взрослого населения развитых стран мира [12; 13].

Жировая ткань висцеральной области обладает высокой метаболической активностью, в ней происходят процессы липогенеза и липолиза. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют неэтерифицированные

жирные кислоты (НЭЖК) непосредственно в воротную вену печени. Синтез триглицеридов (ТГ) является одним из путей утилизации поступающих в печень НЭЖК. Механизм синтеза ТГ и жирных кислот связан непосредственно с активацией последних путем образования их соединений с коферментом КоА [8; 14].

Все чаще обсуждается теория в патогенезе МС, связанная с гиперлептинемией [15]. Известно, что лептин является гормоном, синтезируемым в адипоцитах висцеральной жировой ткани, а его концентрация напрямую зависит от содержания жира в организме и общей массы тела. Исследования показали, что зачастую лептинорезистентность у больных с ожирением связана с генетическим дефектом в его рецепторах [16].

Немаловажную роль в патогенезе МС играет и резистентность тканей к инсулину. На ее развитие влияют как факторы внешней среды, так и генетическая предрасположенность. В основе генетических нарушений, а именно снижения чувствительности к инсулину, имеют значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), фактора некроза опухолей – α , β 3-адренорецепторов, GLUT-4 и др. [10; 16].

Последнее время ученых особо привлекает патофизиологическое звено МС-обмен уратов. У больных подагрой частота МС составляет около 68% [17]. В связи с увеличением выраженности отдельных признаков МС нарастает степень гиперурикемии, тогда как при подагре без наличия МС этот показатель достоверно ниже [18]. Самая жесткая корреляция уремии определяется с окружностью талии [19].

У больных МС наиважнейшим пусковым внешним фактором (триггером), реализующим генетическую склонность к СД2, является нарушение пищевого поведения. По своей сути СД2 – заболевание, развивающееся вследствие неправильного питания на фоне генетической предрасположенности [9; 20; 21].

Известно, что гипергликемия натощак у больных МС и СД2 обусловлена избыточным образованием глюкозы в печени за счет усиления секреции глюкагона, а постпрандиальная гипергликемия, в подавляющем большинстве случаев, недостаточным угнетением образования глюкозы и дисфункцией β -клеток поджелудочной железы (слабый секреторный ответ), проявляющейся в уменьшении их массы [22]. Происходит активация процессов липолиза, усиление реабсорбции глюкозы, уменьшение захвата глюкозы мышцами и дисфункция нейротрансмиттеров. При этом ключевую роль играет гипергликемия, поэтому все профилактические и лечебные мероприятия направлены на ее снижение [20; 22]. Непосредственное влияние на риск развития СД2 оказывает ожирение, т. к. способствует возникновению и прогрессированию инсулинорезистентности (ИР), например, у женщин увеличение массы тела является независимым фактором риска СД2 [23; 24].

Гены, которые представлены в популяции несколькими разновидностями (аллелями), представляют собой полиморфные гены. Полиморфизм – по существу, замена одного нуклеотида, его вставка, выпадение, изменение количества повторяющихся фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которые могут встречаться во всех структурных частях гена. Поли-

морфизм гена ответственен за разнообразие соответствующего признака в популяции, а также за вариабельность функций кодируемого этим геном белка. Зачастую мутантные аллели генов оказывают значительное влияние на риск заболевания только наряду с наличием определенных факторов внешней среды, исключив или снизив влияние которых можно существенно снизить риск развитие патологии [25].

Предрасположенность к ожирению зачастую носит полигенный характер, где неблагоприятные факторы среды при наличии множества аллелей риска ожирения приводят к развитию заболевания. Изучены десятки полиморфизмов генов, которые ассоциированы с предрасположенностью к ожирению [7]. Так с развитием технологии генотипирования была установлена ассоциация полиморфизма T/A (rs9939609) гена FTO (fat mass and obesity associated) с ожирением и индексом массы тела (ИМТ) [26]. Аллель A гена FTO (что в европейской популяции 38,5%) ассоциирован с повышением ИМТ [26]. Носители генотипа AA (гомозиготы по аллелю A) имеют повышенный риск ожирения по сравнению с носителями генотипа TT (36% населения). 17% населения, которые имеют генотип AA, весят в среднем на 3,5 кг больше, чем носители генотипа TT. Эта ассоциация отражает характерное увеличение жировой массы и выявлена у лиц старше 7 лет [26].

Ожирение, как компонент МС, часто сопровождается дислипидемией. Дислипидемии широко распространены в различных популяциях, являясь гетерогенными по ряду характеристик, частоте выявления в отдельных популяционных группах [27]. Общим маркером потенциально атерогенных частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) является апобелок – аполипопротеин В (апо В). Основным белковым компонентом липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) выступает аполипопротеин А-1 (апо А-1), он ответственен за инициацию обратного захвата холестерина. Степень сердечно-сосудистого риска отражает отношение между апо В и апо А1: чем выше коэффициент, тем выше риск [28].

Изучены множество мутаций гена, кодирующего апо А1, которые приводят к ряду метаболических нарушений: ожирению, дислипидемии, гипоальфапопротеинемии и др. Но множество вариантов полиморфизмов генов остаются изученными не в полной мере. Описаны полиморфизмы гена апо А1 – это G-75A и C+83T, их отличия обусловлены заменой гуанина на аденин в -75 положении промоторной области гена апо А1 и заменой цитозина на тимин в +83 положении нетранслируемой области гена. Малоизученным остается влияние полиморфизмов гена апо А1 у больных другими типами ожирения и другими факторами кардиометаболического риска на липидный обмен [28].

Особое внимание стоит уделить аполипопротеину Е (апо Е), который представлен полиморфным гликопротеидом, регулирующим связывание липидных частиц со специфическими липопротеиновыми рецепторами. Его синтез происходит преимущественно в печени, но он также экспрессирован в большом количестве в ткани головного мозга, где представлен главным медиатором транспорта липидов и холестерина, так как для поддержания целостности мембран и репаративных процессов это имеет принципиальное значение [29].

Изучены 3 аллеля гена апо E – $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. Аллель $\epsilon 4$ ассоциирован с более высокой концентрацией в сыворотке крови общего холестерина и ЛПНП, а также с развитием атеросклеротического процесса и ишемической болезни сердца (ИБС) [30; 31; 32; 33]. Причем у носителей аллеля $\epsilon 4$ риск развития ИБС в 1,5 раза выше, по сравнению с носителями аллеля $\epsilon 3$ [31]. Научно доказано, что в развитии ожирения, артериальной гипертензии, а также СД2, существенную роль играет ИР. В этом принимает участие недавно изученный рецептор, который активируется пролифераторами пероксисом, гамма PPAR γ (табл. 1).

Таблица 1

Ген PPAR и его роль в развитии МС

PPAR	Экспрессия в тканях	Лиганды	Функции
PPAR α	Скелетные мышцы, печень, сердце, почки,	ЖК (фибраты)	Противовоспалительная, окисление СЖК
PPAR β/δ	Различные ткани	ЖК	Окисление СЖК, органогенез (пренатальный период)
PPAR γ	Макрофаги, адипоциты, сердце, мышцы	ПНЖК (глитазоны)	Антипролиферативная функция, адипогенез, липогенез, регуляция инсулиночувствительности

Известны три изоформы продукта гена PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) (табл. 1). Он способствует экспрессии белка, транспортирующего жирные кислоты, выступает основным фактором регуляции дифференцировки адипоцитов, увеличивает активность и экспрессию ацетил-КоА-синтазы, увеличивает экспрессию гена адипонектина и транспортера глюкозы (GLUT-4), SIR-1 и 2. Также PPAR γ , ингибирует экспрессию в жировой ткани ФНО-альфа, что сопровождается снижением инсулиновой сопротивляемости и улучшением секреции инсулина β -клетками, подавляет экспрессию гена лептина [34].

Описаны полиморфизмы PPAR γ - Pro12Ala, rs1801282 и их особенности проявления на основные компоненты МС [35]. Полученные результаты ряда исследований демонстрируют выраженную взаимосвязь частоты гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии как компонентов МС, с носительством полиморфизма rs1801282 [25; 35]. Наличие большего количества подкожной жировой клетчатки предполагается при гомозиготном генотипе GG по гену INSIG2. Тогда как уменьшение возможности диетического контроля ожирения может быть инициировано наличием гетерозиготного полиморфизма в гене лептина, при этом возможно увеличение секреции лептина, незначительное повышение уровня ТГ и снижение уровня ЛПВП, влияя на предрасположенность к МС [7].

Не менее важной проблемой на сегодня является атеросклероз как осложнение МС, наиболее остро стоит проблема защиты сосудов от эндо- и экзогенных факторов агрессии. В связи с этим привлекает особое внимание ген, кото-

рый кодирует пептид, обеспечивающий кардиопротективное действие ЛПВП. Этот ген носит название PON1 (paraoxanase 1), он кодирует фермент арилэстеразу, производное нитрофенола. Доказано, что ряд полиморфизмов данного гена могут выступать факторами риска ИБС [36]. PON1 защищает ЛПНП от активных форм кислорода и от окислительной модификации, что вносит свой существенный вклад в антиатеросклеротический эффект ЛПНП. Ген тормозит активность пероксидазы, уменьшает ПОЛ [37]. Полиморфизм PON1 Q192R представляет собой замену глутамина на аргинин в 192-й позиции [37].

Первые открытые гены были ответственны за редкие формы сахарного диабета у больных МС (митохондриальный и неонатальный СД, MODY). Позднее было доказано, что некоторые из этих генов ассоциированы и с СД2 [38; 39]. В 1977 г. С. G. Yen с соавт. впервые описал повышенный риск развития СД2 со связью полиморфного маркера rs18012824 гена PPARG2 [40]. Активация PPARG2 приводит к усиленной дифференцировке адипоцитов, что способствует ускорению процессов адипогенеза, а также принимает участие в регуляции обмена жирных кислот [41].

В 2000 г. был описан ген адипонектина (ADIPOQ). Адипонектин является белком секретируемый адипоцитами, он влияет на чувствительность тканей к инсулину (табл. 2, 3).

Таблица 2

**Гены, ассоциированные с нарушением функции
β-клеток при развитии СД2 и МС**

Ген	Хромосома	Полиморфный маркер	OR	Тип СД
TCF7L2	10q25.3	rs7903146	1,37 [1,28–1,47]	СД2
KCNQ1	11p15.5	rs2237892	1,4 [1,34–1,47]	СД2
	11p15.4	rs231362	1,08 [1,06–1,10]	
		rs2237897	1,33 [1,24–1,41]	
CDKN2A/B	9p21	rs10811661	1,20 [1,14–1,25]	СД2
IGF2BP2	3q28	rs4402960	1,17 [1,10–1,25]	СД2
LOC72901, SETN3	5q14.3	rs12518099	1,16 [1,10–1,22]	СД2/др.
ABCC8	11p15.1	rs757110	1,15 [1,09–1,21]	СД2/др.
KCNJ11	11p15.1	rs5219	1,15 [1,09–1,21]	СД2/др.
THADA	2p21	rs7578597	1,15 [1,10–1,20]	СД2
HHEX	10q24	rs1111875	1,13 [1,08–1,17]	СД2
WFS1	4p16.1	rs1801214	1,13 [1,07–1,18]	СД2/др.
CDKAL1	6p22.3	rs7754840	1,12 [1,08–1,16]	СД2
HNF1B	17q12	rs757210	1,12 [1,07–1,18]	СД2/др.
CDC123/ CAMK1D	10p13	rs12779790	1,11 [1,07–1,14]	СД2
JAZF1	7p15	rs864745	1,10 [1,07–1,13]	СД2
MTNR1B	11q14.3	rs10830963	1,09 [1,06–1,12]	СД2
TSPAN8/LGR5	12q14.1	rs7961581	1,09 [1,06–1,12]	СД2

Ассоциация с СД2 была установлена в шведской, французской, японской популяциях, но не была установлена у афроамериканцев и индейцев Пима [42]. Наибольший прогресс в определении генетических предпосылок МС и СД2 был достигнут лишь в начале XXI века с использованием полногеномных исследований. Эти исследования впервые были опубликованы в 2007 г., в них сообщалось о девяти генах, связанных с СД2. Благодаря достижениям молекулярной генетики, в настоящее время описано более 100 генетических вариантов, которые сопряжены с СД2 [43; 44].

Таблица 3

Гены, ассоциированные с инсулинорезистентностью у больных МС

Ген	Хромосома	Полиморфный маркер	OR	Тип СД
ADIPOQ	3q27	rs1501299	1,27 [1,07–1,51]	СД2
IRS1	2q36.3	rs2943641	1,19 [1,13–1,25]	СД2
FTO	16q12.2	rs8050136	1,15 [1,09–1,22]	СД2
PPARG	3p25	rs18012824	1,14 [1,08–1,20]	СД2

Таким образом, первые шаги в понимании генетической составляющей МС и СД2 были сделаны в последние несколько лет. Широкомасштабный подход к молекулярно-генетическому скринингу позволит с самого рождения определять предрасположенность к развитию МС, что благоприятно отразится на качестве и продолжительности жизни данной категории пациентов.

Список литературы

1. **Беленкова, Ю. Н.** Кардиология: национальное руководство / Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1232 с.
2. **Чазова, И. Е.** Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка – М. : Медиа Медика, 2004. – 168 с.
3. **Александров, О. В.** Метаболический синдром / О. В. Александров // Российский медицинский журнал. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 50–55.
4. **Колопова, Т. А.** Метаболический синдром X-пандемия 21 века / Т. А. Колопова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 21, № 3. – С. 131.
5. **Ощепкова, Е. В.** Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению / Е. В. Ощепкова // Кардиология. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 67–72.
6. **Fat and getting fatter:** U.S. obesity rates to soar by 2030. 2012 [cited 2012 26.10.2012]; Available from: <http://www.reuters.com/article/2012/09/18/us-obesity-us-idUSBRE88H0RA20120918>.
7. **Клебанова, Е. М.** Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / Е. М. Клебанова, М. И. Балаболкин // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 53–59.
8. **Дедов, И. И.** Основные достижения по научно-исследовательскому направлению сахарного диабета / И. И. Дедов // Вестник Российской АМН. – 1998. – № 7. – С. 24–29.
9. **Дедов, И. И.** Эпидемиология инсулиннезависимого сахарного диабета / И. И. Дедов, Ю. И. Сунцов, С. В. Кудрякова, С. Г. Рыжкова // Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т. 44, № 3. – С. 45.

