

Научное издание



ВЕСТНИК

Луганского государственного
педагогического университета

Серия 4

Биология
Медицина
Химия

№3(106)
2023



КНИТА

Издатель ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
«Книта»

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

№3(106) • 2023 ВЕСТНИК ЛУГАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ВЕСТНИК



Луганского
государственного
педагогического университета

Серия 4

Биология. Медицина. Химия

№ 3(106) • 2023

Сборник научных трудов



Луганск
2023

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

ББК 95/4z43+28z5+5z5+24z5

В 38

Учредитель и издатель
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»

Основан в 2015 г.

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

Дяченко В. Д. – доктор химических наук, профессор

Заместитель главного редактора

Ротерс Т. Т. – доктор педагогических наук, профессор

Выпускающий редактор

Калинина Г. Г. – заведующий редакционно-издательским отделом

Редактор серии

Воронов М. В. – кандидат медицинских наук, доцент

Состав редакционной коллегии серии:

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

В38 **Вестник Луганского государственного педагогического университета :**
сб. науч. тр. Сер. 4, Биология. Медицина. Химия. № 3(106) / гл. ред.
В. Д. Дяченко ; вып. ред. Г. Г. Калинина ; ред. сер. М. В. Воронов ; ФГБОУ ВО
«ЛГПУ». – Луганск : Книта, 2023. – 100 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 24 ноября 2023 г.)*

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЯ

Иваненко А. В., Косогова Т. М., Химченко Е. В. Видовой состав и биоморфологическая структура древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ».....	4
Несторенко С. Н., Чумакова В. А., Ткаченко Ю. С. Лекарственные растения как источник биологически активных веществ.....	15

МЕДИЦИНА

Бибик В. В. Строение нижнего резца у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения тартразина и возможности его коррекции.....	20
Волобуева Л. Н., Левенец С. В. Показатели антибиотикочувствительности и антибиотикорезистентности возбудителей различных форм пиодермий.....	27
Климочкина Е. М., Гаврик С. Ю., Капустина Е. Н. Группы крови как генетический маркер предрасположенности к заболеванию новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.....	34
Криничная Н. В., Кизименко С. В., Воронов М. В. Диагностико-прогностический потенциал раково-тестикулярных антигенов при множественной миеломе.....	38
Левенец С. В., Никитенко Н. А., Скрыпник Н. Н. Морфологические изменения тканей семенников при воздействии внешних факторов.....	45
Скворцов В. В., Скворцова Е. М. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и беременность в практике врача.....	51
Чурилин О. А., Лузин В. И., Золотаревская М. В. Исследование влияния пищевой добавки бензоата натрия в дозе 500 мг/кг на кору мозжечка крыс репродуктивного возраста методом дисперсионного анализа.....	63

ХИМИЯ

Барышев Б. Н. Некоторые аспекты получения бутенолидов при участии перегруппировок Кляйзена и Коупа.....	68
Дяченко В. Д. Многокомпонентный синтез этил-3,6-диамино-5-циано-4-(4-этоксифенил)тиено[2,3- <i>b</i>]пиридин-2-карбоксилата.....	72
Дяченко И. В. <i>Кросс</i> -рециклизация 2,6-диамино-4-арил(гетарил, алкил)-4 <i>H</i> -тиопиранов (обзор).....	75
Ковалева О. С., Дяченко В. Д. Цитотоксическое действие производных пиранов в отношении клеточных линий легочной аденокарциномы A549 (обзор).....	82
Перепечай А. А., Дяченко В. Д. Однореакторное получение 1,6-нафтиридинов (обзор).....	85
Слонова Таиса Ивановна (к 75-летию со дня рождения).....	89
Павлова Лидия Дмитриевна (некролог).....	91
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	93
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	95

БИОЛОГИЯ

УДК [582. 091: 581.4:57.063.6] : 378.4(470.6) ЛГПУ

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

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

Химченко Екатерина Валерьевна,
мастер зеленого хозяйства участка озеленения
управления по ремонту и обслуживанию
зданий и сооружений департамента
по обеспечению жизнедеятельности
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
ekaterina_medi4i@mail.ru

Видовой состав и биоморфологическая структура древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ»

В статье представлены результаты исследований современного состояния древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ». Проведена инвентаризация количественно-видового состава и определено эстетическое состояние древесных растений, изучена биоморфологическая структура и экологические особенности, составлен список видов древесных растений, произрастающих на территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ».

Полученные результаты исследований имеют практическое и теоретическое значение и могут быть использованы в области ботаники, экологии, а также специалистами в области ландшафтной архитектуры, занимающимися озеленением и благоустройством городских рекреационных территорий в степной урбозкосистеме.

Ключевые слова: *урбозкосистема, степной климат, древесные растения, инвентаризация, видовой состав, биоморфологическая структура.*

В настоящее время актуальной становится проблема формирования в городе условий, которые будут благотворно влиять на физическое и психофизическое состояние человека, что особенно важно в период интенсивного роста города. В решении этой проблемы значимую роль играют древесные насаждения, являющиеся органической частью планировочной структуры современного города и выполняющие в нем разнообразные функции.

Деревья участвуют в формировании экологической обстановки современной урбозкосистемы. Они обладают важными средообразующими функциями: не только снижают шум, поглощают пыль, значительно уменьшают вредную концентрацию находящихся в воздухе газов, увлажняют воздух, но и обладают эстетическим и психологическим воздействием [1; 12].

Важной задачей является изучение наиболее устойчивых древесных пород, приспособленных к местным почвенно-климатическим условиям и произрастанию в городских парках и скверах в условиях степного климата. В связи с этим, актуальным стал вопрос по изучению древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ».

Целью данного исследования являлось изучение видового состава и биологии древесных растений территории ЛГПУ.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

– определен количественно-видовой состав и эстетическое состояние древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ»;

– изучена биоморфологическая структура древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ»;

– составлен список видов древесных растений ФГБОУ ВО «ЛГПУ».

В работе использованы стандартные и типовые методики таксационных, экологических, геоботанических исследований, применяемых при изучении дендрофлоры с использованием полевых, стационарных, полустационарных, маршрутных и описательных методов.

Работы по инвентаризации древесной растительности сквера проводились по общепринятым методикам [6; 11; 16].

Видовую принадлежность растений определяли по определителям высших растений, атласам, справочной литературе [2; 4; 7; 13].

Эстетическое состояние древесных растений определяли с помощью шкалы оценки воздействия патологических факторов на эстетическое состояние зелёных насаждений [6; 9; 14; 16].

Количественный состав определялся методом прямого пересчета, во время которого осуществлялась фотофиксация древесной флоры.

Жизненные формы видов семейств приведены согласно эколого-морфологической классификации К. Раункиера и И. Г. Серебрякова [3; 18].

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2010.

Объектом исследования являлись древесные насаждения территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ». Территория парка университета глобально обновлялась в 70–е гг. прошлого столетия. В разное время озеленением и благоустройством территории университета занимались преподаватели и специалисты по ландшафтной архитектуре А. Е. Вербин, Э. А. Кашик, Е. В. Химченко, В. А. Мирошников и др., которые активно внедряли практические технологии с использованием современных методов и подходов в озеленении.

Дендрофлора исследуемой территории обладает оригинальностью не только с точки зрения ландшафтной архитектуры, но и является уникальной по видовому составу. Здесь собраны редкие интродуценты, экзотические и реликтовые виды.

В ходе инвентаризации древесных растений было выявлено, что общее количество древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ» составляет 345 шт., относящихся к 2 отделам: Голосеменные (*Gymnospermae*) и Покрытосеменные (*Angiospermae*).

Ведущее место занимают лиственные деревья (отдел Покрытосеменные (*Angiospermae*), на долю которых приходится 276 шт. или 80% от общего количества, тогда как количество хвойных деревьев (отдел Голосеменные (*Gymnospermae*)) составляет 69 шт. или 20%.

Преобладающими древесными породами являются: тополь черный – 68 шт., клен ложноплатановый – 57 шт., каштан конский – 46 шт., павлония войлочная – 22 шт., ель европейская – 21 шт., ель колючая – 19 шт., туя западная – 18 шт., береза повислая – 16 шт.

Средний возраст зеленых насаждений данной рекреационной зоны составляет около 50 лет, что обуславливает их общее хорошее состояние. Деревья, ослабленные или находящиеся в неудовлетворительном состоянии, в процессе инвентаризации выявлены не были.

При изучении видового состава было установлено, что общее количество семейств древесных растений исследуемой территории составило 15 семейств, состоящих из 25 видов растений. Крупнейшими семействами были – *Pinaceae*, *Rosaceae*, *Sapindaceae*, *Fagaceae*, *Betulaceae*, *Salicaceae*, – вместе насчитывали 17 видов древесной растительности (Табл. 1).

Самым крупным семейством древесной растительности на территории ЛГПУ является *Pinaceae*, оно насчитывает 4 вида, таких как: ель европейская, ель колючая, сосна крымская и сосна обыкновенная, что составляет 16% от общего числа видов.

Семейство *Rosaceae* представлено 3 видами. Типичными представителями семейства *Rosaceae*, произрастающими на данной территории, являются рябина обыкновенная, яблоня садовая и слива растопыренная, что составляет 12%.

Таблица 1

**Крупные семейства древесных растений территории
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»**

Семейства	Абсолютное количество видов	% от общего количества видов
<i>Pinaceae</i>	4	16
<i>Rosaceae</i>	3	12
<i>Salicaceae</i>	3	12
<i>Fagaceae</i>	3	12
<i>Betulaceae</i>	2	8
<i>Sapindaceae</i>	2	8
Другие семейства	8	32
Всего	25	100

Семейство *Salicaceae* представлено 3 видами: тополь пирамидальный, тополь черный и ива белая – 12% от общего количества видов.

Семейство *Fagaceae* представлено 3 видами. Типичными представителями семейства *Fagaceae*, произрастающими на данной территории, являются дуб обыкновенный, дуб крупноплодный и дуб иглистый, что составляет 12%.

Количество представителей семейства *Sapindaceae* составляло 2 вида, таких как: клен ложноплатановый и клен остролистный, что составляет 8% от общего количества видов.

Семейство *Betulaceae* представлено 2 видами, составляющими 8% от общего количества: береза повислая или бородавчатая и лещина древовидная или орех медвежий.

Общее количество видов перечисленных крупных семейств составляет от общего количества 68%.

Таким образом, на основании инвентаризации было установлено, что на территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ» произрастает 25 видов древесных растений, относящихся к 2 отделам: Голосеменные (*Gymnospermae*) и Покрытосеменные (*Angiospermae*).

Отдел *Gymnospermae* представлен 2 семействами, 3 родами, 5 видами.

Отдел *Angiospermae* представлен 13 семействами, 16 родами, 20 видами.

По результатам исследований составлен Аннотированный список древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ», содержащий обобщенную информацию о видах древесных растений и количестве экземпляров (Табл. 2).

Таблица 2

Видовой состав древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ»

Латинское название	Количество экземпляров
<i>Salicaceae Populus italica (Du Roi)</i>	3
<i>Salicaceae Populus nigra L.</i>	68
<i>Salicaceae Salix alba L.</i>	5
<i>Betulaceae Betula pendula Roth.</i>	6
<i>Betulaceae Corylus colurna L.</i>	2
<i>Corylaceae Carpinus betulus L.</i>	1
<i>Fagaceae Quercus robur L.</i>	7
<i>Fagaceae Quercus macrocarpa Michx.</i>	10
<i>Fagaceae Quercus*</i> (дуб иглистый (японский экзот))	7
<i>Sapindaceae Acer pseudoplatanus L.</i>	57
<i>Sapindaceae Acer platanoides L.</i>	5
<i>Tiliaceae Tilia cordata Mill</i>	13
<i>Cupressaceae Thuja occidentalis L.</i>	18
<i>Juglandaceae Juglans regia L.</i>	2
<i>Rosaceae Sorbus aucuparia L.</i>	5
<i>Rosaceae Malus domestica Borkh.</i>	5
<i>Rosaceae Prunus divaricate Ledeb.</i>	5

<i>Pinaceae Picea pungens Engelm</i>	19
<i>Pinaceae Picea abies L.</i>	21
<i>Pinaceae Pinus pallasiana D. Don.</i>	3
<i>Pinaceae Pinus sylvestris L.</i>	8
<i>Hippocastanaceae Aesculus hippocastanum L.</i>	46
<i>Oleaceae Fraxinus lanceolata Borkh.</i>	5
<i>Ginkgo Ginkgo biloba L.</i>	2
<i>Paulowniaceae Paulownia tomentosa (Thunb.) Steud.</i>	22

Экологические особенности и биоморфологическая структура древесных насаждений отражает основные направления и способы приспособлений растений к окружающей среде. Разнообразие видового состава древесной растительности на исследуемой территории объясняется тем, что в процессе приспособления к постоянным изменениям внешней среды, которые оставляют определённый след на жизненных формах, строении внутреннем и внешнем, у данных растений проявляются признаки, которые помогают им эффективно развиваться в определённых условиях и местах произрастания.

В роли основных биологических и морфологических показателей нами изучались жизненные формы растений, особенности продолжительности жизненного цикла. Различие между деревьями и кустарниками состоит в разной степени одревеснения их стеблей и продолжительности жизни и характере смены скелетных побегов в общей побеговой системе.

Жизненные формы видов древесных насаждений исследуемой территории определялись нами согласно эколого-морфологической классификации И. Г. Серебрякова, в основе которой лежит признак продолжительности жизни всего растения и его скелетных осей [18].

25 видов древесных растений исследуемой территории представлены в Табл. 2. Все они являются наземными кронаобразующими, с подземными корнями, прямостоячими деревьями лесного типа.

Одним из способов приспособления растений к изменению температурного режима является положение почек возобновления относительно субстрата или жизненная форма по К. Раункиеру. Все виды древесных растений исследуемой территории принадлежали к фанерофитам.

В систематическом списке исследуемой территории насчитывается 25 видов древесной растительности, относящихся к 15 семействам. Ниже представлено описание, биоэкологические особенности и хозяйственное значение некоторых представителей древесных растений территории университета.

Тополь пирамидальный (Populus italica (DuRoi))

Крупное листопадное дерево. Ствол прямой, до 40 м высотой. Крона пирамидальная или узко пирамидальная, ветви направлены вверх или косо вверх. Листья ромбовидной или широкотреугольной формы. Цветки объединены в серёжки. От близкородственного тополя чёрного отличается меньшим размером листьев. Размножается семенами, черенками, корневыми

отростками и пневой порослью. Семена быстро теряют всхожесть, поэтому их надо сажать сразу после сбора. Двудомное растение. Побеги вырастают вверх и немного в стороны, листья насыщенного зелёного цвета в виде ромбиков отличаются зубчатыми краями и крепятся к веткам короткими крепкими черешками. В сентябре они желтеют, а к середине октября облетают. Одновременно с распусканием листочков происходит цветение культуры. При этом цветы соединены в соцветия – серёжки. Мужские цветки тёмно-красные, женские – белого цвета. Корневая система тополя мощная, составляющая треть высоты растения, уходит глубоко в грунт, кроме того, значительна по объёму. Пирамидальный тополь произрастает в поймах рек, вдоль каналов, в парках и садах. Старые деревья способны достигать в обхвате 1 м. Дерево является активным пылегазоуловителем и используется в системе озеленения городской среды. [5; 19].

Ива белая (Salix alba L.)

Дерево высотой 5–8 м с раскидистой кроной и повислыми ветвями. У молодых деревьев кора имеет светло-серый цвет, у более старых – темно-серый, близкий к черному. С возрастом на коре появляются трещины. Ветви ивы белой тонкие и гибкие, желтоватого цвета. Молодые побеги отличаются оттенком: оливково-зеленым, либо красновато-бурым, концы побегов серебристые. Со временем побеги стареют, становятся безлистными, гибкими и блестящими, приобретают буроватый тон. В культуре ива отличается долговечностью, отдельные экземпляры доживают до 100 лет. Ивы влаголюбивы и предпочитают для своего роста хорошо освещенные территории. Корневая система растения хорошо развитая, но отсутствует главный корень. Боковые же корни ивы, произрастающей в засушливых регионах, нередко располагаются на глубину до 3 м в поисках влаги. На хорошо увлажненных, плодородных почвах корневище менее развито. Почки ивы белой остроконечные, красноватые, с одной почечной чешуйкой. Почки начинают активно развиваться в марте-апреле. Ланцетные листья на побегах размещены поочередно, имеют прилистники. Край их гладкий, либо пыльчатый. Верхушка листовой пластинки заострена, достигает длины 5–16 см. Молодые листики беловатые, опушены серебристым ворсом. По мере взросления листва приобретает сверху темно-зеленый оттенок, снизу листья сизые, опушенные. Осенью с наступлением холодов листья желтеют, но держатся на побегах длительное время, до первых заморозков. Цветки двудомные, однополые, собранные в свисающие соцветия – сережки. Мужские сережки цилиндрической формы, длинные, женские – толще и короче. Околоцветник у ивы редуцирован, на его месте развиты 1–3 небольших нектарника. Сережки опадают у мужских особей сразу после отцветания, у женских – после рассеивания мелких семян. Плод ивы – чуть опушенная двустворчатая коробочка. Семена, попадая во влажный субстрат, быстро произрастают. Дикie сеянцы только за год жизни вырастают до 60 см. Растение размножается семенами и вегетативно (черенками) [8; 10].

Береза повислая или бородавчатая (Betula pendula Roth)

Крупное листопадное быстрорастущее дерево. Ствол диаметром до 60–80 см, кора белая. Ветви часто повисают вниз, из-за чего крона приобретает

плакучую форму. Крона ветвистая, но не густая. Однолетние побеги имеют красно-коричневую или тёмно-серую кожистую кору; покрыты маленькими смолистыми бородавочками. Цветки: висячие мужские серёжки бурого цвета и тонкие зелёные женские серёжки. Листья черешковые, от ромбически-яйцевидных до треугольно-яйцевидных, 3–7 см длиной и 2–5,5 см шириной, ярко-зелёные, заостренные на верхушке, двоякопильчатые, на верхней поверхности мелкие бородавки, при раздавливании которых образуется белый налёт. Основание листа ромбическое или клиновидное. Листья голые, глянцевого цвета, тонкие, но плотные, в молодом возрасте клейкие. Черешки голые. Цвет листьев осенью: жёлтый, бронзовый. Плоды продолговато-эллиптические, крылатые орешки, собраны в серёжки. Семена жёлтые, 1,5–2 мм длиной и 1 мм шириной. Созревают в июле [9; 15].

Дуб обыкновенный (Quercus robur L. var.)

Дерево высотой 40–50 м. Кора молодых побегов оливково-бурая, с возрастом приобретающая серебристо-серый цвет, на старых стволах буро-серая, глубоко изборозденная трещинами. Листья очередные, короткочерешковые, перистолопастные, с ушками при основании. Цветы однополые; тычиночные, собраны в редкие, прерывистые, пазушные, тонкие повислые сережки. Плод буро-жёлтый, с продольными полосками желудь, длиной 1,5–3,5 см, окружен плоской до 1/3 своей длины. Цветет одновременно с распусканием листьев в апреле-мае, начиная с 40–60-летнего возраста. Плодоносит в конце сентября в начале октября. Используется в медицине [17].

Дуб крупноплодный (Quercus macrocarpa Michx.)

Величественное листопадное дерево достигает в высоту 25–50 м. Крона дуба густая, шатровидная, раскидистая. Кора светлая, серо-коричневая, трещиноватая и глубокобороздчатая. Ветви бурые. Побеги опушенные, желто-оранжевые. На черешках 2 см в длину, очередные, удлинённо-яйцевидные, в основании клиновидные, бывают закругленные, с выемками, глубоколопастные, достигающие до средней жилки, с 2–5 лопастями с каждой стороны, из которых меньшая нижняя, а верхние длиннее. Летом листья серебристо-опушенные, а позже сверху блестяще-темно-зеленые, внизу мелко опушенные, беловато-зеленые. Осенью окрас желто-бурый. Желуди, как правило, одиночные, сидячие или на маленьком плодоносе, сравнительно крупные, овальные, до 5 см в длину, охвачены на 1/3 глубоковоловчатой плоской. Кора ствола растрескивающаяся, светло-бурая. Используется в медицине [17; 19].

Клён остролистный (Acer platanoides L.)

Дерево высотой 12–28 м с широкой, густой шаровидной кроной. Кора молодых деревьев гладкая, серо-коричневая, с возрастом темнеет почти до чёрной. Ветви крепкие, широкие, направлены вверх; коричневые либо красновато-серые. Листья простые, дланевидные, супротивные, на концах лопастей заострённые. Цветки душистые, голые, яркие, желтовато-зелёные, собраны в щиток из 15–30, появляются в первой половине мая, до и во время распускания листьев. Плод представляет собой двойную крылатку, распадающуюся на два односемянных невскрывающихся плодика. Предпочитает влажные, плодородные, хорошо дренированные почвы. Плохо растёт на песчаных, глинистых или богатых известью почвах. Теневынослив [8; 16].

Липа сердцелистная (Tilia cordata Mill)

Дерево 20–38 м высотой с шатровидной кроной. Кора тёмная, на более старых деревьях бороздчатая. Листья поочерёдные, сердцевидные, зубчатые. Цветки двуполые, желтовато-белые, пахнущие, собираются в повислые щитковидные соцветия по 3–11 штук. Цветёт с начала июля 10–15 дней. Плод шаровидный, опушённый, тонкостенный, одно- или 2-семянный орешек. Плоды созревают в августе-сентябре. Применяются в медицине [5; 10].

Туя западная (Thuja occidentalis L.)

Массивный кустарник с вытянутой кроной, имеющей форму узкой пирамиды. Она относится к вечнозеленым культурам. Кора у молоденьких деревьев гладкая, красно-бурая. Хвоя чешуевидная, зелёная, зимой бурозелёная или же коричневая, маленькая, густо прижатая к побегу. Корневая система у дерева небольшая, она обычно не превышает 1/5 длины ствола. Цветет западная туя в виде маленьких, типичных для хвойных растений шишек, которые содержат всего лишь по два семечка. Шишки яйцевидные, маленькие (7–12 мм), состоящие из чешуй, содержат 2 сплюснутых с 2-мя узенькими соломенно-жёлтыми крылышками семени [14].

Рябина обыкновенная (Sorbus aucuparia L.)

Дерево, которое достигает 12 м высоты. Крона округлая, ажурная (достигает более 5,5 м в ширину). Кора взрослых деревьев гладкая светло-серо-коричневая или жёлто-серая, блестящая. Листья до 20 см длиной, очерёдные, непарно перистосложные. Цветки пятичленные многочисленные, собранные в густые щитковидные соцветия. Цветёт в мае-июне. Плод – шаровидное сочное оранжево-красное яблоко с мелкими округлыми по краю семенами. Тенелюбивое и зимостойкое растение. Имеет пищевое, медоносное, медицинское, декоративное значения [15].

Ель европейская (Picea abies L. Karst)

Вечнозеленое древесное растение высотой до 30 м. Крона имеет форму конуса, образованного свисающими или вытянутыми ветвями, расположены мутовчато. Корневая система поверхностная, из-за этого растения часто подвергаются ветровалу. Кора серая, отслаивающаяся тонкими пластинками. Кора содержит дубильные вещества (особенно у молодых угнетенных деревьев). Кора молодых деревьев используется в кожевенной промышленности для производства дубильных экстрактов. Используется в промышленности, и в медицине [16].

Ель колючая (Picea pungens Engelm.)

Вечнозелёное хвойное дерево высотой 25–30 м. Диаметр ствола до 1,5 м. Кора тонкая, чешуйчатая. Хвоя длиной 15–30 мм, ромбической формы в сечении. Цвет иголок от серовато-зелёного до ярко-голубого. Шишки слабо цилиндрические, длиной 6–11 см и шириной в закрытом состоянии 2 см, в раскрытом состоянии до 4 см. Цвет шишек – от красноватого до фиолетового, зрелая шишка светло-коричневая. Семена чёрные, длиной 3–4 мм со светло-коричневым крылом длиной 10–13 мм. Морозостойкая, в то же время достаточно засухоустойчива. Приспособлена к различным почвам. Используется как декоративное растение [9; 14].

Каштан конский обыкновенный (Aesculus hippocastanum L.)

Дерево высотой до 36 м с низко опущенной широкоовальной куполообразной кроной. Ствол цилиндрической формы с тёмно-коричневой пластинчатой корой. Корневая система со стержневым главным корнем и хорошо развитыми боковыми корнями, благодаря чему это дерево довольно ветроустойчиво. Почка большие и клейкие, красно-бурые. Листья супротивные, большие. Цветки в конечных прямостоячих метёлках, белоснежные, обычно с маленькими жёлтыми пятнами или крапинками. В метёлке 20–50 цветков. Цветёт в мае впоследствии распускания листьев. Плоды коробочки зелёного цвета, с многочисленными шипами, содержат по 1 семени. Плоды созревают в августе-сентябре. Используется в системе озеленения городской среды [9; 14].

Ясень зелёный (Fraxinus lanceolata Borkh.)

Дерево высотой 20–30 м и диаметром ствола до 1 м. Крона высокоподнятая, ажурная. Кора серая, трещиноватая (у молодых растений серо-зелёная, гладкая). Почка черноватые, бархатистые. Листья непарноперистые, состоят из 7–11 листочков. Листочки ланцетные или продолговато-яйцевидные, сидячие. Цветки мелкие, без околоцветника, обоеполые, с двумя тычинками и пестиком с двураздельным рыльцем, собраны пучками в метёлки. Цветение в апреле-мае. Плоды – узкие крылатки, длиной до 5 см, вначале зелёного цвета, потом коричневого, созревают в августе, часто удерживаются на растении всю зиму. Используется как декоративное и кормовое растение [9; 14].

В результате проведенных исследований по изучению древесной растительности территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ» можно сделать следующие

выводы:

1. На территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ» произрастают древесные растения отделов Голосеменные (*Gymnospermae*) и Покрытосеменные (*Angiospermae*), представленные 15 семействами, 19 родами и 25 видами. Крупнейшими из семейств являются: *Pinaceae*, *Rosaceae*, *Sapindaceae*, *Fagaceae*, *Betulaceae*, *Salicaceae* – вместе насчитывали 17 видов древесной растительности.

Общее количество древесных растений 345 шт. Ведущее место занимают лиственные деревья (отдел Покрытосеменные (*Angiospermae*), на долю которых приходится 276 шт. или 80% от общего количества, тогда как количество хвойных деревьев (отдел Голосеменные (*Gymnospermae*) составляет 69 шт. или 20%. Все древесные породы находятся в хорошем состоянии.

2. Изучена биоморфологическая структура древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ». Древесные насаждения исследуемой территория представлены 25 видами и относятся к фанерофитам.

3. По результатам исследований составлен список древесных растений, содержащий обобщенную информацию о видах и количестве экземпляров (Табл. 2). Результаты исследований по изучению древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ» имеют практическое и теоретическое значение и могут быть использованы специалистами в области ботаники и экологии, преподавателями и студентами в учебном процессе на занятиях по изучению экологии растений, а также специалистами по озеленению и благоустройству городских рекреационных территорий.

В заключении, с учетом современного состояния древесных растений территории ФГБОУ ВО «ЛГПУ», считаем целесообразным проведение эффективных мероприятий по их сохранению, омоложению видов, а также внедрению в систему озеленения территории новых видов древесно-кустарниковых насаждений, наиболее устойчивых к антропогенному загрязнению и обладающих хорошими адаптационными характеристиками к условиям степной урбозкосистемы.

Список литературы

1. **Бабмаева, С. Э.** Зеленые насаждения как фактор экологической безопасности города / С. Э. Бабмаева, Н. С. Туркова // Экология России: на пути к инновациям. – 2013. – Вып. 7. – С. 81–84.
2. **Булыгин, Н. Е.** Дендрология / Н. Е. Булыгин. – М. : Агропромиздат, 1985. – 266 с.
3. **Бухарина, И. Л.** Эколого-биологические особенности древесных растений в урбанизированной среде : монография / И. Л. Бухарина, Т. М. Поварничина, К. Е. Ведерникова. – Ижевск : ФГОУ ВПО Ижевская ГСХА, 2007. – 216 с.
4. **Деревья и кустарники**, культивируемые в Украинской ССР. Покрытосеменные : справ. пособие / под ред. Н. А. Кохно. – Киев : Наук. думка, 1986. – 720 с.
5. **Дорофеева, В. Д.** Дендрология: основные лесообразующие породы Европейской части России : учеб. пособие / В. Д. Дорофеева, Ю. В. Чекменева. – Воронеж : ВГЛТА, 2010. – 115 с.
6. **Инструкция** по технической инвентаризации объектов зеленого хозяйства в городах и поселках городского типа Украинской ССР / Центр. бюро техн. инвентаризации МЖКХ УССР. – Киев : [тип. МКХ УССР], 1982. – 89 с.
7. **Коновалова, Т. Ю.** Атлас декоративных деревьев и кустарников / Т. Ю. Коновалова, Н. А. Шевырёва. – М. : Фитон XXI, 2016. – 336 с.
8. **Кулагин, Ю. З.** Древесные растения и промышленная среда / Ю. З. Кулагин. – М. : Наука, 1974. – 124 с.
9. **Кучерявый, В. А.** Озеленение населенных мест / В. А. Кучерявый. – Львов : Мир, 2005. – 122 с.
10. **Матвеева, Н. М.** Основы степного лесоведения профессора А. Л. Бельгарда и их современная интерпретация / Н. М. Матвеева // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 5–92.
11. **Методика инвентаризации** городских зеленых насаждений : сост. на основании решения Комиссии Президиума СМ ССРСР по охране окружающей среды и рациональному использованию природных ресурсов № 5 от 28 июля 1988 г. : (утв. Департаментом ЖКХ от 01 янв. 1997 г.) / Минстрой России, Акад. коммунального хоз-ва им. К. Д. Памфилова. – М. : [Б. и.], 1997. – 14 с.
12. **Неверова, О. А.** Поглощительная способность древесных растений как средство оптимизации среды промышленного города / О. А. Неверова // Экология промышленного производства. – 2002. – № 1. – С. 2–8.