10. **Avogaro, P.** Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity / P. Avogaro, G. Crepaldi, G. Enzi, A. Tiengo // *Acta Diabetol. Lat.* – 1967. – № 4. – С. 572–90.
11. **Considine, R. V.** The hypothalamic leptin receptor in humans / R. V. Considine, E. L. Considine, C. J. Williams et al. // *Diabetes.* – 1996. – V. 45, № 7. – P. 992–994.
12. **Haffner, S.** Insulin and blood pressure in the San Antonio heart study: a review / S. Haffner // *Cardiovasc Risk Factors.* – 1993. – № 1. – P. 18–27.
13. **Tobey, T. A.** Relationship between insulin resistance, insulin secretion, VLDL kinetics and plasma triglycerides levels in normotriglyceridemic men / T. A. Tobey, M. Greenfield, F. Kraemer, G. M. Reaven // *Metabolism.* – 1981. – № 30. – P. 165–71.
14. **Tiengo, A.** Pathogenesis and therapy of plurimetabolic syndrome / A. Tiengo, P. Avogaro, S. Del Prato // *Nutr. Metab. Cardiovascular Disease.* – 1996. – V. 6. – P. 187–192.
15. **Reaven, G. M.** Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // *Diabetes.* – 1988. – V. 37. – P. 1595–1607.
16. **Fat and getting fatter:** U.S. obesity rates to soar by 2030. 2012 [cited 2012 26.10.2012]; Available from: <http://www.reuters.com/article/2012/09/18/us-obesity-us-idUSBRE88H0RA20120918>.
17. **Gaffo, A. L.** Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? / A. L. Gaffo, E. N. Lawrence, K. G. Saag // *Arthritis Res. Therapy.* – 2009. – № 11(Issue 4). – P. 240–249.
18. **Hyon, K. C.** Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / K. C. Hyon, S. F. Earle et al. // *Arthritis Rheum.* – 2007. – V. 57 (1). – P. 109–15.
19. **Teh, L. L.** Is hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome? / L. L. Teh, W. L. Ming, C. H. Li et al. // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2006. – V. 69(3). – P. 104–109.
20. **DeFronzo, R. A.** From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus / R. A. DeFronzo // *Diabetes.* – 2009. – V. 58 (4). – P. 773–795.
21. **Inzucchi, S. E.** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse et al. // *Diabetes Care.* – 2012. – V. 35. – P. 1364–1379.
22. **Nurdie, R. C.** Fine tuning of glucose concentrations / R. C. Nurdie // *Trends in Biochemical Sciences.* – 1985. – V. 10 (2). – P. 70–75.
23. **Colditz, G. A.** Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women / G. A. Colditz, W. C. Willett, A. Rotnitzky, J. E. Manson // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 122 (7). – P. 481–486.
24. **Harrison, L. B.** MSCS1. b-cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy / L. B. Harrison, B. Adams-Huet, Ph. Raskin, I. Lingvay // *Diabetes Care.* – 2012. – V. 35, № 7. – P. 1406–1412.
25. **Galbete, C.** Pro12Ala variant of the PPARG2 gene increases body mass index: An updated meta-analysis encompassing 49,092 subjects / C. Galbete, E. Toledo,

- M. A. Martinez-Gonzalez et al. // *Obesity* (Silver Spring). – 2013. – V. 21(7). – P. 1486–1495.
26. **Frayling, T. M.** A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T. M. Frayling, N. J. Timpson, M. N. Weedon et al. // *Science*. – 2007. – V. 316. – P. 889–894.
 27. **Kathiresan, S.** Lp(a) lipoprotein redux—from curious molecule to causal risk factor / S. Kathiresan // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – V. 361(26). – P. 2573–2574.
 28. **Lee, Y. H.** Apolipoprotein B/A1 ratio is associated with free androgen index and visceral adiposity and may be an indicator of metabolic syndrome in male children and adolescents / Y. H. Lee, S. H. Choi, K. W. Lee, D. J. Kim // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2011. – V. 74, № 5. – P. 579–586.
 29. **Poirier, J.** Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease / J. Poirier // *Trends. Neurosc.* – 1994. – V. 17 (12). – P. 525–530.
 30. **Strittmatter, W. J.** Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease / W. J. Strittmatter, A. M. Saunders, D. Schmechel et al. // *Proc. Natl. acad. Sci USA*. – 1993. – V. 90, № 17. – P. 1977–1981.
 31. **Davignon, J.** Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis / J. Davignon, R. E. Gregg, S. F. Sing // *Arteriosclerosis*. – 1988. – V. 8, № 1. – P. 1–21.
 32. **Terry, J. G.** Apolipoprotein E polymorphism is associated with segment specific extracranial carotid artery intima-media thickening / J. G. Terry, G. Howard, M. Mercuri, M. G. Bond, J. R. Crouse // *Stroke*. – 1996. – V. 27, № 10. – P. 155–175.
 33. **Vauhkonen, I.** Divergent association of apolipoprotein E polymorphism with vascular disease in patients with NIDDM and control subjects / I. Vauhkonen, L. Niskanen, M. Ryynanen et al. // *Diabet. Med.* – 1997. – V. 14, № 9. – P. 748–756.
 34. **Poirier, J.** Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease / J. Poirier // *Trends. Neurosc.* – 1994. – Vol. 17, № 12. – P. 525–530.
 35. **Lehrke, M.** The many faces of PPAR γ / M. Lehrke, M. Lazar // *Cell*. – 2005. – № 123. – P. 993–999.
 36. **Gupta, N.** Paraoxonases: structure, gene polymorphism and role in coronary artery disease / N. Gupta, K. Gill, S. Singh // *Indian. J. Med. Res.* – 2009. – V. 130, № 4. – P. 361–368.
 37. **Aviram, M.** Human serum paraoxonase (PON) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities / M. Aviram, E. Hardak, J. Vaya et al. // *Circulation*. – 2000. – V. 101, № 21. – P. 2510–2517.
 38. **Gloyn, A. L.** Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes / A. L. Gloyn, E. R. Pearson, J. F. Antcliff, P. Proks, G. J. Bruining, A. S. Slingerland et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 350(18). – P. 1838–1849.
 39. **Waterfield, T.** Monogenic β -cell dysfunction in children: clinical phenotypes, genetic etiology and mutational pathways / T. Waterfield, A. L. Gloyn // *Pediatr. Health*. – 2008. – № 2. – P. 517–532.
 40. **Yen, C. J.** Molecular scanning of the human Peroxisome proliferator activated receptor γ (hPPAR γ) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12A-

- la PPAR γ 2 missense mutation / C. J. Yen, B. A. Beamer, C. Negri, K. Silver, K. A. Brown, D. P. Yarnall et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – V. 241(2). – P. 270–274.
41. **Deeb, S. S.** A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. / S. S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto, J. Pihlajamaki, L. Mykkanen, J. Kuusisto et al. // *Nat. Genet.* – 1998. – V. 20(3). – P. 284–287.
42. **Grigorescu, F.** Susceptibility genes for insulin resistance and type 2 diabetes. In Cheța D (ed). *Genetics of diabetes. The Truth Unveiled* / F. Grigorescu, R. Attaoua, S. Ait El Mkaem, S. Radian // Ed. Acad. Rom., București & S. Karger AG, Basel, 2010; P. 131–192.
43. **Voight, B. F.** Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis / B. F. Voight, L. J. Scott, V. Steinthorsdottir, A. P. Morris, C. Dina, R. P. Welch et al. // *Nat. Genet.* – 2010. – V. 42(7). – P. 579–589.
44. **Scott, R. A.** Large-scale association study using the Metabochip array reveals new loci influencing glycemic traits and provides insight into the underlying biological pathways / R. A. Scott, V. Lagou, R. P. Welch // *Nat. Genet.* – 2012. – V. 44(9). – P. 991–1005.

**Khokhlova A. V.,
Boychenko P. K.**

Molecular genetic diagnosis of metabolic syndrome (literature review)

Metabolic syndrome (MS) – includes dyslipidemia, obesity, insulin resistance, which leads to diabetes mellitus type 2 (DM2), disorders of all types of metabolism, development of arterial hypertension. MS leads to the deterioration of the quality of life. In the presented review the current views on the problem of pathogenesis and laboratory diagnosis are considered, where a special place is taken by molecular genetic studies.

Key words: *metabolic syndrome, diabetes, pathogenesis, dyslipidemia, atherosclerosis, polymorphism.*

ХИМИЯ

УДК: 616-006:615:355:577.15

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

Тирозиновые киназы как мишень для противораковых препаратов

В статье приведена условная классификация киназ по механизму их участия в онкогенных трансформациях. Показаны структуры некоторых целевых ферментов в комплексе с их ингибиторами. Выделены наиболее перспективные ферменты-мишени для разработки противораковых препаратов.

Ключевые слова: фермент, рецепторная киназа, мутация, сверхэкспрессия, онкогенез.

Онкологические заболевания занимают весомую долю в статистике смертности. По данным национальной системы статистики естественного движения населения (англ. National Vital Statistics System), в США смертность от рака в 2020 году составляла 144,1 случая на 100 тысяч человек, уступая только заболеваниям сердечно-сосудистой системы (168,2 случая на 100 тысяч человек) [1].



Диаграмма 1. Смертность населения США за 2019–2020 гг.

В свете данного факта, разработка новых противораковых препаратов остаётся важной задачей для органической химии и смежных наук (биоорганической химии, биохимии, молекулярной биологии и т. д.). В настоящее время уже известно немало противораковых препаратов, применяющихся в клинической практике для успешного (и не очень) лечения онкологии. В число противоопухолевых препаратов входят различные алкилирующие агенты (цисплатин, метотрексат, циклофосфамид), антиметаболиты (тиогуанин, 5-фторурацил), различные алкалоиды растительного и животного происхождения (топотекан, винкристин, доцетаксел), противоопухолевые антибиотики (блеомицин).

Вне зависимости от применяемых препаратов лечение онкологических заболеваний представляет из себя нетривиальную задачу: вплоть до последних стадий малигнизации тканей нет принципиальных отличий между здоровой тканью и «вредоносной». Поэтому любой цитотоксический препарат будет воздействовать как на поражённые ткани, так и на здоровые (хотя и в меньшей степени). Одним из немногих отличий, на которое можно «настроить» препарат, чтобы обеспечить сколь-нибудь заметную избирательность действия, является скорость деления клеток – у раковых она в разы выше, чем у нормальных.

Все вышеуказанные препараты преимущественно влияют на быстроделяющиеся клетки, что приводит к достаточно эффективному поражению опухолевых тканей, однако также в заметной мере вредит и некоторым тканям, которые быстро делятся по своей природе (эпителий кишечника, клетки ногтей, волос, кожи). Поэтому, при разработке новых препаратов стараются учесть эту особенность и выбрать более оптимальную мишень для конечного препарата. Одно из перспективных направлений в данной области – ингибиторы различных киназ.

Всего на данный момент известно около 538 киназ, кодирующихся человеческим геномом [2]. Большинство из них ответственны за процессы клеточного деления, миграции и выживания. Однако в случае мутации генов, ответственных за кодирование таких киназ, происходит нарушение конечной структуры фермента, что приводит к стойкой активации ассоциированного с киназой клеточного механизма. Это ведёт к неконтролируемому делению и сходным патологическим процессам, что приводит к трансформации клетки в раковую.

Разнообразие киназ, кодируемых человеческим геномом, потенциально позволяет подобрать наиболее подходящие терапевтические агенты под конкретную разновидность заболевания, что позволяет увеличить избирательность и уменьшить токсичность лечения. Условно все киназы, принимающие участие в онкогенезе, можно разделить на 4 группы.

Первая группа играет ключевую роль в онкогенных трансформациях – это цитоплазматические тирозиновые киназы. Изначально, их роль заключается в проведении внеклеточных сигналов внутри клетки, а мутации в структуре данных белков зачастую обнаруживаются при различных раковых заболеваниях. Наиболее примечательные киназы из данной группы: белки семейства R3K, а также различные тирозиновые и серин-треониновые киназы (BRAF, JAK2, ALK, IGF-1R, и т. д.).

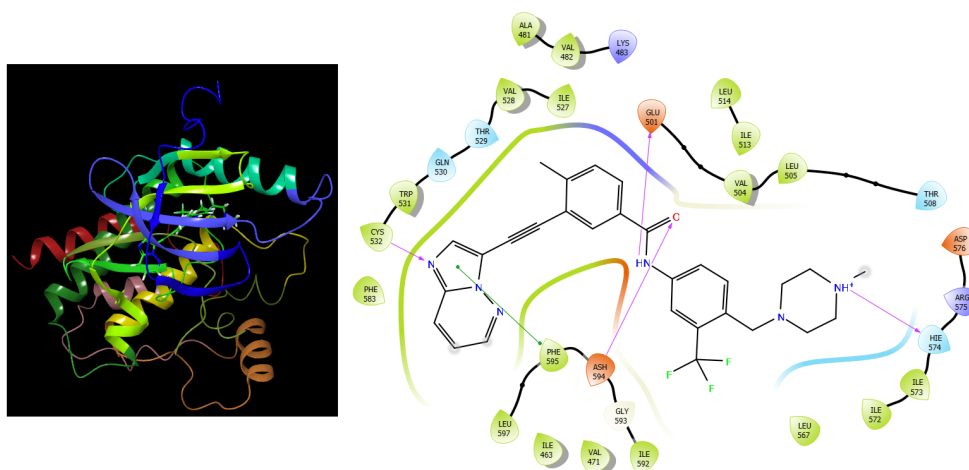


Рис. 1. BRAF-киназа в комплексе с ингибитором (слева) и схема взаимодействия ингибитора с ферментом (справа)

Так киназа PI3KCA семейства PI3K ответственна за образование фосфолипиды PIP3, который в дальнейшем активирует другие внутриклеточные сигнальные механизмы, что может приводить к аномальному росту и развитию тканей. Данная киназа ассоциируется со случаями колоректального рака, раком груди, яичников, печени, эндометриальной карциномой [3]. Похожая ситуация наблюдается с BRAF-киназой – её аномальная форма выявляется в 66% злокачественных меланом.

Помимо инициации развития злокачественной трансформации важным звеном в развитии рака являются киназы, ответственные за выживаемость и пролиферацию раковых клеток. Чаще всего, они находятся на более поздних стадиях клеточных сигнальных путей. К таковым можно отнести EGFR (рецептор, обладающий внутренней тирозинкиназной активностью). Повреждения в работе рецептора приводят к росту внутриклеточных уровней глюкозы, что создаёт благоприятные условия для гиперпролиферации, в т. ч. и через прогрессию клеточного цикла G1/S [4]. Другим важным членом данной категории являются аврора-киназы (Aurora A-C). Аврора-киназы вовлечены в организацию полюсов веретена деления, а их патофизиология сильно коррелирует с их онкогенными функциями. Aurora-A – потенциально онкогенная киназа, её повышенная активность зафиксирована в 10–25% случаев рака яичников. Интересно, что ген Aurora-A первоначально был назван BTAK (breast tumor activated kinase), поскольку его мРНК сверхэкспрессируется при раке груди и участвует в онкогенной трансформации клеток молочной железы. Aurora-A фосфорилирует белок p53 по аминокислотному остатку Ser215 и ингибирует связывание p53 с ДНК, нарушая активность контроля клеточного цикла. Также Аврора-A связана с активацией NF-κB, который повышает выживаемость раковых клеток, позволяя им избегать процедуры апоптоза.