13. **Определитель** высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева [и др.] ; редкол.: Ю. Н. Прокудин (отв. ред.) [и др.]. – Киев : Наук. думка, 1987. – 548 с.
14. **Плотникова, Л. Г.** Декоративные деревья и кустарники : ил. определитель / Л. Г. Плотникова. – М. : БММ, 2005. – 152 с.
15. **Поляков, А. К.** Интродукция древесных растений в условиях техногенной среды / А. К. Поляков. – Донецк : Ноулидж (Донецкое отд-ние), 2009. – 268 с.
16. **Поляков, А. К.** Состояние древесных растений в условиях техногенного воздействия и принципы формирования устойчивых насаждений / А. К. Поляков, Е. П. Сулова // Промышленная ботаника. – 2004. – Вып. 4. – С. 72–78.
17. **Поляков, А. К.** Дендрофлора урбанизированных территорий Донбасса / А. К. Поляков, Е. П. Сулова, М. В. Нецветов // Вестник Биосферного заповедника «Аскания-Нова». – 2012. – Т. 14. – С. 397–399.
18. **Серебряков, И. Г.** Экологическая морфология растений / И. Г. Серебряков. – М. : Высш. шк., 1962. – 380 с.
19. **Чернышенко, О. В.** Древесные растения в экстремальных условиях города / О. В. Чернышенко // Экология, мониторинг и рациональное природопользование : сб. ст. / редкол.: Я. В. Малков (отв. ред.) [и др.]. – 2001. – Вып. 307(1). – С. 140–146.

**Ivanenko A. V.,
Kosogova T. M.,
Himchenko E. V.**

Species composition and the biomorphological structure of woody plants of the territory of the FGBOU VO «LSPU»

The article presents the results of research on the current state of woody plants in the territory of the FGBOU VO «LSPU». An inventory of the quantitative and specific composition was carried out and the aesthetic condition of woody plants was determined, their biomorphological structure and ecological features were studied, a list of woody plant species growing on the territory of the FGBOU VO «LSPU» was compiled.

The obtained research results have practical and theoretical significance and can be used in the field of botany, ecology, as well as by specialists in the field of landscape architecture engaged in landscaping and landscaping of urban recreational areas in the steppe urban ecosystem.

Key words: *urban ecosystem, steppe climate, woody plants, inventory, species composition, biomorphological structure.*

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

Чумакова Вера Андреевна,
магистрант кафедры биологии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»

Ткаченко Юлия Сергеевна,
магистрант кафедры биологии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»

Лекарственные растения как источник биологически активных веществ

Лекарственные растения на территории Луганской Народной Республики имеют огромное разнообразие видов, каждый из которых является сырьем для получения средств, используемых в народной, медицинской практике с лечебными и профилактическими целями. Видовой состав лекарственных растений во многом представлен дикорастущими видами. На территории Лутугинского района было обнаружено 56 видов лекарственных растений, из которых представителей синантропной флоры было 24 вида.

Ключевые слова: лекарственные растения, синантропная флора, видовой состав, биологически активные вещества, сорные виды лекарственных растений.

С глубокой древности люди знали о целебных свойствах растений. В последнее время возрастающее внимание к лекарственным растениям определяется большим числом случаев непереносимости ряда синтетических препаратов. Растительные же препараты более близки природе человека, лучше им переносятся и могут применяться длительное время. В настоящее время применение лекарственных растений для лечения болезней стало наиболее актуальным [1; 4; 7].

В целом в природной флоре Донбасса (в границах Донецкой и Луганской Народных Республик) насчитывается более 2260 видов сосудистых растений. Многие из них относятся к числу лекарственных, в том числе широко используемых в официальной и народной медицинах [1; 6; 8]. Некоторые виды представляют интерес с точки зрения ресурсной базы для заготовок лекарственного растительного сырья.

Известно, что лекарственными растениями являются растения, содержащие биологически активные вещества (БАВ), действующие на организм человека и животных и используемые для заготовки лекарственного растительного сырья, применяемого с лечебной целью.

В Донбассе более 200 видов лекарственных растений применяются в народной медицине. Однако лекарственная флора Луганской Народной Республики исследована не полностью, даже изученные растения довольно редко применяются в клинической практике. Известно, что из лекарственных растений готовят около 40% лекарственных препаратов. При этом в современной фармакологии часто используют некоторые биологически активные вещества растений: алкалоиды, эфирные масла, органические кислоты, витамины, дубильные вещества, смолы, слизи, фитонциды и другие. Вместе с тем, изучение терапевтической активности лекарственных растений показало, что в лечебной практике целесообразно их применение без химической обработки в виде настоев, отваров, настоек и т. д.

По современным представлениям, растительное лекарство – это цельный биогенетически сложившийся комплекс, включающий в себя активно действующие вещества и другие вторичные метаболиты, протеины, эфирные масла, хлорофилл, микроэлементы, неорганические соли, витамины и т. д. [3; 5].

Флора Республики при этом насыщена синантропными видами по ряду причин и представляет особый интерес как лекарственное сырье. Выявление основных биологически активных веществ «сорных» лекарственных растений поможет выявить и особенности их применения в фармакологии, медицине, а также заменить ими дорогостоящие препараты синтетического происхождения [1].

Качественные изменения в плане изучения химического состава лекарственных растений, произошедшие в области фармакогнозии за последние 15–20 лет, позволяют более широко использовать лекарственные растения как источник растительного сырья для профилактики и лечения ряда заболеваний. Известно, что в состав растений входят как пищевые компоненты (белки, жиры, углеводы, минеральные вещества, витамины), так и множество биологически активных веществ. Термин «биологически активные вещества» относится к природным соединениям, которые вырабатываются растениями и обладают специфическим действием на живой организм, определяющим основной терапевтический эффект. К таким веществам относят витамины, алкалоиды, гликозиды, эфирные масла, кумарины, флавоноиды, дубильные и минеральные вещества, полисахариды, сапонины, липиды, фенольные соединения, аминокислоты и многие другие. Перечисленные соединения находятся в лекарственном сырье в свободном или в виде гликозидов и, как правило, в растворенном состоянии в клеточном соке [1; 2].

На территории исследования, в Лутугинском районе, обнаружено 56 видов дикорастущих лекарственных растений, в том числе 32 вида особенно ценных. Наиболее распространенными являются *Melilotus officinalis* L., *Xanthium Strumarjum* L., *Convallaria Majalis* L., *Plantago major* L., *Salvia Officinalis* L., *Cichorium Intybiis* L., *Taraxacum officinale* Wigg., *Matricaria Chamomilla* L., *Tussilago Farfara* L.

В Табл. 1 приведены данные о наиболее распространенных видах синантропной флоры в степях Лутугинского района, относящихся к лекарственным растениям.

Таблица 1

Наиболее распространенные сорные виды лекарственных растений степей Лутугинского района

№ п/п	Вид, семейство	Количество популяций
1.	Душица обыкновенная, <i>Origanum vulgare</i> L., Lamiaceae	6
2.	Зверобой четырехгранный (Зверобой пятнистый), <i>Hypericum maculatum</i> Crantz., Hypericaceae	17
3.	Пижма обыкновенная, <i>Tanacetum vulgare</i> L., Asteraceae	23
4.	Полынь горькая, <i>Artemisia absinthium</i> L., Asteraceae	35
5.	Ромашка аптечная <i>Matricaria recutita</i> L. Asteraceae	38
6.	Тысячелистник обыкновенный, <i>Achillea millefolium</i> L., Asteraceae	25
Итого		144

В результате проведенных исследований было обнаружено, что сорные виды лекарственных растений, произрастающих на территории степи Лутугинского района Луганской Народной Республики, относятся к 14 семействам. Наибольшее представительство имеют семейства Asteraceae, Fabaceae, Parvaceae (Табл. 2).

Таблица 2

Семейства и видовое разнообразие лекарственных растений степей Лутугинского района

№ п/п	Название семейства	Виды лекарственных растений (русское название)	Виды лекарственных растений (латинское название)
1.	Астровые – Asteraceae	Ромашка аптечная Девясил высокий Лопух большой Одуванчик лекарственный Тысячелистник обыкновенный Полынь горькая Цикорий дикий Пижма обыкновенная	<i>Matricaria recutita</i> L. <i>Inula helenium</i> <i>Arctium lappa</i> Lam <i>Taraxacum officinale</i> Wigg. <i>Achillea millefolium</i> L. <i>Artemisia absinthium</i> L. <i>Cichorium intybus</i> L. <i>Tanacetum vulgare</i> L.
2.	Бобовые – Fabaceae	Астрагал шерстистоцветковый Донник лекарственный	<i>Astragalus dasycarpus</i> Pall. <i>Melilotus officinalis</i> Lam Des.
3.	Капустные – Brassicaceae	Дескурация Софии Пастушья сумка	<i>Deoscuranias ophia</i> Webb. Et Berih <i>Capsella bursa pastoris</i> Medic.

4.	Пасленовые – Solanaceae	Белена черная Дурман обыкновенный	Hyoscyamus niger Lam. Daturas tramonium Lam.
5.	Гречишные – Polygonaceae	Горец птичий	Polygonum aviculare
6.	Кирказоновые – Aristolochiaceae	Копытень европейский	Asarum europaeum L.
7.	Яснотковые – Lamiaceae	Тимьян ползучий Мята перечная Пустырник пятилопастный	Thymus serpyllum L. Mentha piperite L. Leonoris guinguelobatus
8.	Валериановые – Valerianaceae	Валериана лекарственная	Valeriana officinalis Lam.
9.	Крапивные – Urticaceae	Крапива двудомная	Urtica dioica Lam.
10.	Маковые – Papaveraceae	Чистотел большой Дымянка лекарственная	Chelidonium majus L. Fumaria officinalis Lam.
11.	Подорож- никовые – Plantaginaceae	Подорожник большой	Planta gomojor L.
12.	Зверобойные – Hypericaceae	Зверобой обыкновенный	Hypericum perforatum Lam.
13.	Мятликовые – Poaceae	Пырей ползучий	Elytrigia repens Desv.
14.	Лилейные – Liliaceae	Ландыш майский Купена лекарственная	Convallaria majalis Lam. Polygohatum Officinale All.

Проведенные исследования показывают, что территория Лутугинского района характеризуется пестрым видовым составом лекарственных растений – 56 видов, произрастающих в различных местообитаниях, которые можно применять при лечении болезней желудочно-кишечного тракта, системы кровообращения и органов дыхания. Среди лекарственных растений практически половина – представители синантропной растительности (24 вида). Сорные виды лекарственных растений содержат биологически активные вещества, такие как: гликозиды, алкалоиды, флавоноиды, витамины. Их нужно и можно вовлекать в оборот в лекарственных целях для увеличения ресурсной базы получения биологически активных веществ растений.

Список литературы

1. **Губергриц, А. Я.** Лекарственные растения Донбасса / А. Я. Губергриц, Н. И. Соломченко. – Донецк : Донбасс, 1990. – 275 с.
2. **Донецкий ботанический сад: история и современность** / под. общ. ред. С. А. Приходько. – Донецк : Проминь, 2020. – 324 с.
3. **Интродукция и сохранение лекарственных растений природной флоры Донбасса в Донецком ботаническом саду** / С. А. Приходько, В. М. Остапко, Н. В. Шпилевая [и др.] // Биология растений и садоводство: теория, инновации. – 2023. – № 2(167). – С. 43–53.

4. **Лекарственные** растения наших лесов / Р. П. Кузьмин, А. К. Филиппова, М. А. Шепелев [и др.] // Юный ученый. – 2017. – № 2. – С. 45–46.
5. **Муленкова, Е. Г.** Растения Государственной Фармакопеи Российской Федерации во флоре Донбасса / Е. Г. Муленкова, Н. В. Шпилевая // Перспективы лекарственного растениеводства, посвящ. 100-летию со Дня рождения проф. Алексея Ивановича Шретера : сб. науч. тр. Междунар. науч. конф. (г. Москва, 1–2 нояб. 2018 г.) / [ред. совет: В. А. Быков и др.]. – М., 2018. – С. 206–212.
6. **Справочник** по лекарственным растениям / А. М. Задорожный. – М. : Лесн. пром-сть, 1988. – 431 с.
7. **Турышев, А. Ю.** Комплексная оценка популяций дикорастущих лекарственных растений в пределах Кунгурской островной степи / А. Ю. Турышев, А. Н. Согрина, А. Б. Яковлев // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 45–46.
8. **Чиков, П. С.** Лекарственные растения : справочник / П. С. Чиков. – М. : Агропромиздат, 1989. – 431 с.

**Nestorenko S. N.,
Chumakova V. A.,
Tkachenko Y. S.**

Medicinal plants as a source biologically active substances

Medicinal plants on the territory of the Luhansk People's Republic have a huge variety of species, each of which is a raw material for obtaining funds used in folk, medical practice for therapeutic and preventive purposes. The species composition of medicinal plants is largely represented by wild species. 56 such species were found on the territory of the Lutuginsky district, the most common of which were 24 species.

Key words: *medicinal plants, synanthropic flora, species composition; biologically active substances; weed species of medicinal plants.*

МЕДИЦИНА

УДК 612.119:616-092.9

Бибик Валерий Васильевич,
канд. мед. наук, доцент,
зав. кафедрой общей врачебной
практики и медицинской реабилитации
ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Святителя Луки»
Минздрава России
jnica@mail.ru

Строение нижнего резца у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения тартразина и возможности его коррекции

В эксперименте на 240 белых крысах исследовали изменения строения нижнего резца после нанесения дефекта в большеберцовой кости и 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки. Установили, что повреждение большеберцовых костей после 60-суточного введения тартразина сопровождается более выраженным, в сравнении с группой без затравки, нарушением дентиногенеза. Применение мексидола либо тиотриазолина сглаживает нарушения строения нижнего резца; тиотриазолин является более эффективным.

Ключевые слова: крысы, тартразин, костный дефект, нижний резец, строение, мексидол, тиотриазолин.

Тартразин (Е 102, FD и С Yellow) представляет собой один из наиболее распространенных пищевых красителей, который широко используется в пищевой, кожевенной, косметической и текстильной промышленности, а также в капсулах лекарств, таких как антациды и витамины, особенно во многих развивающихся странах. Тартразин абсорбируется эпителием кишечника и метаболизируется через микрофлору и, возможно, через азоредуктазу стенки печени или кишечника млекопитающих до сульфаниловой кислоты, обладающей потенциально канцерогенными свойствами [10, с. 2215]. Пероральное введение тартразина приводит к выделению равных количеств частично конъюгированной сульфаниловой кислоты у крысы, кролика и человека.

Доказано, что тартразин вызывает различные поведенческие изменения, такие как гиперактивность, раздражительность, беспокойство и нарушение сна у детей. Кроме того, широкое использование тартразина у людей приводило к различным нарушениям, таким как рак щитовидной железы, астма, экзема, мигрень, генотоксичность, поражение печени и почек и бесплодие [13, с. 140]. Также, имеются сведения и о том, что при избыточном употреблении тартразина может нарушаться гормональный

баланс, рост и развитие организма, а также фазовый состав костного биоминерала [6, с. 86].

Все вышеперечисленные факторы негативно сказываются на состоянии костной системы и являются факторами риска развития низкоэнергетических переломов [9, с. 129]. На повреждение даже одной из костей с целью обеспечения процесса остеорепаляции организм в целом отвечает комплексом реакций со стороны практически всех органов и систем [8, с. 387]. Достаточно подробно изучены морфологические реакции в ответ на перелом и со стороны зубо-челюстной системы [5, с. 148]. Однако сведений о морфологической реакции зубо-челюстной системы в ответ на повреждение одной из костей скелета у биологических объектов, длительно употреблявших высокие дозы тартразина, в доступной литературе нет.

Цель данного исследования – установить изменения строения нижнего резца у белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости на фоне 60-суточного введения тартразина и обосновать возможности коррекции выявленных изменений мексидолом либо тиотриазолином.

Исследование было проведено на 240 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 200–210 г, распределенных на группы: группу КБК составили контрольные животные; группу ТТ31500 – крысы, которым внутрижелудочно вводили 1 мл тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки; группу ДБК – крысы, которым в срок, соответствующий окончанию 60-суточной заправки, наносили сквозной дырчатый дефект в проксимальном отделе диафиза обеих большеберцовых костей. Наконец, группу ТТ31500Д составили крысы, которым по окончании 60-суточной заправки тартразином наносили дефект большеберцовых костей, а группы ТТ31500ДМ, ТТ31500ДТ, ТТ31500М и ТТ31500Т – крысы с повреждением (или без него) большеберцовых костей, которым одновременно с заправкой тартразином внутрибрюшинно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки [4, с. 48].

Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток, что соответствует стадиям формирования костного регенерата [3, с. 82]. По окончании сроков эксперимента крыс эвтаназировали под эфирным наркозом, выделяли нижний резец, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали 5% раствором муравьиной кислоты, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости, а затем заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 4–6 мкм на уровне третьего большого коренного зуба на микротоме МС-2, окрашивали их гематоксилин-эозином и проводили стандартное морфометрическое исследование [2, с. 80].

Оценка статистической значимости отличий между разновозрастными группами подопытных животных проводилась при помощи программы «Statistica 10.0», Statsoft, USA с использованием критерия Стьюдента; статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

За период с 3 по 45 сутки наблюдения у животных группы КБК ширина слоя одонтобластов уменьшилась с $59,82 \pm 0,85$ мкм до $56,95 \pm 0,90$ мкм, в результате чего ширина слоя предентина также уменьшилась с $43,16 \pm 0,55$ мкм до $41,14 \pm 0,73$ мкм. При этом ширина слоя дентина увеличивалась с

138,14±2,06 мкм до 143,27±2,04 мкм. Увеличивался в ходе исследования и мезиодистальный размер нижнего резца – с 931,53±13,95 мкм до 952,07±10,96 мкм.

Внутрижелудочное введение группе ТТ31500 подопытных лабораторных животных тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток также сопровождалось угнетением морфо-функциональной активности одонтобластов нижнего резца.

На поперечном срезе нижнего резца крыс группы ТТ31500 на уровне 3 моляра ширина слоя одонтобластов с 3 по 45 сутки периода реадaptации оставалась меньше значений группы КБК на 11,21%, 8,20%, 6,59%, 6,82% и 5,20% (Рис. 1). При этом с 3 по 24 сутки периода реадaptации ширина слоя предентина оставалась меньше значений группы КПК на 9,18%, 8,94%, 6,68% и 4,67%, а ширина слоя минерализованного дентина – на 8,92%, 9,52%, 7,39% и 7,00%. Наконец, мезиодистальный размер нижнего резца у животных группы ТТ31500 оставался меньше, чем в группе КБК с 3 по 24 сутки периода реадaptации на 4,85%, 4,76%, 4,91% и 4,65%.

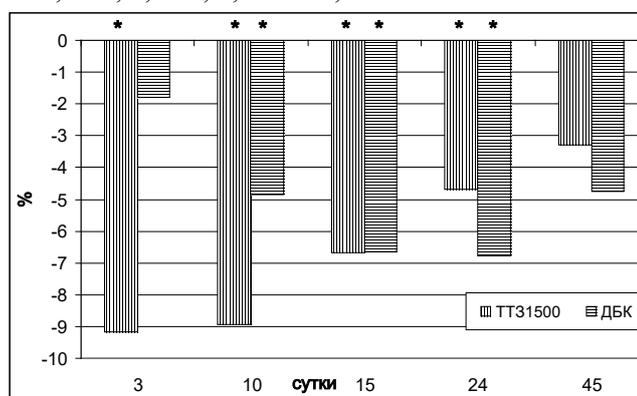


Рис. 1. Динамика ширины слоя предентина в зависимости от длительности эксперимента и вида воздействия, в % по отношению к группе КБК

• здесь и далее обозначает достоверное отличие от группы сравнения ($p \leq 0,05$).

Нанесение дефекта в большеберцовых костях (группа ДБК) также сопровождалось угнетением морфо-функциональной активности одонтобластов нижнего резца. На поперечном срезе нижнего резца крыс группы ДБК на уровне 3 моляра с 10 по 24 сутки после операции меньше значений группы КБК были: ширина слоя предентина – на 4,86%, 6,64% и 7,27%, и ширина слоя дентина – на 4,99%, 5,99% и 5,58% (Рис. 1). Также, к 10 и 15 суткам после операции меньше значений группы КБК был мезиодистальный размер нижнего резца – на 3,81% и 4,32%, а с 15 по 45 сутки ширина слоя одонтобластов – на 4,91%, 8,65% и 5,32%.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением угнетения морфо-функциональной активности одонтобластов нижнего резца.

При этом, в сравнении с группой ТТ31500, ширина слоя предентина с 10 по 45 сутки после операции была меньше на 4,52%, 7,57%, 7,11% и 5,71%,

а ширина слоев одонтобластов и минерализованного дентина с 15 по 45 сутки – на 7,52%, 8,13% и 5,54% и на 6,88, 6,53% и 5,48% соответственно (Рис. 2). Мезиодистальный размер нижнего резца также с 10 по 45 сутки после операции был меньше значений группы ТТ31500 на 4,35%, 4,49%, 4,30% и 4,75%.

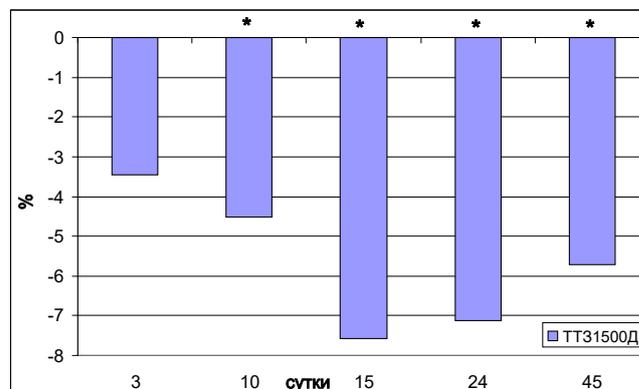


Рис. 2. Динамика ширины слоя предентина у животных группы ТТ31500Д в зависимости от длительности эксперимента, в % по отношению к группе ТТ31500

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной загрузкой тартразином как без повреждения большеберцовых костей, так и после нанесения в них дефектов, сопровождалось тенденцией к восстановлению строения нижнего резца.

У животных группы ТТ31500М ширина слоя дентина превышала значения группы ТТ31500 с 3 по 15 суток периода реадaptации на 4,94%, 5,01% и 4,16%, а ширина слоя одонтобластов к 10 суткам – на 5,56%.

В сравнении с группой ТТ31500, у животных группы ТТ31500Т ширина слоя дентина с 3 по 24 суток периода реадaptации превышала значения сравнения на 5,83%, 6,42%, 5,46% и 4,28%. В месте с этим, мезиодистальный размер нижнего резца к 10 и 24 суткам периода реадaptации превышал значения группы ТТ31500 на 3,92% и 4,84%, а ширина слоя предентина к 15 и 24 суткам – на 4,89% и 4,95%.

В группе ТТ31500ДМ ширина слоя дентина к 15 и 24 суткам после операции превышала значения группы ТТ31500Д на 5,42% и 6,02%, а ширина слоя одонтобластов к 45 суткам – на 4,51%.

При этом в группе ТТ31500ДТ ширина слоя дентина с 10 по 24 сутки после операции была больше значений группы ТТ31500Д на 6,05%, 7,14% и 7,10%, ширина слоя предентина к 15 суткам – на 6,08%, а ширина слоя одонтобластов к 10, 15 и 45 суткам – на 4,68%, 4,63% и 4,37%. Мезио-дистальный размер нижнего резца с 15 по 45 сутки после операции также превышал значения группы ТТ31500Д на 4,62%, 4,12% и 5,47%.

Полученные нами данные гисто-морфометрического исследования нижнего резца у животных группы КБК в целом соответствуют возрастной

динамике морфо-функциональной активности одонтобластов у интактных самцов крыс половозрелого возраста [2, с. 79]

Внутрижелудочное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождается угнетением дентиногенеза и темпов роста нижнего резца, которое максимально выражено на 3 сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливается. К 45 суткам эксперимента статистически значимые отличия от группы КБК для большинства показателей гистоморфометрии нижнего резца сохраняются.

Известно, что тартразин вызывает прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий [12, с. 334], что ведет к развитию явлений окислительного стресса, к нарушению синтеза АТФ в клетках организма [11, с. 145] и, вероятно, в одонтоблестах нижнего резца. Также тартразин выступает еще и как хелатообразующий агент с молекулами меди, цинка и марганца в тонкой кишке [14, с. 147], а, следовательно, связывает их. Данные микроэлементы выступают как кофакторы различных ферментов и энергетических циклов, вследствие чего их недостаток также может негативно сказываться на морфо-функциональной активности одонтобластов нижнего резца.

Также нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось угнетением морфо-функциональной активности одонтобластов в нижнем резце с 10 суток после операции. Изменения гистологического строения нижнего резца крыс группы ДБК достигало максимума к 15–24 суткам после операции, затем постепенно восстанавливалось, но и к 45 суткам сохранялось отставание ширины слоя одонтобластов от группы КБК.

В этом случае повреждение одной из костей (большеберцовой) сопровождается комплексом реакций, направленных на обеспечение процессов репаративной регенерации и мобилизации кальция и фосфора из всех минерализованных тканей организма [8, с. 387]. Поэтому нанесение дефекта большеберцовых костей после 60-суточной затравки тартразином сопровождается усугублением торможения ростовых процессов в нижних резцах.

Профилактическое введение мексидола оказывает корректирующее влияние на морфо-функциональное состояние одонтобластов нижнего резца, что может быть объяснено его мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [1, с. 29]. При этом аналогичные свойства тиотриазолина являются более выраженными [7, с. 37], что обуславливает его более выраженный корректирующий эффект на исследуемые показатели.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождается угнетением дентиногенеза и темпов роста нижнего резца, которое максимально выражено на 3 сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливается. К 45 суткам эксперимента статистически значимые отличия от группы КБК для большинства показателей гистоморфометрии нижнего резца сохраняются. Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением угнетения морфо-функциональной активности одонтобластов нижнего резца. Одновременное

применение вместе с тартразином мексидола либо тиотриазолина сглаживает нарушения строения нижнего резца. Применение тиотриазолина является более эффективным.

Список литературы

1. **Воронина, Т. А.** Мексидол: основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия / Т. А. Воронина // Фарматека. – 2009. – № 6. – С. 28–31.
2. **Гаврилов, В. А.** Гистологическое строение нижнего резца у белых крыс различного возраста после 60-дневного воздействия паров толуола / В. А. Гаврилов, В. И. Лузин // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 77–81.
3. **Корж, Н. А.** Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н. А. Корж, Н. В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 77–84.
4. **Лузин, В. И.** Динамика темпов роста костей у белых крыс после ингаляционной заправки толуолом и возможные пути ее коррекции / В. И. Лузин, Е. Ю. Шутов, А. Н. Скоробогатов // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 47–50.
5. **Лузин, В. И.** Макро- и микроэлементный состав нижней челюсти половозрелых крыс при имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилатапата, насыщенного солями железа в различных концентрациях / В. И. Лузин, В. Н. Морозов // Вестник проблем биологии и медицины. – 2012. – Т. 1, № 3(94). – С. 145–149.
6. **Лукьянцева, Г. В.** Фазовый состав биоминерала тазовой кости у белых крыс после 60-дневного внутрижелудочного введения тартразина в различных концентрациях / Г. В. Лукьянцева, В. И. Лузин // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 85–87.
7. **Пороховська, Н. В.** Мембранопротекторна та антиоксидантна властивість тиотриазоліну за умов гострого імунотоксичного процесу / Н. В. Пороховська, М. С. Регада // Експериментальна фізіологія та біохімія. – 2007. – № 3. – С. 35–39.
8. **Прочность** плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксилатапатного материала ОК-015 / В. И. Лузин, В. К. Ивченко, Д. В. Ивченко [и др.] // Травма. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 387.
9. **Экологическая** морфология органов эндокринной, иммунной и костной систем в условиях хронического ингаляционного влияния летучих компонентов эпоксидных смол / В. Г. Ковешников, К. А. Фомина, В. И. Лузин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 128–130.
10. **Ameliorative** effects of crocin on tartrazine dye-induced pancreatic adverse effects: a biochemical and histological study / Z. Erdemli, E. Altinoz, M. E. Erdemli [et al.] // Environ. Sci. Pollut. Res. – 2021. – Vol. 28(2). – P. 2209–2218.
11. **Amin, K. A.** Toxicological and safety assessment of tartrazine as a synthetic food additive on health biomarkers: A review / K. A. Amin, F. S. Al-Shehri // African Journal of Biotechnology. – 2018. – Vol. 17, № 6. – P. 139–149.

12. **Food additives:** Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NF κ B, GADD45 α , and MAPK8 genes / B. Raposa, R. Ponusz, G. Gerencsér [et al.] // *Physiol. Int.* – 2016. – Vol. 103, № 3. – P. 334–343.
13. **Kamal, A. A.** Toxicological and safety assessment of tartrazine as a synthetic food additive on health biomarkers: a review / A. A. Kamal, S. A.-S. Fawzia // *Afr. J. Biotechnol.* – 2018. – Vol. 17(6). – P. 139–149.
14. **Visweswaran, B.** Oxidative Stress by Tartrazine in the Testis of Wistar Rats / B. Visweswaran, G. Krishnamoorthy // *Journal of Pharmacy and Biological Sciences.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 44–49.

Bibik V. V.

The structure of the lower incisor in white rats with a defect in the tibia after a 60-day administration of tartrazine and the possibility of its correction

In an experiment on 240 white rats, changes in the structure of the lower incisor were studied after a defect in the tibia and a 60-day administration of tartrazine at a dose of 1500 mg/kg/day. It was found that damage to the tibia after a 60-day administration of tartrazine is accompanied by a more pronounced violation of dentinogenesis compared to the group without seeding. The use of mexidol or thiotriazoline smooths out violations of the structure of the lower incisor; thiotriazoline is more effective.

Key words: rats, tartrazine, bone defect, lower incisor, structure, mexidol, thiotriazoline.

УДК 579:616.5-002.3

Волобуева Лариса Николаевна,
канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры микробиологии и вирусологии
ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Святителя Луки»
Минздрава России
Volobuevaln@mail.ru

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

Показатели антибиотикочувствительности и антибиотикорезистентности возбудителей различных форм пиодермий

Изучен этиологический состав возбудителей пиодермий и их чувствительность к антибиотикам в зависимости от видовой принадлежности и биологических свойств возбудителя. Установлено, что коагулазопозитивные стафилококки более чувствительны к антибиотикам по сравнению с коагулазонегативными.

Ключевые слова: пиодермии, антибиотики, антибиотикочувствительность, антибиотикорезистентность, стафилококки, коагулазопозитивные, коагулазонегативные.

При лечении различных клинических форм пиодермий широко используются антибактериальные препараты, среди которых значительный удельный вес принадлежит антибиотикам (они являются основным этиотропным средством) [2]. Назначению последних больным хроническими формами пиодермий должны предшествовать учет данных антибиограммы, изучение сведений о применении ранее у этих пациентов различных антибиотиков [3]. Кроме того, лечение гнойно-воспалительных заболеваний кожи должно быть также патогенетическим [4]. План терапевтических мероприятий должен строиться на основании анамнестических данных с учетом давности заболевания, частоты рецидивирования процесса, эффективности и переносимости предшествующей терапии, условий труда и быта больного, влияния неблагоприятных факторов внешней среды, наличия сопутствующих заболеваний, способствующих появлению или обострению гнойно-воспалительных заболеваний кожи; тщательного клинического или лабораторного обследования больного; бактериологического исследования, что позволяет наиболее рационально применять антибактериальные средства и антибиотики для лечения больных пиодермией [1].

Целью нашего исследования было изучение антибиотикочувствительности и антибиотикорезистентности возбудителей различных форм пиодермий.

Под наблюдением было 135 больных пиодермиями, в том числе 93 мужчины (68,9%) и 42 женщины (31,1%), находившихся на лечении в дерматологическом отделении областного кожно-венерологического диспансера г. Луганск (летне-осенний сезон). Микробиологическое исследование проводили согласно приказу «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, которые применяются в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» и «Определителя бактерий Берджи». Идентификацию бактерий рода *Staphylococcus* проводили с помощью культурального (исследование колоний на плотной среде, наличие зоны гемолиза), бактериоскопического (окраска мазков по Граму) и биохимического методов (ферментация глюкозы в анаэробных условиях, наличие лецитиназы, плазмокоагулазы, ДНКазы, фосфатазы, устойчивость к новобиоцину). Для идентификации видов стафилококков изучали следующие свойства: характер колоний, наличие пигмента, способность расти в аэробных и анаэробных условиях, а также на агаре, содержащем 10% натрия хлорид, учитывали возможность роста при 15°C и 45°C. Проводили тест на оксидазу, образование ацетона, образование кислоты в аэробных условиях из D-ксилозы, L-арабинозы, D-целлобиозы, D-фукозы, рафинозы, салицина, сахарозы, мальтозы, D-маннитола, D-маннозы, D-трегалозы, α-лактозы, D-галактозы, D-фруктозы, D-меллицитозы, D-гуранозы, D-рибозы, ксилитола. Изучение способности выделенных микроорганизмов ферментировать углеводы осуществлялось также с использованием коммерческих микробиологических диагностикомов Микро-Ла-Тест® продукции АО «Лахема» (Чехия). Указанные тест-системы содержат высушенные субстраты для ферментных реакций, помещённые в лунки пластинок для инокуляции. Субстраты растворяются после добавления инокулята испытуемого штамма. В течение инокуляции протекает биохимическая реакция, результат которой регистрировали визуально по изменению цвета индикатора или после прибавления реактива. Идентификацию тестируемого штамма проводили при помощи сравнения полученных результатов тестов с аналогичными результатами тестов бактериальных штаммов, приведенных в таблицах для дифференциации.

Определение чувствительности выделенных культур к антибиотикам проводили методом диффузии в агар с использованием бумажных дисков. В стерильные чашки Петри, расположенные на горизонтальной поверхности, разливали по 15 мл плотной питательной среды (чаще всего 2%-ный агар на бульоне Хоттингера). На поверхность застывшего и слегка подсушенного агара наливали 1 мл суспензии суточной культуры возбудителя. Бактериальную взвесь равномерно распределяли по поверхности агара, а её избыток удаляли пастеровской пипеткой. На поверхности засеянного агара пинцетом раскладывали диски с антибиотиками – по 5–6 дисков на каждую чашку на расстоянии 25 мм от её центра. Чашки выдерживали в термостате при температуре 37°C в течение 18 ч, после чего учитывали результаты путём измерения зон задержки роста микроорганизмов вокруг дисков,

включая диаметр самого диска. При зоне диаметром до 10 мм штамм считали устойчивым, 11–15 мм – малочувствительным, 15–25 мм – чувствительным, зоны диаметром более 25 мм свидетельствовали о высокой чувствительности бактерий к данному антибиотику.

При выполнении настоящей работы исследована чувствительность выделенных культур к 17 антибиотикам: бензилпенициллину, ампициллину, оксациллину, метициллину, карбенициллину, стрептомицину, канамицину, мономицину, эритромицину, олеандомицину, тетрациклину, гентамицину, линкомицину, неомицину, ристомиицину, полимиксину, левомицетину. Так, при стафилококковом, стрептококковом, стрепто-стафилококковом импетиго, единичных формах фолликулита и других поверхностных формах пиодермий рекомендуют назначать только местное противомикробное и противовоспалительное лечение, в то время как при глубоких формах гнойно-воспалительных болезней, и особенно при хронических, часто рецидивирующих, требуется комплексное лечение. Больные с хроническими пиодермиями должны быть тщательно обследованы другими специалистами для выявления возможных заболеваний внутренних органов, особенно пищеварительного тракта, печени, нарушений обмена веществ и другой патологии и (при необходимости) получать соответствующее патогенетическое лечение. При выборе антибиотика для заболеваний, вызываемых различными видами пиококков, следует принимать во внимание разновидность возбудителя и способность *Staphylococcus aureus* к образованию β -лактамазы (пенициллиназы).

От 135 больных пиодермиями было изолировано 311 штаммов возбудителей, принадлежащих к пяти родам четырёх семейств. Наибольший удельный вес в общей структуре возбудителей пиодермий имели *Staphylococcus aureus* – 35,7%, что было в 2,6 раза больше по сравнению с частотой встречаемости *Staphylococcus intermedius* и в 3,4 раза превышало аналогичный показатель для *Staphylococcus caritis*. По высеваемости из гнойного отделяемого при пиодермиях указанные патогены после *Staphylococcus aureus* занимали второе и третье место соответственно. Частота обнаружения других возбудителей пиодермий была от 5,6 до 27,5 раз ниже по сравнению с таковой для *Staphylococcus aureus*. Монокультура, представленная одним из видов стафилококков, была получена от 45 (33,3%) больных. У остальных 90 человек (66,7%) обнаружена микробная ассоциация, которая в 43,7% случаев (59 человек) от общего количества больных пиодермиями представляла сочетание различных видов стафилококков, а у 23% (31 человек) – ассоциацию стафилококков с представителями родов *Streptococcus*, *Proteus*, *Enterobacter* и *Pseudomonas*. Клиническим эквивалентом последнего сочетания было глубокое поражение кожи, развитие язвенных и язвенно-вегетирующих форм пиодермий. Удельный вес других возбудителей пиодермий, относящихся к родам *Streptococcus*, *Proteus*, *Enterobacter* и *Pseudomonas*, составил 10,7%, что было в 8,4 раза меньше против частоты встречаемости стафилококков. При этом грампозитивные возбудители пиодермий были представлены исключительно *Streptococcus pyogenes* (3,2%), тогда как на долю грамотрицательных возбудителей пришлось 7,5%. Из числа последних наиболее часто встречались *Proteus vulgaris* (2,6%) и *Pseudomonas*

Таблица 1
Чувствительность к антибиотикам бактерий, выделенных из патологических очагов, локализующихся на коже

Антибиотики	Количество чувствительных штаммов, %															
	S. aureus	S. intermedius	S. hyicus	S. capitis	S. epidermidis	S. haemolyticus	S. hominis	S. warneri	S. saprophyticus	S. secturi	S. cohnii	S. pyogenes	P. vulgaris	P. morgani	E. cloacae	P. aeruginosa
Оксациллин	98,2	97,6	94,1	100	100	100	100	100	100	100	100	90,0	50,0	25,0	25,0	57,1
Линкомицин	96,4	97,6	100	97,0	90,0	83,3	83,3	100	100	100	100	80,0	100	100	100	100
Гентамицин	92,8	90,5	94,1	93,9	90,0	91,7	91,7	85,7	100	100	100	90,0	100	100	100	100
Тетрациклин	83,8	80,9	82,4	75,8	65,0	83,3	83,3	85,7	88,9	91,7	85,7	30,0	50,0	75	50	28,6
Метициллин	81,1	83,3	76,5	87,9	90,0	91,7	91,7	100	100	100	100	50,0	100	100	100	57,0
Эритромицин	90,1	97,6	94,1	81,8	75,0	83,3	83,3	71,4	77,8	75,0	71,4	80,0	62,5	75	100	71,4
Левомецетин	68,5	73,8	82,4	63,6	70,0	66,7	62,5	71,4	88,9	83,3	100	70,0	100	100	100	57,1
Карбенциллин	42,3	52,4	58,8	78,8	90,0	83,3	100	100	100	100	100	70,0	87,5	100	100	42,9
Ампициллин	40,5	52,4	58,8	66,7	85,0	75,0	100	100	100	100	100	80,0	37,5	50,0	25,0	42,8
Бензилпенициллин	21,6	23,8	41,2	60,6	80,0	66,7	87,5	71,4	100	100	100	70,0	25,0	25,0	25,0	28,6
Стрептомицин	74,8	85,7	88,2	75,8	80,0	91,7	87,5	85,7	66,7	75,0	85,7	80,0	100	100	75	71,4
Неомицин	78,4	81,0	88,4	81,8	95,0	83,3	100	100	88,9	83,3	85,7	100	87,5	100	75	85,7
Олеандомицин	84,7	90,5	94,1	81,8	95,0	100	75,0	85,7	88,9	83,3	100	80,0	87,5	100	75	42,9

aeruginosa (2,3%). *Proteus morganii* и *Enterobacter cloacae* встречались одинаково часто – 1,3%. При изучении чувствительности к антибиотикам бактерий, выделенных из патологических очагов, локализирующихся на коже, установлено, что подавляющее большинство штаммов были полирезистентными к ряду препаратов (Табл. 1, Табл. 2). Стафилококки, возбудители пиодермий в 20–80% случаев, были резистентными к бензилпенициллину, ампициллину, карбенициллину, метициллину, стрептомицину, олеандомицину, неомицину, тетрациклину, левомецетину. От 80 до 100% стафилококков проявляли чувствительность к оксациллину натриевой соли, линкомицину гидрохлориду, гентамицину сульфату, эритромицину, были менее чувствительными к олеандомицину, стрептомицину сульфату, неомицину, мало чувствительными – к бензилпенициллину, карбенициллину натриевой соли.

Как видно из Табл. 1, коагулазопозитивные стафилококки проявляли большую чувствительность к антибиотикам, в том числе и к тем, к которым коагулазонегативные виды проявляли резистентность (бензилпенициллин, ампициллин). Высокую чувствительность к указанному спектру антибиотиков демонстрировали *Proteus vulgaris*, *Proteus morganii*, *Enterobacter cloacae*. Существенной резистентностью к антибиотикам характеризовались *Streptococcus pyogenes* и *Pseudomonas aeruginosa*. Так, *Streptococcus pyogenes* оказался малочувствительным к тетрациклину, карбенициллину, бензилпенициллину, олеандомицину.

Таблица 2

**Резистентность к антибиотикам бактерий,
выделенных из очагов поражения на коже**

Вид	Процент изученных штаммов, резистентных к антибиотикам				
	К одному	К двум	К трём	К четырём	К пяти
<i>S. aureus</i>	–	15,3	37,8	31,5	15,3
<i>S. intermedius</i>	–	19,0	71,4	9,5	–
<i>S. hyicus</i>	–	41,2	58,8	–	–
<i>S. capitis</i>	–	42,4	51,5	6,1	–
<i>S. epidermidis</i>	20,0	60,0	20,0	–	–
<i>S. haemolyticus</i>	16,7	66,6	16,7	–	–
<i>S. hominis</i>	62,5	37,5	–	–	–
<i>S. warneri</i>	57,1	42,9	–	–	–
<i>S. saprophyticus</i>	100,0	–	–	–	–
<i>S. sciuri</i>	91,7	8,3	–	–	–
<i>S. cohnii</i>	71,4	–	–	–	–
<i>S. pyogenes</i>	–	30,0	30,0	20,0	20,0
<i>P. vulgaris</i>	50,0	50,0	–	–	–
<i>P. morganii</i>	75,0	–	–	–	–
<i>E. cloacae</i>	75,0	25,0	–	–	–
<i>P. aeruginosa</i>	–	–	14,3	57,1	28,6

Полирезистентность к антибиотикам (к двум-четырем) имела место у подавляющего большинства коагулазопозитивных стафилококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus*).

Наибольшая устойчивость наблюдалась у *Staphylococcus aureus*, к пяти антибиотикам было резистентно 15,3% штаммов.

Полирезистентность существенно уменьшалась в группе коагулазонегативных стафилококков, которые проявляли устойчивость не более чем к трем препаратам. Исключение составили культуры *Staphylococcus capitis*, полирезистентные к 4-м антибиотикам в 6,1% случаев. Наименьшая резистентность отмечена у *Staphylococcus cohnii*.

Выраженная устойчивость к большому числу антибиотиков проявлялась у *Streptococcus pyogenes* и *Pseudomonas aeruginosa* (к 5-ти препаратам одновременно были резистентны 20,0% и 28,6% штаммов соответственно).

Выводы

1. В общей структуре возбудителей пиодермий наибольший удельный вес имел *Staphylococcus aureus* – 35,7%.

2. По высеваемости из гнойного отделяемого при пиодермиях *Staphylococcus intermedius* и *Staphylococcus capitis*, после *Staphylococcus aureus*, занимали второе и третье место соответственно.

3. Среди стафилококков – возбудителей пиодермий имело место преобладание коагулазопозитивных видов, доминирующим среди которых был *Staphylococcus aureus*.

4. Удельный вес других возбудителей пиодермий, относящихся к родам *Streptococcus*, *Proteus*, *Enterobacter* и *Pseudomonas*, составил 10,7%, что было в 8,4 раза меньше частоты встречаемости стафилококков.

5. Стафилококки – возбудители пиодермий в 20–80% случаев были резистентными к бензилпенициллину, ампициллину, карбенициллину, метициллину, стрептомицину, олеандомицину, неомицину, тетрациклину, левомицетину.

6. От 80 до 100% стафилококков проявляли чувствительность к оксациллину натриевой соли, линкомицину гидрохлориду, гентамицину сульфату, эритромицину, были менее чувствительными к олеандомицину, стрептомицину сульфату, неомицину, мало чувствительными – к бензилпенициллину, карбенициллину натриевой соли.

7. Коагулазопозитивные стафилококки проявляли большую чувствительность к антибиотикам, в том числе и к тем, к которым коагулазонегативные виды проявляли резистентность (бензилпенициллин, ампициллин).

8. Высокую чувствительность к указанному спектру антибиотиков демонстрировали *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Enterobacter cloacae*. Существенной резистентностью к антибиотикам характеризовались *Streptococcus pyogenes* и *Pseudomonas aeruginosa*. Так, *Streptococcus pyogenes* оказался малочувствительным к тетрациклину, карбенициллину, бензилпенициллину, олеандомицину.

Список литературы

1. Белоусова, Т. А. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 12. – С. 1082–1084.
2. Патоморфология болезней кожи / Г. М. Цветкова, В. В. Мордовцева, А. М. Вавилов, В. Н. Мордовцев. – М. : Медицина, 2003. – 492, [1] с.
3. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : наказ МОЗ України № 167 від 05 квіт. 2007 р. : втратив чинність (згідно з наказом М-ва охорони здоров'я України № 2415 від 3 листоп. 2021 р.). – Текст : електронний // LIGA ZAKON: інформ.-правові системи : [сайт]. – URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ6809> (дата звернення: 24.11.2023).
4. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans / I. Patel, S. Chen, M. Parsonnet [et al.] // Antimicrob Agents Chemotherapy. – 1981. – № 20(5). – P. 634–641.
5. Random meticilin-resistant Staphylococcus aureus carrier surveillance at a district hospital and the impact of interventions to reduce endemic carriage / Y. A. Karas, D. A. Enoch, H. J. Eagle, M. M. Emery // J. Hospital infection. – 2009. – Vol. 71, № 4. – P. 327–332.

**Volobueva L. N.,
Levenets S. V.**

**Indicators of antibiotic sensitivity and antibiotic resistance
of pathogens of various forms of pyoderma**

The etiological composition of pyoderma pathogens and their sensitivity to antibiotics, depending on the species and biological properties of the pathogen, have been studied. It has been established that coagulase-positive staphylococci are more sensitive to antibiotics compared to coagulase-negative ones.

Key words: *pyoderma, antibiotics, antibiotic sensitivity, antibiotic resistance, staphylococci, coagulase-positive, coagulase-negative.*

УДК 612.118:616.24

Климочкина Елена Михайловна,
д-р мед. наук, профессор,
зав. кафедрой лабораторной диагностики,
анатомии и физиологии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
klimochkina.am@gmail.com

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

Капустина Елена Николаевна,
ст. преподаватель кафедры лабораторной
диагностики анатомии и физиологии
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
kapik1@mail.ru

Группы крови как генетический маркер предрасположенности к заболеванию новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

В статье проведен анализ распределения пациентов с новой коронавирусной инфекцией по группам крови в г. Луганск.

Ключевые слова: генетический маркер, группы крови ABO, новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2.

Поиск и анализ ассоциаций различных генетических маркеров с заболеваниями весьма актуальны и перспективны, так как это дает возможность судить об участии наследственных факторов в развитии того или иного заболевания [3; 5]. В свою очередь, частота встречаемости подобных ассоциаций указывает на значимость данного признака в развитии патологического процесса. Вместе с тем, такие исследования позволяют выявить среди населения группы лиц с фенотипами повышенного риска к отдельным заболеваниям, а это дает возможность разработки системы профессионального отбора и определения мер профилактики [1]. Система антигенов эритроцитов ABO привлекает внимание ученых в течение многих лет, причем, ее особенность состоит в том, что у неиммунизированных людей присутствуют в плазме крови естественные антитела к отсутствующему на эритроцитах антигену. Например, доказано наличие антител А и В у лиц O(I) группы, антитела В у лиц A(II) [15]. Но кроме естественных, могут вырабатываться антитела против антигенов эритроцитов как результат воздействия групповых специфических антигенов на организм человека при

ряде соматических и инфекционных заболеваний. Уже получены данные о связи ряда онкологических заболеваний, сопровождающихся нарушением иммунного гомеостаза, с резус-фактором и группой крови пациента [2]. Установлено, что групповая принадлежность крови человека, в числе прочих факторов, также может являться фактором риска в развитии у человека заболеваний, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт [6; 10], патологии органов дыхания [8]. Так, например, при прочих равных условиях у лиц с O(I) группой повышен риск возникновения язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, цирроза печени, холецистита. А лица с A(II) группой более подвержены гнойно-септическим инфекциям, туберкулезу, дифтерии, раку желудка, молочной железы [4].

Исследования фенотипического и генотипического полиморфизма антигенов системы ABO и Rhesus в популяциях в сочетании с данными об ассоциации различных групп крови с заболеваниями могут служить основой для определения «групп риска», проведения дифференциальной диагностики, прогнозирования риска проявления тех или иных патологий наследственного предрасположения и разработки программ их профилактики. Так уже установлено прогностическое значение системы ABO и Rhesus при ВИЧ-инфекции [13], вирусных гепатитах [12] и некоторых других. За последнее время стали активно появляться работы о взаимосвязи заболеваемости и тяжести течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 с группами крови пациентов [14], однако все же имеющиеся данные напрямую не позволяют однозначно продемонстрировать эту зависимость, требуя дополнительного изучения.

Цель работы – анализ распределения больных коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 по группам крови в г. Луганск.

Материалом для анализа распределения групп крови у лиц, заболевших новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, послужили данные карт эпидемиологического расследования (ф. 357-у), а также результаты обследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) лиц с симптоматикой ОРВИ, зарегистрированных за 6 месяцев 2023 года, проживающих в г. Луганск.

Эпидемиологическое расследование случаев заболеваний проводилось специалистами ГС «Луганская городская СЭС» МЗ ЛНР с учетом данных ПЦР, выполненных в лаборатории «Клиника медицины катастроф» ГУ ЛНР. В исследование были включены данные о группах крови заболевших, согласно данным ф.003/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара».

За первое полугодие 2023 года в г. Луганск было зарегистрировано 150 случаев новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, получавших медицинскую помощь в условиях стационара (Табл. 1). Данные таблицы свидетельствуют о превалировании второй группы крови A(II) среди лиц, заболевших новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 – 40,6% пациентов. В то же время статистически достоверным было реже встречающиеся у пациентов с подтвержденным заболеванием COVID-19 первая O(I) и третья B(III) группы крови, соответственно 30,7% и 18,7%. И только каждый десятый заболевший имел группу крови AB(IV).

Таблица 1

Распределение больных новой коронавирусной инфекцией по группам крови АВО (г. Луганск, 1-е полугодие 2023 г.)

Группа крови	О (I)	А (II)	В (III)	АВ (IV)	Всего
Количество заболевших COVID-19	46	61	28	15	150 чел.
Удельный вес от общего количества больных (пациенты с документальным подтверждением)	30,7%	40,6%	18,7	10,0%	100%

За последнее десятилетие в рамках научной программы, проводимой Гематологическим Научным Центром Минздрава России «Уточнение геногеографической карты России» проведено сравнительное изучение частоты встречаемости групп крови в разных регионах РФ. Согласно проведенному исследованию, в среднем первая группа крови встречается с частотой 33%, вторая – 36%, третья – 23%, четвертая – 8%. В Центральной России самой распространенной является группа крови А(II), в то время как в регионах Урала, Сибири и Дальнего Востока превалирует группа крови О(I) [7; 9; 11].

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что гены второй группы крови определяют более высокую вероятность заражения коронавирусом. Это обуславливает необходимость включения данных лиц в группу риска, проведения вакцинации против коронавирусной инфекции, особенно при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Полученные данные также могут быть использованы при заготовке донорского гаммаглобулина для лечения тяжелых форм SARS-CoV-2.

Список литературы

1. **Артамонова, В. Г.** Профессиональные болезни : учебник / В. Г. Артамонова, Н. Н. Шаталов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1996. – 431 с.
2. **Герасимова, Н. Д.** Распределение эритроцитарных аллоантигенов и антител у онкологических больных : спец. 14.00.29 «Гематология и переливание крови» : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. биол. наук / Герасимова Надежда Дмитриевна ; Гематол. науч. центр РАМН. – М., 2003. – 20 с.
3. **Дранник, Г. Н.** Генетические системы крови человека и болезни / Г. Н. Дранник, Г. М. Дизик. – Киев : Здоровья, 1990. – 197 с.
4. **Иммуногематология** // Иммунная реактивность и генетические маркеры крови : [монография] / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов [и др.]. – М., 1999. – Гл. 5. – С. 68–71.
5. **Кузнецов, М. Ф.** Генетический скрининг маркеров индивидуальной чувствительности к действию биологических факторов / М. Ф. Кузнецов, В. Г. Артамонова // Медицина труда и промышленная экология. – 1993. – № 9/10. – С. 12–15.

6. Мешалкин, Е. Н. Группы крови систем АВО и Rh у больных сердечно-сосудистой патологией / Е. Н. Мешалкин, Г. Н. Окунева, Ю. А. Власов // Кардиология. – 1981. – № 4. – С. 46–50.
7. Михайлова, Н. М. Распределение групп крови АВО, RH, KELL у жителей Смоленской области / Н. М. Михайлова, Н. И. Васильев // Вестник службы крови России. – 2002. – № 3. – С. 26–28.
8. Семёнова, Н. С. Факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких / Н. С. Семёнова, Н. М. Балабина // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 5. – С. 8–11.
9. Суворов, А. В. Трансфизиологические особенности распределения групп крови у населения Среднего Предуралья : спец. 14.00.29 «Гематология и переливание крови» : автореф. дис. на соиск. учен. канд. мед. наук / Суворов Алексей Владимирович ; Башкир. гос. мед. ун-т. – Уфа, 2007. – 24 с.
10. Чиныбаева, А. А. Распределение эритроцитарных антигенов у больных с церебральным инсультом / А. А. Чиныбаева // Журнал Неврологии и Психиатрии. – 2005. – № 13. – С. 55–57.
11. Шелег, М. О. Изучение распространенности антигенов систем АВО, резус и Келл среди населения Ярославля и области / М. О. Шелег, П. А. Чижев // Вестник службы крови России. – 2010. – № 4. – С. 39–40.
12. ABO blood groups and hepatitis B virus infection: A systematic review and meta-analysis / W. Jing, S. Zhao, J. Liu, M. Liu // B. M. J. Open. – 2020. – № 10(1). – P. 34–114.
13. Antibody to histo-blood group A antigen neutralizes HIV produced by lymphocytes from blood group A donor but not from blood group B or O donors / M. Arendrup, J. E. Hansen, H. Clausen [et al.] // AIDS. – 1991. – № 5(4). – P. 441–444.
14. Association between ABO and Rh blood group and SARS-CoV-2 infection or sever COVID-19 illness: A population-based cohort study / J. G. Ray, M. J. Schull, M. J. Vermeulen, A. L. Park // Ann. Intern. Med. – 2021. – № 174(3). – P. 308–315.
15. Differences in ABO antibody levels among blood donors: a comparison between past and present Japanese, Laotian and Thai populations / T. Mazda, R. Yabe, O. Nathalang [et al.] // Immunohematology. – 2007. – Vol. 23, № 1. – P. 38–41.

**Klimochkina E. M.,
Gavrik S. Yu.,
Kapustina E. N.**

**Blood groups as a genetic marker of susceptibility to the disease
of the new coronavirus infection SARS-CoV-2**

The article analyzes the distribution of patients with a new coronavirus infection by blood type in Lugansk.

Key words: genetic marker, ABO blood groups, new coronavirus infection SARS-CoV-2.

УДК 616 – 006.44: 616 – 076

Криничная Наталия Викторовна,

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

Кизименко Сергей Викторович,

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

Воронов Михаил Владимирович,

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

Диагностико-прогностический потенциал раково-тестикулярных антигенов при множественной миеломе

Детекция и анализ свойств раково-тестикулярных антигенов является актуальным направлением современных онкогенетических и онкогематологических исследований. Высокая иммуногенность и относительно ограниченная экспрессия в нормальных тканях делает их высоковероятными маркерами идентификации гематологических злокачественных заболеваний. Установлено, что ряд раково-тестикулярных антигенов имеют стабильные показатели экспрессии во многих клеточных линиях и образцах пациентов с множественной миеломой. Определение функций этих антигенов, в том числе их диагностико-прогностического потенциала, делает возможным быстро и точно диагностировать клинически проявляемую множественную миелому, а также позволяет оценить выживаемость пациентов при данном заболевании.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, множественная миелома, раково-тестикулярные антигены, экспрессия антигенов.

Множественная миелома (ММ) является вторым по распространённости гематологическим злокачественным новообразованием, на которое приходится 10% всех гематологических злокачественных опухолей и 1% всех видов онкопатологий. Основной особенностью этой В-клеточной опухоли является размножение аномальных моноклональных плазматических клеток в костном мозге, что приводит к гетерогенным проявлениям заболевания, включая костную боль и переломы, нарушения кроветворения, гиперкальциемию, гипервязкость крови, почечную недостаточность, инфекции и периферические нейропатии. Некоторые хромосомные, генетические и эпигенетические

процессы способствуют трансформации плазматических клеток и прогрессированию заболевания [7].

В рамках современной онкогенетики повышенный интерес представляют раково-тестикулярные гены (РТГ) и раково-тестикулярные антигены (РТА), детекция и последующий анализ свойств которых имеет важный диагностический потенциал при ММ [1].

РТА представляет собой группу опухоль-ассоциированных антигенов, которые имеют ограниченную экспрессию в нормальных соматических тканях и экспрессируются в гетерогенных тканях и различных опухолях. Такой паттерн экспрессии обеспечил им свойства, позволившие рассматривать их в качестве онкомаркеров. В соответствии с паттернами экспрессии РТА можно разделить на три группы: тестикулярно-ограниченные, тестикулярно-энцефалон ограниченные и тестикулярно-селективные [7].