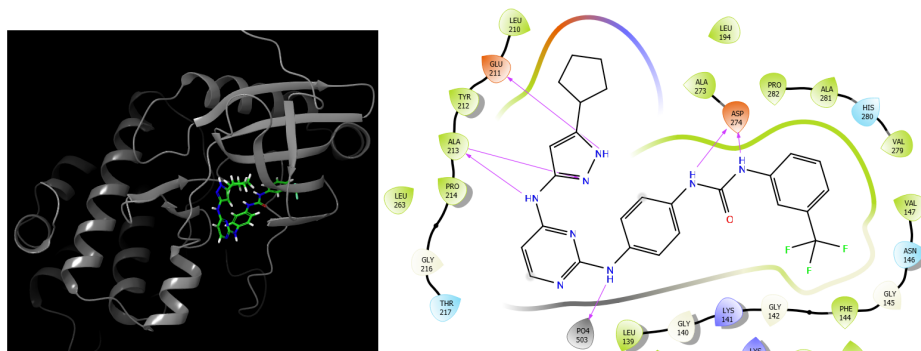


Рис. 2. Aurora-A в комплексе с ингибитором (слева) и схема взаимодействия ингибитора с ферментом (справа)

Подобно Aurora-A, Aurora B и C сверхэкспрессируются в опухолевых клетках и способствуют выживанию, процессам избегания апоптоза и метастазирования [5]. Другие примеры киназ, повышающих выживаемость опухолевых клеток, включают MEK1, MEK2, mTOR и S6 киназу, которые являются нижестоящими членами MAPK, PI3K-Akt и EGFR путей соответственно. В последние годы значительно улучшилась механистическая основа для разработки ингибиторов киназ из данного класса. Так, на данный момент существует около 30 ингибиторов аврора-киназ, находящихся на разных стадиях доклинической и клинической разработки [6].

Третья категория киназ – ферменты, повреждения в которых способствуют повышению выживаемости опухолей в организме хозяина. Ферменты данного типа обычно сверхэкспрессированы в опухолях и окружающих тканях. Примером могут служить мутации в нейротрофическом рецепторе фактора роста (NGF), который вовлечен в развитие пилоцитарной астроцитомы (наиболее распространенная детская опухоль мозга). Также к данной категории можно отнести мутации киназ VEGFR, рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), киназ CK2 и TrkB.

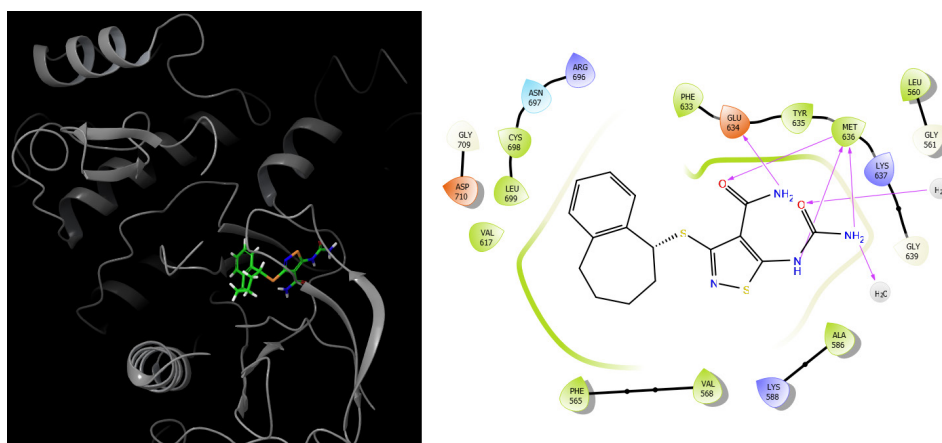


Рис. 3. TrkB в комплексе с ингибитором (слева) и схема взаимодействия ингибитора с ферментом (справа)

Четвёртая категория – рецепторные тирозинкиназы. К ним относятся уже упомянутый EGFR, c-Kit, c-Met, HER-2, PDGFR- α , PDGFR- β и др. [7]. Эти киназы имеют схожую молекулярную архитектуру, а их мутации и aberrантная активация связаны с канцерогенезом и ангиогенезом. В процесс аномальной активации рецепторных киназ в раковых опухолях человека вовлечены четыре основных механизма: аутокринная активация, хромосомные транслокации, сверхэкспрессия рецепторной киназы и мутации с приобретением функций. Рецепторные киназы активируются под действием фактора роста, который связывается с рецептором, вызывая димеризацию рецептора, но, в некоторых случаях возможно образование олигомеров в отсутствие активирующего лиганда [8; 9]. Несколько малых молекул ингибиторов и моноклональных антител были одобрены FDA для лечения рака, ассоциированного с дисфункцией рецепторных киназ. Наиболее широко используются иматиниб (направлен на PDGFR, KIT, Abl, Arg), Сорафениб (направлен на Raf, VEGFR, PDGFR, Flt3, KIT) и Лепатиниб (направлен на EGFR, ErbB2).

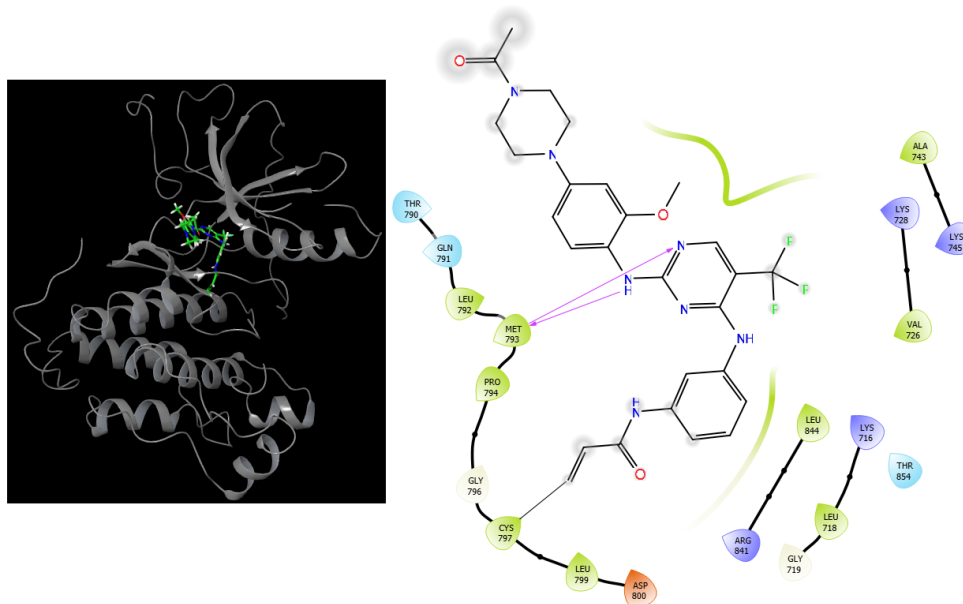


Рис. 4. EGFR в комплексе с ингибитором (слева) и схема взаимодействия ингибитора с ферментом (справа)

Как мы видим, такое разнообразие киназ, потенциально ответственных за онкогенез, ставит 2 задачи. Во-первых, возникает необходимость верного определения механизма, ответственного за онкогенную трансформацию в каждом конкретном случае. Во-вторых, каждый фермент требует своего собственного ингибитора или же необходимо создать ингибитор, «подходящий» для нескольких ферментов. В последующих работах будут показаны структуры ингибиторов различных типов киназ, применимые для терапии рака.

Список литературы

1. **Murphy, S. L.** Mortality in the United States, 2020 / S. L. Murphy, J. Xu, K. D. Kochanek, E. Arias – Atlanta, Georgia, 2021. – 1–8 p.
2. **Bhullar, K. S.** Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions / K. S. Bhullar, N. O. Lagarón, E. M. McGowan, I. Parmar, A. Jha, B. P. Hubbard, H. P. V. Rupasinghe // *Molecular Cancer*. – 2018. – V. 17. – № 1. – P. 48.
3. **Samuels, Y.** High Frequency of Mutations of the PIK3CA Gene in Human Cancers / Y. Samuels, Z. Wang, A. Bardelli, N. Silliman, J. Ptak, S. Szabo, H. Yan, A. Gazdar, S. M. Powell, G. J. Riggins, J. K. V. Willson, S. Markowitz, K. W. Kinzler, B. Vogelstein, V. E. Velculescu // *Science*. – 2004. – V. 304. – № 5670. – P. 554.
4. **Weihua, Z.** Survival of Cancer Cells Is Maintained by EGFR Independent of Its Kinase Activity / Z. Weihua, R. Tsan, W. C. Huang, Q. Wu, C. H. Chiu, I. J. Fidler, M. C. Hung // *Cancer Cell*. – 2008. – V. 13. – № 5. – P. 385–393.
5. **Khan, J.** Overexpression of Active Aurora-C Kinase Results in Cell Transformation and Tumour Formation / J. Khan, F. Ezan, J.-Y. Crémet, A. Fautrel, D. Gilot, M. Lambert, C. Benaud, M.-B. Troadec, C. Prigent // *PLoS ONE*. – 2011. – V. 6. – № 10. – P.e 26512.
6. **Kollareddy, M.** Aurora kinase inhibitors: Progress towards the clinic / M. Kollareddy, D. Zheleva, P. Dzubak, P. S. Brahmshatriya, M. Lepsik, M. Hajduch // *Investigational New Drugs*. – 2012. – V. 30. – № 6. – P. 2411–2432.
7. **Blume-Jensen, P.** Oncogenic kinase signalling / P. Blume-Jensen, T. Hunter // *Nature*. – 2001. – T. 411. – № 6835. – C. 355–365.
8. **Ward, C. W.** The insulin and EGF receptor structures: new insights into ligand-induced receptor activation / C. W. Ward, M. C. Lawrence, V. A. Streltsov, T. E. Adams, N. M. McKern // *Trends in Biochemical Sciences*. – 2007. – V. 32. – № 3. – P. 129–137.
9. **Lemmon, M. A.** Ligand-induced ErbB receptor dimerization / M. A. Lemmon // *Experimental Cell Research*. – 2009. – V. 315. – № 4. – P. 638–648.

Baryshev B. N.

Tyrosine kinases as a target for anti-cancer drugs

The article provides a nominal classification of kinases according to the mechanism of their participation in oncogenic transformations. The structures of some target enzymes in combination with their inhibitors are shown. The most promising target enzymes for the development of anticancer drugs have been identified.

Key words: enzyme, receptor kinase, mutation, overexpression, oncogenesis.

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

Новый многокомпонентный синтез замещенного 1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-она

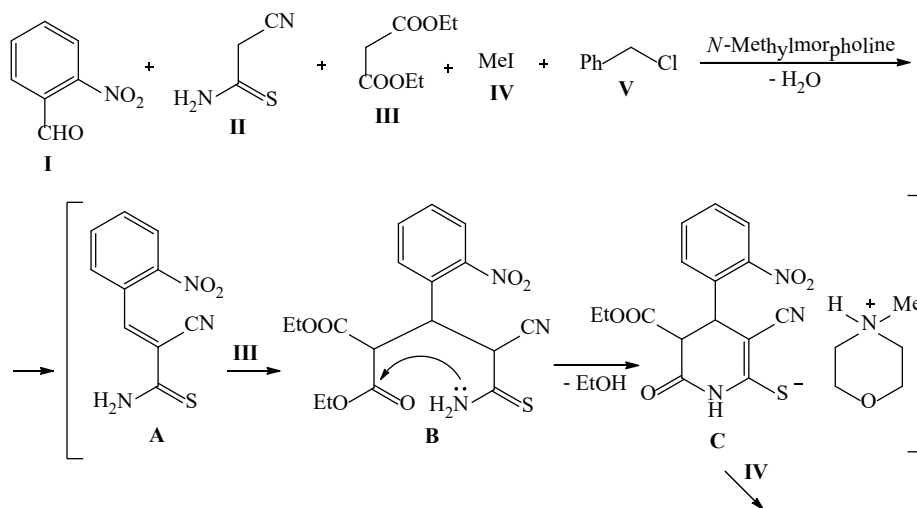
Многокомпонентной конденсацией *o*-нитробензальдегида, цианотиоацетамида, малонового эфира, метилиодида и бензилхлорида синтезирован ранее неизвестный этил-3-бензил-6-метилтио-2-оксо-4-(*o*-нитрофенил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат, строение которого доказано с помощью ИК-, ЯМР ¹H- и масс-спектроскопии.

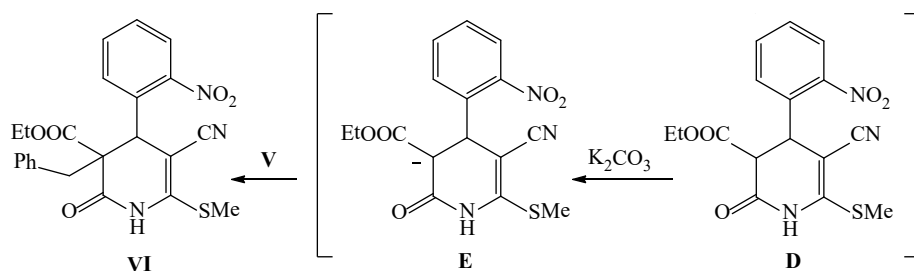
Ключевые слова: *o*-нитробензальдегид, цианотиоацетамид, малоновый эфир, метилиодид, бензилхлорид, пиридон, конденсация.

Производные пиридонов используются в качестве антикоагулянтов [1], применяются как ингибиторы ферментов [2], для профилактики и лечения депрессивных состояний [3], лечения и профилактики сахарного диабета, воспалений и опухолевых заболеваний [4]. Они также пригодны для лечения фибропролиферативных заболеваний [5] и атеросклероза [6]. Среди этого класса органических соединений открыты гербициды [7] и красители [8–13].

Учитывая высокую практическую значимость функционально замещенных пиридонов и в продолжение работы по данному научному направлению [14–17] нами исследована многокомпонентная реакция, состоящая из *o*-нитробензальдегида I, цианотиоацетамида II, малонового эфира III, метилиодида IV и бензилхлорида V. Установлено, что в результате данного взаимодействия, протекающего в этаноле при 20°C в присутствии *N*-метилморфолина и K₂CO₃, образуется этил-3-бензил-6-метилтио-2-оксо-4-(*o*-нитрофенил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат VI (схема 1).

Схема 1





Вероятная схема процесса включает на первой стадии реакции возникновение алкена Кнёвенагеля **A**, к которому по Михаэлю присоединяется СН-кислота **III**. Возникший таким путем соответствующий аддукт **B** в условиях реакции неустойчив и подвергается внутримолекулярному аммонолизу, что приводит к соли **C**. Последняя в дальнейшем региоселективно алкилируется метилиодидом **IV** по атому S, что приводит к замещенному пиридону **D**. Повышение основности реакционной среды путем прибавления K_2CO_3 при нагревании до кипения позволяет генерировать карбанион **E**, подвергающийся в дальнейшем бензилированию по C^3 -атому тетрагидропиридинового цикла с образованием конечного продукта **VI** с выходом 75%.