Также РТА дифференцируют на те, которые кодируются X-хромосомой (РТ-X антигены), и те, которые не кодируются (не-X РТА) (Simpson и соавт., 2005). Примерно 10% генов на X-хромосоме принадлежат к семействам РТ-X. Считается, что гены не-X РТА распределены по всему геному и обычно не образуют семейств генов и не находятся в пределах геномных повторов (Simpson и соавт., 2005). РТА, по-видимому, также экспрессируются на разных стадиях дифференцировки зародышевых клеток. Гены РТ-X, как правило, экспрессируются в сперматогониях (пролиферирующие зародышевые клетки), тогда как гены не-X РТА обычно экспрессируются на более поздних стадиях дифференцировки зародышевых клеток, например, в сперматоцитах (Tureci и соавт., 1998; Jungbluth и соавт., 2000; Grizzi и соавт., 2003; Tapparel и соавт., 2003; Xu и соавт., 2004; Simpson и соавт., 2005).

Как правило, частота экспрессии РТА при ММ возрастает по мере прогрессирования злокачественного заболевания (Van Varen и соавт., 1999) и коррелирует с неблагоприятным прогнозом (Van Rhee и соавт., 2005). Паттерны экспрессии этих антигенов также гетерогенны даже в пределах отдельных образцов опухоли. Экспрессия РТА происходит не только на уровне мРНК, но и на уровне белка [4].

За последнее двадцатилетие экспрессию РТА обнаружили во многих клеточных линиях и образцах опухолей от больных прогрессирующей ММ. Y. Zhang и соавт. изучали экспрессию 4 РТА у больных ММ. MAGE-C1/CT7, MAGE-A3, MAGE-C2/CT10, SSX-2 наиболее часто экспрессировались у больных ММ [1]. По мнению других исследователей, большим диагностическим и прогностическим потенциалом обладали следующие РТА: PRAME, MAGE-A1, NY-ESO-1 [2]. Позитивная экспрессия РТА, количество коэкспрессирующих РТА и показатели экспрессии соотносились с клиническим течением заболевания [1]. В Таблице 1 отображены некоторые гены РТА, экспрессия которых была идентифицирована у пациентов с ММ [7].

Таблица 1

РТА и их экспрессия у пациентов с ММ

Ген	Паттерн экспрессии среди нормальных тканей	Хромосомная локализация	Физиологическая функция	Частота экспрессии у пациентов с ММ
CDCA1(NUF2)	Тестикулярно-селективный	1q23	Взаимодействие кинетохор и микротрубочек, выстраивание хромосом в метафазе и их разделение	58 %
MAGE-A1	Тестикулярно-ограниченный	Xq28	Белки MAGE-A взаимодействуют с белками p53 и могут блокировать ассоциацию p53 с родственными ему сайтами в хроматине	16–22 %
MAGE-B2	Тестикулярно-ограниченный	Xp21.3	Белки MAGE-B2 активируют убиквитинлигазу RING E3	28–47 %
MAGE-C1	Тестикулярно-ограниченный	Xq26	Белки MAGE-C1 активируют убиквитинлигазу RING E3	61–73 %
MAGE-C2	Тестикулярно-энцефалон ограниченный	Xq27	Белки MAGE-C2 активируют убиквитинлигазу RING E3	9,5–29 %
NY-ESO-1	Тестикулярно-ограниченный	Xq28	–	7–36 %
SPANXC	Тестикулярно-ограниченный	Xq27.1	–	0,1–5 %
SSX1	Тестикулярно-ограниченный	Xp11.23	Белки SSX1 являются регуляторами транскрипции	30 %

CTAG2 (LAGE1)

В исследовании экспрессии РТА у пациентов с ММ было отмечено, что CTAG2 (LAGE1) является вторым наиболее часто экспрессируемым РТА после MAGE-C1/CT7. Также был констатирован тот факт, что экспрессия CTAG2 (LAGE1) в случаях рецидива ММ связана с более короткой выживаемостью без прогрессирования. Другие независимые исследования показали, что ген экспрессируется у половины пациентов с миеломой III стадии и плазмоклеточным лейкозом и примерно у половины пациентов с ММ.

Семейство MAGE

Гены семейства MAGE локализованы в X-хромосоме и имеют общий домен из 200 аминокислот, называемый MHD (домен гомологии MAGE). Гены семейства MAGE могут быть вовлечены в опухолевую трансформацию или прогрессирование опухоли (метастазирование опухоли). Проведённые ранее исследования показали, что около трети образцов ММ экспрессируют по меньшей мере один из генов MAGE-A, и около двух третей экспрессируют

как минимум 1 из генов семейства MAGE. Большинство из этих генов имеют тестикулярно-ограниченные паттерны экспрессии. Однако некоторые из них представлены менее ограниченными паттернами экспрессии в нормальных тканях.

MAGE-A

Экспрессия MAGE-A1 и MAGE-A2 была отмечена в недавно диагностированных случаях и случаях рецидива ММ с сопоставимой частотой. Было установлено, что ген MAGE-A3 участвует в выживании клеток миеломы и уменьшает апоптоз, индуцированный лекарственными средствами. Ранее MAGE-A3 был предложен в качестве РТГ-привратника при солидных опухолях. Однако недавнее исследование у пациентов с ММ показало, что MAGE-C1/CT7 достоверно предсказывает одновременную экспрессию других РТА, даже MAGE-A3. Было отмечено, что MAGE-A3 экспрессируется более чем у половины пациентов с ММ с инфильтрацией плазматическими клетками костного мозга >10% [7]. Одновременная экспрессия MAGE-A6 и CDCA1 была напрямую связана с более короткой выживаемостью без прогрессирования, в то время как экспрессия MAGE-A9 определяла более короткую общую выживаемость при впервые диагностированной ММ [11]. MAGE-A9 также экспрессировался у пациентов с рецидивом ММ. Микроматричный анализ показал, что MAGE-A2, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A8 и MAGE-12 экспрессировались в образцах пациентов и клеточных линиях ММ, но не моноклональной гаммапатии неясного генеза (МГНГ). При этом активность MAGE-A4 и MAGE-A8 прослеживалась у большинства нормальных В-клеток памяти периферической крови.

MAGE-B

MAGE-B2 является одним из наиболее распространённых тестикулярно-ограниченных РТА как при недавно диагностированной ММ, так и у пациентов с рецидивом, с более высокой частотой экспрессии в первом случае. Однако был подтверждён тот факт, что MAGE-B2 экспрессируется в большинстве нормальных плазматических клеток. Также было продемонстрировано, что MAGE-B1 и MAGE-B4 часто экспрессируются одновременно.

MAGE-C

Ген MAGE-C1 расположен в локусе Xq26-27. Иммунофлуоресцентное окрашивание показало наличие его белка в цитоплазме и ядре [7].

Повышение и снижение экспрессии MAGE-C1 коррелируют с показателями сывороточного М-белка и/или сывороточного β 2-микроглобулина [11].

Исследуя прогностическую ценность экспрессии РТА у пациентов с миеломой после трансплантации аллогенных стволовых клеток, было обнаружено, что экспрессия гена MAGE-C1 представляет собой важный показатель раннего рецидива и значительно сниженной выживаемости [8].

MAGE-C1/CT7 относится к наиболее распространённым тестикулярно-ограниченным РТА у пациентов с впервые диагностированной и рецидивирующей ММ и экспрессируется в небольшом количестве в нормальных плазматических клетках. Экспрессия его белка была выявлена в большинстве образцов ММ, медуллярной и экстрамедуллярной, плазмоцитом. Поскольку экспрессия гена, по-видимому, проявляется на ранних стадиях заболевания, существует вероятность вовлечения MAGE-C1/CT7 в пролиферацию плазматических клеток. Экспрессия MAGE-C1/CT7 часто обнаруживается

при остеолитических поражениях у пациентов с ММ с более высокой частотой экспрессии у пациентов с терминальной стадией заболевания и с хромосомной делецией 17p13 (p53) [6]. Согласно исследованиям, показатели экспрессии MAGE-C1/CT7 в остеолитических поражениях и костном мозге составили 46 и 75%, соответственно (С. Pabst и соавт., 2010) [6].

Корреляция между экспрессией MAGE-C1/CT7 и стадией заболевания, прогнозом и выживаемостью оценивались в различных исследованиях. Более высокие показатели экспрессии MAGE-C1/CT7 наблюдались в образцах III стадии ММ по сравнению с образцами пациентов с МГНГ или более ранними стадиями ММ, что указывает на связь гена с прогрессированием миеломной болезни. Активность MAGE-C1/CT7 в большей степени прослеживалась при недавно диагностированной ММ, а его экспрессия коррелировала с более короткой выживаемостью. Кроме того, было отмечено, что внутриклеточная локализация MAGE-C1/CT7 имеет связь с прогнозом таким образом, что его цитоплазматическая экспрессия соответствует более благоприятному прогнозу, чем комбинированная ядерно-цитоплазматическая или ядерная экспрессия. Было выдвинуто предположение, что экспрессия MAGE-C1/CT7 в злокачественных плазматических клетках костного мозга имеет прогностическое значение при раннем рецидиве и ухудшении общей выживаемости после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) [7].

РТА, такие как MAGE-C1/CT7 и MAGE-A3, играют важную роль в повышении выживаемости миеломных клеток и клональных предшественников за счёт снижения скорости спонтанного и индуцированного химиотерапией апоптоза [4].

MAGE-C2 является тестикулярно-энцефалон ограниченным антигеном, частота экспрессии которого выше у впервые диагностированных пациентов, чем у пациентов с рецидивирующей ММ. Его экспрессия часто обнаруживается при остеолитических поражениях у пациентов с ММ. Было установлено, что ген экспрессируется примерно у двух третей пациентов с ММ с инфильтрацией плазматических клеток костного мозга >10% [7].

Белки семейства MAGE и RING способны образовывать связь, формируя важную структуру комплекса MAGE-RING, известную как комплекс MAGE-G1-NSE1. В пределах этой структуры белок MAGE может регулировать убиквитинлигазу E3 своего гомолога RING *in vivo* и *in vitro*, которая играет важную роль в регуляции клеточного цикла. Управление активностью гомологичной лигазы E3 включает: повышение общей активности лигазы, связывание и формирование новых субстратов для убиквитинирования комплексами лигазы E3, а также изменение внутриклеточной локализации лигазы.

Аномальная экспрессия MAGE в опухолевых клетках может способствовать онкогенезу посредством убиквитинирования, приводящего к изменениям в клеточных процессах и сигнальных путях [9].

NY-ESO-1

NY-ESO-1 кодирует наиболее иммуногенный РТА. Ряд исследований показали, что ген экспрессируется примерно в трети случаев миеломы III стадии и плазмоклеточном лейкозе и в аналогичном соотношении от общего количества образцов ММ. По сравнению с пациентами с нормальным цитогенезом, пациенты с ММ с цитогенетическими аномалиями (ЦА)

продемонстрировали повышенную экспрессию NY-ESO-1. Кроме того, при высокой экспрессии NY-ESO-1 наблюдались рецидивы, особенно при ЦА [6]. Одновременная экспрессия NY-ESO-1 и MAGE-C1/CT7 наблюдалась в 26% случаев ММ [10].

SSLP1

Экспрессия SSLP1 была отмечена на уровнях РНК и белка в большинстве клеточных линий ММ. В нормальном костном мозге экспрессия гена не отмечалась. Кроме того, было выявлено, что SSLP1 экспрессируется у большинства пациентов с ММ, по крайней мере, один раз в ходе заболевания, а также в случае впервые диагностированной миеломы. Стоит отметить, что экспрессию гена связывают с плохой цитогенетикой, негативными прогностическими факторами и снижением общей выживаемости после АТГСК.

SPANXB

Экспрессия SPANXB и индукция антител к иммуноглобулину G с высоким титром (IgG) были продемонстрированы у подгруппы пациентов с ММ. Микроматричный анализ показал, что ген экспрессируется в небольшом проценте образцов пациентов и клеточных линий ММ, а также МГНГ и нормальных плазматических клеток костного мозга.

Семейство SSX

Некоторые гены семейства SSX, включая SSX1, SSX2, SSX4, SSX5 и SSX8, часто экспрессируются в клеточных линиях ММ (SSX6 и SSX7 показали более низкую частоту экспрессии в этой клеточной линии). Было отмечено, что экспрессия мРНК SSX1 значительно выше у пациентов с прогрессирующей ММ, чем на ранней стадии заболевания. Также было установлено, что коэкспрессия SSX1, 2, 4 и 5 связана со снижением выживаемости.

Хотя большинство генов SSX являются тестикулярно-ограниченными, некоторые из них, такие как SSX4, имеют менее ограниченный паттерн в нормальных тканях.

Микроматричный анализ показал, что SSX1, 2, 3 экспрессируются в клеточных линиях ММ, но не МГНГ [7].

Таким образом, можно выделить, что ММ высокой степени злокачественности и поздней клинической стадии демонстрирует большую частоту экспрессии РТА. Гены РТА экспрессируются клетками ММ совместно. Частые и высокие уровни экспрессии вышеупомянутых РТА подтверждают возможность их использования в качестве биомаркеров для диагностики и прогнозирования ММ.

Список литературы

1. **Голышко, П. В.** Иммуногенные раково-тестикулярные антигены и их гены при злокачественных новообразованиях / П. В. Голышко, К. А. Барышников, А. Ю. Барышников // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – № 2. – С. 31–38.
2. **Мисюрина, Е. Н.** Генетические аномалии у больных множественной миеломой / Е. Н. Мисюрина, А. В. Мисюрин // Клиническая нефрология. – 2018. – № 2. – С. 11–14.
3. **Cancer testis antigens** in newly diagnosed and relapse multiple myeloma: prognostic markers and potential targets for immunotherapy / M. van Duin, A. Broyl, Y. de Knecht [et al.] // Haematologica. – 2011. – № 11. – P. 1662–1669.

4. **Cancer-testis antigens** in haematological malignancies / F. Meklat, Z. Li, Z. Wang [et al.] // British Journal of Haematology. – 2007. – № 6. – P. 769–776.
5. **Cancer-testis antigens** MAGE-C1/CT7 and MAGE-A3 promote the survival of multiple myeloma cells / D. Atanackovic, Y. Hildebrandt, A. Jadczyk [et al.] // Haematologica. – 2010. – № 5. – P. 785–793.
6. **Expression and prognostic relevance** of MAGE-C1/CT7 and MAGE-C2/CT10 in osteolytic lesions of patients with multiple myeloma / C. Pabst, J. Zustin, F. Jacobsen [et al.] // Experimental and Molecular Pathology. – 2010. – № 2. – P. 175–181.
7. **Immunotherapy in multiple myeloma** using cancer-testis antigens / S. Ghafouri-Fard, M. Seifi-Alan, R. Shamsi, A. Esfandiary // Iranian Journal of Cancer Prevention. – 2015. – № 5. – P. 37–55.
8. **Longitudinal analysis** and prognostic effect of cancer-testis antigen expression in multiple myeloma / D. Atanackovic, T. Luetkens, Y. Hildebrandt [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2009. – № 4. – P. 1343–1352.
9. **Pathogenicity of the MAGE** family / S. Li, X. Shi, J. Li, X. Zhou // Oncology letters. – 2021. – № 6. – P. 844–850.
10. **Prognostic impact** of cancer/testis antigen expression in advanced stage multiple myeloma patients / V. C. C. Andrade, A. L. Vettore, S. Regis [et al.] // Cancer Immunity. – 2008. – № 11. – P. 2–9.
11. **Shires, K.** Cancer testis antigen MAGE C1 can be used to monitor levels of circulating malignant stem cells in the peripheral blood of multiple myeloma patients / K. Shires, K. Wienand // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2016. – № 11. – P. 2383–2396.

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

Diagnostic and prognostic potential of cancer-testis antigens in many multiple myeloma

Detection and analysis of the properties of cancer-testis antigens is an important area of current oncogenetic and oncohematological studies. High immunogenicity and relatively limited expression in normal tissues make them highly probable markers for the identification of haematological malignancies. It has been established that a number of cancer-testis antigens have stable expression rates in many multiple myeloma cell lines and patient samples. Determination of the functions of these antigens, including their diagnostic and prognostic potential, makes it possible to quickly and accurately diagnose clinically manifested multiple myeloma, and also allows to assess the survival of patients with this disease.

Key words: laboratory diagnostics, multiple myeloma, cancer-testis antigens, antigen expression.

УДК 611.631

Левенец Сергей Валентинович,

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

Никитенко Наталья Александровна,

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

Скрышник Наталья Николаевна,

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

Морфологические изменения тканей семенников при воздействии внешних факторов

Семенники являются парной мужской половой железой, их основная функция – производство половых клеток и гормонов. Семенники являются особо чувствительными органами к воздействию окислительных процессов, происходящих во время стресса. В качестве внешних факторов могут выступать радиационное воздействие, иммобилизация, наличие имплантатов в организме и др. При воздействии стресс-факторов происходят изменения в морфологическом строении семенников.

Ключевые слова: семенник, внешние факторы, стресс, репродуктивная функция.

Семенник – это парная мужская половая железа овальной формы, покрытая плотной фиброзной оболочкой. Семенники выполняют в организме генеративную (сперматогенез в семенных канальцах) и эндокринную (образование половых гормонов клетками Лейдига) функции [7; 10]. Температурные особенности формирования мужских половых клеток обусловили расположение семенников за пределами полости тела в кожно-мышечных мешках мошонки [16].

Основу органа образует плотная соединительно-тканная белочная оболочка, которая формирует тяж внутри органа – средостение. От средостения к внешней части семенника проходят многочисленные перегородки, разделяющие друг от друга дольки семенника [7].

Структурно-функциональными элементами семенников являются семенные канальцы, составляющие паренхиму и интерстициальные клетки Лейдига (гландулоциты), которые располагаются в рыхлой соединительной ткани, заполняющей пространство между семенными канальцами. Семенные

канальцы делятся на извитые, расположенные в дольках, и прямые, которые отходят от извитых к сети семенника. Сеть семенника объединяет канальцы в средостении, соединяющие прямые с выносящими канальцами семенника [7; 10].

Известно, что стресс негативно влияет на репродуктивную функцию организма. Так, образовавшиеся при стрессе свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов негативно сказываются на морфологических параметрах тканей и органов, включая семенники [12].

При исследовании влияния хронического стресса в различные сроки действия на морфологические изменения в семенниках было выявлено, что вес семенников сразу после влияния хронического стресса был значительно ниже по сравнению с показателем контрольной группы. Также показатели диаметра извитых семенных канальцев и толщины герминативного слоя по отношению к контрольной группе были меньше. В отдалённом периоде после хронического стресса (по прошествии 50 дней) наблюдалось уменьшение соотношения толщины герминативного слоя к диаметру извитых семенных канальцев. Такие изменения могут указывать на нарушение процессов сперматогенеза. При микроскопическом исследовании, у опытных групп было выявлено полнокровие сосудов семенников, более выраженное у группы в отдалённом периоде после хронического стресса. Подобные результаты, вероятно, обусловлены нарушением местной регуляции сосудистого тонуса семенников с развитием эндотелиальной дисфункции [6].

В качестве стресс-факторов может выступать также внешнее облучение. Известно, что ткани семенника имеют высокую радиочувствительность [3].

Показатели абсолютной и относительной массы семенных пузырьков повышаются после радиационного воздействия в 2,0 Гр. Действие радиации негативно отражается на продукции спермиогенеза и качестве эпидидимальных сперматозоидов. Выявлено снижение числа зрелых половых клеток на 8-е сутки после облучения более чем на 25%, также отмечено снижение жизнеспособности и увеличение фрагментации ДНК в половых клетках. Наибольшие негативные последствия облучения были выявлены спустя 30 дней радиационного воздействия. Показатели относительной и абсолютной массы семенников в сравнении с контрольной группой снижались практически на 50%, в то время как показатели относительной и абсолютной массы семенных пузырьков повышались. В отдалённом периоде после облучения (67 сутки) в состоянии репродуктивной системы сохранялись весомые нарушения. Показатели относительной и абсолютной массы органа все еще были ниже более чем на 20%. В количественном составе сперматогенных клеток также сохраняется ряд отклонений от контрольного уровня, наблюдается повышение числа сперматоцитов, круглых сперматид, а также снижение количества сперматогоний. Так, следует отметить, что облучение вызывает значительные повреждения в тканях семенников. Происходит гибель значительной части тестикулярной ткани, наблюдается диспропорция состава сперматогенных клеток и снижение продукции спермиогенеза. Эти нарушения развиваются постепенно и достигают максимальных значений к 37-м суткам послерадиационного воздействия, а резкое падение количества эпидидимальных сперматозоидов и связанное с этим снижение массы эпидидимиса более отчетливо проявляются в отдаленном периоде [3].

Значительное количество литературных данных раскрывает вопрос влияния экспериментальных видов стресса на репродуктивную систему животных, в том числе влияния хронического и острого иммобилизационного стресса [15].

Так, при иммобилизации животных по 4 часа в течение 30 дней было выявлено, что показатель относительной массы семенников животных был более чем на 20% меньше, чем данный показатель в группе интактных животных. Данное различие говорит об угнетении функционального состояния семенников [9].

У крыс, которые были подвержены острому иммобилизационному стрессу в течение трёх часов, были выявлены изменения на структурном и микроскопическом уровнях. На семенниках наблюдался отёк, они имели рыхлую консистенцию, насыщенный красный цвет. При микроскопическом исследовании на поверхности семенников также наблюдались отёк, разрушение герминативного эпителия, его отслаивание от базальной мембраны, отек стромы. У исследуемых животных были отмечены выраженная фрагментация и деструкция эпителия канальцев, кариопикноз, кариорексис и плазморексис. Также было отмечено нарушение кровотока на уровне артериального и венозного звеньев и в большинстве отделов микроциркуляторного русла. Показатели количества извитых семенных канальцев со слущиванием половых клеток в просвет и деформированных извитых семенных канальцев отражает влияние неблагоприятных факторов среды на сперматогенез. Так, было отмечено, что у животных, перенесших острый иммобилизационный стресс, наблюдалось увеличение извитых семенных канальцев со слущенным эпителием более чем в 2 раза, а количество деформированных извитых семенных канальцев в 3,5 раза по сравнению с этими показателями контрольной группы. Также наблюдалось снижение среднего диаметра извитых семенных канальцев более чем на 15% и толщины герминативного эпителия семенных канальцев более чем на 35% в сравнении с контролем. Данные изменения объясняются деструктивными процессами сперматогоний. Морфологические изменения в семенниках крыс, подвергшихся острому иммобилизационному стрессу, возникают в результате окислительного стресса, развивающегося на фоне нарушения кровоснабжения и микроциркуляции в условиях иммобилизации. Нарушения микроциркуляции приводят к увеличению продукции активных форм кислорода, активации процессов перекисного окисления липидов, вследствие чего уменьшается толщина герминативного эпителия и наблюдается локальный некроз эпителия семенных канальцев [5].

Образующиеся при стрессе свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов оказывают негативное влияние на морфологические характеристики различных тканей и органов, включая семенники. Окислительный стресс влияет на процессы пролиферации и дифференцировки сперматогенных клеток, способствует их самоуничтожению, нарушает стероидогенез в клетках Лейдига, вызывает апоптоз эндокриноцитов [11].

Ограничить стрессорные нарушения в семенниках возможно при помощи профилактического употребления питьевой сульфатной минеральной воды совместно с иными адаптогенными средствами, например, цинком и кремнием. Благодаря этому сочетанию формируются более

мощные механизмы адаптации, проявляющиеся развитием регенераторно-гиперпластических реакций [8].

Снизить негативное влияние стресса на репродуктивные органы помогают также препараты, содержащие йод и селен. Так, было проведено исследование влияния ветеринарного препарата Седимин на морфофункциональное состояние семенников белых крыс в условиях стресса. Показатель массы семенников отражает физиологическое состояние организма, так как эти органы чувствительны к окислительному стрессу. Так, было выявлено, что масса семенников группы, получавшей Седимин, незначительно отличалась от аналогичного показателя контрольной группы. Семенники крыс, получавших Седимин, имели в меньшей степени рыхлую консистенцию с признаками отека и расширенными кровеносными сосудами в сравнении с крысами, подвергшимися стрессу, но не получавшими препарат. У животных, получавших препарат, не наблюдались процессы отслоения герминативного эпителия от базальной мембраны, также эта группа имела менее выраженные признаки деструкции сперматогенного эпителия. Показатели диаметра извитых семенных канальцев и скорости изменения толщины эпителио-сперматогенного слоя семенных канальцев были незначительно меньше аналогичных показателей контрольной группы, но наличие разницы свидетельствует о дистрофических явлениях, возникших в результате нарушения кровотока в микроциркуляторном русле. Таким образом, применение Седимина способствовало снижению отрицательных последствий стресса и значительно уменьшило его влияние на морфофизиологические показатели сперматозоидов. Положительное воздействие препарата связано с уменьшением активности процессов свободно-радикального окисления в тестикулах, а также с тем, что селен входит в состав селенопротеинов – составной части ткани семенников [1].

В качестве стресс-факторов может также выступать наличие имплантатов в организме. С середины XX века основным материалом для производства имплантатов стали титан и его сплавы. Ценность титана для изготовления металлоконструкций заключается в его пластичности и биоинертности [2; 4]. Наиболее изучено влияние этого металла на организм в форме наночастиц диоксида титана. Исследования выявили, что наночастицы диоксида титана оказывают негативное воздействие на соматические и половые клетки организма [14].

При исследовании семенников крыс, подвергшихся воздействию наночастиц диоксида титана, на 14 день эксперимента в извитых семенных канальцах отмечались дистрофические изменения сперматогенного эпителия, проявляющиеся в его деструкции: появлении пустот в цитоплазме клеток Сертоли и отрыве сперматогенного эпителия от базальной мембраны. На 30 день экспериментального воздействия указанные морфологические изменения были более выраженными. Также на 30 день эксперимента было отмечено резкое уменьшение числа зрелых сперматид, в результате чего эпителиосперматогенный слой был представлен только тремя генерациями половых клеток: сперматогонии, сперматоциты первого и второго порядков. Отсутствие зрелых сперматид в семенниках животных опытных групп отражалось в снижении показателя толщины сперматогенного эпителия. На угнетение сперматогенеза указывает также уменьшение диаметра извитых

семенных канальцев на 14 день эксперимента. К 30-му дню наблюдений данный параметр увеличивался, что вероятно, связано с вакуолизацией клеток Сертоли, дезорганизацией слоев и отрыва сперматогенных клеток от базальной мембраны. Площадь ядер клеток Лейдинга на фоне введения диоксида титана снижается. Так, наблюдаемые результаты подтверждают возможное неблагоприятное воздействие наночастиц диоксида титана на морфо-функциональные свойства семенников крыс [13].

Таким образом, факторы окружающей среды, выступающие как стресс-фактор, негативно сказываются на репродуктивной функции организма. Среди морфологических изменений наблюдается снижение показателей абсолютной и относительной массы семенников, уменьшение диаметра извитых семенных канальцев и толщины герминативного слоя. Кроме того, происходит уменьшение количества зрелых половых клеток, что отражается на показателе толщины сперматогенного эпителия, и наблюдается нарушение кровоснабжения семенников.

Список литературы

1. **Алексеев, В. В.** Морфофункциональное состояние семенников самцов белых крыс при применении Седимина на фоне стресса / В. В. Алексеев, И. Ю. Арестова // Вестник Чувашской государственной сельскохозяйственной академии. – 2019. – № 3(10). – С. 53–56.
2. **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.
3. **Влияние внешнего облучения** и иммобилизационного стресса на репродуктивную систему крыс-самцов / Г. Г. Верещако, Н. В. Чуешова, Г. А. Горох [и др.] // Радиационная биология. Радиэкология. – 2016. – Т. 56, № 1. – С. 56–63.
4. **Использование металлических имплантатов** в эндопротезировании / П. К. Бойченко, С. В. Левенец, А. Ю. Садовая, М. А. Савенок // Вестник Луганского национального университета имени Тараса Шевченко. Сер. 6, Биология. Медицина. Химия. – 2019. – № 1(31). – С. 51–58.
5. **Кидун, К. А.** Морфологические изменения тканей семенников у самцов беспородных белых крыс при остром иммобилизационном стрессе / К. А. Кидун, Р. В. Дорошенко, Т. С. Угольник // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – № 3(37). – С. 97–101.
6. **Кидун, К. А.** Сравнительный анализ морфологических изменений семенников в различные сроки послеэкспериментального стресса / К. А. Кидун, Т. С. Угольник, Е. К. Солодова // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 27 мая 2016 г. / [редкол.: С. С. Лазуко (гл. ред.) и др.]. – Витебск, 2016. – С. 185–188.
7. **Клименкова, И. В.** Особенности морфологии семенников половозрелых лабораторных крыс / И. В. Клименкова, Е. А. Кирпанева // Эпизоотология. Иммунобиология. Фармакология. Санитария. – 2017. – № 1. – С. 57–61.
8. **Королёв, Ю. Н.** Ультраструктурные изменения клеток Сертоли семенников крыс при применении питьевой минеральной воды в сочетании с

- микроэлементами цинком и кремнием в условиях стресса / Ю. Н. Королёв, М. С. Гениатулина, Л. А. Никулина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – Т. 89, № 5. – С. 49–53.
9. **Логинов, И. П.** Влияние иммобилизационного стресса на функциональное состояние семенников белых крыс / И. П. Логинов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 10. – С. 149–150.
 10. **Сапин, М. Р.** Нормальная анатомия человека : учебник : в 2 кн. Кн. 2 / М. Р. Сапин, Г. Л. Билич. – М. : Мед. информ. агентство, 2010. – 584 с.
 11. **Саяпина, И. Ю.** Репродуктивная функция семенников крыс после семидневной адаптации к низким температурам по данным морфологического анализа / И. Ю. Саяпина, Т. Л. Огородникова // Научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. – № 5(89). – С. 1–13.
 12. **Солодова, Е. К.** Морфологические изменения в семенниках крыс линии Вистар под влиянием неспецифического хронического стресса / Е. К. Солодова, К. А. Кидун, Т. С. Угольник // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 2(60). – С. 70–74.
 13. **Шарафутдинова, Л. А.** Морфо-функциональная характеристика семенников крыс на фоне воздействия наночастиц диоксида титана / Л. А. Шарафутдинова, К. Н. Синельников, В. В. Валиуллин // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 6. – С. 293–298.
 14. **Noorafshan, A.** Stereology as a valuable tool in the toolbox of testicular research / A. Noorafshan // Ann. Anat. – 2014. – № 196(1). – P. 57–66.
 15. **Study of Spermatogenesis** Fetal Testis Exposed Noise Stress During and after Natal Period in Rat / M. Jalali, M. Hemadi, G. Saki, A. Sarkaki // Pakistan Journal of Biological Sciences. – 2013. – Vol. 16. – P. 1010–1015.
 16. **The toxic effects** of sodium fluoride on the reproductive system of male rats / R. S. Gupta, T. I. Khan, D. Agrawa, J. B. S. Kachhawa // Toxicology and Human & Experimental Toxicology. – 2008. – Vol. 27, № 12. – P. 901–910.

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

Morphological changes of testicular tissues under the influence of external factors

The testes are a paired male sex gland, their main function is the production of germ cells and hormones. The testes are particularly sensitive organs to the effects of oxidative processes occurring during stress. Radiation exposure, immobilization, the presence of implants in the body, etc. can act as external factors. When exposed to stress factors, changes occur in the morphological structure of the testes.

Key words: testis, external factors, stress, reproductive function.

УДК 616.921.5

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

Скворцова Екатерина Михайловна,
ассистент кафедры теоретической биохимии
с курсом клинической биохимии
ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России
kat.sqo@gmail.com

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и беременность в практике врача

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), по мнению многих специалистов, являются самыми распространенными заболеваниями в мире, в том числе и среди детей. Среди инфекционных болезней они занимают лидирующее положение. Это объясняется легкостью передачи вируса от человека к человеку, замкнутостью коллективов (детский сад, школа, институт, офис), отсутствием стойкого иммунитета после перенесенной инфекции и снижением иммунной защиты у жителей больших городов вследствие загрязнения воздуха, особенностей питания и стиля жизни.

Инфекционные заболевания дыхательных путей представляют все возрастающую из года в год социальную, медицинскую и экономическую проблему. Несмотря на разработанные и широко применяемые меры борьбы с гриппом и ОРЗ, экономический ущерб государства от данной группы заболеваний продолжает оставаться достаточно высоким. Высокозатратными респираторные инфекции становятся из-за невозможности применения эффективных профилактических мер среди всех лиц, входящих в группу риска (дети, беременные и пожилые). Терапия ОРВИ должна быть комплексной и начинать ее нужно на ранних этапах заболевания. А это не всегда возможно из-за большого числа респираторных патогенов, обуславливающих развитие болезни, а также их чрезвычайно высокой вариабельности. Имеющиеся противовирусные средства зачастую обладают узким спектром действия, имеют неблагоприятный профиль безопасности, что ограничивает их применение. Согласно современным подходам, решение об использовании той или иной терапии основывается на анализе эффективности, наибольшей безопасности, на экономической оценке проводимых мероприятий. Острые респираторные вирусные инфекции опасны, прежде всего, развитием осложнений: бронхитов, пневмоний, синуситов и др. А учитывая тот факт, что грипп и ОРВИ в первую очередь поражают наиболее уязвимые группы населения (детей, беременных и пожилых), присоединение вторичной инфекции на фоне ослабленной иммунологической реактивности всегда опасно развитием летального исхода. Своевременная терапия ОРВИ способствует быстрому выздоровлению и предупреждает развитие осложнений.

Ключевые слова: ОРВИ, риновирус, вирус парагриппа, беременность, кашель, ринорея, Инсти чай, пневмония, плод.

Респираторные вирусы являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. К числу лиц, подверженных риску тяжелых острых респираторных заболеваний (ОРВИ), относятся маленькие дети, беременные и пожилые люди, а к числу отягощающих факторов – наличие сопутствующих заболеваний, плохое питание и воздействие загрязнителей окружающей среды [29].

Пневмония является важной причиной заболеваемости и смертности у беременных женщин. Заболеваемость пневмонией составляет 1,5 случая на 1000 беременностей. Физиологические и иммунологические изменения, которые происходят во время беременности, делают беременных женщин мишенью серьезных вирусных респираторных заболеваний. Последствия пневмонии содержат риск для здоровья матери, включая осложнения, связанные со смертью и беременностью, и риск для здоровья младенца, такие как преждевременные роды и малый размер для гестационного возраста. ОРВИ и пневмония могут быть результатом заражения вирусами и/или бактериями. Согласно последним данным, последствия вирусной инфекции гриппа в течение первого, второго и третьего триместров беременности были хорошо документированы. Клиническое значение заражения респираторными вирусами, отличными от вируса гриппа, во время беременности ограничено. Только недавно было показано, что респираторно-синцитиальная вирусная инфекция приводит к тяжелым респираторным заболеваниям и госпитализации. Кроме того, метапневмовирусная (МПВИ) инфекция и риновирусная (РВИ) инфекция у матерей часто связаны с маленькими детьми для гестационного возраста и младенцами с низким весом при рождении, соответственно [14].

По статистике каждый год до 20 миллионов человек в России посещают своих врачей из-за инфекций дыхательных путей. Инфекции верхних дыхательных путей, более известные как простудные заболевания, являются наиболее частыми клиническими проявлениями указанных инфекций. Вирусные инфекции нижних дыхательных путей, бронхит, бронхиолит и пневмония, например, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) или грипп, как правило, чаще встречаются у младенцев, детей младшего возраста и у пациентов с хроническими заболеваниями, тогда как дети старшего возраста и здоровые взрослые обычно страдают от более легких инфекций верхних дыхательных путей [9]. Подсчитано, что средний взрослый страдает от 2 до 4 простуд в год, а школьник страдает от 6 до 10 простуд в год. Таким образом, инфекции дыхательных путей представляют собой серьезную клиническую и терапевтическую проблему и экономическое значение. Инфекции верхних дыхательных путей, как правило, являются легкими, самоограничивающимися и вирусными по своему происхождению. Продолжительность симптомов колеблется от 7 до 10 дней, причем пик приходится на 2–3-й день. Тем не менее, некоторые симптомы могут наблюдаться в течение 3 недель после появления инфекции. Обычные простуды вызваны риновирусным (РВ) коронавирусом, вирусами гриппа и парагриппа и РСВ [13].

Большинство ОРВИ имеют вирусное происхождение, при этом основными виновниками являются риновирусы человека (РВ), вирусы парагриппа

(ПГВ), коронавирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), энтеровирусы, метапневмовирус человека и грипп. Человеческий метапневмовирус (МПВ) был недавно идентифицирован в образцах от РСВ-негативных детей с бронхиолитом, в то время как человеческий бокавирус (БВ) был обнаружен путем крупномасштабного скрининга молекулярных вирусов в объединенных образцах дыхательных путей. Важность каждого вирусного агента не ясна, но в литературе преобладают РСВ, РВ, ПГВ и вирус гриппа [1].

Риновирус человека. Исследования с использованием молекулярных методов показали, что РВ составляет до 80% от общих простуд. Единственный известный хозяин РВ – человек, хотя приматы могут также быть хозяином вируса как бессимптомная инфекция. Исторически энтеровирусы (ЭВ) и RV были классифицированы в отдельные роды, но из-за их родственной структуры генома они были объединены в один род, энтеровирусы, которые включают три вида РВ (от РВ-А до РВ-С) и четыре РВ ЭВ-виды (ЭВ-А-ЭВ-Д). Эти вирусы имеют различные фенотипические характеристики, при этом РВ в основном ограничены дыхательной системой, тогда как ЭВ вызывают различные мультисистемные клинические проявления (например, миоперикардит, энцефалит и, довольно часто, вирусный менингит. Однако, некоторые ЭВ вызывают РВ-подобные респираторные симптомы [4].

Коронавирусы. Коронавирус (CoV) является вторым этиологическим агентом инфекций верхних дыхательных путей. Наиболее распространенные коронавирусы, поражающие человека, включают 229E, OC43, SARS-CoV и недавно обнаруженные NL63, HKU1 и COVID19. Вирус передается при вдыхании аэрозоля, и повторные инфекции часто происходят из-за кратковременного иммунитета. В результате на коронавирус приходится 15–30% инфекций верхних дыхательных путей у людей. Эти инфекции ограничиваются преимущественно верхними дыхательными путями и редко распространяются на нижние дыхательные пути и легкие. Коронавирусная инфекция может иногда поражать другие органы. Сообщалось, что новые члены семейства коронавирусов, NL63, HKU1 и COVID19, особенно NL63 и COVID19, могут также вызывать тяжелые инфекции нижних дыхательных путей и расстройства брюшной полости, такие как боль и диарея. Эпидемии, вызванные CoV-NL63 и CoV-HKU1, наблюдаются каждые 2–3 года [13].

Респираторно-синцитиальный вирус. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) ответственен за многие гриппоподобные заболевания. Репликация RSV начинается в носоглотке, а затем вирус заражает бронхиальный эпителий, предположительно, путем межклеточного распространения или аспирации секрета. Вирус щадит базальные клетки и затем распространяется на альвеолярные пневмоциты. Патологические признаки РСВ характеризуются некрозом эпителиальных клеток, инфильтрацией Т-клеток и моноцитов вокруг артериол и нейтрофилами между сосудистыми структурами и небольшими дыхательными путями. Это приводит к обструкции дыхательных путей, задержке воздуха, увеличению сопротивления дыхательных путей, а также связано с нейтрофилией в бронхоальвеолярном лаваже. РСВ никогда не выделялся из крови. Иммунный ответ на РСВ, особенно цитокины и хемокины, по-видимому, ответственен за симптомы и тяжесть бронхиолита [16].

Вирусы гриппа. Будут ли инфекции дыхательных путей, вызванные вирусами гриппа, проявляться как обычные простуды с типичными симптомами или как тяжелые заболевания нижних дыхательных путей, зависит от типа вируса, ранее существовавшего иммунитета, основных заболеваний пациента и множества других факторов. Такие явления, как антигенный сдвиг или дрейф, привели к образованию более новых и все более вирулентных вариаций вируса гриппа и, как следствие, к более серьезным клиническим проявлениям. Ранее было показано, что кашель и лихорадка являются лучшими прогностическими факторами гриппозных инфекций с положительным прогностическим значением 79%. В целом, вирусы гриппа, как правило, являются причиной 5–15% острых инфекций верхних дыхательных путей у людей. Вирус гриппа вызывает повреждение эпителиальных клеток, и его репликация происходит в дыхательных путях со склонностью к нижним дыхательным путям. Репликация вируса и интенсивность основных симптомов гриппа коррелируют с уровнем цитокинов, особенно с IL-6 и TNF- α [18].

Ответная реакция иммунной системы на инфекцию, а не специфическое для вируса повреждение дыхательных путей, является причиной симптоматологии. Исследования различных вирусов, ответственных за инфекции верхних дыхательных путей, показали, что невозможно определить вирус на основании симптомов. Патология вирусных инфекций состоит из притока полиморфноядерных лейкоцитов в начале инфекции. Макрофаги играют ключевую роль в иницировании реакции острой фазы с продукцией цитокинов, тогда как высвобождение провоспалительных цитокинов и других медиаторов вызывает симптомы инфекции верхних дыхательных путей. Цитокины ответственны за системные симптомы (например, лихорадка), а брадикинин играет основную роль в местных симптомах инфекций дыхательных путей (например, боль в горле и заложенность носа) [24]. Простуда – это клинический синдром ринита и других признаков и симптомов верхних дыхательных путей, включая ринорею, боль в горле, чихание, кашель и слезотечение. Симптоматология не является патогномоничной для какого-либо конкретного вирусного агента, хотя могут быть различия в выраженности специфических симптомов между различными вирусами, например, конъюнктивит характерен для аденовирусных инфекций. Обычно заложенность носа, чихание и ринорея образуют первоначальное проявление, а кашель, боль в горле и иногда незначительная лихорадка следуют. Симптомы, как правило, достигают пика на 2–3-й день после начала заболевания, уменьшаются к 5-му дню и обычно проходят спонтанно через 7–14 дней. Инкубационный период может значительно варьироваться в зависимости от вируса: 1,5 дня для гриппа А, 12 часов для гриппа В, 3 дня для коронавируса, 4 дня для РСВ, 5,5 дней для аденовируса и 24–48 часов для РВ [17].

Боль в горле, раздражение и боль в глотке обычно появляются в начале инфекции дыхательных путей. Боль в горле, скорее всего, вызвана действием простагландинов и брадикининов на чувствительные нервные окончания в верхних дыхательных путях. Ощущение боли опосредовано черепными нервами, иннервирующими носоглотку [27].

Заложенность носа является последующим симптомом респираторной инфекции, которая развивается в течение первой недели симптомов. Механизм

заложенности носа основан на расширении венозных пазух эпителия носа в ответ на медиаторы вазодилататора, такие как брадикинин. Симптомы возрастают с ростом концентрации кининов. Дилатация пазух в узкой области носового клапана вызывает обструкцию носовых дыхательных путей. Так называемый носовой цикл (чередование заложенности и отека носовых ходов, контролируемых симпатическими вазоконстрикторными нервами) усиливается, и асимметрия носового воздушного потока более выражена при респираторной инфекции [15].

Ринорея. Водянистая секреция носа, часто сопровождаемая чиханием, является ранним признаком инфекции дыхательных путей. Носовые выделения при респираторных инфекциях представляют собой сложную смесь плазменных и железистых экссудатов с клеточными элементами (например, бокаловидными клетками, плазматическими клетками и нейтрофилами) переменного состава, которые изменяются в течение инфекции и выраженности воспалительного ответа. Цвет выделения из носа может меняться от водянистого прозрачного до желтого и зеленого в течение инфекции дыхательных путей, и это отражает степень воспалительного ответа, а не этиологию инфекции. Изменение цвета связано с набором лейкоцитов в просвет дыхательных путей. Нейтрофилы и активированные моноциты содержат хроматические зеленые гранулы (азурофильные гранулы), содержащие миелопероксидазу с гемовым пигментом. Чем больше лейкоцитов присутствует в выделениях из носа, тем они являются более красочными. Хотя литература связана с изменением цвета мокроты, те же механизмы применяются для выделения из носа [22].

Чихание. Водянистая секреция носа на ранней стадии инфекции часто сопровождается чиханием. Чихание – это рефлекс, опосредованный тройничным нервом, ветки которого снабжают эпителий носа. Центр чихания в стволе мозга координирует рефлекс чихания. Чихание связано с воспалительными реакциями в носу и носоглотке, которые стимулируют тройничный нерв и опосредуются рецепторами гистамина на тройничных нервах [21].

Кашель – наиболее распространенный клинический симптом и наиболее частая причина для посещения врача. Кашель является защитным рефлексом, который предотвращает попадание пищи и жидкости в дыхательные пути и очищает дыхательные пути от слизи и других инородных тел. Рефлекс опосредуется исключительно блуждающим нервом. Кашель начинается в дыхательных путях путем стимуляции чувствительных нервов в гортани или ниже. Воспаление дыхательных путей, связанное с ринитом, должно достигнуть гортани, чтобы вызвать кашель. Внешнее ухо и пищевод также снабжаются блуждающим нервом, и кашель также может быть вызван гастроэзофагеальным рефлюксом. Инфекции дыхательных путей часто сопровождаются избыточным, сухим и непродуктивным кашлем в первые дни. Непродуктивный кашель может быть вызван воспалительным процессом, распространяющимся на гортань, поскольку воспаление в носу вызывает чихание, а не кашель. Считается, что кашель при инфекциях дыхательных путей опосредуется гиперреактивностью кашлевого рефлекса вследствие воздействия медиаторов воспаления на сенсорные нервные окончания дыхательных путей. Когда гортань воспалена и гиперреактивна, кашель может возникать самопроизвольно или в ответ на раздражители, которые обычно

не вызывают кашель, например холодный воздух. Это может продолжаться в течение трех недель или дольше. Продуктивный кашель обычно возникает позже в ходе инфекции дыхательных путей и связан с выработкой слизи, возникающей из-за воспаления нижних дыхательных путей. Риновирус и коронавирус обычно не вызывают значительного повреждения клеток дыхательных путей, и обычная простуда, как правило, связана с небольшим кашлем, если таковой имеется, тогда как вирус гриппа может вызывать существенное повреждение клеток дыхательного эпителия [25].

Инфекции дыхательных путей связаны с нарушением психомоторной функции. Изменения настроения и недомогание могут быть объяснены неприятными объективными симптомами инфекций дыхательных путей, такими как заложенность носа, ринорея и кашель. Эти симптомы могут вызывать дискомфорт и снижать качество жизни пациента. Тем не менее, появляется все больше свидетельств того, что изменения настроения также могут быть вызваны воздействием цитокинов на центральную нервную систему. Точные механизмы действия цитокинов в головном мозге плохо изучены, но появляется все больше свидетельств того, что анорексия, связанная с респираторными инфекциями, опосредуется цитокинами, которые воздействуют непосредственно на центр питания в гипоталамусе [2].

Головные боли являются распространенным ранним симптомом инфекций дыхательных путей. Механизм головной боли, связанной с инфекцией дыхательных путей, неизвестен, но головные боли могут быть вызваны цитокинами, выделяемыми в ответ на вирусную инфекцию [3].

Миалгия является распространенным симптомом инфекций дыхательных путей. Около половины пациентов с простудой жалуются на боль в мышцах. Миалгия возникает при остром иммунном ответе на фазу инфекции и связана с воздействием цитокинов на скелетные мышцы. Провоспалительные цитокины, включая TNF- α , участвуют в расщеплении мышечных белков. Лихорадка и миалгия, связанные с инфекцией дыхательных путей, могут быть вызваны продукцией простагландина E2 в ответ на цитокины [11].

Лихорадка – классический ответ на инфекцию. Это проявление выброса цитокинов в ответ на различные стимулы. Считается, что он благоприятен для реакции хозяина на инфекцию и обычно связан с новыми или тяжелыми вирусными инфекциями, такими как грипп. Следовательно, лихорадка является распространенным симптомом у детей, вероятно потому, что вирусы, ответственные за острые инфекции дыхательных путей, являются новыми для младенца и вызывают сильный иммунный ответ. Однако у взрослых, которые в прошлом подвергались воздействию многочисленных вирусов простуды, последующие инфекции не вызывают сильного цитокинового ответа, и лихорадка является редким симптомом простуды у взрослых [20].

Различные методы, включая мазок из носа, аспират и промывание, могут быть использованы для сбора образцов из носа, и все они эффективны. Респираторные вирусы обычно диагностируются одним из следующих способов: культивирование вируса, серология, иммунофлюоресценция / обнаружение антигена и тесты на основе нуклеиновых кислот / ПЦР. В вирусной культуре клеточные линии инфицированы вирусами, тогда как в серологии кровь проверяется на вирус-специфический антиген / антитела. Оба метода являются обременительными и медленными для получения результатов,

поэтому они не используются в обычной клинической работе, но играют определенную роль в эпидемиологическом контексте. Обнаружение антигена антигенспецифическими моноклональными антителами является основой различных экспресс-диагностических тестов. Однако они демонстрируют относительно низкую чувствительность у взрослых, где вирусная нагрузка может быть низкой [10]. Тесты на основе нуклеиновых кислот все шире используются, и они открывают новые возможности в исследованиях, особенно для РВ, для которого другие методы были неоптимальными. Кроме того, в настоящее время они мультиплексируются, что позволяет быстро одновременно обнаруживать многие вирусы, включая РВ, вирус гриппа, аденовирус, РСВ, человеческий метапневмовирус и ВПГ. Существуют рекомендации относительно использования таких тестов, особенно для гриппа, где ВОЗ разработала конкретные руководящие принципы, основанные на различных критериях. ОРВ не являются показателем для использования быстрого теста на антиген в клинике [12]. Диагностические тесты на вирусные респираторные инфекции, как правило, не рекомендуются в обычной клинической практике, если нет особых обстоятельств (например, осложнения, проблемы с дифференциальной диагностикой, люди с ослабленным иммунитетом и т. д.). Хотя роль рентгенологических исследований в вирусных ИМПН ограничена, потенциальные внутричерепные осложнения следует оценивать с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [28].

При лечении больных гриппом и ОРЗ, как правило, возникает необходимость применения симптоматических средств, включающих жаропонижающие, обезболивающие, противокашлевые препараты, сосудосуживающие капли и спреи. Жаропонижающие препараты обычно одновременно обладают также противовоспалительным, анальгезирующим и антиконгестивным эффектом [23].

Принимая во внимание защитную реакцию лихорадки, жаропонижающие препараты показаны при температуре тела 39°C и выше, сопровождающейся сильной головной болью. Препаратами выбора в этом случае могут быть парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты. Ацетилсалициловая кислота при гриппе противопоказана. Категорически следует избегать применения ацетилсалициловой кислоты в детском и подростковом возрасте, так как на фоне вирусного поражения АСК-содержащие препараты могут привести к возникновению синдрома Рейя – тяжелого заболевания с уровнем летальности до 50%. Возможно применение у детей парацетамола.

Парацетамол на сегодняшний день является одним из самых безопасных анальгетиков. Препарат является НПВП, блокирует ЦОГ, преимущественно в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции; оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и умеренно выраженное противовоспалительное действие. Парацетамол уменьшает пирогенное действие простагландинов на центр терморегуляции в гипоталамусе, усиливает теплоотдачу, нарушает проведение болевых импульсов в афферентных путях.

Иммуностимулирующие эффекты являются дозозависимыми, причем при назначении парацетамола в низких дозах эффект выражен слабо, при использовании в средних терапевтических дозах наблюдается

пропорциональная зависимость, а дальнейшее повышение доз не сопровождается повышением эффективности [8].

Однако в тактике лечения ОРВИ у беременных есть свои особенности, которые стоит учитывать. Основную трудность составляет низкая доказательная база по применению препаратов, которые будут безопасны как для самой беременной, так и для плода. В такой ситуации приходится искать другие пути решения проблемы и на помощь приходит применение препаратов на натуральной основе, то есть на основе трав. Одним из таких препаратов является Инсти чай, представленный на рынке не один год, от всем известной и хорошо зарекомендовавшей себя компании Herbion [5].

Инсти чай является фитопрепаратом, применяемым в лечении заболеваний простудного характера. Инсти представляет собой порошок, изготовленный в виде гранул, которые используются для того, чтобы приготовить раствор, применяемый внутрь.

Различают несколько сортов подобного лечебного чая, которые имеют одинаковый основной состав и различные вспомогательные вещества, которые наделяют препарат вариантами запаха. В любой аптеке можно приобрести препарат Инсти с ароматом ментола, аниса, кардамона, кофе, лимона и шоколада. Цвет каждого из них – коричневый.

Состав препарата представляет собой густой экстракт водный, который, в свою очередь, включает ингредиенты: кора белой ивы, листья сосудистой адхатоды, листья и цветы пахучей фиалки, корень голой солодки, листья китайского чая, плоды обыкновенного фенхеля, листья шаровидного эвкалипта, корневища лекарственной валерианы в необходимом для состава количестве. Вспомогательными компонентами служат вещества кукурузного крахмала и сахарозы плюс дополнение ароматизатора с присущим сорту чая запахом [6].

Гранулы запечатаны в индивидуальные саше-пакетики из трехслойной фольги массой около шести грамм, которые в свою очередь помещены в картонные пачки по пять штук.

Действие препарата Инсти является совокупным действием его компонентов, поэтому проведение фармакокинетических исследований не представляется возможным: все вместе компоненты не могут быть прослежены с помощью маркеров или биоисследований. По этой же причине невозможно обнаружить и метаболиты препарата.

Инсти гранулы – комплексный фитопрепарат с отхаркивающим, муколитическим, бронхолитическим, противовоспалительным, жаропонижающим и спазмолитическим действием.

Ива белая содержит гликозиды салицин, тремулацин. Оказывает жаропонижающее, противовоспалительное, болеутоляющее действие.

Адхатода сосудистая содержит алкалоиды вазицин, вазицинон. Обладает бронхорасширяющим, отхаркивающим действием, снижает вязкость мокроты и повышает двигательную активность ресничек эпителия бронхов, что способствует улучшению отхождения мокроты. Стимулирует выработку сурфактанта, что обеспечивает дыхательной мускулатуре возможность выполнения полноценного цикла «вдох/выдох». Оказывает противоастматический эффект, защищая от бронхоспазма, вызванного действием гистамина.

Фиалка душистая содержит виолин, фриделин, эфирные масла. Оказывает антигистаминное, отхаркивающее, жаропонижающее, потогонное действие.

Солодка голая содержит гликозид глицирризин, флавоноиды, аспарагин. Обладает отхаркивающим и противовоспалительными свойствами. Содержание в солодке гликозида глицирризиновой кислоты обеспечивает иммуностимулирующее действие, повышая как местный, так и общий иммунитет.

Чай китайский содержит танин, кофеин, теофиллин. Обладает вяжущим, тонизирующим, мочегонным действием.

Фенхель обыкновенный содержит эфирные масла, дипентин. Усиливает секреторную функцию бронхов и оказывает муколитическое действие, а также обладает антисептическим и противовоспалительными свойствами.

Эвкалипт шаровидный содержит эфирные масла (цинеол, пинен, миртенол, пинокарвон, эйдесмол), дубильные вещества. Обладает антисептическим действием, особенно в отношении стрептококков, стафилококков, вызывает противовоспалительный эффект. Стимулирует процессы регенерации, повышает устойчивость тканей к гипоксии.

Валериана лекарственная содержит эфирные масла (изовалериановая кислота, валереналь, борнеол, а-пинен), алкалоиды (валериан, хатинин), сапонины, кетоны. Понижает возбудимость центральной нервной системы, уменьшает спазмы гладкомышечных органов [6; 7].

Инсти улучшает состояние беременных, снижает повышенную температуру и интенсивность кашля. Способствует быстрому устранению симптомов ринита, фарингита, трахеита в течение 24 часов после его применения. Не вызывает сонливости и привыкания. Быстро растворим в горячей воде. Принимать необходимо внутрь, после еды, по 1 саше 2–3 раза в день. Растворить содержимое 1 саше в чашке горячей воды. Пить медленно. Курс лечения составляет 7–8 дней. Увеличение продолжительности курса возможно по рекомендации врача [7].

ОРВИ являются одними из наиболее распространенных патологических состояний, а также значительной причиной заболеваемости и увеличения финансовых затрат для систем здравоохранения и общества. Их наиболее тяжелые последствия, хотя и редкие, могут быть причиной смертности и значительной инвалидности. Важность этих состояний крайне недооценивается, особенно у беременных, и их необходимо признать как серьезную проблему для здоровья, особенно с учетом того, что чрезмерное назначение антибиотиков неуклонно ведет к опасным, устойчивым к лечению формам заболеваний, а применение многих стандартных групп препаратов невозможно при беременности, то стоит обратить внимание на фитокомплексы, такие как Инсти чай.

Список литературы

1. **A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease** / B. G. van den Hoogen, J. C. de Jong, J. Groen [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – № 7(6). – P. 719–724.
2. **Basta, H. A.** Modeling of the human rhinovirus C capsid suggests a novel topography with insights on receptor preference and immunogenicity /

- H. A. Basta, J. Y. Sgro, A. C. Palmenberg // *Virology*. – 2014. – № 448. – P. 176–184.
3. **Cadherin-related family member 3**, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication / Y. A. Bochkov, K. Watters, S. Ashraf [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2015. – № 112(17). – P. 5485–5490.
 4. **Cloning of a human parvovirus** by molecular screening of respiratory tract samples / T. Allander, M. T. Tammi, M. Eriksson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2015. – № 102(36). – P. 12891–12896.
 5. **Comparison between pernasal** flocked swabs and nasopharyngeal aspirates for detection of common respiratory viruses in samples from children / A. Abu-Diab, M. Azzeh, R. Ghneim [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2018. – № 46. – P. 2414–2417.
 6. **Comparison of flocked** and rayon swabs for collection of respiratory epithelial cells from uninfected volunteers and symptomatic patients / P. Daley, S. Castriciano, M. Chernesky, M. Smieja // *J. Clin. Microbiol.* – 2016. – № 44. – P. 2265–2267.
 7. **Development and evaluation** of a flocked nasal midturbinate swab for self-collection in respiratory virus infection diagnostic testing / M. Smieja, S. Castriciano, S. Carruthers [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – № 48. – P. 3340–3342.
 8. **Equivalence of self-** and staff-collected nasal swabs for the detection of viral respiratory pathogens / M. K. Akmatov, A. Gatzemeier, K. Schughart, F. Pessler // *PLoS One.* – 2012. – № 7(11). – P. 48–50.
 9. **Guideline for the management** of upper respiratory tract infections / A. J. Brink, M. F. Cotton, C. Feldman [et al.] // *S. Afr. Med. J.* – 2014. – № 94(6 Pt 2). – P. 475–483.
 10. **Human rhinovirus recognition** in non-immune cells is mediated by Toll-like receptors and MDA-5, which trigger a synergetic pro-inflammatory immune response / K. Triantafyllou, E. Vakakis, E. A. J. Richer [et al.] // *Virulence.* – 2011. – № 2(1). – P. 22–29.
 11. **Human rhinoviruses** / S. E. Jacobs, D. M. Lamson, K. S. George, T. J. Walsh // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2013. – № 26(1). – P. 135–162.
 12. **Low grade rhinovirus infection** induces a prolonged release of IL-8 in pulmonary epithelium / S. L. Johnston, A. Papi, P. J. Bates [et al.] // *J. Immunol.* – 2018. – № 160(12). – P. 6172–6181.
 13. **Mahony, J. B.** Detection of respiratory viruses by molecular methods / J. B. Mahony // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2018. – № 21(4). – P. 716–747.
 14. **McCormick, A.** Morbidity statistics from general practice : fourth national study 1991–1992 a study carried out by the Royal College of General Practitioners, Office of Population Censuses and Surveys, and the Department of Health / Anna McCormick, Douglas Fleming, John Charlton. – London : H.M.S.O., 1995. – 366 p.
 15. **Monto, A. S.** Epidemiology of viral respiratory infections / A. S. Monto // *Am. J. Med.* – 2002. – № 112(Suppl 6A). – P. 4–12.
 16. **Musher, D. M.** How contagious are common respiratory tract infections? / D. M. Musher // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – № 348(13). – P. 1256–1266.
 17. **New respiratory viral infections** / T. Jartti, L. Jartti, O. Ruuskanen, M. Söderlund-Venermo // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2012. – № 18(3). – P. 271–278.