Вывод: многокомпонентная конденсация, состоящая из *o*-нитробензальдегида, цианотиоацетамида, малонового эфира, метилиодида и бензилхлорида, приводит к образованию ранее неизвестного фармацевтически перспективного этил-3-бензил-6-метилтио-2-оксо-4-(*o*-нитрофенил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилата.

Экспериментальная часть

ИК спектр получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектр ЯМР 1H регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 МГц) в растворе $DMSO-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр регистрировали на масс-спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образец вводили в матрице $MeCOOH$, ионизация ЭУ, 70 эВ). 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.

Этил-3-бензил-6-метилтио-2-оксо-4-(*o*-нитрофенил)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (VI). К перемешиваемому раствору 1.0 г (10 ммоль) *o*-нитробензальдегида **I** в 20 мл этанола при 20°C прибавляли 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **II** и 3 капли *N*-метилморфолина, перемешивали 15 мин до стадии образования осадка, после чего прибавляли при перемешивании 1.6 мм (10 ммоль) малонового эфира **III** и 1.1 мл *N*-метилморфолина, после чего смесь оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Затем к перемешиваемой смеси прибавляли 0.62 мл (10 ммоль) метилиодида **IV**, перемешивали 4 ч и прибавляли 1.4 г (10 ммоль) карбоната калия и 1.2 мл (10 ммоль) бензилхлорида **V**, после чего реакционную смесь нагрели до кипения, отфильтровывали через складчатый фильтр и оставляли. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали и последовательно промыва-

ли водой, этанолом и гексаном. Выход 3.4 г (75%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 178-180°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3315 (NH), 2203 (C≡N), 1714 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.78 т (3H, MeCH₂, *J* 6.2 Гц), 2.39 с (3H, SMe), 3.22 д (1H, CH₂Ph, ²*J* 16.2 Гц), 3.39 д (1H, CH₂Ph, ²*J* 16.2 Гц), 3.45-3.81 м (2H, OCH₂), 4.62 с (1H, H⁴_{py}), 7.03-7.29 (4H_{аром.}), 7.44 т (2H_{аром.}, *J* 6.9 Гц), 7.61 т (1H_{аром.}, *J* 6.9 Гц), 7.81 д (2H_{аром.}, *J* 7.0 Гц), 10.94 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %) 452.2 (100) [M+1]⁺. Найдено, %: C 61.08; H 4.58; N 9.25. C₂₃H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: C 61.19; H 4.69; N 9.31. *M* 451.5.

Список литературы

1. **Удодов, В. В.** 3-Гидроксипропиламид 4,6-диметил-1*H*-2-оксо-никотиновой кислоты, проявляющий антикоагулянтную, противовоспалительную и анальгетическую активность / В. В. Удодов, А. И. Михалев, М. Е. Коньшин, Б. Я. Сыропятов, М. И. Вахрин // Пат. 231504 Россия (2006). РЖХим. – 2008. – 08.10–19О.71П.
2. **Hanauske-Abel, H. M.** Method for the treatment of fibroproliferative disorders by application of inhibitors by protein hydroxylation / H. M. Hanauske-Abel, T. A. McCaffrey, R. W. Grady // Пат. 5965585 США (1999). РЖХим. – 2000. – 00.19–19О.87П.
3. **Gittos, M. W.** Piperidin-2,6-dione salts useful for the treatment of stress-related affective disorders / M.W. Gittos // Заявка 2379216 Великобритания (2001). РЖХим. – 2003. – 03.18–19О.226П.
4. **Mantlo, N. B.** Substituted pyridine compounds and methods of use / N. B. Mantlo, S.T. Schlachter, J. A. Josef // Пат. 6184237 США (2001). РЖХим. – 2002. – 02.04–19О.86П.
5. **Hanauske-Abel, H. M.** Method for the treatment of fibroproliferative disorders by application of inhibitors by protein hydroxylation / H. M. Hanauske-Abel, T. A. McCaffrey, R. W. Grady // Пат. 5965586 США (1999). РЖХим. – 2000. – 00.19–19О.88П.
6. **Muraoka, M.** Pyridone derivatives and process for preparing the same / M. Muraoka, K. Morishita, N. Aida, M. Tanaka, M. Yuri, N. Ohashi // Пат. США 6452008 (2002). РЖХим. – 2001. – 03.09–19О.95П.
7. **Schmidt, F.** Herbicidal emulsifiable concentrate / F. Schmidt // Пат. США 6348434 (1999). РЖХим. – 2002. – 02.20–19О.348П.
8. **Carlini, R.** Processes for preparing dianthranilate compounds and diazopyridone colorants / R. Carlini, J. M. Duff, S. G. Robinson, G. Lieberman, R. E. Gaylor, T. Pereira, J. H. Banning, J. D. Mayo // Пат. 6576747 США (2003). РЖХим. – 2004. – 04.02–19Н.144П.
9. **Clement, A.** Phthalimidylazodyes, processes for the preparation thereof and the use thereof / A. Clement, A. Arquint, U. Lauk // Пат. 7169909 США (2007). РЖХим. – 2007. – 07.20–19Н.213П.
10. **Schaetzer, J.** Mischungen von Monoazopyridonfarb Stoffen / J. Schaetzer // Пат. 689980 Швейцария (1995). РЖХим. – 2000. – 14–19Н.150П.
11. **Würthner, F.** Merocyanine dyes containing imide functional groups: synthesis and studies on hydrogen bonding to melamine receptors / F. Würthner, S. Yao // J. Org. Chem. – 2003. – V. 68. – № 23. – P. 8943–8949.

12. Würthner, F. Highly ordered merocyanine dye assemblies by supramolecular polymerization and hierarchical self-organization / F. Würthner, S. Yao, W. Beguin // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – V. 42. – P. 3247–3250.
13. Würthner, F. АТОР dyes. Optimization of a multifunctional merocyanine chromophore for high refractive index modulation in photorefractive materials / F. Würthner, S. Yao, J. Schilling, R. Wortmann, M. Redi-Abshiro, E. Meshar, F. Gallego-Gomez, K. Meerholz // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2001. – V. 123. – № 12. – P. 2810–2824.
14. Дяченко, И. В. Новые варианты многокомпонентных конденсаций, приводящие к функциональным производным 2-пиридонов / И. В. Дяченко, В. Д. Дяченко, П. В. Дороватовский, В. Н. Хрусталеv, В. Г. Ненайденко // *Журн. орг. хим.* – 2021. – Т. 57. – Вып. 11. – С. 1560–1576.
15. Дяченко, И. В. Многокомпонентный синтез производных никотиновой кислоты / И. В. Дяченко, В. Д. Дяченко, П. В. Дороватовский, В. Н. Хрусталеv, В. Г. Ненайденко // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2020. – Т. 56. – № 12. – С. 1579–1585.
16. Дяченко, И. В. Синтез функционализированных тетрагидропиридонов последовательностью превращений «Реакция Кнёвенагеля – реакция Михаэля – внутримолекулярный аммонолиз – алкилирование» / И. В. Дяченко, В. Д. Дяченко, П. В. Дороватовский, В. Н. Хрусталеv, В. Г. Ненайденко // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2021. – № 11. – С. 2145–2155.
17. Дяченко, И. В. 3-Диметиламино-2-цианопрор-2-ентиоамид - новый реагент для синтеза функционализированных 4-незамещенных этилникотинатов и никотинитрилов / И. В. Дяченко // *Журн. общ. хим.* – 2019. – Т. 89. – № 5. – С. 701–706.

Dyachenko I. V.

**A new multicomponent synthesis of substituted
1,2,3,4-tetrahydropyridine-2-one**

A previously unknown ethyl-3-benzyl-5-cyano-6-methylthio-4-(o-nitrophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-carboxylate was synthesized by multicomponent condensation of o-nitrobenzaldehyde, cyanothioacetamide, malonic ether, methyl iodide and benzyl chloride, the structure of which was proved using IR-, NMR-¹H and mass spectroscopy.

Key words: *o-nitrobenzaldehyde, cyanothioacetamide, malonic ether, methyl iodide, benzyl chloride, pyridone, condensation.*

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

Синтез новых аддуктов Михаэля на основе производных пиразол-5-она в качестве СН-кислот

Конденсацией ароматических альдегидов с производными пиразол-2-она и гептилцианоацетата синтезированы новые производные пиразол-5-она в виде аддуктов Михаэля, строение которых подтверждено данными ИК-, ЯМР ^1H - и масс-спектроскопии.

Ключевые слова: ароматические альдегиды, пиразол-5-он, гептилцианоацетат, конденсация, аддукты Михаэля.

Среди производных пиразол-5-она обнаружены вещества с антипролиферативной активностью [4], противосудорожным действием [2] и противоопухолевой активностью [5; 6]. Они пригодны для лечения гипертензии, ишемии миокарда, гепатита вируса С [3] и заболеваний, вызываемых грибами и бактериями [7].

В продолжение наших работ по химии пиразолов [1] и с учетом перспективности создания фармацевтических препаратов на основе замещенных пиразолонов нами изучена конденсация ароматических альдегидов **1a**, **b** с 3-метилпиразол-5(4H)-онами **2a**, **b** и этилцианоацетатом **3** в этаноле в присутствии морфолина в качестве катализатора. Установлено, что на первой стадии реакции образуются соответствующие алкены Кнёвенагеля **4**. Они неустойчивы в условиях реакции, трансформируясь в дальнейшем в соответствующие аддукты Михаэля **5** и **6**. Отметим, что при использовании в этой реакции салицилала **1b** и пиразол-5-она **2b** СН-кислота **3** не вступает в реакцию Михаэля вследствие быстрого взаимодействия алкена с пиразол-5-оном **2b**, что привело к конечному продукту **6** (схема 1).

Выводы:

1. Конденсация бензальдегида с 3-метил-1H-пиразол-5(4H)-оном и гептилцианоацетатом приводит к образованию гептил-3-(3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-3-фенил-2-цианопропаноата.

2. Взаимодействием салицилала с 3-метил-1-фенилпиразол-5(4H)-оном синтезирован 4,4'-[(2-гидроксифенил)метил]бис(5-метил-2-фенил-1H-пиразол-3(2H)-он).

Экспериментальная часть

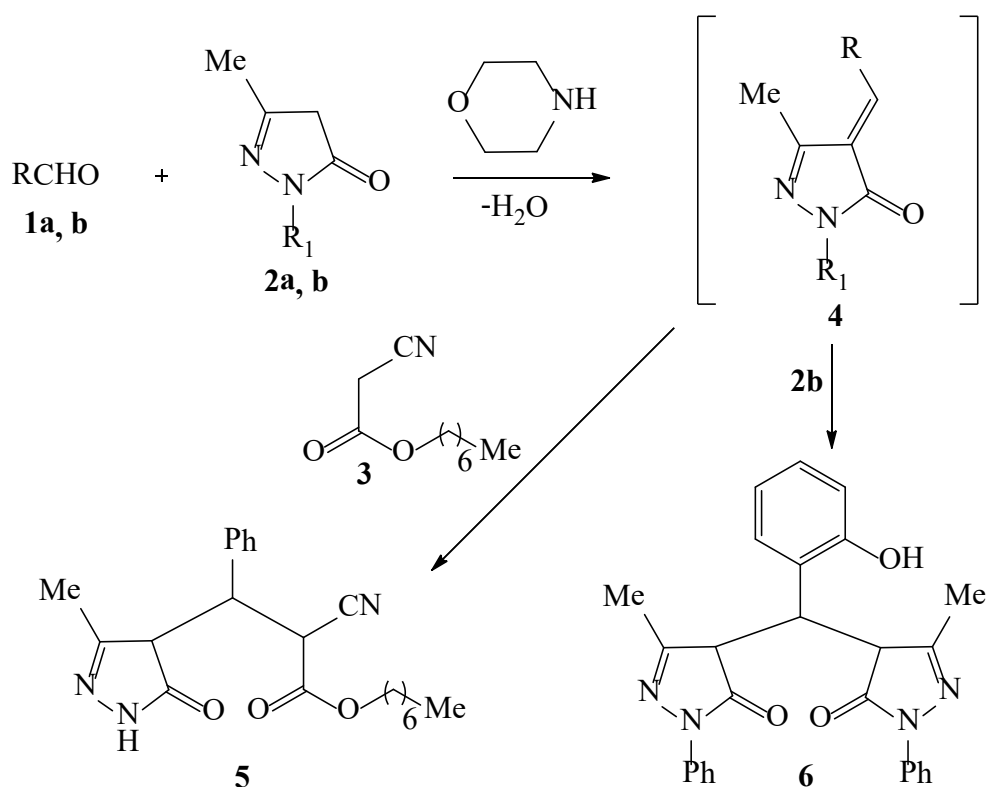
ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрофотометре Bruker 400 (400.13 и 100 МГц) в растворе DMSO- d_6 , внутренний стандарт – ТМС.

Масс-спектр соединения **5** регистрировали на масс-спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образец вводили в матрице MeCOOH, ионизация ЭУ, 70 эВ) и масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite (для соединения **6**). Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH₃CN, 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 2ДМСО+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.

Гептил-3-(3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-3-фенил-2-цианопропаноат (5). К перемешиваемому раствору 1.0 мл (10 ммоль) бензальдегида **1a** и 1.0 г (10 ммоль) 3-метил-1H-пиразол-5(4H)-она **2a** в 25 мл прибавляли 3 капли морфолина, перемешивали 2 ч и прибавляли 1.83 г (10 ммоль) гептилцианоацетата **3**, после чего оставляли на 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали и последовательно промывали этанолом и гексаном. Выход 2.6 г (70%), бесцветный порошок, т. пл. 145–147°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3418 (NH), 2248 (C≡N), 1744 (C=O), 1680 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.89 т (3H, Me, *J* 6.0 Гц), 0.94–1.78 м [10H, (CH₂)₅], 2.18 с (3H, Me), 3.85 т (2H, CH₂O, *J* 6.7 Гц), 4.02 т (1H, CHCON, *J* 6.6 Гц), 4.19 и 4.30 д (1H, CHPh, *J* 10.8 Гц), 4.69 д (1H, CHCN, *J* 10.8 Гц), 7.24 т (2H, H_{аром.}, *J* 7.7 Гц), 7.35 т (2H, H_{аром.}, *J* 7.6 Гц), 7.48 д (1H, H_{аром.}, *J* 7.7 Гц). Сигнал протона NH не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %) 370.2 [M+1]⁺. C₂₁H₂₇N₃O₃. *M* 369.5.