18. **Nichols, W. G.** Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances / W. G. Nichols, A. J. Peck Campbell, M. Boeckh // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2018. – № 21(2). – P. 274–90.
19. **Pan-viral screening** of respiratory tract infections in adults with and without asthma reveals unexpected human coronavirus and human rhinovirus diversity / A. Kistler, P. C. Avila, S. Rouskin [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2017. – № 196(6). – P. 817–825.
20. **Papadopoulos, N. G.** Mechanisms of rhinovirus-induced asthma / N. G. Papadopoulos, A. Papi, S. Psarras, S. L. Johnston // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2014. – № 5(3). – P. 255–260.
21. **Picornavirus and enterovirus** diversity with associated human diseases / C. Tapparel, F. Siegrist, T. J. Petty, L. Kaiser // *Infect. Genet. Evol.* – 2013. – № 14. – P. 282–293.
22. **Pinto, C. A.** Experimental infection of gibbons with rhinovirus / C. A. Pinto, R. F. Haff // *Nature.* – 2019. – № 224(5226). – P. 1310–1311.
23. **Prechallenge antibodies:** moderators of infection rate, signs, and symptoms in adults experimentally challenged with rhinovirus type 39 / C. M. Alper, W. J. Doyle, D. P. Skoner [et al.] // *Laryngoscope.* – 2016. – № 106(10). – P. 1298–1305.
24. **Pyrc, K.** Identification of new human coronaviruses / K. Pyrc, B. Berkhout, L. van der Hoek // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2017. – № 5(2). – P. 245–253.
25. **Rhinovirus infections** and immunisation induce cross-serotype reactive antibodies to VP1 / G. R. McLean, R. P. Walton, S. Shetty [et al.] // *Antiviral. Res.* – 2012. – № 95(3). – P. 193–201.
26. **Royston, L.** Rhinoviruses and respiratory enteroviruses: not as simple as ABC / Royston L., Tapparel C. // *Viruses.* – 2016. – № 8(1). – P. 16.
27. **Ten years' experience** with year-round active surveillance of up to 19 respiratory pathogens in children / J. A. Weigl, W. Puppe, C. U. Meyer [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2017. – № 166(9). – P. 957–966.
28. **The time course** of the humoral immune response to rhinovirus infection / W. S. Barclay, W. al-Nakib, P. G. Higgins, D. A. Tyrrell // *Epidemiol. Infect.* – 2019. – № 103(3). – P. 659–669.
29. **Tregoning, J. S.** Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology / J. S. Tregoning, J. Schwarze // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – № 23(1). – P. 74–98.

**Skvortsov V. V.,
Skvortsova E. M.**

Acute respiratory viral infections (ARVI) and its treatment in pregnant women

Acute respiratory viral infections (ARVI), according to many experts, are the most common diseases in the world, including among children. They occupy a leading position among infectious diseases. This is due to the ease of transmission of the virus from person to person, the isolation of collectives (kindergarten, school, institute, office), the lack of persistent immunity after infection and a decrease in immune protection among residents of large cities, due to air pollution, nutrition

and lifestyle. Infectious diseases of the respiratory tract represent an increasing social, medical and economic problem from year to year. Despite the developed and widely used measures to combat influenza and acute respiratory infections, the economic damage to the state from this group of diseases continues to be quite high. Respiratory infections become highly costly due to the inability to apply effective preventive measures among all persons at risk (children, pregnant women and the elderly). ARVI therapy should be comprehensive and it should be started at the early stages of the disease. And this is not always possible due to the large number of respiratory pathogens that cause the development of the disease, as well as their extremely high variability. Available antiviral agents often have a narrow spectrum of action, have an unfavorable safety profile, which limits their use. According to modern approaches, the decision on the use of a particular therapy is based on an analysis of the effectiveness, the greatest safety, and the economic assessment of the activities carried out. Acute respiratory viral infections are dangerous, first of all, by the development of complications: bronchitis, pneumonia, sinusitis, etc. And given the fact that influenza and SARS primarily affect the most vulnerable groups of the population (children, pregnant women and the elderly), the addition of a secondary infection against the background of weakened immunological reactivity is always dangerous with the development of a fatal outcome. Timely ARVI therapy promotes rapid recovery and prevents the development of complications.

Key words: ARVI, rhinovirus, parainfluenza virus, pregnancy, cough, rhinorrhea, Insti tea, pneumonia, fetus.

УДК 616.718.5–001–092.9:663.05

Чурилин Олег Александрович,
канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры анатомии человека,
оперативной хирургии и топографической анатомии
ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Святителя Луки»
Минздрава России
geloeh@list.ru

Лужин Владислав Игоревич,
д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии человека,
оперативной хирургии и топографической анатомии
ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Святителя Луки»
Минздрава России
vladyslav_luzin@mail.ru

Золотаревская Марина Викторовна,
канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры фундаментальной
и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Святителя Луки»
Минздрава России
doctor_pharm_79@mail.ru

Исследование влияния пищевой добавки бензоата натрия в дозе 500 мг/кг на кору мозжечка крыс репродуктивного возраста методом дисперсионного анализа

Данная статья раскрывает новые аспекты воздействия бензоата натрия на мозжечок. Результаты предыдущего исследования выявили разнообразные изменения в структуре нейронов коры мозжечка. Дополнительный одно- и двухфакторный анализ показал, что грушевидные нейроны подвергаются наибольшему изменению, в то время как нейроны гранулярного слоя испытывают наименьшее влияние. Отмечается, что характеристики клеток сильно зависят от продолжительности эксперимента.

Ключевые слова: *нейроны, кора мозжечка, факторный анализ.*

Мозжечок играет важную роль в нервной системе, контролируя движения и равновесие организма [4; 6]. Его функционирование зависит от различных факторов [1–3; 5; 7; 8]. Мы провели исследования, чтобы выяснить влияние пищевых добавок на мозжечок и их возможные последствия. На основе полученных результатов мы установили, что бензоат натрия вызывает изменения в нервной ткани мозжечка крыс [2]. Эти изменения влияют на состояние коры и, вероятно, могут влиять на функционирование мозжечка.

Однако наши данные не позволяют однозначно определить, какой фактор оказывает наиболее значительное влияние на мозжечок.

Цель данного исследования заключалась в определении процентного влияния факторов (пищевой консерванта, его дозировки и продолжительности эксперимента) на морфометрические показатели нейроцитов коры мозжечка. Для достижения данной цели были проведены одно- и двухфакторные дисперсионные анализы.

Однофакторный дисперсионный анализ показал, как влияет пищевая добавка бензоат натрия в дозе 500 мг/кг на определенный изучаемый показатель коры мозжечка половозрелых крыс в отдельный срок эксперимента. Определены критическое значение F_k критерия Фишера и его вычисленное значение $F_{выч}$. на уровне значимости $P = 5\%$. F_k бензоата натрия = 4,747 ($p < 0,05$).

На 3 сутки эксперимента для половозрелых животных наиболее восприимчивыми к воздействию бензоата натрия в дозе 500 мг/кг являются показатели коры мозжечка: «плотность молекулярного слоя» доля влияния – 92,762%, «плотность клеток Пуркинью» доля влияния – 80,186%, «площадь ядер клеток Пуркинью» – 82,095%, где статистически достоверно резко изменяются показатели нейронов. Наименее ранимыми являются показатели: «ширина гранулярного слоя» – 14,182%, «ширина молекулярного слоя» 24,034%, эти изменения не были статистически значимы. Промежуточному влиянию пищевой добавки были подвержены остальные показатели коры мозжечка.

На 10 сутки эксперимента наиболее ранимым у половозрелых животных можно считать те же показатели, что и в прошлый период эксперимента. Наиболее восприимчивыми к воздействию бензоата натрия в дозе 500 мг/кг являются показатели коры мозжечка: «плотность молекулярного слоя» доля влияния – 85,344%, «плотность клеток Пуркинью» доля влияния – 75,443%, «площадь ядер клеток Пуркинью» – 72,830%, где статистически достоверно резко изменяются показатели нейронов. Наименее ранимыми являются показатели: «ширина гранулярного слоя» – 13,114%, «ширина молекулярного слоя» – 21,140%, «ЯЦО клеток Пуркинью» – 14,754% эти изменения не были статистически значимы. Промежуточному влиянию были подвержены остальные показатели коры мозжечка.

На 15 сутки эксперимента воздействие бензоата натрия в дозе 500 мг/кг на половозрелых животных выявило показатели коры мозжечка с промежуточным влиянием: «плотность молекулярного слоя» доля влияния – 69,996%, «плотность клеток Пуркинью» доля влияния – 58,601%, «площадь ядер клеток Пуркинью» – 67,217%, «площадь клеток Пуркинью» – 63,903%, где статистически достоверно изменяются показатели нейронов. Наименее ранимыми являются остальные показатели коры мозжечка.

На 24 сутки эксперимента воздействие бензоата натрия в дозе 500 мг/кг на половозрелых животных выявило показатели коры мозжечка с промежуточным влиянием: «плотность молекулярного слоя» доля влияния – 53,847%, «плотность гранулярного слоя» – 37,398%, «плотность клеток Пуркинью» доля влияния – 59,736%, «площадь клеток Пуркинью» – 50,846%, «площадь ядер клеток Пуркинью» – 48,360%, где статистически достоверно изменяются показатели нейронов. Наименее ранимыми являются остальные показатели коры мозжечка.

На 45 сутки эксперимента воздействие бензоата натрия в дозе 500 мг/кг на половозрелых животных выявило значительное снижение влияния пищевой добавки на показатели коры мозжечка. В данный период обнаруживается только один показатель с промежуточным влиянием бензоата натрия: «плотность клеток Пуркинью» – 47,953%, где статистически достоверно изменяются показатели нейронов. Наименее изменчивыми в данный период являются остальные показатели коры мозжечка.

По изложенным данным построены диаграммы (Рис. 1, 2, 3), на которых доля влияния бензоата натрия на каждый слой мозжечка выражена в процентах.



Рис. 1. Влияние бензоата натрия в дозе 500 мг/кг на слои коры мозжечка

Таким образом, можно отметить, что воздействие бензоата натрия в дозе 500 мг/кг вызывает у половозрелых крыс наибольшие статистически достоверные изменения морфометрических показателей нейронов в грушевидном слое коры мозжечка. Наименее ранимым к воздействию пищевой добавки оказался гранулярный слой мозжечка.

Двухфакторный дисперсионный анализ показал, что наибольшее влияние на изучаемые показатели коры мозжечка половозрелых крыс оказывает доза препарата (пищевой добавки) по сравнению со сроком эксперимента. F_k бензоата натрия = 4,001 ($p < 0,05$), F_k для срока эксперимента = 2,525 ($p < 0,05$).

Во все сроки эксперимента для половозрелых животных наиболее ранимым к воздействию бензоата натрия в дозе 500 мг/кг является «плотность клеток Пуркинью» – 56,670%, где статистически достоверно резко изменяются показатели нейронов. Наименее ранимым является «ширина гранулярного слоя» – 4,087%. Сроки эксперимента больше всего оказывали влияние на «площадь клеток гранулярного слоя» – 30,292% и меньше всего на «ЯЦО клеток Пуркинью» – 5,196%. Совместное влияние факторов больше всего оказывалось на «плотность молекулярного слоя» – 25,141%, менее ранимым оказался показатель «площадь клеток молекулярного слоя» – 1,294%.

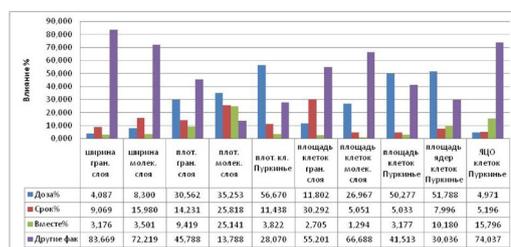


Рис. 2. Влияние факторов на изучаемые признаки коры мозжечка

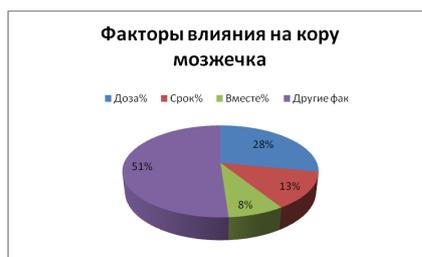


Рис. 3. Влияние факторов на кору мозжечка

Следовательно, результаты проведенного исследования показали следующее:

1. При длительном использовании бензоата натрия в дозе 500 мг/кг у взрослых крыс наблюдалось заметное изменение морфометрических показателей нейронов коры мозжечка.

2. Статистически значимые изменения морфометрических показателей наблюдались преимущественно в грушевидном слое коры мозжечка.

3. Гранулярный слой коры мозжечка оказался наименее подверженным воздействию данной пищевой добавки.

4. Сила влияния хронической интоксикации бензоата натрия в дозе 500 мг/кг на нейронные показатели коры мозжечка зависела от сочетания препарата и длительности эксперимента.

5. Пищевая добавка бензоат натрия оказывала более выраженное влияние на морфометрические показатели коры мозжечка, нежели продолжительность эксперимента.

6. Воздействие пищевой добавки на морфометрические показатели коры мозжечка снижалось при одновременном воздействии препарата и продолжительности эксперимента.

7. На кору мозжечка оказывали наибольшее влияние неизученные факторы, относительно которых требуется дальнейшее исследование.

Таким образом, проведенный одно- и двухфакторный анализ подтвердил полученные ранее гистологические и морфометрические данные, согласно которым бензоат натрия оказывает различное влияние на различные слои коры мозжечка. Это влияние, в свою очередь, зависит от конкретной пищевой добавки, продолжительности эксперимента, а также от возможного совместного воздействия этих факторов. Кроме того, следует отметить, что на полученные результаты значительное влияние оказывают другие, до сих пор неизученные факторы.

Список литературы

1. Карнюшко, О. А. Клеточные механизмы постнатального развития коры мозжечка крысы / О. А. Карнюшко, С. М. Зиматкин // Современная морфология: проблемы и перспективы развития : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки Респ. Беларусь, лауреата Гос. премии Респ. Беларусь, проф. Петра Иосифовича Лобко : в 2 ч. / под общ. ред. Н. А. Трушель. – Минск, 2019. – Ч. 1. – С. 114–116.
2. Карнюшко, О. А. Морфометрическая характеристика коры мозжечка крыс, подвергавшихся антенатальной алкоголизации / О. А. Карнюшко,

- В. Р. Кот // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 28–29 янв. 2021 г. / редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2021. – С. 396–398.
3. **Лузин, В. И.** Цитоархитектонические и морфологические показатели коры мозжечка половозрелых крыс при воздействии бензоата натрия / В. И. Лузин, О. А. Чурилин, М. В. Золотаревская // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 54–57.
 4. **Математическое моделирование** радиационно-индуцированных изменений нейронов коры мозжечка / О. П. Гундарова, В. П. Федоров, А. Г. Кварацхелия, Н. В. Маслов // Научное наследие российских морфологических школ : материалы конф., посвящ. 150-летию со дня рождения проф. Г. М. Иосифова / редкол.: Н. Т. Алексеева [и др.]. – Воронеж, 2020. – С. 24–30.
 5. **Морфологическая характеристика коры** мозжечка при ожоговой травме / Ю. Е. Морозов, Ж. В. Дорошева, Д. В. Горностаев, [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2018. – Т. 61, № 4. – С. 24–27.
 6. **Особенности цитоархитектоники коры** мозжечка при старении на примере нижней полулунной дольки / А. А. Баландин, Л. М. Железнов, И. А. Баландина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – № 4. – С. 559–562.
 7. **Сальманова, О. О.** Изучение морфологической организации нейронов коры мозжечка крыс на фоне перорального введения наночастиц магния / О. О. Сальманова, А. М. Федорова, Л. А. Шарафутдинова // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье : XXIII Междунар. мед.-биол. конф. молодых исслед., посвящ. 25-летию мед. фак. СПбГУ : материалы науч. конф., Санкт-Петербург, 26 сент. 2020 г. / [науч. ред.: П. К. Яблонский (гл. ред.) и др.]. – СПб., 2020. – Т. 23. – С. 65–66.
 8. **Шубина, О. С.** Исследование морфологического состояния коры мозжечка белых крыс и их поведенческих реакций под влиянием черепно-мозговой травмы / О. С. Шубина, М. В. Егорова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 1/2. – С. 6–11.

**Churilin O. A.,
Luzin V. I.,
Zolotarevskaya M. V.**

**Study of the effect of a dietary supplement of sodium benzoate
at a dose of 500 mg/kg on the cerebellar cortex of rats
of reproductive age using analysis of variance**

Based on previous research, this article reveals new aspects of the effects of sodium benzoate on the cerebellum. The results of the study revealed a variety of changes in the structure of neurons in the cerebellar cortex. Additional one- and two-way analyzes showed that piriform neurons experienced the greatest changes, while granular layer neurocytes experienced the least effect. It is noted that the characteristics of the cells strongly depend on the duration of the experiment.

Key words: neurons, cerebellar cortex, factor analysis.

ХИМИЯ

УДК 547.057:544.412.4:544.473-039.63

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

Некоторые аспекты получения бутенолидов при участии перегруппировок Кляйзена и Коупа

Статья актуализирует использование перегруппировок Кляйзена и Коупа применительно к получению бутенолидов в органическом синтезе. Показаны реакционные системы, используемые для проведения трансформаций.

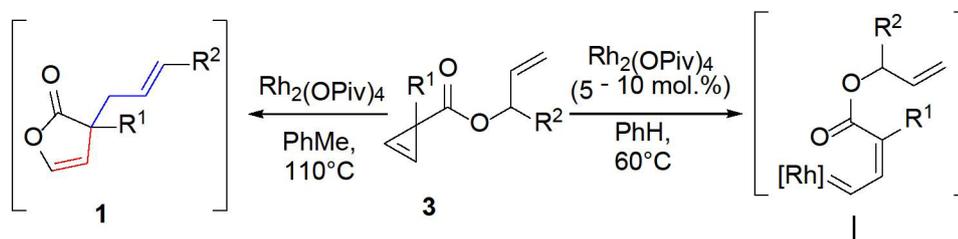
Ключевые слова: перегруппировка Кляйзена, перегруппировка Коупа, перициклические реакции, переходные металлы, бутенолиды.

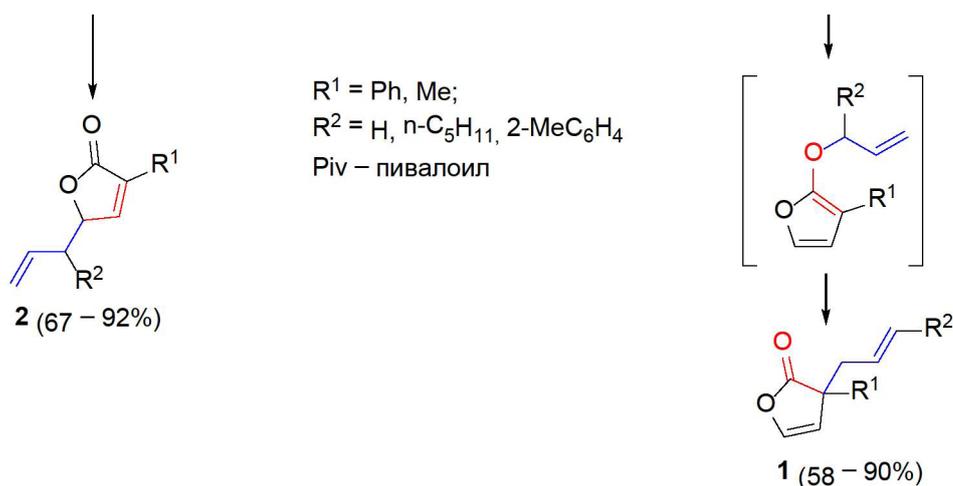
$\Delta^{\alpha,\beta}$ и $\Delta^{\beta,\gamma}$ -бутенолиды в последнее время привлекают к себе значительное внимание со стороны химиков-органиков. Это связано с тем фактом, что данные структуры входят в ряд природных молекул и, потенциально, могут обладать широким спектром биологической активности. Среди известных профилей активности соединений, включающих бутенолидный фрагмент, – антибактериальный, противораковый, противотуберкулёзный, антипаразитарный [4].

Методы получения $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов могут быть различными. Является возможным задействовать реакции Михаэля, Мукаями-Михаэля, Мориты-Бейлиса-Хиллмана, различные альдольные реакции, расширение меньшего цикла, в то время как $\Delta^{\beta,\gamma}$ -бутенолиды чаще всего наиболее эффективно получают путём перегруппировки производных $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов.

Примером получения замещённых $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов **1** и $\Delta^{\beta,\gamma}$ -бутенолидов **2** является реакция расширения циклопропенового цикла в соединении **3** (Схема 1) [5]. Аллилциклопропенкарбоксилаты при наличии в реакционной среде родиевого катализатора подвергаются рециклизации с образованием 2-аллилоксифуранов. Последние способны превращаться в $\Delta^{\beta,\gamma}$ -бутенолиды **1** (через стадию перегруппировки Кляйзена). При этом, в других условиях проведения реакции, трансформация протекает далее – с образованием $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов **2** (реализуемый механизм – перегруппировка Коупа).

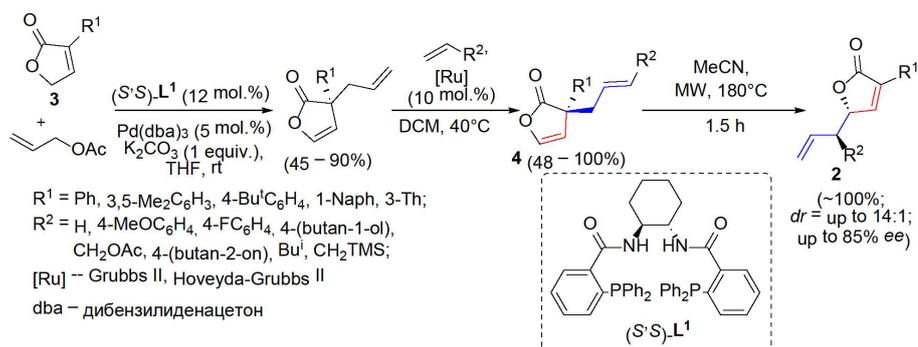
Схема 1





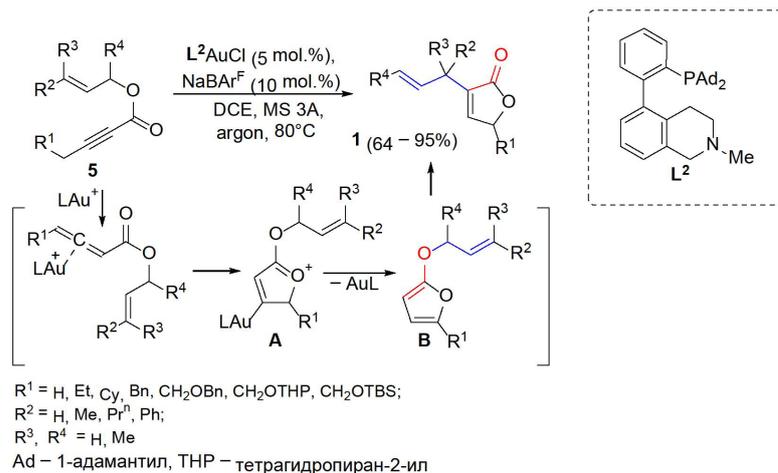
Позднее был предложен метод высокоэнантио- (*er* до 94 : 6) и диастереоселективного (*dr* до >20 : 1) синтеза $\Delta^{\beta\gamma}$ -бутенолидов **2**. При этом, за одну стадию удаётся создать два стереоцентра [3]. Последовательность реакций включает в себя асимметрическое аллилирование (при катализе палладием) и перекрестный *E*-селективный метатезис. Завершается процедура синтеза перегруппировкой Коупа. В качестве стартовых реагентов были использованы α -замещенные 5*H*-фуран-2-оны **3** (Схема 2). В отличие от предыдущего примера, молекулы-предшественники **4**, вступающие в реакцию перегруппировки Коупа, были синтезированы без использования перегруппировки Кляйзена.

Схема 2



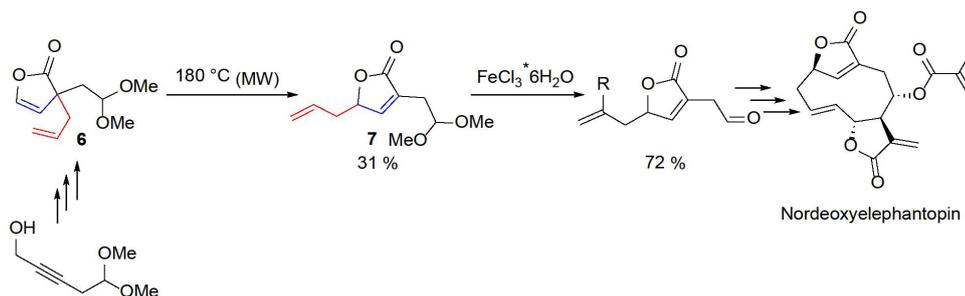
Успешное получение $\Delta^{\alpha\beta}$ -бутенолидов **1** возможно путём циклизации аллиловых эфиров кислот ацетиленового ряда **5**. Для протекания реакции требуется катализ соединениями золота. После циклизации исходного эфира следует реакция ароматизации интермедиата **A**, приводящая к образованию 2-алкоксифурана **B**. Это возможно из-за того, что в составе лиганда присутствует основная группа. (Схема 3) 2-алкоксифуран позднее претерпевает перегруппировку Кляйзена с последующей миграцией двойной связи, превращаясь в α -аллилбутенолид [2].

Схема 3



Синтез производных $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов является необходимым в ходе получения деоксиэлефантопина и его аналогов (Схема 4). Соединения данного вида – природные сесквитерпены, потенциально проявляющие цитотоксичность выше, чем у таксола (по отношению к ряду клеток различных раковых линий) [3]. Создание структуры деоксиэлефантопина требует нестандартного подхода из-за напряжённой 10-членной системы и 4 стереоцентров. Одними из ключевых этапов процедуры синтеза являются стадии получения молекул **6** и **7**, содержащих бутенолидный каркас.

Схема 4



Исходя из перечисленных выше факторов, считаем разумным предположить, что в дальнейшем соединения, содержащие остатки $\Delta^{\alpha,\beta}$ - и $\Delta^{\beta,\gamma}$ -бутенолидов найдут своё применение в различных практических областях человеческой деятельности. Наиболее вероятно, что данные молекулы будут использоваться в качестве фармацевтических агентов или в качестве предшественников в синтезе других органических молекул.

Список литературы

1. Aubert, S. A. Sequential Pd-AAA/Cross-Metathesis/Cope Rearrangement Strategy for the Stereoselective Synthesis of Chiral Butenolides / S. A. Aubert, T. Katsina, S. Arseniyadis // *Organic Letters*. – 2019. – Т. 21, № 7. – P. 2231–2235.

2. **Efficient Synthesis of α -Allylbutenolides** from Allyl Ynoates via Tandem Ligand-Enabled Au(I) Catalysis and the Claisen Rearrangement / H. Wang, T. Li, Z. Zheng, L. Zhang // ACS Catalysis. – 2019. – Т. 9, № 11. – P. 10339–10342.
3. **Lagoutte, R.** Synthesis of deoxyelephantopin analogues / R. Lagoutte, C. Serba, N. Winssinger // The Journal of Antibiotics. – 2018. – Т. 71, № 2. – P. 248–256.
4. **Ospina, C. A.** Corallolides A and B: Bioactive diterpenes featuring a novel carbon skeleton / C. A. Ospina, A. D. Rodríguez // Organic Letters. – 2009. – Т. 11, № 16. – P. 3786–3789.
5. **Xie, X.** Selective syntheses of $\Delta\alpha,\beta$ and $\Delta\beta,\gamma$ butenolides from allylic cyclopropenecarboxylates via tandem ring expansion/[3,3]-sigmatropic rearrangements / X. Xie, Y. Li, J. M. Fox // Organic Letters. – 2013. – Т. 15, № 7. – P. 1500–1503.

Baryshev B. N.

Some aspects of the butenolide synthesis using Claisen and Cope rearrangements

The article describes the applicability of the Claisen and Cope rearrangements in relation to synthesis of butenolides. The reaction systems used to carry out transformations are shown.

Key words: Claisen rearrangement, Cope rearrangement, pericyclic reactions, transition metals, butenolides

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

Многокомпонентный синтез этил-3,6-диамино-5-циано-4-(4-этоксифенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата

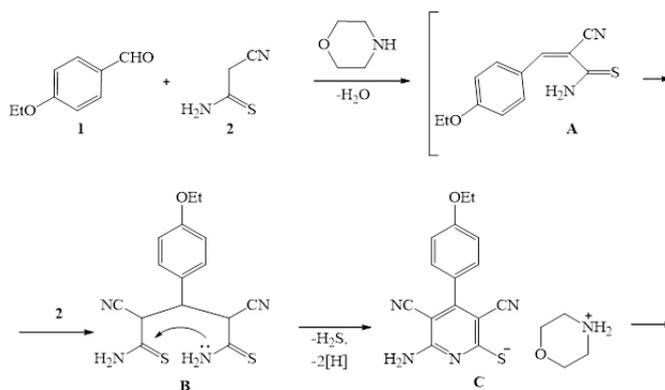
Многокомпонентной конденсацией *n*-этоксibenзальдегида, цианотиоацетамида, этил-2-хлорацетата и морфолина синтезирован этил-3,6-диамино-5-циано-4-(4-этоксифенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат.

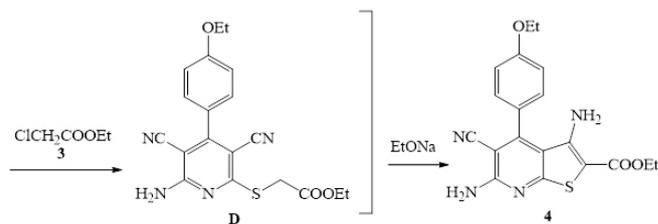
Ключевые слова: *n*-этоксibenзальдегид, цианотиоацетамид, этил-2-хлорацетат, морфолин, тиено[2,3-*b*]пиридин, спектральный анализ.

Производные тиено[2,3-*b*]пиридинов зарекомендовали себя в качестве ингибиторов ферментов [6; 8–10], среди которых отметим эукариотическую киназу фактора элонгации-2 (eEF2-к) [9] и ненуклеотидное ингибирование цитомегаловируса человека и родственных полимераз вируса герпеса [6].

В продолжение исследований по химии тиено[2,3-*b*]пиридинов [1; 2; 4] нами изучена перспективная [8–10] многокомпонентная конденсация, состоящая из *n*-этоксibenзальдегида **1**, цианотиоацетамида **2**, этил-2-хлорацетата **3** и морфолина (Схема 1). Показано, что она реализуется в этаноле при 20°C и приводит к образованию этил-3,6-диамино-5-циано-4-(4-этоксифенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата **4**. Вероятная схема реакции включает образование алкена Кнёвенагеля **A**, к которому по Михаэлю присоединяется СН-кислота **2**. Образовавшийся таким путем аддукт **B** неустойчив в данных условиях и легко претерпевает внутримолекулярную хемоселективную циклизацию в соль **C**. Последняя, в свою очередь, региоселективно алкилируется этил-2-хлорацетатом **3** по атому серы с образованием тиоэфира **D**, обработка которого этилатом натрия приводит к формированию конечной структуры **4**.

Схема 1





Таким образом, многокомпонентная конденсация *n*-этоксibenзальдегида, цианогиоацетамида, этил-2-хлорацетата и морфолина приводит к образованию этил-3,6-диамино-5-циано-4-(4-этоксифенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата – потенциального биологически активного соединения.

Экспериментальная часть

ИК спектр получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH_3CN , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C . Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион $2\text{DMSO}+\text{H}^+$ (m/z 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (m/z 265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуру плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

Этил-3,6-диамино-5-циано-4-(4-этоксифенил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат 4. К перемешиваемому раствору 1.4 мл (10 ммоль) *n*-этоксibenзальдегида **1** и 1.0 г (10 ммоль) СН-кислоты **2** в 20 мл этанола при 20°C прибавляли 1 каплю морфолина, перемешивали 1 ч и вновь прибавляли 1.0 г (10 ммоль) СН-кислоты **2** и 0.9 мл (10 ммоль) морфолина и оставляли. Через 24 ч к образовавшейся суспензии при перемешивании прибавляли 1.1 мл (10 ммоль) этил-2-хлорацетата **3**, перемешивали 2 ч и прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г натрия и 20 мл абсолютного этанола. Затем реакционную смесь перемешивали 2 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 3.1 г (82%), желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. $218\text{--}220^\circ\text{C}$ (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3412, 3325, 3253 (NH_2), 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1724 ($\text{C}=\text{O}$), 1669 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 1.25 т (3H, Me, J 7.1 Гц), 2.71 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.15 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 5.50 уш. с (2H, C^3NH_2), 7.39–7.48 м (6H, $\text{C}^6\text{NH}_2 + 4\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.87, 15.51, 28.40, 60.21, 90.21, 90.87, 113.70, 116.07, 128.4 (2C), 128.95 (2C), 131.07, 146.18, 148.62, 153.44, 159.21, 164.47, 165.22. Масс-спектр, (ESI), m/z : найдено 381.1027 [$M\text{--H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено 382.1100.

Список литературы

1. Дяченко, В. Д. 3-Циклогексенкарбальдегид в синтезе 4-(3-циклогексен-1-ил) замещенных 4*H*-хроменов, 4*H*-тиопиранов, 1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолинов, 1,4-дигидропиридинов, пиридинов и 6,7-дигидро-5*H*-[1]пириндинов / В. Д. Дяченко // Журнал общей химии. – 2005. – Т. 75, вып. 10. – С. 1612–1619.
2. Дяченко, В. Д. Синтез *N*-метилморфолиний 1-амино-4-фенилкарбамоил(этоксикарбонил)-2,4-дициано-1,3-бутадиен-1-тиолатов и их трансформация в производные пиридин-2-тиола / В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев // Журнал общей химии. – 2002. – Т. 38, вып. 5. – С. 768–771.
3. Ненайденко, В. Г. На пути к молекулярной сложности. Многокомпонентные реакции, включающие пять и более компонентов / В. Г. Ненайденко // Успехи химии. – 2020. – Т. 89, № 11. – С. 1274–1336.
4. Синтез функционализированных частично гидрированных хинолинов тандемом «реакция Сторка – внутримолекулярное переаминирование – алкилирование» / И. В. Дяченко, И. Н. Калашник, В. Д. Дяченко [и др.] // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55, вып. 8. – С. 1273–1286.
5. α -Цианотиоацетамид: [монография] / А. М. Магеррамов, Н. Г. Шихалиев, В. Д. Дяченко [и др.]. – М.: Техносфера, 2018. – 224 с.
6. 4-Оxo-4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridines as nonnucleoside inhibitors of human cytomegalovirus and related herpesvirus polymerases / M. E. Schnute, M. M. Cudahy, R. J. Brideau [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, № 18. – P. 5794–5804.
7. Dyachenko, V. D. Cyanothioacetamide as a polyfunctional reagent with broad synthetic utility / V. D. Dyachenko, I. V. Dyachenko, V. G. Nenajdenko // Russ. Chem. Rev. – 2018. – Vol. 87, № 1. – P. 1–27.
8. High-throughput screening to identify inhibitors which stabilize inactive kinase conformations in p38 α / J. R. Simard, C. Grütter, V. Pawar [et al.] // JACS. – 2009. – Vol. 131, № 51. – P. 18478–18488.
9. Lockman, J. W. Inhibition of eEF2-K by thieno[2,3-b]pyridine analogues / J. W. Lockman, M. D. Reeder, K. Suzuki [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, № 8. – P. 2283–2286.
10. Structure-activity relationship, kinetic mechanism, and selectivity for a new class of ubiquitin C-terminal hydrolase – L1 (UCH-L1) inhibitors / A. H. Mermerian, A. Case, R. L. Stein, G. D. Cuny // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17, № 13. – P. 3729–3732.

Dyachenko V. D.

Multicomponent synthesis of ethyl 3,6-diamino-5-cyano-4-(4-ethoxyphenyl)thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate

Ethyl 3,6-diamino-5-cyano-4-(4-ethoxyphenyl)thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate was synthesized by multicomponent condensation of p-ethoxybenzaldehyde, cyanothioacetamide, ethyl 2-chloroacetate and morpholine.

Key words: *p-ethoxybenzaldehyde, cyanothioacetamide, ethyl-2-chloroacetate, morpholine, thieno[2,3-b]pyridine, spectral analysis.*

УДК 547.239; 547.461.3; 547.571; 547.789.1; 547.818.1; 547.823; 547.825

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

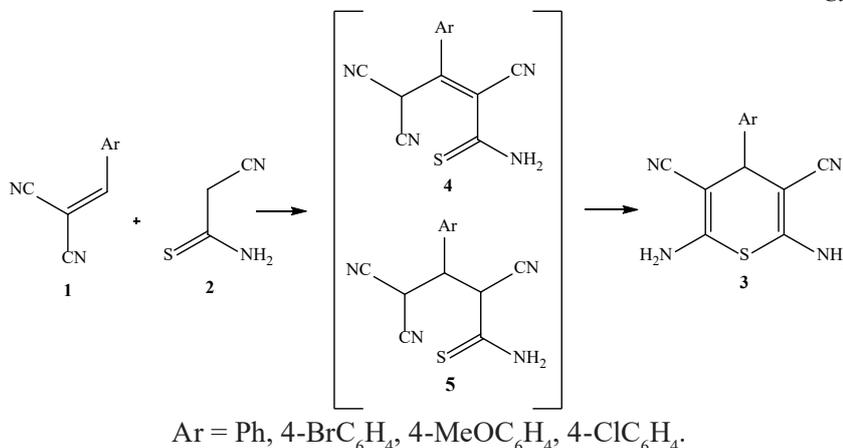
Кросс-рециклизация 2,6-диамино-4-арил(гетарил, алкил)-4*H*-тиопиранов (обзор)

Проанализированы и систематизированы литературные данные по кросс-рециклизации 2,6-диамино-4-арил(гетарил, алкил)-4*H*-тиопиранов с 1984 г., т.е. с момента их открытия.

Ключевые слова: арил(гетарил)метиленмалонитрилы, цианотиоацетамид, 2,6-диамино-4-арил(гетарил, алкил)-4*H*-тиопираны, аддукты Михаэля, рециклизация, кросс-рециклизация, алкилгалогениды, тиазолы Ганча, никотинитрилы, пириндинитрилы, хиолинонитрилы.

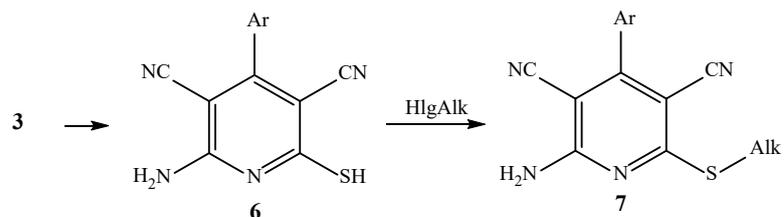
При взаимодействии арилметиленмалонитрилов **1** с цианотиоацетамидом **2** в этаноле при катализе процесса морфолином впервые получены 2,6-диамино-4-арил-4*H*-тиопираны **3**. Первоначально они были ошибочно охарактеризованы как тиоамиды 2,4,4-трициано-3-арил-3-бутеновой кислоты **4**. Такой же результат достигнут и при реакции арилметиленциано-тиоацетамидов с малонитрилом [29]. Через год появились сообщение об этой реакции, утверждающее именно об образовании тиопиранов **3**, способных при кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина рециклизоваться в производные пиридин-2(1*H*)-тионов [31]. Таким образом, было показано, что аддукты Михаэля **5** неустойчивы в данных условиях и легко циклизуются до замещенных тиопиранов **3** (Схема 1).

Схема 1



При рециклизации тиопиранов **3** с алкилгалогенидами реализуется одnoreакторное дальнейшее алкилирование 2-меркаптопиридинов **6** до соответствующих тиоэфиров **7** [28] (Схема 2).

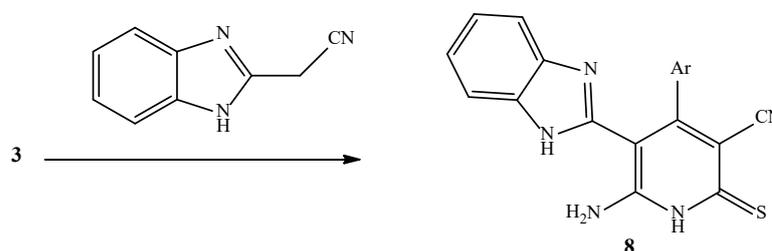
Схема 2



Hlg = Cl, Br, I. Alk = Bz, CH₂CH=CH₂, Me, Et, Pr, CH₂CONH₂.

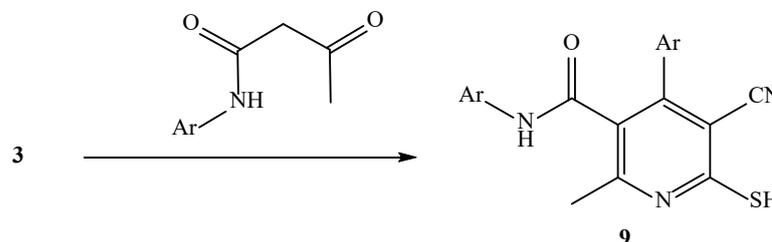
Тиопираны **3** вступают в реакцию кросс-рециклизации с бензимидазолилацетонитрилом в кипящем этаноле с образованием замещенных 6-амино-4-арил-5-(бензимидазол-2-ил)-1,2-дигидро-2-тиоксоникотинитрилов **8**. Таким образом, на стадии аддукта Михаэля происходит замещение малонитрила новой СН-кислотой – бензимидазолилацетонитрилом [19; 20] (Схема 3).

Схема 3



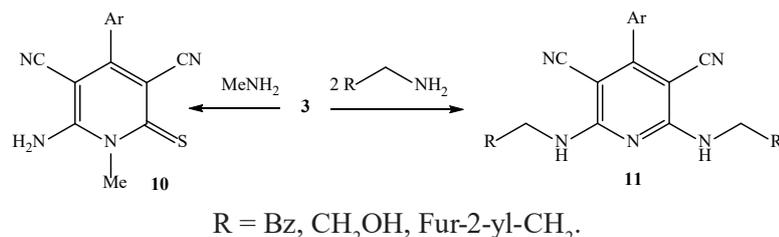
При введении в реакцию кросс-рециклизации с тиопиранами **3** ацетоацеанилида осуществляется замена малонитрила и образуется соответственно замещенный 2-метил-4,*N*-диарил-5-циано-6-меркаптотоникотинамид **9** [8; 11; 22; 23; 30] (Схема 4).

Схема 4



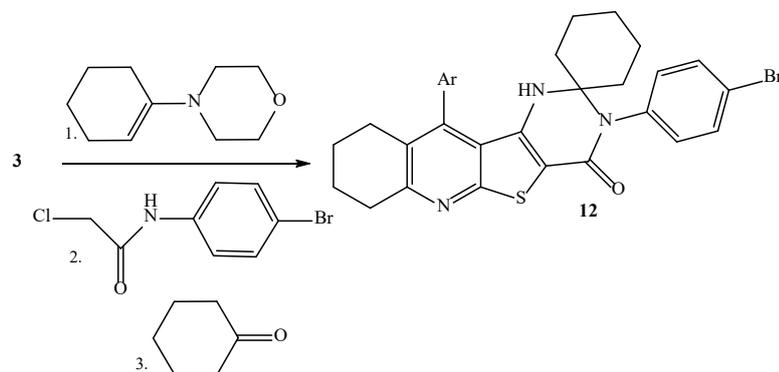
При взаимодействии тиопиранов **3** с метиламином в аддукте Михаэля **5** происходит замена аминогруппы на метиламин с образованием замещенных *N*-метилпиридин-2(1*H*)-тионов **10**. Использование двухкратного избытка аминов в этой кросс-рециклизации позволяет синтезировать полностью симметрично замещенные пиридины **11** [8; 10; 24–27; 32] (Схема 5). В этих случаях замещаются две функциональные группы в аддуктах Михаэля **5** – амино- и меркаптогруппы. Нельзя исключать в ходе данных трансформаций распада аддуктов Михаэля **5** до исходных реагентов: арилметиленмалонитрилов **1**, и цианотиоацетамида **2**, арилметиленцианотиоацетамидов и малонитрила, соответственно.

Схема 5



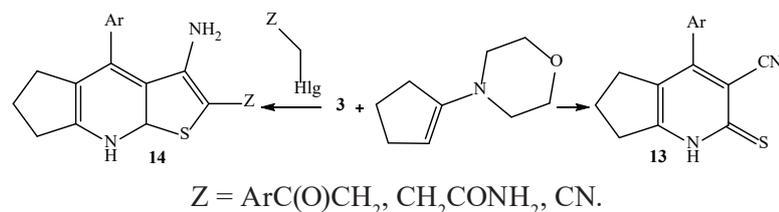
В многокомпонентной одnoreакторной конденсации, включающей стадию кросс-рециклизации тиопиранов **3** с морфолиноциклогексеном, синтезируют производные частично гидрированных хинолинов. В дальнейшем они алкилируются, соответствующие тиоэфиры циклизуются в тиенохинолины, а последние конденсируются с циклогексаноном в спирозамещенные пентациклические труднодоступные системы **12** [12; 15] (Схема 6).

Схема 6

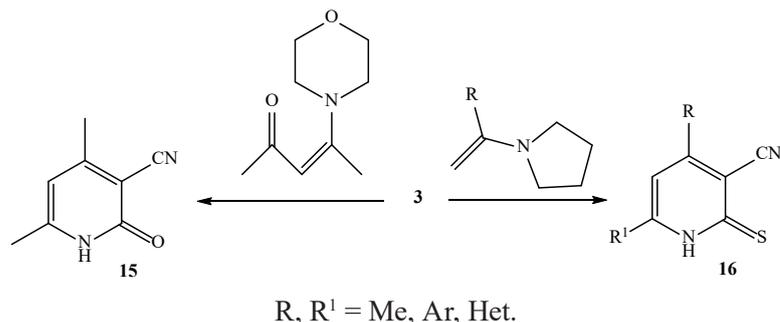


4-Арил-2-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1*H*-[1]пириндин-3-карбонитрилы **13** образуются в результате кросс-рециклизации тиопиранов **3** с морфолиноциклопентеном. Дополнительное введение в данную реакцию алкилирующих реагентов с метиленактивной группой приводит к образованию замещенных тиенопириндинов **14** [6] (Схема 7).

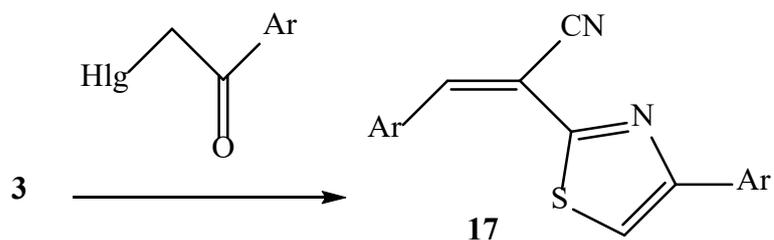
Схема 7



Енамин ацетилаcetона вступает в кросс-рециклизацию с тиопиранами **3** с образованием 4,4-диметил-2-оксо-1,2-дигидроникотинитрила **15** [17] (Схема 8). 1-Арил-1-пирролидинилэтилен в данной трансформации реагирует по типу енамина с образованием соответствующих тиоаналогов соединений **15** – 4,6-диарил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинитрилов **16** [21] (Схема 8).



Фенацилгалогениды в кросс-рециклизации с тиопиранами **3** образуют производные тиазолов **17** как результат реализации реакции Ганча [1–5; 7; 9; 13; 14; 16; 18] (Схема 9).



Выводы.

1. Кросс-рециклизация 4-замещенных 2,6-диамино-4H-тиопиранов с различными СН-кислотами или енаминами карбонильных соединений приводит к получению производных пиридина.

2. Взаимодействие тиопиранов с фенацилгалогенидами протекает по схеме замены малононитрила на α -галогенкетон с образованием тиазолов Ганча.

Список литературы

1. Дяченко, В. Д. Исследование кросс-рециклизации 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4H-тиопиранов с алкилирующими реагентами / В. Д. Дяченко // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т. 5, вип. 4(20). – С. 14–18.
2. Дяченко, В. Д. Кросс-рециклізація 4-алкіл(арил, гетерил)-2,6-діаміно-3,9-диціано-4H-тіо(селено)піранів / В. Д. Дяченко // Домбровські хімічні читання – 2005 : матеріали VII укр. конф., Чернівці, 21–23 верес. 2005 р. : тези доп. / відп. ред. М. О. Лозинський [та ін.]. – Чернівці, 2005. – С. 69.
3. Дяченко, В. Д. Кросс-рециклизация 2,6-диамино-4-арил-4H-тиопиран-3,5-дикарбонитрилов в синтезе функционально замещенных тиазолов / В. Д. Дяченко // Украинский химический журнал. – 2008. – Т. 74, № 10. – С. 100–104.
4. Дяченко, В. Д. Кросс-рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4H-тиопиранов с алкилирующими реагентами / В. Д. Дяченко,

- Т. А. Рыльская, С. В. Савчук // Вісник Харківського національного університету. – 2006. – № 731 : Хімія, вип. 14(37). – С. 86–89.
5. **Дяченко, В. Д.** Кросс-рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов с α -бромкетонами в замещенные 3-арил-2-(тиазол-2-ил) акрилонитрилы / В. Д. Дяченко // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2005. – Т. 3, вип. 4 (12). – С. 69–74.
 6. **Дяченко, В. Д.** Кросс-рециклизация 4-арил-2,6-диамино-4*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрилов с 1-морфолино-1-циклопентеном – новый путь к 4-арил-2-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1*H*-[1]-пириндин-3-карбонитрилам и их производным / В. Д. Дяченко, А. Д. Дяченко // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43, вып. 2. – С. 286–291.
 7. **Дяченко, В. Д.** Кросс-рециклизация замещенных 4*H*-халькогенопиранов / В. Д. Дяченко // Азотсодержащие гетероциклы : [тр. 3-й Междунар. конф. «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов», г. Черноголовка, 20–23 июня 2006 г.] : в 2 т. / под ред. В. Г. Карцева. – М., 2006. – Т. 2. – С. 112.
 8. **Дяченко, В. Д.** Новые варианты кросс-рецикликации 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов / В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская // Журнал общей химии. – 2011. – Т. 81, вып. 1. – С. 162–163.
 9. **Дяченко, В. Д.** Рециклизация 2,6-диамино-4-арил(циклогексил)-3,5-дициано-4*H*-тио(селено)пиранов / В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, С. Г. Гарасевич // Журнал общей химии. – 2005. – Т. 75, вып. 10. – С. 1688–1694.
 10. **Дяченко, В. Д.** Рециклизация 4-алкил(арил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов с 2-аминоэтанолом и (2-фурил)метиламином / В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 6. – С. 961–965.
 11. **Дяченко, В. Д.** Рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов под действием ацетилацетанилида, гидрохлорида метиламина и неорганических оснований / В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская // Вопросы химии и химической технологии. – 2010. – № 3. – С. 12–16.
 12. **Дяченко, В. Д.** Рециклізації та крос-рециклізації 2,6-діаміно-4-алкіл(арил, гетарил)-3,5-диціано-4*H*-тіо(селено)піранів / В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская // Домбровські хімічні читання – 2010 : IV укр. конф., Львів, 17–20 трав. 2010 р. : тези доп. / Львівський нац. ун-т ім. Івана Франка. – Л., 2010. – С. 9.
 13. **Дяченко, В. Д.** Синтез 2-[4-арил(гетарил, циклопропил)тиазол-2-ил]-3-гетарилакрилонитрилов рециклизацией 2,6-диамино-4-гетарил-4*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрилов с α -бромкетонами / В. Д. Дяченко // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85, вып. 4. – С. 618–623.
 14. **Дяченко, В. Д.** Синтез 2-[4-арил(гетерил)тиазол-2-ил]-3-гетерил-акрилонитрилов кросс-рециклизацией 2,6-диамино-4-гетерил-4*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрилов с α -бромкетонами / В. Д. Дяченко // Теорія і практика сучасного природознавства : зб. наук. праць III Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Херсон, 12–15 листоп. 2007 р.) / Херсонський держ. ун-т. – Херсон, 2007. – С. 30–33.
 15. **Дяченко, В. Д.** Синтез 4-алкил(арил, гетерил)-2-тиоксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов и их производных кросс-рециклизацией 4-алкил(арил, гетерил)-2,6-диамино-4*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрилов с

- 1-морфолино-1-циклогексеном, алкилгалогенидами и циклогексаном / В. Д. Дяченко, А. Д. Дяченко // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44, вып. 3. – С. 415–422.
16. **Дяченко, В. Д.** Трансформации 4-арил(гетерил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов в замещенные акрилонитрилы, 1,4-дигидропиридины, 2,3,4,7-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиридин и 4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин / В. Д. Дяченко // Журнал органической химии. – 2006. – Т. 42, вып. 5. – С. 741–750.
17. **Новые варианты кросс-рециклизации** 2,6-диамино-3,5-дициано-4-циклогексил-4*H*-тиопирана в производные пиридина / Т. А. Рыльская, М. С. Мартынюк, В. Д. Дяченко, А. С. Морковник // От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет : материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 100-летию каф. органич. химии ПГНИУ, Пермь, 16–18 мая 2018 г. / отв. за вып. С. В. Лавриков. – Пермь, 2018. – С. 180–181.
18. **Новые варианты кросс-рециклизации** замещенных 2,6-диамино-тио(селено)пиранов / А. В. Волинец, С. В. Галова, О. П. Наливкина [и др.] // XXIII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с междунар. участием), Нижний Новгород, 21–23 апр. 2020 г. : тез. докл. / [отв. за вып. А. В. Князев, Е. А. Асабина]. – Н. Новгород, 2020. – С. 67.
19. **Рильська, Т. А.** Нова крос-рециклізація 2,6-діаміно-4-арил-3,5-діціано-4*H*-тіопіранів / Т. А. Рильська, В. Д. Дяченко // Домбровські хімічні читання – 2012 : V Всеукр. наук. конф., м. Ніжин, 26–28 верес. 2012 р. : тези доп. / Ніжинський держ. ун-т ім. М. Гоголя. – Ніжин, 2012. – С. 98–99.
20. **Рильська, Т. А.** Нові трансформації 4-арил-2,6-діаміно-3,5-діціано-4*H*-тіопіранів / Т. А. Рильська, В. Д. Дяченко, Д. В. Коваленко // XXIII Українська конференція з органічної хімії : тези доп. присвяч. 95-річчю НАН України, Чернівці, 16–20 верес. 2013 р. / Нац. акад. наук. – Чернівці, 2013. – С. 151.
21. **Рильська, Т. А.** Реакція крос-рециклізації в синтезі заміщених піридинхалькогенонів та їх конденсованих похідних / Т. А. Рильська, В. Д. Дяченко // XXI Українська конференція з органічної хімії (Чернівці, 1–5 жовт. 2007 р.) : тези доп. / відп. ред.: М. О. Лозинський [та ін.]. – Чернівці, 2007. – С. 285.
22. **Рыльская, Т. А.** Кросс-рециклизация 2,6-диамино-4-арил-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов в 6-тионикотинанилиды / Т. А. Рыльская, В. Д. Дяченко // Хімічні проблеми сьогодення : зб. тез доп. III Всеукр. наук. конф. студ., аспірантів і молодих учених (Донецьк, 17–19 берез. 2009 р.) / Донецький нац. ун-т. – Донецьк, 2009. – С. 109.
23. **Рыльская, Т. А.** Кросс-рециклизация 4-алкил(арил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов с ацетилацетанилидом / Т. А. Рыльская, В. Д. Дяченко // Хімічні проблеми сьогодення : зб. тез доп. VII Всеукр. наук. конф. студ., аспірантів і молодих учених (Донецьк, 11–14 берез. 2013 р.) / Донецький нац. ун-т. – Донецьк, 2013. – С. 99.
24. **Рыльская, Т. А.** Новая кросс-рециклизация 2,6-диамино-4-фенил-3,5-дициано-4*H*-тиопирана / Т. А. Рыльская, В. Д. Дяченко // XXII Українська конференція з органічної хімії : [тези доп.], Ужгород, 20–25 верес. 2010 р. / редкол.: М. О. Лозинський [та ін.]. – Ужгород, 2010. – С. 234.

25. **Рыльская, Т. А.** Новая рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов / Т. А. Рыльская, В. Д. Дяченко, Л. А. Малыгина // Хімічні проблеми сьогодення : зб. тез доп. VI Всеукр. наук. конф. студ., аспірантів і молодих учених (Донецьк, 12–15 берез. 2012 р.) / Донецький нац. ун-т. – Донецьк, 2012. – С. 94.
26. **Рыльская, Т. А.** Новые примеры рециклизации 2,6-диамино-4-фенил-4*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрила / Т. А. Рыльская, В. Д. Дяченко // Хімічні проблеми сьогодення : зб. тез доп. V Всеукр. наук. конф. студ., аспірантів і молодих учених з міжнар. участю (Донецьк, 14–17 берез. 2011 р.) / Донецький нац. ун-т. – Донецьк, 2011. – С. 102.
27. **Рыльская, Т. А.** Новый пример рециклизации 2,6-диамино-4-фенил-4*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрила / Т. А. Рыльская, В. Д. Дяченко // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47, вып. 5. – С. 779.
28. **Синтез 2-алкилсульфанил-6-амино-4-арил-5-циано-никотинонитрилов** рециклизацией 2,6-диамино-4-арил-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов / И. В. Дяченко, В. Д. Дяченко, П. В. Дороватовский [и др.] // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54, вып. 11. – С. 1668–1674.
29. **Тиоамиды 2,4,4-трициано-3-арил-3-бутеновой** кислоты в синтезе замещенных 3-циано-2(1*H*)-пиридинтионов / А. М. Шестопалов [и др.] // Известия АН СССР. Сер. Химическая. – 1984. – № 10. – С. 2409–2410.
30. **Трехкомпонентный синтез производных** никотинамида, основанный на кросс-рециклизации 2,6-диамино-4-арил-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов с ацетоацетанилидом и алкилирующими реагентами / В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская, М. В. Дяченко [и др.] // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85, № 5. – С. 771–775.
31. **A novel synthesis of 4*H*-thiopyrans:** unexpected products of reaction of cyanothioacetamide with cinnamionitrile derivatives / G. E. H. Elgemeie, M. M. M. Sallam, S. M. Sherif and M. H. Elnagdi // Heterocycles. – 1985. – Vol. 23, № 12. – P. 3107–3110.
32. **Rylskaya, T. A.** Recyclization of 4-alkyl(aryl)-2,6-diamino-3,5-dicyano-4*H*-thiopyranes with primary amines / T. A. Rylskaya, V. D. Dyachenko, A. D. Dyachenko // Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2012) : The 6-th International Conference, will be held at 12–16 November, 2012 in Kharkiv, Ukraine / V. N. Karazin Kharkiv National University Institute of Organic Chemistry of NAS of Ukraine [et al.]. – Kharkiv, 2012. – P. 103.