4,4'-[(2-Гидроксифенил)метилен]бис(5-метил-2-фенил-1H-пиразол-3(2H)-он (6). К перемешиваемой смеси 1.1 мл (10 ммоль) салицилала **1b** и 2.0 г (20 ммоль) 3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5(4H)-она **2b** в 25 мл этанола при 20°C прибавляли 3 капли морфолина, перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном. Выход 3.8 г (84%), желтый порошок, т. пл. 217–219°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3418 (OH), 1681 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.28 с [6H, (Me)₂], 5.17 с (1H, CHAr), 6.69 т (1H, H_{аром.}, *J* 7.4 Гц), 6.74 д (1H, H_{аром.}, *J* 7.9 Гц), 6.95 т (1H, H_{аром.}, *J* 7.2 Гц), 7.20 т (2H, H_{аром.}, *J* 7.9 Гц), 7.40 т (4H, H_{аром.}, *J* 7.9 Гц), 7.44 т (1H, H_{аром.}, *J* 7.3 Гц), 7.70 д (4H, H_{аром.}, *J* 7.9 Гц), 7.84 уш.с (1H, NH), 7.92 уш.с (1H, NH), 8.07 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.9 (2C), 27.3, 104.9, 116.5, 118.3, 118.6, 120.6 (6C), 125.4, 126.9, 128.9 (9C), 137.6, 146.3, 153.9. Масс-спектр, *m/z*: найдено 453.1960 [M+H]⁺. C₂₇H₂₄N₄O₃. Вычислено 453.1848.

Схема 1



1: R = Ph (a), 2-HOC₆H₄ (b).

2: R₁ = H (a), Ph (b).

Список литературы

1. Дяченко, И. В. Синтез и алкилирование пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов и гексагидроциклогепта[*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридинов / И. В. Дяченко, Э. Б. Русанов, М. В. Вовк // Журн. орг. хим. – 2013. – Т. 49. – Вып. 9. – С. 1379–1383.
2. Пароникян, Е. Г. Синтез и противосудорожная активность производных пиразоло[3,4-*b*]пирано(тиопирано)[4,3-*d*]пиридинов и пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов / Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян, Р. Г. Пароникян, И. А. Джагацпаян // Хим.-фарм. журн. – 2001. – Т. 35. – № 1. – С. 9–11.
3. Штайнхаген, Х. Производные пиразолопиридина в качестве ингибиторов киназы 1β -адренергического рецептора / Х. Штайнхаген, Й. Хубер, К. Риттер, Б. Пирар, К. Бьергард, М. Патек, М. Сирчина, Л. Вей // Пат. 2415855 Россия (2011). РЖХим. – 2012. – 12.06–19О.187П.
4. Fayed, A. A. Synthesis and antiproliferative activity of some newly synthesized pyrazolopyridine derivatives / A. A. Fayed, S. A. Bahashwan, M. N. M. Yousif, H. M. El Shafey, A. E. Amr, N. M. Yousif, K. A. Shadid // Russ. J. Gen. Chem. – 2019. – V. 89. – P. 1209–1217.

5. **Wolfgang, S.** Pyrazolopyridines, their preparation and their medical use / S. Wolfgang, B. Hans, K. Hermann, H. Manfred, K. Georg, S. Martina, T. L. Antonius, T. Karl-Heinz, I.S. James // Заявка 1683796 ЕПВ (2006). РЖХИМ. – 2007. – 07.23–19О.148П.
6. **Zhao, Z.** Pyrazolone structural motif in medicinal chemistry: retrospect and prospect / Z. Zhao, X. Dai, C. Li, X. Wang, J. Tian, Y. Feng, J. Xie, C. Ma, Z. Nie, P. Fan, M. Qian, X. He, S. Wu, Y. Zhang, X. Zheng // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – V. 186. – Art. No. 111893.
7. **Pham, Em. C.** Design, synthesys, antimicrobial evaluation and in silico studies of novel pyrazol-5(4*H*)-one and 1*H*-pyrazol-5-ol derivatives / Em. C. Pham, T. V. L. Thi, L. T. Phan, H.-G. T. Nguyen, K. N. B. Le, T. N. Troung // Arabian J. Chem. – 2022. – V. 15. – Art. No. 103682.

Dyachenko I. V.

Synthesis of novel Michael adducts based on pyrazol-5-one derivatives as CH-acids

Condensation of aromatic aldehydes with pyrazol-2-one and heptylcianoacetate derivatives synthesized new pyrazol-5-one derivatives in the form of Michael adducts, the structure of which was proved using IR-, NMR ¹H- and mass spectroscopy.

Key words: aromatic aldehydes, pyrazol-5-one, heptylcianoacetate, condensation, Michael adduct.

УДК 537.622.6, 547.814.1, 547.422.3, 547.571, 547.461.3'052.2

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

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

Катализаторы на основе магнитных наночастиц Fe_3O_4 для однореакторного трехкомпонентного синтеза производных 2-амино-4H-пиранов (обзор)

В обзорной статье рассмотрены некоторые наномангнитные катализаторы на основе частиц Fe_3O_4 , используемые для синтеза производных 2-амино-4H-пиранов посредством однореакторной трехкомпонентной конденсации ароматических альдегидов, малонитрила и различных C-H-кислот. Отмечено, что данные катализаторы являются экологически чистыми, многоразовыми и эффективными.

Ключевые слова: *трехкомпонентный синтез, катализатор, магнитные наночастицы, тетрагидробензо[b]пиран.*

В настоящее время химики-синтетики сосредоточили свое внимание на приготовлении, характеристике и использовании многоразовых, легко отделяемых, нетоксичных и недорогих катализаторов как на основной проблеме современной химии, что имеет большое экономическое и экологическое значение в химической и медицинской промышленности.

Наночастицы (НЧ) используются в качестве твердых носителей для иммобилизации гомогенных катализаторов. Благодаря большой площади поверхности, несущей соответственно большое количество каталитически активных частиц, катализаторы на носителе проявляют очень высокую активность в мягких условиях [1].

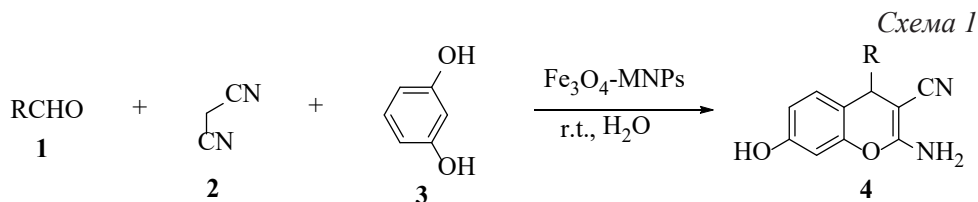
Среди НЧ особое внимание уделялось производству магнитных наночастиц (МНЧ, MNPs), поскольку в отсутствие магнитного поля они могут быть хорошо диспергированы в реакционных смесях, предоставляя большую поверхность для легкого доступа молекул субстрата, а по окончании реакции могут быть полностью отделены от смеси с помощью внешнего магнита [1].

Для создания МНЧ используется ряд оксидов, например: Fe_3O_4 , Fe_2O_3 , $MnFe_2O_4$, $CoFe_2O_4$, $NiFe_2O_4$, $CuFe_2O_4$ и др. [1]. Разработаны различные методы модификации поверхности МНЧ биомолекулами, полимерами и органическими или неорганическими соединениями [2].

Магнитные наночастицы Fe_3O_4 представляют собой класс наноструктурированных оксидов металлов, ставших основой для гетерогенных катализа-

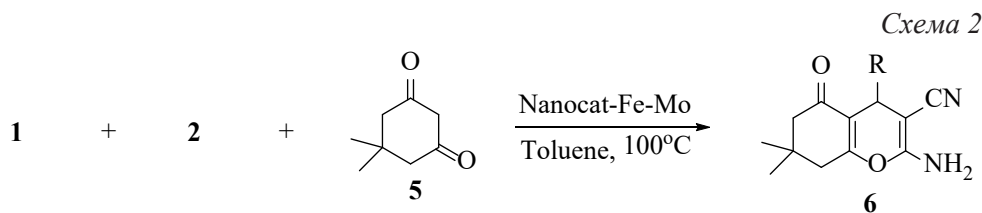
торов во многих органических превращениях благодаря их низкой токсичности и большой площади поверхности частиц по отношению к объему [3].

Простой и эффективный протокол однореакторного трехкомпонентного сочетания альдегидов **1**, малононитрила **2** и резорцина **3** в воде с использованием наночастиц Fe_3O_4 при комнатной температуре применяется для экологически чистого синтеза производных 2-амино-7-гидрокси-3-циано-4-замещенных-4*H*-хроменов **4** (схема 1). Высокий выход продуктов (93–98%) и короткое время реакции объясняются малым размером частиц (около 18 нм) [4].



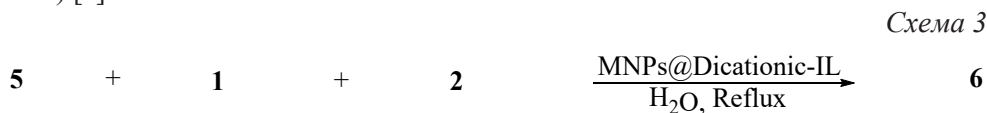
R = C_6H_5 , 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 3- ClC_6H_4 , 3- HOC_6H_4 , 2- FC_6H_4 , 2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 2,6- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 3,5- $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$, 2-нафтил, 2-фурил, 2-тиенил, 5-метил-2-фурил, этил, пропил, гептил.

Nanocat-Fe-Mo (наночастицы Fe_3O_4 , несущие на поверхности оксиды молибдена MoO_3) является высокоактивным и эффективным катализатором трехкомпонентной реакции арилальдегидов **1**, малононитрила **2** и димедона **5** для получения производных тетрагидробензо[*b*]пирана **6** с превосходным выходом (90–96%) (схема 2) [5].



R = 4- ClC_6H_4 , 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4- FC_6H_4 .

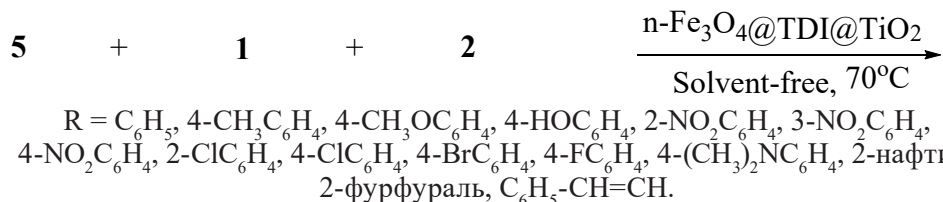
Также для синтеза тетрагидробензо[*b*]пиранов **6** с удовлетворительным выходом (85–92%) используется ионная жидкость (ionic liquid, IL) на основе имидазолия, стабилизированная на покрытых кремнеземом МНЧ ($[\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@(\text{C}_3\text{H}_6)_2\text{-}(\text{имидазолий})_2\text{-бутил}][\text{MnCl}_4^{2-}]$ или $\text{MNPs}@$ Dicationic-IL) (схема 3) [6].



R = C_6H_5 , 4- BrC_6H_4 , 2- ClC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4- CNC_6H_4 , 4- HOC_6H_4 , 2-фурил.

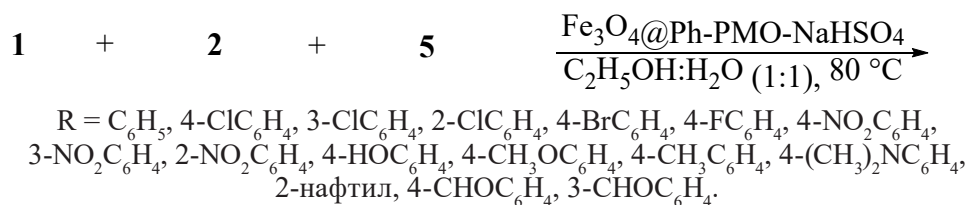
Каталитическую активность $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{TDI}@\text{TiO}_2$ (нанокатализатор, полученный путем ковалентного присоединения наночастиц Fe_3O_4 и TiO_2 к 2,4-толуолдиизоцианату) также исследовали для синтеза производных тетрагидробензо[*b*]пирана **6** в термических условиях при отсутствии растворителя (схема 4). Выходы целевых продуктов составляют 81–98% [3].

Схема 4



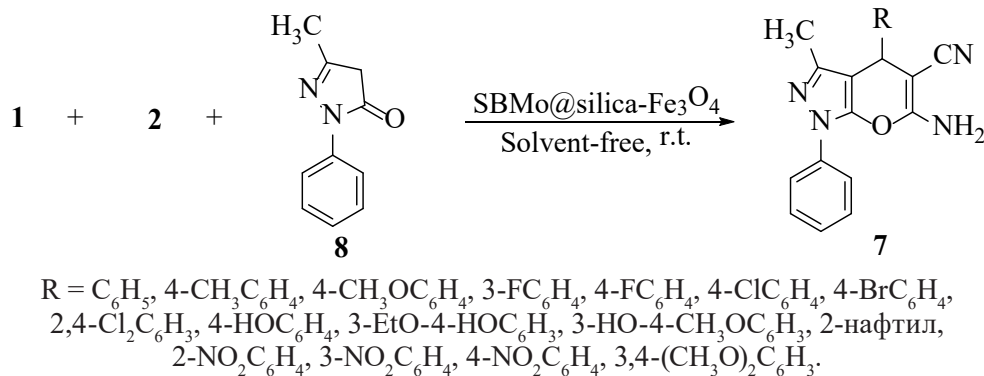
Кислотный нанокатализатор NaHSO_4 , иммобилизованный на периодических мезопористых кремнеорганических сетках магнитных наночастиц с фенильными группами на поверхности ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ph-PMO-NaHSO}_4$), был успешно применен для синтеза производных тетрагидробензо[*b*]пирана **6** в водном этаноле (1:1) в термических условиях (схема 5) [7].

Схема 5



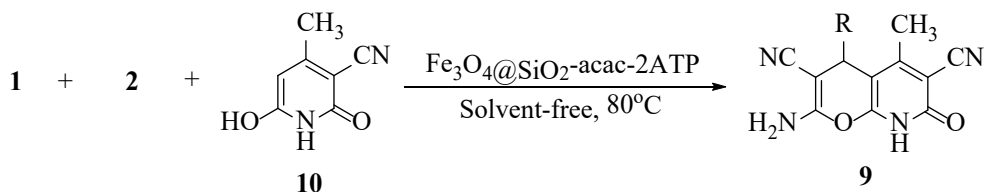
Суперпарамагнитный нанокатализатор $\text{SBMo}@\text{silica-Fe}_3\text{O}_4$ (молибденовый комплекс оснований Шиффа, иммобилизованный на покрытых кремнеземом наночастицах Fe_3O_4) может быть использован для синтеза производных пиранопиразола **7** путем конденсации ароматических альдегидов **1**, малонитрила **2** и 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она **8** (схема 6). Данный катализатор показал высокую активность в мягких условиях с выходом продукта 83–95% [8].

Схема 6



Медные комплексы оснований Шиффа, иммобилизованные на покрытых кремнеземом наномангнитных Fe_3O_4 , синтезированы из ацетилацетоната (акас) и 2-аминоинофенола (АТР). Каталитическую активность НЧ $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-акас-2АТР-Cu(II)}$ исследовали для синтеза производных 2-амино-4*H*-пирано[2,3-*b*]пиридина **9** путем однореакторной трехкомпонентной реакции альдегидов **1**, малонитрила **2** и 6-гидрокси-4-метил-3-цианопиридин-2(1*H*)-она **10** (схема 7) [9].

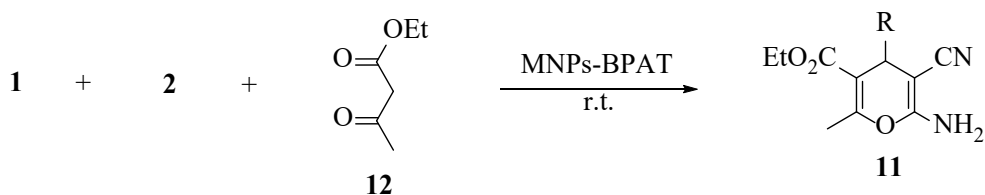
Схема 7



R = C_6H_5 , 2- ClC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 3- BrC_6H_4 , 4- BrC_6H_4 , 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, нафт-1-ил, пиррол-2-ил, индол-3-ил.

Бис(4-пиридиламино)триазин (BPAT), стабилизированный на покрытых диоксидом кремния частицах нано- Fe_3O_4 (MNPs-BPAT), может использоваться в качестве многоазового гетерогенного основного катализатора для трехкомпонентного синтеза производных 4*H*-пирана **11**. Субстратами для этой реакции были выбраны различные альдегиды **1**, малонитрил **2** и этилацетоацетат **12** (схема 8) [10].

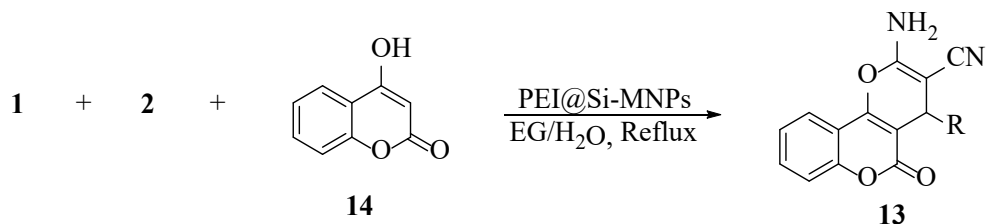
Схема 8



R = C_6H_5 , 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4- FC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 4- BrC_6H_4 , 4-(CH_3) $_2\text{NC}_6\text{H}_4$, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 3- HOC_6H_4 , 3- ClC_6H_4 , 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 2- ClC_6H_4 , 2- BrC_6H_4 , 2-тиенил, формилпиридин-2-ил.

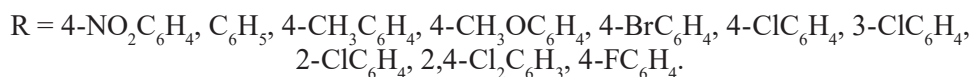
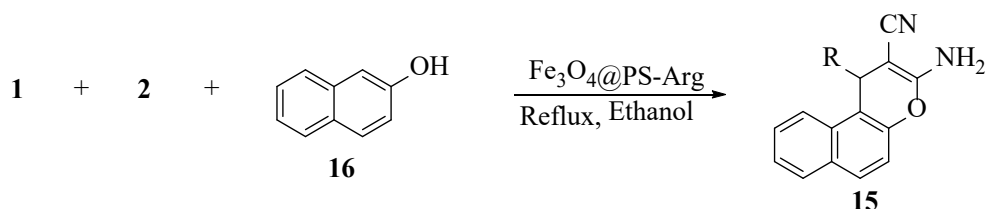
Катализатор PEI@Si-MNPs (полиэтиленимин, связанный с покрытой кремнеземом магнитной наночастицей Fe_3O_4) показывает высокую эффективность для однореакторного синтеза производных 2-амино-3-циано-4*H*-пирана **13** трехкомпонентной реакцией альдегида **1**, малонитрила **2** и 4-гидроксикумарина **14** в среде этиленгликоль/вода при комнатной температуре (схема 9) [11].

Схема 9



Хиральный магнитный нанокатализатор Fe₃O₄@PS-Arg был получен путем модификации поверхности МНЧ Fe₃O₄ хлорпропилсиланом, а затем аргинином. Каталитическую активность оценивали для однореакторного энантиоселективного синтеза производных 3-амино-1-арил-1H-бензо[f]хромен-2-карбонитрила **15** посредством альдегидов **1**, малононитрила **2** и β-нафтола **16** (схема 10) [2].

Схема 10



Таким образом, ферритовые магнитные наночастицы являются замечательными катализаторами органических реакций. Высокие выходы, легкое и быстрое выделение продуктов, короткое время реакции, простое извлечение катализатора магнитной декантацией и его повторное использование без существенной потери каталитической активности являются главными преимуществами этих катализаторов.

Список литературы

1. **Javid, A.** Ni_{0.5}Zn_{0.5}Fe₂O₄@HA-PRS nanoparticle: a recoverable green catalyst for the synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyrans in water / A. Javid, F. Moeinpour // Bull. Chem. Soc. Ethiop. – 2018. – V. 32. – № 3. – P. 501–511.
2. **Kargar, Karkhah, M.** Enantioselective synthesis of 3-amino-1-aryl-1H-benzo[f]chromene-2-carbonitrile derivatives by Fe₃O₄@PS-arginine as an efficient chiral magnetic nanocatalyst / M. Kargar Karkhah, H. Kefayati, S. Shariati // Appl Organometal Chem. – 2019. – V. 33. – № 10. – e5139.
3. **Tabrizian, E.** A unique approach to magnetization of metal oxides: Nano-Fe₃O₄@TDI@TiO₂ as a highly efficient, magnetically separable and recy-

- clable heterogeneous nanocatalyst / E. Tabrizian, A. Amoozadeh // *Catal. Sci. Technol.* – 2016. – V. 6. – № 16. – P. 6267–6276.
4. **Safari, J.** Magnetic Fe₃O₄ Nanoparticles as Efficient and Reusable Catalyst for the Green Synthesis of 2-Amino-4*H*-chromene in Aqueous Media / J. Safari, Z. Zarnegar, M. Heydarian // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2012. – V. 85. – № 12. – P. 1332–1338.
 5. **Gawande, M. B.** Catalytic applications of a versatile magnetically separable Fe-Mo (Nanocat-Fe-Mo) Nanocatalyst / M. B. Gawande, P. S. Branco, I. D. Nogueira, A. A. Ghumman, N. Bundaleski, A. Santos, M. N. D. Teodoro O., R. Luque // *Green Chem.* – 2013. – V. 15. – № 3. – P. 682–689.
 6. **Hormozinezhad, Z.** [Fe₃O₄@SiO₂@(C₃H₆)₂-(imidazolium)₂-butyl][MnCl₄²⁻] as a novel nanomagnetic catalyst for the one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyran derivatives / Z. Hormozinezhad, M. Gorjizadeh, N. Taheri, S. Sayyahi // *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* – 2018. – V. 32. – № 2. – P. 309–321.
 7. **Haghighat, M.** Synthesis of Tetrahydrobenzo[*b*]pyran and Pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone Derivatives Using Fe₃O₄@Ph-PMO-NaHSO₄ as a New Magnetically Separable Nanocatalyst / M. Haghighat, F. Shirini, M. Golshekan // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2019. – V. 19. – № 6. – P. 3447–3458.
 8. **Hamrahian, S. A.** Preparation, characterization and catalytic application of molybdenum Schiff-base complex immobilized on silica-coated Fe₃O₄ as a reusable catalyst for the synthesis of pyranopyrazole derivatives / S. A. Hamrahian, S. Salehzadeh, J. Rakhtshah, F. Haji babaei, N. Karami // *Appl Organometal Chem.* – 2018. – V. 33. – № 2. – e4723.
 9. **Azarifar, D.** Immobilized Cu(II) Schiff base complex supported on Fe₃O₄ magnetic nanoparticles: A highly efficient and reusable new catalyst for the synthesis of pyranopyridine derivatives / D. Azarifar, S. Mahmoudi-GomYek, M. Ghaemi // *Appl Organometal Chem.* – 2018. – V. 32. – № 12. – e4541.
 10. **Bodaghifard, M. A.** Bis(4-pyridylamino)triazine-stabilized magnetite nanoparticles: preparation, characterization and application as a retrievable catalyst for the green synthesis of 4*H*-pyran, 4*H*-thiopyran and 1,4-dihydropyridine derivatives / M. A. Bodaghifard, A. Mobinikhaledi, S. Asadbegi // *Appl. Organometal. Chem.* – 2016. – V. 31. – № 2. – e3557.
 11. **Khoobi, M.** Polyethyleneimine-modified superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles: An efficient, reusable and water tolerance nanocatalyst / M. Khoobi, T. M. Delshad, M. Vosooghi, M. Alipour, H. Hamadi, E. Alipour, M. P. Hamedani, S.e. Sadat ebrahimi, Z. Safaei, A. Foroumadi, A. Shafiee // *J. Magn. Magn. Mater.* – 2015. – V. 375. – P. 217–226.

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

Catalysts based on Fe_3O_4 ferrite magnetic nanoparticles for one-pot three-component synthesis of 2-amino 4H-pyran derivatives (review)

The review article considers some nanomagnetic catalysts based on Fe_3O_4 particles used for the synthesis of 2-amino-4H-pyran derivatives via one-pot three-component condensation of aromatic aldehydes, malononitrile, and various C-H-acids. It is noted that these catalysts are eco-friendly, reusable and efficient.

Key words: *three-component synthesis, catalyst, magnetic nanoparticles, tetrahydrobenzo[b]pyran.*

Нестеренко Юлия Юрьевна,
аспирант кафедры химии и биохимии
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
nesyulia@gmail.com

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

Применение *N,N*-диметилформаида в синтезе гетероциклов (обзор)

*В обзоре произведен анализ и систематизация литературных данных по синтезу с применением *N,N*-диметилформамидов в синтезе гетероциклов.*

Ключевые слова: применение амидов, синтез гетероциклов, *N,N*-диметилформаида, синтоны, циклизация.

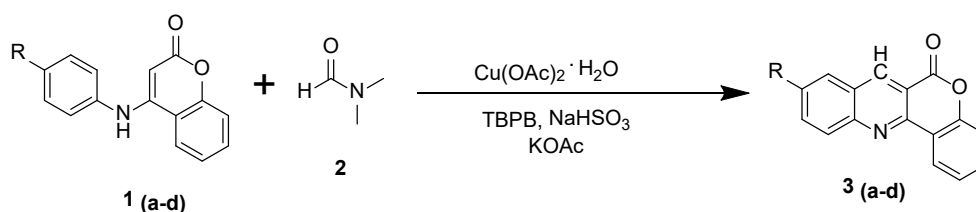
Гетероциклы являются одними из важнейших органических соединений, имеющих широкое применение в качестве соединений, важных с медицинской точки зрения.

N,N-диметилформаида (DMF) можно использовать для синтеза гетероциклических соединений. Кроме того, его также можно использовать в качестве промежуточного продукта при модификации гетероциклических соединений [1]. Это дешевый, легкодоступный и универсальный синтон, который можно использовать различными способами для создания функциональных групп. В последние годы появилось множество публикаций, демонстрирующих применения *N,N*-диалкиламида в синтезах гетероциклов.

Большое преимущество DMF, DMA и других *N,N*-диалкиламида – их универсальность в качестве реакционной среды, полярная и апротонная природа, высокая температура кипения, дешевизна и доступность.

Показана возможность циклизации 4-(фениламино)-2*H*-хромен-2-онов **1 (a-d)** с DMF **2** для получения новых функционализированных 6*H*-хромено[4,3-*b*]хинолин-6-онов **3 (a-d)** в присутствии каталитической системы Cu(OAc)₂ · H₂O/TBPB (третбутилпероксибензоат) (схема 1).

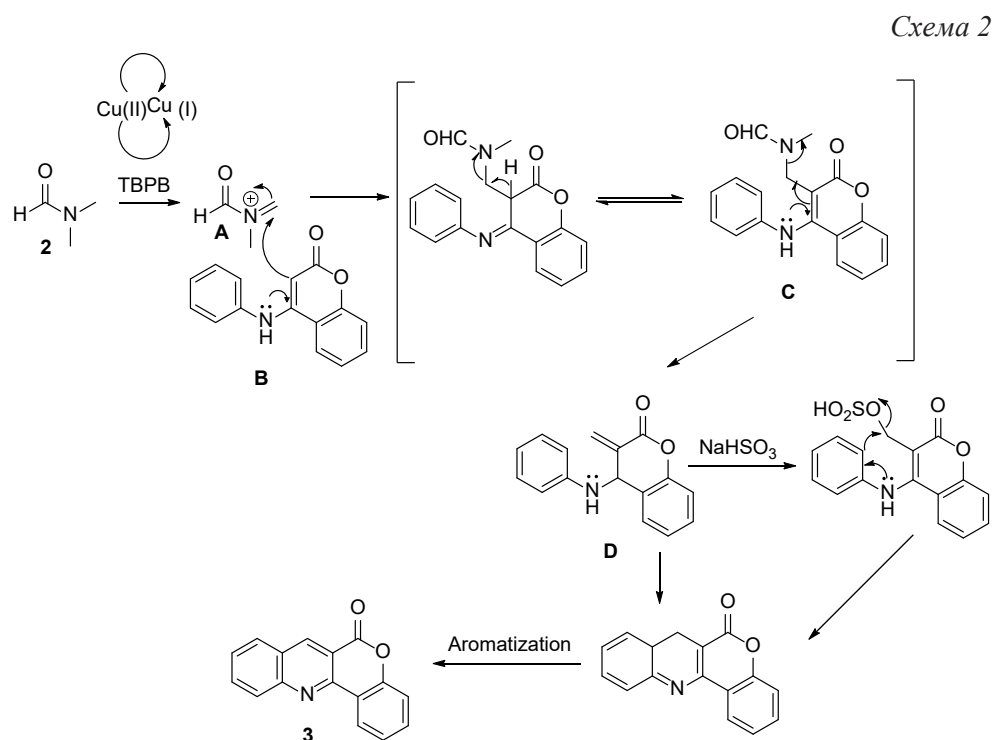
Схема 1



	Радикал	Выход
a	R = H	73%
b	R = Me	81%
c	R = OEt	74%
d	R = F	60%

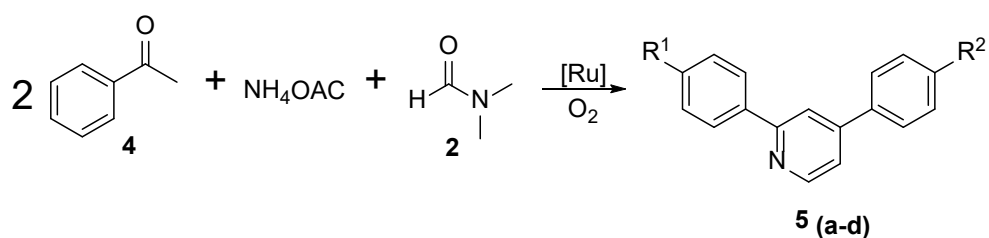
В этой реакции DMF служит источником метиновой группы в образовании пиридинового кольца путем циклизации 4-(фениламино)-2*H*-хромен-2-онов.