Dyachenko I. V.

**Cross-recyclization of 2,6-diamino-4-aryl(hetaryl, alkyl)-4*H*-thiopyrans
(review)**

*Literary data on the cross-recyclization of 2,6-diamino-4-aryl(hetaryl, alkyl)-4*H*-thiopyrans since 1984 have been analyzed and systematized, i.e. since their opening.*

Key words: aryl(hetaryl)methylidenemalononitriles, cyanothioacetamide, 2,6-diamino-4-aryl(hetaryl, alkyl)-4*H*-thiopyrans, Michael adducts, recyclization, cross-recyclization, alkyl halides, Hantzsch thiazoles, nicotinonitriles, pyrindinonitriles.

УДК 547.81

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

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

Цитотоксическое действие производных пиранов в отношении клеточных линий легочной аденокарциномы A549 (обзор)

В обзорной статье рассмотрена цитотоксическая активность производных пиранов в отношении клеточной линии A549 по сравнению со стандартными противоопухолевыми препаратами доксорубицином и винбластином.

Ключевые слова: клеточная линия, аденокарцинома, пираны, доксорубицин, винбластин.

Рак легкого – наиболее распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость увеличилась в несколько десятков раз, в особенности в индустриально развитых странах [3].

В России заболеваемость раком легких за последние 10 лет имеет тенденцию к снижению, однако по-прежнему ежегодно диагностируется более 50 тыс. новых случаев заболевания, и данный вид рака находится на 1-м месте (12%) по заболеваемости среди всех злокачественных новообразований [3].

Наиболее распространенной разновидностью немелкоклеточного рака легкого является аденокарцинома или железистый рак легкого (до 40%) [3].

В данный момент цитотоксические препараты являются основным средством химиотерапии рака. Предполагается, что используемые вещества способны замедлять или прекращать рост раковых клеток, а дозы рассчитываются таким образом, чтобы свести к минимуму повреждение других активно делящихся клеток в организме. Однако большинство химиотерапевтических препаратов имеют серьезные побочные действия, поэтому разработка новых, относительно безопасных, цитотоксических агентов является одним из важных направлений органического синтеза.

Доксорубицин – цитотоксический антрациклиновый антибиотик, выделенный из культуры *Streptomyces peuceticus var. caesius*. Подавляет синтез ДНК и РНК: интеркалирует в двойную спираль ДНК между парами азотистых оснований (нарушается матрица и изменяется пространственная структура) и вызывает расщепление ДНК вследствие образования свободных радикалов. Помимо этого противоопухолевое действие возможно обусловлено

изменением клеточных функций в результате связывания с липидами клеточных мембран и взаимодействием с топоизомеразой II [2].

Винбластин – противоопухолевое средство растительного происхождения, алкалоид, выделенный из растения барвинок розовый (*Vinca rosea* L.). Связывается с тубулином, тормозит образование митозного веретена и останавливает митотическое деление клеток на стадии метафазы [1].

Производные пиранов продемонстрировали многообещающую цитотоксическую активность в отношении клеточных линий легочной аденокарциномы A549.

Авторы Voda et al. оценивали противоопухолевую активность производных пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилата *in vitro*, а в качестве контрольного препарата использовали доксорубин. Соединение этил 2,7-диметил-3-((1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат продемонстрировало хорошую активность ($IC_{50} = 0.69 \pm 0.02 \mu M$) по сравнению с доксорубином ($IC_{50} = 0.14 \pm 0.002 \mu M$) [4].

Соединения 2-амино-4*H*-пиранов, несущие о-фтор-функциональность (2-амино-4-(2-фторфенил)-4*H*-пиран-3,5-дикарбонитрил) и 2-фуриловый мотив (2-амино-4-(фуран-2-ил)-4*H*-пиран-3,5-дикарбонитрил), проявляли высокую противораковую активность в отношении клеточной линии A549 (4.3 μM и 5.5 μM соответственно при показателе доксорубина 0.7 μM) [6].

Соединения 2-амино-4-(3,5-дибром-2-метоксифенил)-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрил, 2-амино-4-(2,3-дихлорфенил)-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрил, 2-амино-4-(2,5-дихлорфенил)-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрил, 2-амино-4-(3,4-дихлорфенил)-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрил, 2-амино-4-(2-хлорфенил)-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрил, 2-амино-4-(4-хлорфенил)-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрил и 2-амино-4-(2,6-дихлорфенил)-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрил показали заметное увеличение ингибирующей активности ($IC_{50} = 1,39-3,54 \mu M$) против карциномы легкого A549 по сравнению со стандартным препаратом винбластин ($IC_{50} = 4,66 \mu M$) [7].

Показатель цитотоксичности IC_{50} производных хроменов 2-амино-4-(4-хлорфенил)-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрил и 2-амино-4-(4-бромфенил)-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрил составлял $0.99 \pm 0.2 \mu M$ и $2.67 \pm 0.18 \mu M$ соответственно, в то время как показатель винбластина составлял $IC_{50} = 3.78 \pm 0.01 \mu M$ [5].

Производные пиранов демонстрируют хорошую ингибирующую активность в отношении роста раковых клеток, поэтому разработка новых противораковых препаратов на основе пиранов является одним из перспективных направлений современной органической химии.

Список литературы

1. **Винбластин (Vinblastinum).** – Текст : электронный // Регистр лекарственных средств России : [сайт]. – URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/vinblastin-349> (дата обращения: 26.11.2023).
2. **Доксорубин (Doxorubicinum).** – Текст : электронный // Регистр лекарственных средств России : [сайт]. – URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/doksorubicin-51> (дата обращения: 26.11.2023).

3. **Трахтенберг, А. Х.** Особенности диагностики и лечения рака легкого / А. Х. Трахтенберг, К. И. Колбанов, С. А. Седых // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 5–17.
4. **1,2,3-triazole tagged 3H-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate derivatives:** Synthesis, invitro anticancer activity, Molecular Docking and DNA interaction studies. – Text : electronic / S. K. Boda, V. Pishka, P. V. A. Lakshmi [et al.] // Chemistry and Biodivers. – 2018. – Vol. 15, № 6. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cbdv.201800101> (date of access: 26.11.2023).
5. **Anticancer activities, molecular docking** and structure-activity relationship of novel synthesized 4*H*-chromene, and 5*H*-chromeno[2,3-*d*]pyrimidine candidates / A. H. Halawa, M. M. Elaasser, A. M. El Kerdawy [et al.] // Med. Chem. Res. – 2017. – Vol. 26, № 10. – P. 2624–2638.
6. **Design, synthesis, and biological** evaluation of 4-*H* pyran derivatives as antimicrobial and anticancer agents / T. N. Reddy, M. Ravinder, R. Bikshapathi [et al.] // Med. Chem. Res. – 2017. – Vol. 26, № 11. – P. 2832–2844.
7. **Fouda, A. M.** Synthesis of several 4*H*-chromene derivatives of expected antitumor activity / A. M. Fouda // Med. Chem. Res. – 2016. – Vol. 25, № 6. – P. 1229–1238.

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

**Cytotoxic effect of pyran derivatives on lung adenocarcinoma cell lines A549
(review)**

The review article considers the cytotoxic activity of pyran derivatives against the A549 cell line in comparison with the standard anticancer drugs doxorubicin and vinblastine.

Key words: cell line, adenocarcinoma, pyrans, doxorubicin, vinblastine.

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

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

Однореакторное получение 1,6-нафтиридинов (обзор)

Однореакторное получение 1,6-нафтиридинов рассмотрено в качестве удобного, эффективного и экологичного подхода в синтезе азотсодержащих конденсированных гетероциклов.

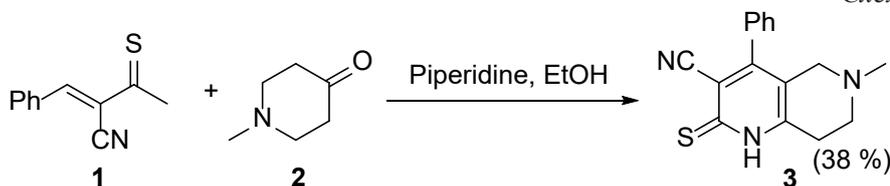
Ключевые слова: 1,6-нафтиридин, однореакторный синтез.

Важнейшими вопросами современной органической химии являются эффективность и экологичность процесса, в ходе которого происходит получение целевой молекулы. Одним из подходов, позволяющих решить две эти задачи одновременно, является однореакторный синтез, часто называемый «one-pot synthesis», то есть «синтез в одном сосуде», или «синтез в одном котле». Эффективность однореакторных синтезов обусловлена тем, что в одном сосуде можно осуществить несколько синтетических превращений и стадий образования связей, минуя при этом процедуру очистки. Таким образом сводятся к минимуму химические отходы, экономится время и упрощаются некоторые практические аспекты [1].

1,6-Нафтиридины также часто синтезируют однореакторно, при этом данные реакции характеризуются разнообразием исходных реагентов, применяемых растворителей и каталитических систем.

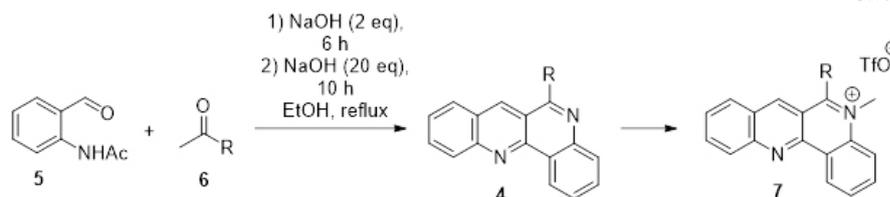
Так, реакция бензилиденцианоацетамида **1** с гетероциклическим кетоном **2** в этаноле, содержащем несколько капель пиперидина, приводит к образованию 6-метил-4-фенил-2-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридин-3-карбонитрила **3** (Схема 1). Скрининг *in vitro* полученных соединений на фунгицидную активность показал их эффективность против *Candida albicans* и *Geotrichum candidum* [3].

Схема 1



Дибензо[*b,h*][1,6]нафтиридины **4** синтезированы одnoreакторно путем взаимодействия 2-ацетиламинобенальдегида **5** с метилкетонами **6** в основной среде. Данный процесс включает четыре последовательные реакции конденсации. Трифлаты 6-метил-1,6-добензонафтиридиния **7** обладают способностью к флуоресценции, интенсивность которой меняется при интеркаляции в двухцепочечную ДНК. Благодаря этому свойству соединение **7** можно использовать для визуализации ДНК в агарозных гелях, использующихся для электрофореза нуклеиновых кислот. Выход 6-(*n*-толил) дибензо[*b,h*][1,6]нафтиридина **4** при данных условиях составляет 70%. Для остальных продуктов выходы не представлены, однако авторами отмечена возможность их увеличения до 75–96% путем нагревания реакционной смеси до 230°C (Схема 2) [9].

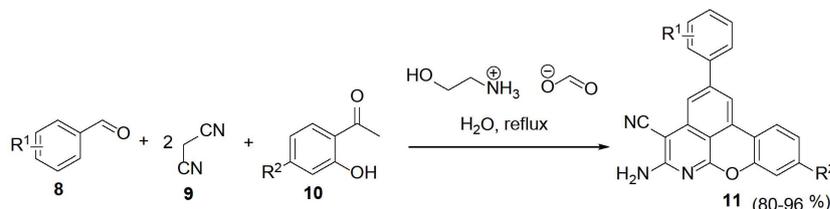
Схема 2



R=Ph, Et, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-Cl/Br-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 1-naphthyl, 2-pyridyl, 2-thienyl

Псевдочетырехкомпонентная конденсация ароматических альдегидов **8**, малонитрила **9**, производных 2'-гидроксиацетофенона **10** в присутствии основной ионной жидкости [НО-CH₂-CH₂-NH₃⁺][НСОО⁻] в качестве катализатора приводит к получению производных хромено[1,6]нафтиридинов **11**. Реакция проводится одnoreакторно с использованием воды в качестве зеленого растворителя. Преимуществами данного метода являются высокие выходы, короткое время реакции и простая процедура обработки (Схема 3) [2]. В качестве катализаторов в аналогичном процессе также успешно применяется гетерогенная наноманитная каталитическая система «Fe₃O₄@SiO₂@сульфатированная борная кислота» [6], а также силикагель [5].

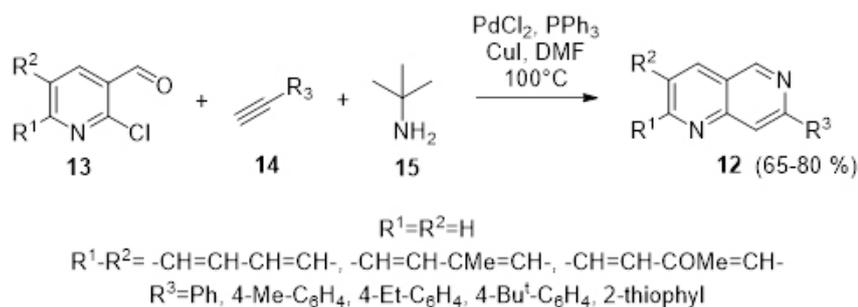
Схема 3



R¹=H, 2-Cl, 2,4-di-Cl, 3-F, 4-F, 2-OMe, 4-OMe, 2,3-di-OMe, 2,4-di-OMe, 2,3,4-tri-OMe, 2,5-di-OMe, 2,6-di-Cl, 4-Cl, 3-OMe, 3,4-di-OMe, 3-OH
R²=H, OH

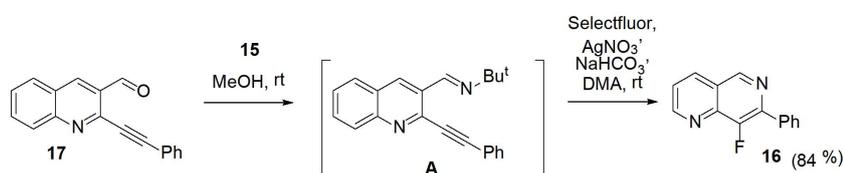
Одnoreакторный синтез 1,6-нафтиридинов и их бензопроизводных **12** произведен путем трехкомпонентной реакции функциональных 2-галогенникотиновых альдегидов **13**, алкинов **14** и *трет*-бутиламина **15**. В качестве катализатора процесса используется биметаллическая Pd/Cu каталитическая система (Схема 4) [7].

Схема 4



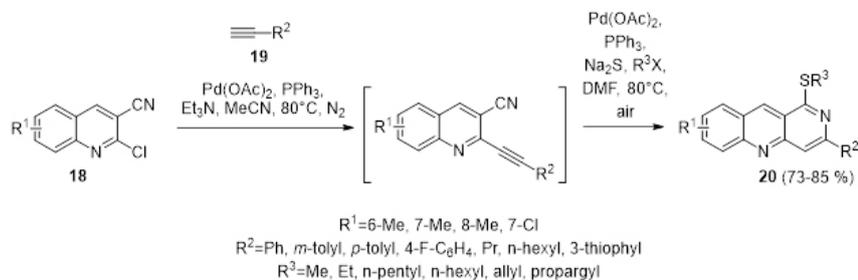
Получение 4-фторбензо[*b*][1,6]нафтиридина **16** через имин **A** из 2-алкинилхинолининалдегида **17** – еще один вариант одnoreакторного синтеза, в котором в качестве катализатора используется нитрат серебра (Схема 5) [4].

Схема 5



Реакция Соногаширы, представляющая собой одnoreакторный, катализируемый палладием процесс сочетания гетарилгалогенида **18** с терминальными алкинами **19**, позволяет получать бензо-1,6-нафтиридины **20** с выходами от 73 до 85% (Схема 6) [8].

Схема 6



В целом можно говорить о широком применении одnoreакторных синтезов для получения 1,6-нафтиридинов. Данный метод отличается простотой, экологичностью, а также эффективностью, о чем свидетельствуют высокие выходы конечных продуктов.

Список литературы

1. **Abdel-Wadood, F. K.** One-pot Synthesis of 1,6-Naphthyridines, Pyranopyridines and Thiopyranopyridines / F. K. Abdel-Wadood, M. I. Abdel-Monem, A. M. Fahmy // Zeitschrift für Naturforschung B. – 2008. – № 63(3). – P. 303–312.
2. **Ag(I)-Catalyzed one-pot** synthesis of 4-fluorobenzo[b][1,6] naphthyridines and 4-fluoroisoquinolines via iminofluorination of alkynes with Selectfluor / K. Mishra, R. K. Saunthwal, T. Aggarwal [et al.] // Organic Chemistry Frontiers. – 2017. – № 4(9). – P. 1794–1798.
3. **Hayashi, Y.** Pot economy and one-pot synthesis / Y. Hayashi // Chemical Science. – 2016. – № 7. – P. 866–880.
4. **Khosravi, Z.** Fe₃O₄@SiO₂@sulfated boric acid as superparamagnetic and recyclable nanocatalyst-assisted, one-pot, pseudo four-component synthesis of 5-amino-2-aryl-3H-chromeno[4,3,2-de][1,6] naphthyridine-4-carbonitrile derivatives / Z. Khosravi, H. Mohammadi, H. R. Shaterian // Journal of the Chinese Chemical Society. – 2019. – № 66(12). – P. 1641–1648.
5. **Kumar, R.** Pd-Catalyzed One-Pot Stepwise Synthesis of Benzo[b][1,6]naphthyridines from 2-Chloroquinoline-3-carbonitriles Using Sulfur and Amines As Nucleophiles / R. Kumar, M. Asthana, R. M. Singh // Journal of Organic Chemistry. – 2017. – № 82(21). – P. 11531–11542.
6. **One-pot synthesis of dibenzo[b,h][1,6]naphthyridines** from 2-acetylamino benzaldehyde: application to a fluorescent DNA-binding compound / K. Okuma, T. Koga, S. Ozaki [et al.] // Chemical Communications. – 2014. – № 50(98). – P. 15525–15528.
7. **Palladium meets copper: one-pot tandem** synthesis of pyrido fused heterocycles via Sonogashira conjoined electrophilic cyclization / S. Kumar, R. K. Saunthwal, T. Aggarwal [et al.] // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2016. – № 14(38). – P. 9063–9071.
8. **Shirzaei, F.** One-Pot Synthesis of New Chromeno[1,6]naphthyridine Derivatives Catalyzed by a Basic Ionic Liquid, [HO-CH₂-CH₂-NH₃⁺][HCOO⁻] / F. Shirzaei, H. R. Shaterian // Chemistry Select. – 2021. – № 6(48). – P. 13856–13861.
9. **Silica Gel-Catalyzed One-Pot** Syntheses in Water and Fluorescence Properties Studies of 5-Amino-2-aryl-3H-chromeno[4,3,2-de][1,6]naphthyridine-4-carbonitriles and 5-Amino-2-aryl-3H-quinolino- [4,3,2-de][1,6]naphthyridine-4-carbonitriles / H. Wu, W. Lin, Y. Wan [et al.] // Journal of Combinatorial Chemistry. – 2010. – № 12(1). – P. 31–34.

Perepechay A. A.,
Dyachenko V. D.

One- Pot Synthesis of 1,6-Naphthyridines (review)

One-pot synthesis of 1,6-naphthyridines is considered as a convenient, efficient and friendly to environment approach to the synthesis of nitrogen-containing fused heterocycles.

Key words: 1,6-naphthyridine, one-pot synthesis.

СЛОНЕВА ТАИСА ИВАНОВНА
(к 75-летию со дня рождения)



9 сентября 2023 г. исполнилось 75 лет кандидату географических наук, доценту кафедры географии факультета естественных наук ФГБОУ ВО «ЛГПУ», Почетному профессору университета, Заслуженному работнику образования Луганской Народной Республики, замечательному человеку, самоотверженному ученому, истинному педагогу Слонева Таисе Ивановне.

Жизненный, педагогический и профессиональный путь Таисы Ивановны достаточно интересен и богат. В течение 1967–1972 гг. она училась на геолого-географическом факультете Харьковского государственного университета им. А. М. Горького, окончив его с отличием и получив квалификацию «Географ, преподаватель географии».

В 1973 г. Т. И. Слонева была принята на должность ассистента кафедры экономической географии Луганского государственного педагогического института. В 1979–1982 гг. она обучалась в аспирантуре Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова на кафедре экономической географии. В 1982 г. Таиса Ивановна защитила диссертацию по специальности «Экономическая и социальная география» на тему «Формирование мясного комплекса Донбасса (на примере Ворошиловградской области)» на соискание ученой степени кандидата географических наук. В 1987 г. ей было присвоено звание доцента.

С 1988 по 1993 гг. Т. И. Слонева работала заместителем декана по воспитательной работе естественно-географического факультета Луганского государственного педагогического института им. Т. Г. Шевченко. В эти годы закрепляется традиция встреч с выпускниками факультета в последний четверг марта, начинает функционировать студенческий любительский коллектив «Первоцвет», команды факультета успешно представляют естественно-географический факультет на общеинститутских мероприятиях, таких как «А ну-ка, парни», «А ну-ка, девушки», «20 минут смеха» и т. д.

С 1993 по 2002 гг. Таиса Ивановна Слонева работала деканом естественно-географического факультета. Это было время значительных изменений: была проведена аккредитация специальностей факультета по высшему (IV) уровню, вносились коррективы в учебные планы, готовились документы и открывались новые специальности – «Экология», «Садово-парковое хозяйство», «Биохимия». В этот период две географические кафедры были объединены в одну кафедру географии, а кафедры ботаники и зоологии – в кафедру биологии. В середине 90-х гг. впервые был осуществлен набор студентов на специальности «География и методика воспитательной работы» и «География и народоведение», на каждой из которых было по два выпуска. Со второй половины 90-х гг. по специальностям факультета начинают функционировать магистратуры.

С 2004 по 2008 гг. Таиса Ивановна возглавляла кафедру географии, с 2009 г. по настоящее время работает на должности доцента кафедры географии.

Т. И. Слонева является талантливым организатором и популяризатором географической науки. Направление научной деятельности – современные исследования в области социально-экономической географии. Таиса Ивановна является автором более 140 научных работ, учебно-методических пособий, статей, обзоров, посвященных отраслевым и региональным общественно-географическим исследованиям Луганщины.

За многолетний добросовестный и плодотворный труд, высокий профессионализм, качественную подготовку специалистов, весомый вклад в развитие системы образования Т. И. Слонева неоднократно была отмечена грамотами и благодарственными письмами университета, Министерства образования и науки, Федерации профсоюза работников образования и науки, Народного Совета Луганской Народной Республики, а в 2016 г. ей было присвоено почетное звание «Почетный профессор университета». В 2022 г. Т. И. Слоневой было присвоено почетное звание «Заслуженный работник образования Луганской Народной Республики», и она была награждена медалью «За безупречный труд и отличие».

Ректорат ФГБОУ ВО «ЛГПУ», коллектив преподавателей и сотрудников университета, факультета естественных наук, коллеги и друзья от всей души поздравляют Таису Ивановну с 75-летним юбилеем! Желаем, чтобы еще долгие годы, входя в аудиторию, Вы встречали радостные и любящие взгляды студентов и коллег! Пусть возраст будет украшением жизни, пусть сердце всегда находит вдохновение в каждом деле, пусть рядом будут близкие и любящие люди! Сил Вам, Таиса Ивановна, крепкого здоровья, активного долголетия, неиссякаемого энтузиазма, благополучия, оптимизма, бодрости духа, поиска интересного в жизни и новых успехов в благородном деле подготовки молодых педагогов-географов!

ЛИДИЯ ДМИТРИЕВНА ПАВЛОВА
(28.05.1931–2.10.2023)



2 октября 2023 г. ушла из жизни кандидат педагогических наук, доцент кафедры педагогики и психологии Луганского государственного педагогического университета, член-корреспондент Академии акмеологических наук Российской Федерации, прекрасный человек, самоотверженный ученый, истинный педагог, уважаемый учитель **Лидия Дмитриевна Павлова**.

В 1951 г. Лидия Дмитриевна окончила Чаплыгинский учительский институт (г. Чаплыгин, Липецкая область, РФ), а в 1956 г. – Тамбовский педагогический институт, получив специальность учителя русского языка и литературы. В течение 16 лет она работала учителем в школе.

С 1968 по 1996 гг. Л. Д. Павлова работала преподавателем (ассистентом, старшим преподавателем, доцентом) кафедры педагогики и психологии Луганского государственного педагогического университета. Преподавала педагогику, основы педагогического мастерства, спецкурсы, вела спецсеминар «Методика работы классного руководителя». Руководила педагогической практикой студентов естественно-географического, физико-математического, филологического факультетов, факультета физического воспитания.

В 1975 г. Лидия Дмитриевна Павлова окончила годичную аспирантуру при кафедре педагогики и психологии Ленинградского государственного университета. 30 января 1976 г. она защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата педагогических наук на тему «Формирование у студентов педагогических умений работать с родителями учащихся» (научный руководитель – доктор педагогических наук, профессор Н. В. Кузьмина).

Лидия Дмитриевна оказывала консультативную помощь молодым преподавателям кафедры педагогики и психологии по методологии и методам научных педагогических исследований (В. М. Белогорову, А. С. Белых, Е. Н. Хрыкову и др.), по поручению ректората Луганского государственного педагогического университета руководила семинаром аспирантов «Основы педагогики и психологии высшей школы».

В 1985–1986 гг. руководила коллективной научной темой «Трудовая подготовка и профориентация учащихся общеобразовательной школы и СПТУ», которую коллектив кафедры выполнял по плану важнейших педагогических исследований институтов педагогики и психологии УССР.

Лидия Дмитриевна Павлова воспитала не одно поколение учителей русского и украинского языка, географии, биологии, химии. Ученики Лидии Дмитриевны и сегодня работают в различных образовательных учреждениях. Дочь Лидии Дмитриевны Павловой – Дубовик Ольга Степановна была заведующей кафедрой естественных наук и методики их преподавания Луганского института последипломного образования. Вся жизнь Л. Д. Павловой – это яркий пример служения делу, добросовестного отношения к подготовке квалифицированных специалистов для системы образования страны.

По случаю тяжелой утраты ректорат, профсоюзный комитет университета, профессорско-преподавательский коллектив, сотрудники и студенты факультета естественных наук выражают искреннее соболезнование родным и близким Л. Д. Павловой. Светлая память о Лидии Дмитриевне Павловой навсегда останется в наших сердцах.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Бибик Валерий Васильевич, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Святителя Луки» Минздрава России, заведующий кафедрой общей врачебной практики и медицинской реабилитации, кандидат медицинских наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

Волобуева Лариса Николаевна, доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «ЛГМУ имени Святителя Луки» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

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

Гаврик Спартак Юрьевич, главный врач Государственной службы «Луганская городская санитарно-эпидемиологическая станция» Министерства здравоохранения ЛНР, доцент кафедры лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», кандидат медицинских наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

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

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

Золотаревская Марина Викторовна, доцент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Святителя Луки» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

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

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

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

Климочкина Елена Михайловна, заведующий кафедрой лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», доктор медицинских наук, профессор, г. Луганск, ЛНР

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

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

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

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

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

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

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

Перепечай Анастасия Алексеевна, ассистент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

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

Скворцова Екатерина Михайловна, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, г. Волгоград

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

Ткаченко Юлия Сергеевна, магистрант кафедры биологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Химченко Екатерина Валерьевна, мастер зеленого хозяйства участка озеленения управления по ремонту и обслуживанию зданий и сооружений департамента по обеспечению жизнедеятельности ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Чумакова Вера Андреевна, магистрант кафедры биологии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», г. Луганск, ЛНР

Чурилин Олег Александрович, доцент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Святителя Луки» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент, г. Луганск, ЛНР

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

Учредитель и издатель сборника – ФГБОУ ВО «ЛГПУ».

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

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

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

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

Публикация научных материалов осуществляется при условии предоставления авторами следующих документов:

1. Авторская заявка/согласие на публикацию авторских материалов.

2. Текст научной статьи (научного обзора, научного сообщения, открытой научной рецензии, публикация по материалам научных событий, информация об отечественных и зарубежных научных школах, персоналиях), соответствующий тематике серии сборника.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Каждую таблицу необходимо снабжать порядковым номером и заголовком. Таблицы следует предоставлять в текстовом редакторе Microsoft Word, располагать в тексте статьи в соответствии с логикой изложения.

В тексте статьи необходимо давать ссылку на конкретную таблицу, например, (Табл. 2). Все графы в таблицах должны быть озаглавлены. Одновременное использование таблиц и графиков (рисунков) для изложения одних и тех же результатов не допускается. В таблицах допускается использование меньшего кегля, но не менее 10.

Текст научной статьи должен иметь следующую структуру:

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

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

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

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

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

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

7. Данные о методике проводимого исследования.

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

9. Выводы и рекомендации, перспективы развития поставленной проблемы.

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

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

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

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

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

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

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

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

В заявке авторы должны подать следующую информацию:

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

***Редакция Вестника
Луганского государственного
педагогического университета***

Научное издание

Коллектив авторов

ВЕСТНИК

ЛУГАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Серия 4

Биология. Медицина. Химия

Сборник научных трудов

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

Подписано в печать 01.12.2023. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать ризографическая. Формат 70×100 1/16. Усл. печ. л. 8,13.
Тираж 19 экз. Заказ № 107.

Издатель
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
«Книга»

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