Реакция протекала с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в анилиновом кольце. Продукты реакции были получены с хорошими выходами. Вероятный механизм состоит в том что, DMF **2** превращается в ион иминия **A** с помощью Cu/TBPB по радикальному пути. Далее реакция 4-(фениламино)-2*H*-хромен-2-онов **B** с активным ионом иминия **A** дает промежуточный продукт **C**. Кроме того, удаление группы MeNHCHO приводит к интермедиату **D**, который атакуется NaHSO₃ с последующей внутримолекулярной циклизацией с получением желаемого продукта **3** [2] (схема 2).



Многокомпонентная реакция ацетофенонов **4**, ацетата аммония и DMF **2** катализируется рутением в атмосфере O₂. Так получены 2,4-диарилзамещенных пиридин **5 (a-d)**. В этой реакции источником азота был ацетат аммония, а источником углерода – DMF (схема 3).

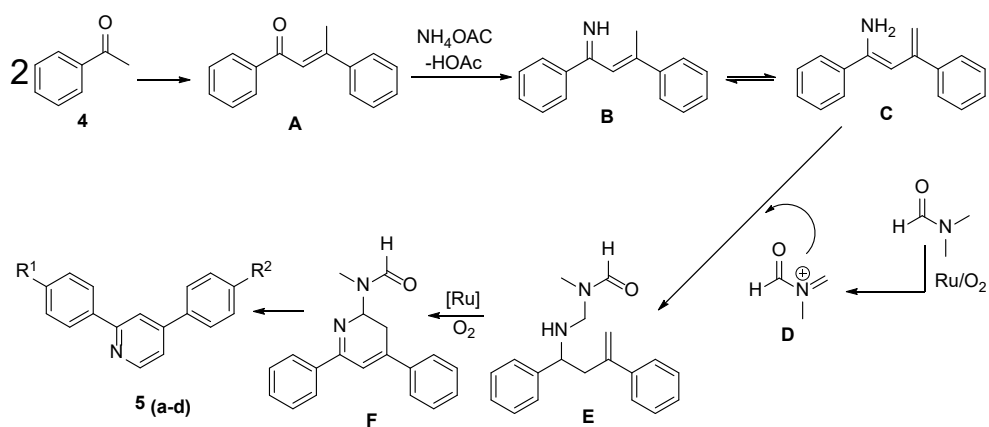
Схема 3



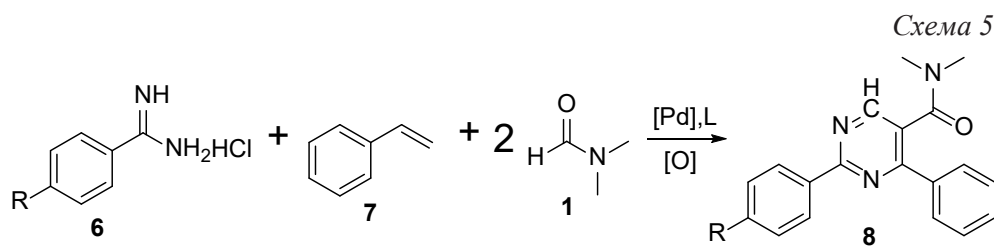
	Радикалы	Выходы
a	$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{H}$	80%
b	$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{OMe}, \text{OMe}$	65%
c	$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CN}, \text{CN}$	45%
d	$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{Ph}$	48%

В следующей реакции DMF в присутствии катализатора Ru/O_2 действовал как единственный источник углерода [3]. Ацетофенон **4** был превращен в промежуточное соединение – метилкетен **A** путем гомоконденсации, который немедленно превращается в промежуточный имин **B** с помощью NH_4OAc . Далее идет таутомеризация иминных промежуточных соединений, которая приводит к образованию промежуточных соединений **C**. В дальнейшем они реагировали с катионом иминия **D**, что дает промежуточный продукт **E**. Затем интермедиат **E** в присутствии катализатора рутения окисляется O_2 с получением продукта **F**, который далее подвергается $\beta\text{-}\pi$ -электронной циклизации с последующим отщеплением метиламида с получением желаемого пиридина **5 (a-d)** (схема 4).

Схема 4

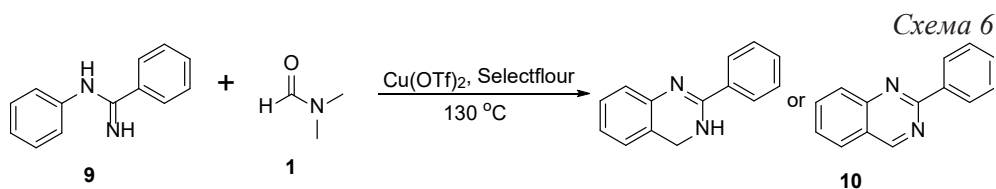


Многокомпонентная реакция между амидином **6**, стиролом **7** и N,N -диметилформамидом **1** в присутствии палладиевого катализатора приводит к образованию пиримидинкарбоксамида **8**. Она является примером использования N,N -диметилформамида как двойного синтона, т. к. он был использован и как источник одного углеродного атома, а также как источник амида (схема 5) [4].

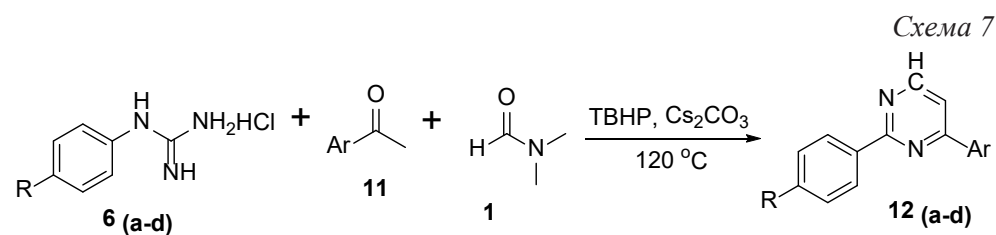


	Радикалы	Выходы
a	R = H	64%
b	R = CH ₃	55%
c	R = OCH ₃	57%
d	R = F	51

Высокоселективный метод аннелирования амидинов **9** при использовании DMF **1** как источник одного углерода в реакции, катализируемом медью. Это эффективный синтез хиназолина **10**, который проходит за счет реакции образования связи *CN* между связями *NH* амидинов и связью *C(sp₃)-H*, соседствующей с атомами серы или азота [5] (схема 6).



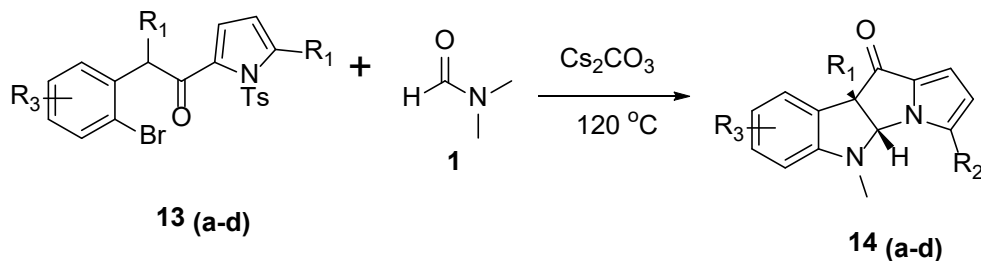
Следующий эффективный метод синтеза пиримидинов **12 (a-d)** с участием амидинов **6 (a-d)** и кетонов **11** через реакцию межмолекулярного циклоприсоединения типа [3+2+1] в условиях отсутствия металла. Условия реакции были оптимизированы с различными параметрами и найдены подходящие условия для многокомпонентного синтеза пиримидинов [6] (схема 7).



	Радикалы	Выходы
a	R = H	72%
b	R = OMe	73%
c	R = CH ₃	74%
d	R = F	61%

Каскадная реакция, стимулируемая металлом, без лиганда и промотированная основанием, основана на взаимодействии DMF **1** с дигидропирролизино[3,2-*b*]индол-10-ом **13** (**a-d**). Таким методом синтезированы *N*-тозил-2-(2-бромфенилацетил)пирролы **14** (**a-d**) (схема 8) [7].

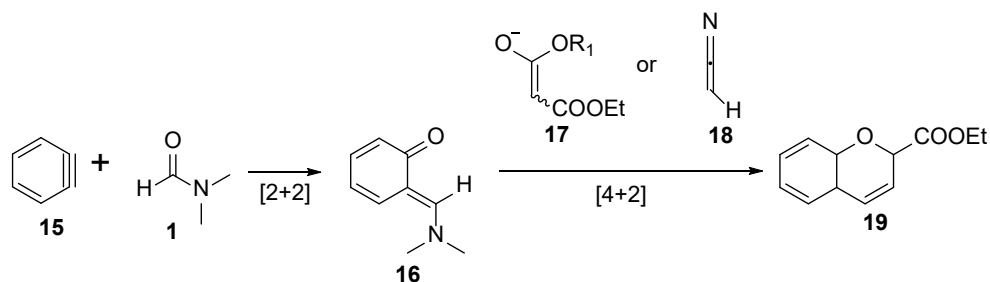
Схема 8



	Радикалы	Выходы
a	R1, R2, R3 = H	87%
b	R1 = Me, R2, R3 = H	93%
c	R1, R3 = H, R2 = F	87%
d	R1, R3 = H, R2 = CF3	75%

Метод синтеза кумаринов **19** из орто-метидхинона **16** базируется на [2+2]-циклоприсоединении арина **15** к DMF **1**. Соединение **16** эффективно реагировало с енолятами сложного эфира **17**, или кетенимином **18**, посредством циклоприсоединения [4+2] с образованием различных кумаринов **19** (схема 9) [8].

Схема 9



Список литературы

1. **Abu-Shanab, F. A.** Dimethylformamide dimethyl acetal as a building block in heterocyclic synthesis. / F. A. Abu-Shanab, S. M. Sherif, S. A. S. Mousa // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2009. – V. 46. – № 4. – P. 801–827.
2. **Weng, Y.** Copper-catalyzed cyclization for access to 6H-chromeno[4,3-*b*]quinolin-6-ones employing DMF as the carbon source. / Y. Weng, H. Zhou, C. Sun, Y. Xie, W. Su // The Journal of Organic Chemistry. – 2017. – V. 82. – P. 9047–9053.

3. **Bai, B.** Synthesis of 2,4-diarylsubstituted-pyridines through a Ru-catalyzed four component reaction. / B. Bai, L. Tang, H. Huang, G. J. Deng // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – V. 13. – P. 4404–4407.
4. **Guo, W.** A four-component reaction strategy for pyrimidine carboxamide synthesis. / W. Guo, J. Liao, D. Liu, J. Li, F. Ji, F. Wu et al. // *Angewante Chemie*. – 2016. – V. 129. – № 5. – P. 1309–1313.
5. **Ly, Y.** Copper-catalyzed annulation of amidines for quinazoline synthesis. / Y. Ly, Y. Li, T. Xiong, W. Pu, H. Zhang, K. Sun et al. // *Chemical Communications*. – 2013. – V. 49. – № 57. – P. 6439–6644.
6. **Zheng, L.-Y.** Metal-free, TBHP-mediated, [3+2+1]-type intermolecular cycloaddition reaction: Synthesis of pyrimidines from amidines, ketones, and DMF through C(sp³)C-H activation. / L.-Y. Zheng, W. Guo, X.-L. Fan // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – V. 6. – № 7. – P. 837–840.
7. **Zhang, Q.** Cesium carbonate promoted cascade reaction involving DMF as a reactant for the synthesis of dihydropyrrolizino[3,2-*b*]indol-10-ones. / Q. Zhang, C. Song, H. Huang, K. Zhang, J. Chang // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2018. – V. 5. – № 1. – P. 80–87.
8. **Yoshida, H.** Three-component coupling using arynes and DMF: Straight-forward access to coumarins via ortho-quinone methides. / H. Yoshida, Y. Ito, J. Ohshita // *Chemical Communications*. – 2011. – V. 47. – № 30. – P. 8512–8514.

**Nesterenko Y. Y.,
Dyachenko V. D.**

Application of N,N-dimethylformamide in the synthesis of heterocycles (review)

The review analyzes and systematizes data on the synthesis using N,N-dimethylformamides in the synthesis of heterocycles.

Key words: *application of amides, synthesis of heterocycles, N,N-dimethylformamide, synthons, cyclization.*

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

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

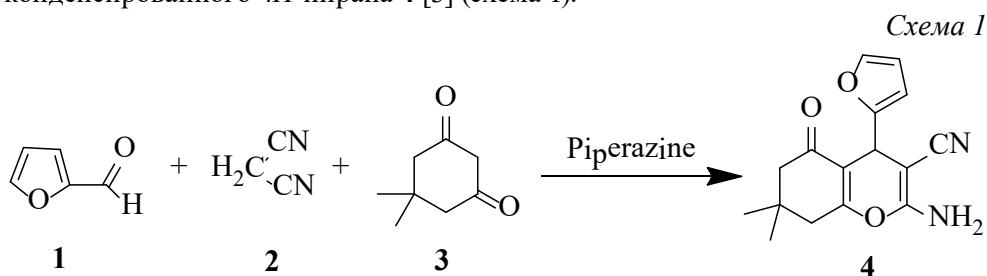
Методы синтеза 2-фурилзамещенных конденсированных 4H-пиранов по реакции Кнёвенагеля (обзор)

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

Ключевые слова: фурфурол, пиран, реакция Кнёвенагеля, реакция Михаэля, малонитрил, конденсация.

Производные пирана находят применение в создании функциональных покрытий, где они используются в качестве фотоактивных материалов [1]. Помимо этого, производные пирана представляют интерес своей биологической активностью и могут быть использованы для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Синтез, изображенный на схеме 1, приводит к образованию продукта реакции **4**. Реакция происходит путем взаимодействия альдегида **1**, малонитрила **2** и димедона **3**. В качестве катализатора использован пиперазин при температуре 70°C. Выход продукта **4** составил 95%. Механизм реакции включает конденсацию Кнёвенагеля и присоединение по Михаэлю с образованием конденсированного 4H-пирана **4** [3] (схема 1).



Синтез, представленный на схеме 2, похож на синтез по схеме 1, но без использования катализатора. Данный вариант взаимодействия осуществляется в магнитной воде. Преимущество данного метода заключается в его экологичности. Выход продукта реакции **4** составил 92 % [4] (схема 2).

Схема 2

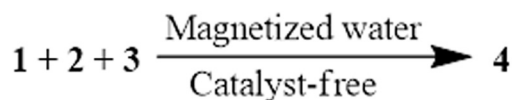
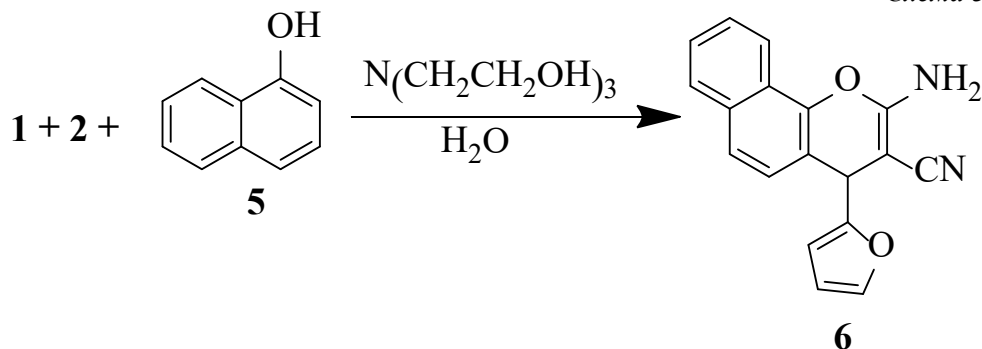


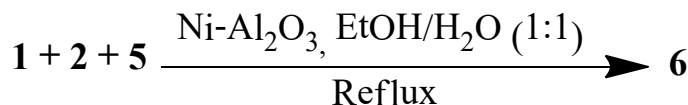
Схема 3 демонстрирует, как продукт данной реакции был получен взаимодействием фуффуrolа **1**, малонитрила **2** и нафтаден-1-ола **5** при участии катализатора $N(CH_2CH_2OH)_3$ в воде при комнатной температуре. Выход продукта реакции **6** составил 92% [5] (схема 3).

Схема 3



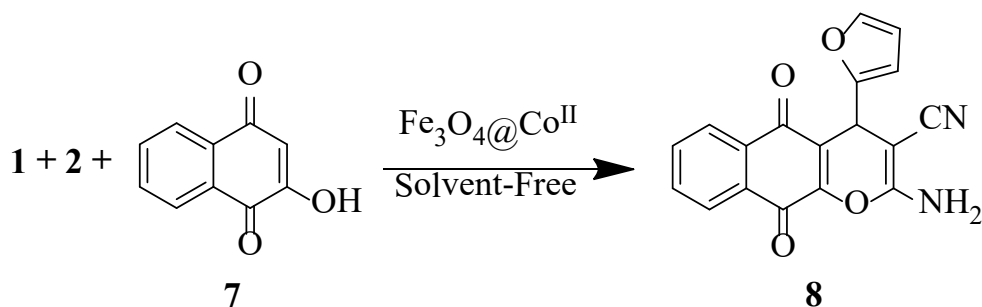
Синтез, показанный на схеме 4, подобен синтезу, представленному на схеме 3, но с использованием другого катализатора. При использовании $Ni-Al_2O_3$ в качестве катализатора в водном этаноле получен продукт **6** с выходом 74% [6] (схема 4).

Схема 4



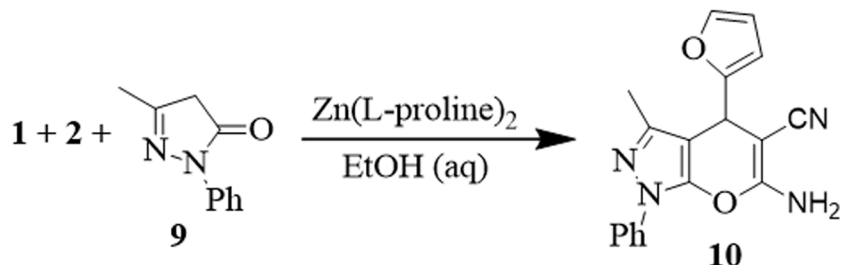
Синтез продукта **8** происходит при участии катализатора $Fe_3O_4@Co^{II}$ (лиганд макроциклического основания Шиффа). Реакция осуществлялась путём взаимодействия фуффуrolа **1**, малонитрила **2** и 2-гидрокси-1,4-нафтохинона **7** при 100°C. Выход продукта реакции составил 97% [7] (схема 5).

Схема 5



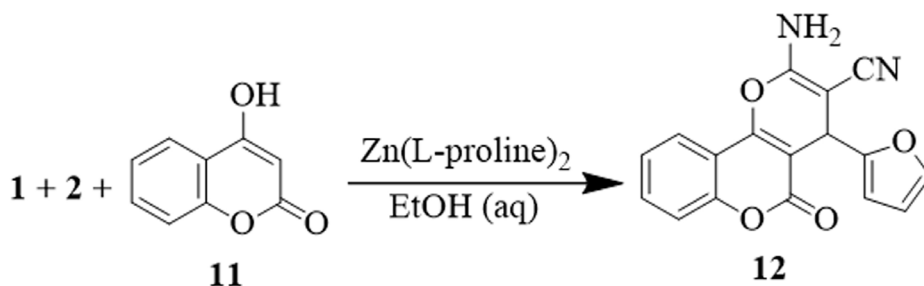
Трехкомпонентная реакция фурфуrolа **1**, малонитрила **2** и 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она **9** в присутствии $Zn(L\text{-proline})_2$ осуществлялась в водном этаноле при комнатной температуре. Выход продукта реакции **10** составил 90% [8] (схема 6).

Схема 6



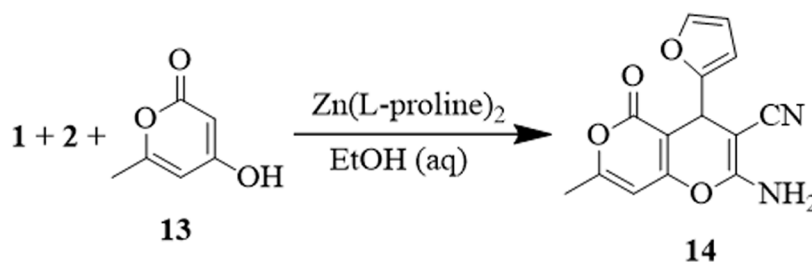
Далее, в этой же статье [8], рассматривается получение продукта реакции **12**, изображенного на схеме 7. Синтез происходит взаимодействием фурфуrolа **1**, малонитрила **2** и 4-гидроксикумарина **11**, реакция осуществлялась при комнатной температуре при использовании катализатора $Zn(L\text{-proline})_2$. Выход продукта реакции **12** составил 85% (схема 7).

Схема 7



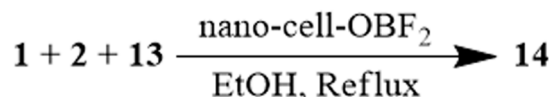
В статье [8] также приводится синтез, представленный на схеме 8. Продукт реакции **14** образуется взаимодействием фурфуrolа **1**, малонитрила **2** и 4-гидрокси-6-метил-2-пирона **13**. Выход продукта реакции **14** составил 86% (схема 8).

Схема 8



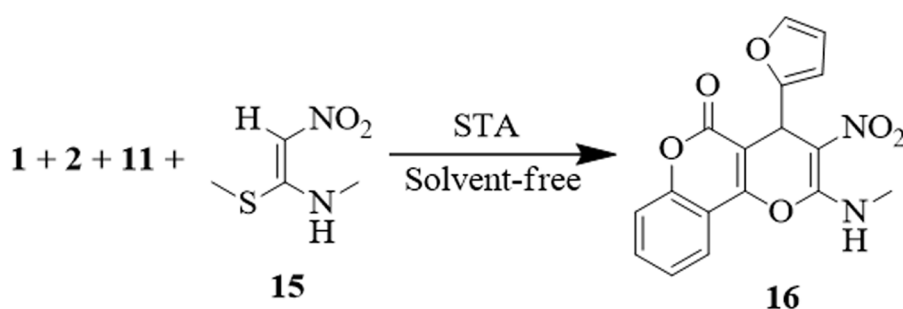
Синтез, показанный на схеме 9, подобен синтезу на схеме 8, но он осуществляется при использовании другого катализатора. Катализатор nano-cell- OBF_2 является экологически чистым (он синтезируется из наноцеллюлозы). Выход продукта **14** составил 90% [9] (схема 9).

Схема 9



На схеме 10 представлена реакция фурфурола **1** с малонитрилом **2**, 4-гидроксикумарином **11** и реагентом **15** без растворителя с применением STA (вольфрамовая кислота на основе диоксида кремния) в качестве катализатора при 80°C. Выход продукта **16** составил 90% [10] (схема 10).

Схема 10



В целом реакции получения конденсированных 2-фурилзамещенных 4*H*-пиранов в литературе немногочисленны. Большинство представленных в литературе методов синтеза конденсированных 4*H*-пиранов базируются на реакции Кнёвенагеля.

Список литературы

1. **Armetso, D.** Synthesis of Cyclobutenes by the Novel Photochemical Ring Contraction of 4-Substituted 2-Amino-3,5-dicyano-6-phenyl-4*H*-pyrans / D. Armetso, W. M. Horspool, N. Martin, A. Ramos, C. Seaone // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – № 13. – P. 3069–3072.
2. **Suárez, M.** X-Ray and theoretical structural study of novel 5,6,7,8-tetrahydrobenzo-4*H*-pyrans / M. Suárez, E. Salfrán, Y. Verdecia, E. Ochoa, L. Alba, N. Martín // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – № 5. – P. 953–960.
3. **Amirnejad, M.** A facile solvent-free one-pot three-component method for the synthesis of 2-amino-4*H*-pyrans and tetrahydro-4*H*-chromenes at ambient temperature / M. R. Naimi-Jamal, H. Tourani, H. Ghafuri // *Monatshefte Für Chemie – Chemical Monthly.* – 2013. – V. 144. – № 8. – P. 1219–1225.
4. **Bakherad, M.** Catalyst-free green synthesis of tetrahydro-benzo[*b*]pyrans in magnetized water: experimental aspects and molecular dynamics simu-

- lation / M. Bakherad, F. Moosavi, A. Keivanloo, R. Doosti, E. Moradian, M. Armaghan // *Research on Chemical Intermediates*. – 2019. – V. 45. – № 5. – P. 2981–2997.
5. **Anilkumar, S. P.** Triethanolamine-catalyzed expeditious and greener synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes / S. P. Anilkumar, D. T. Satishkumar, B. N. Pankaj-kumar, D. L. Kartik, P. K. Naval // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2019. – V. 66. – № 3. – P. 247–252.
 6. **Kalita, S. J.** Ni–Al₂O₃ as reusable heterogeneous catalyst for expedient one-pot synthesis of naphthopyrans / S. J. Kalita, D. C. Deka, N. Saikia, N. Mecadon // *Research on Chemical Intermediates*. – 2016. – V. 42. – № 9. – P. 6863–6871.
 7. **Ebrahimiasl, H.** Application of novel and reusable Fe₃O₄@Co^{II} (macrocyclic Schiff base ligand) for multicomponent reactions of highly substituted thiopyridine and 4*H*-chromene derivatives / H. Ebrahimiasl, D. Azarifar, J. Rakhtshah, H. Keypour, M. Mahmoudabadi // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2020. – V. 34. – № 9.
 8. **Tahmassebi, D.** Zn(L-proline)₂ as an efficient and reusable catalyst for the multi-component synthesis of pyran-annulated heterocyclic compounds / D. Tahmassebi, J.E. Blevins, S.S. Gerardot // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2019. – V. 33. – № 4.
 9. **Shaikh, M. A.** Novel task-specific ionic liquid [Et₂NH(CH₂)₂CO₂H][AcO] as a robust catalyst for the efficient synthesis of some pyran-annulated scaffolds under solvent-free conditions / M. A. Shaikh, M. Farooqui, S. Abed // *Research on Chemical Intermediates*. – 2019. – V. 45. – № 3. – P. 1595–1617.
 10. **Mousavi Khatat, S.** Nano-cell-OBFe₂: an efficient and cheap catalyst for one-pot synthesis of pyrano[4,3-*b*]pyrans under mild and green condition / S. Mousavi Khatat, B. Sadeghi, M. Ghasemi // *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*. – 2019. – V. 49. – № 2. – P. 56–62.
 11. **Jadhav, A. M.** A highly efficient and recyclable silica-supported tungstic acid (STA) catalyst for the synthesis of pyrano[3,2-*c*]chromen-5-ones under solvent free conditions / A. M. Jadhav, S. K. Krishnammagari, J. T. Kim, Y. T. Jeong // *Tetrahedron*. – 2017. – V. 73. – № 34. – P. 5163–5169.

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

Methods of synthesis of 2-furylsubstituted 4*H*-pyranes by the Knoevenagel reaction (review)

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

Key words: *furfural, pyran, Knoevenagel condensation, malononitrile, condensation.*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барановский Александр Васильевич, доцент кафедры земледелия и экологии окружающей среды ГОУ ВО ЛНР «ЛГАУ», кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

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

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

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

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

Головка Виктория Александровна, магистрант кафедры биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

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

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

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

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

Капустина Елена Николаевна, старший преподаватель кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

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

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

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

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

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

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

Лудина Анна Алексеевна, магистрант кафедры биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Матковская Анастасия Александровна, ассистент кафедры биологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

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

Нестеренко Юлия Юрьевна, аспирант кафедры химии и биохимии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

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

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

Попытченко Людмила Михайловна, заведующий кафедрой землеустройства ГОУ ВО ЛНР «ЛГАУ», кандидат географических наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

Решетняк Николай Васильевич, доцент кафедры земледелия и экологии окружающей среды ГОУ ВО ЛНР «ЛГАУ», кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

Скрыпник Наталья Николаевна, старший преподаватель кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Хохлова Александра Викторовна, аспирант кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Ширяев Илья Андреевич, аспирант кафедры химии и биохимии ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

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

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

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

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

Публикация научных материалов осуществляется при условии предоставления авторами следующих документов:

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

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

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

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

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

Выравнивание отступа с помощью табуляции и пропусков не допускается. Уплотнение интервалов, набор заголовка в режиме Caps Lock, использование макросов и 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 английском – в конце. Аннотация должна быть написана от третьего лица и содержать фамилию и инициалы автора(-ов), заголовок статьи, ее краткую характеристику. Рекомендуемый объем аннотации 3–4 предложения; 40–60 слов; 500 знаков. Англоязычная аннотация должна выполняться на профессиональном английском языке.

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

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

7. Данные о методике проводимого исследования.

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

9. Выводы и рекомендации, перспективы развития поставленной проблемы.

10. Список литературы, представленный в алфавитном порядке в виде нумерованного списка. В статье рекомендуется использовать не более 10 литературных источников. Заголовок «Список литературы» набирается строчными буквами, с выравниванием по центру строки, без абзацного отступа, без точки в конце и ниже с выравниванием по ширине приводится пристатейный нумерованный список литературы. Фамилии и инициалы авторов набираются полужирным шрифтом, библиографическое описание источника обычным.

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

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

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

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

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

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

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

В заявке авторы должны подать следующую информацию:

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

*Редакция Вестника
Луганского государственного
педагогического университета*

Научное издание

Коллектив авторов

ВЕСТНИК

ЛУГАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Серия 4

Биология. Медицина. Химия

Сборник научных трудов

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

Подписано в печать 27.12.2022. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать ризографическая. Формат 70×100 1/16. Усл. печ. л. 7,80.
Тираж 20 экз. Заказ № 152.

Издатель
ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»
«Книга»
ул. Оборонная, 2, г. Луганск, 91011. Тел. : (0642) 58-03-20
e-mail: knitaizd@mail.ru