

Химические науки – 2025

*Материалы Всероссийской
научной конференции,
посвященной 150-летию Ю. С. Залькинда,
основателя кафедры органической
химии
Пермского университета*

(г. Пермь, ПГНИУ, 3–6 июня 2025 г.)



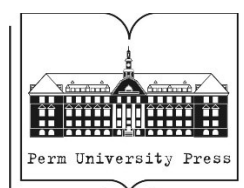
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Химические науки – 2025

*Материалы Всероссийской научной конференции,
посвященной 150-летию Ю. С. Залькинда, основателя кафедры
органической химии Пермского университета*

(г. Пермь, ПГНИУ, 3–6 июня 2025 г.)



Пермь 2025

MINISTRY OF SCIENCE AND HIGHER EDUCATION
OF THE RUSSIAN FEDERATION

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
"PERM STATE UNIVERSITY"

Chemical Sciences – 2025

*The materials of the All-Russian Scientific Conference
dedicated to the 150th anniversary of the birth of Yu. S. Zalkind,
founder of the Department of Organic Chemistry at Perm State University*

(Perm, PSU, June 3–6, 2025)



Perm 2025

УДК 54(470.53)(082)

ББК 24я43

X463

X463 **Химические науки – 2025** [Электронный ресурс] : материалы Всероссийской научной конференции / отв. за вып. А. О. Деревнина, А. Н. Масливец ; Пермский государственный национальный исследовательский университет. – Электронные данные. – Пермь, 2025. – 6,49 Мб ; 144 с. – Режим доступа: <http://www.psu.ru/files/docs/science/books/sborniki/himicheskie-nauki-2025.pdf>. – Заглавие с экрана.

ISBN 978-5-7944-4290-8

В сборнике представлены материалы Всероссийской научной конференции «Химические науки – 2025», посвященной 150-летию Ю. С. Залькинда, основателя кафедры органической химии Пермского университета (г. Пермь, ПГНИУ, 3–6 июня 2025 г.). Тематика сборника охватывает широкий спектр актуальных исследований в области органической, фармацевтической химии, перспективных материалов, реагентов и химических технологий.

УДК 54(470.53)(082)

ББК 24я43

*Печатается по решению ученого совета химического факультета
Пермского государственного национального исследовательского университета*

Рецензенты: канд. хим. наук, доцент кафедры Химические технологии
ПНИПУ **Е. С. Денисламова;**

канд. хим. наук, руководитель группы по реагентам
органической химии АО «Полиэкс» **Д. И. Антонов**

ISBN 978-5-7944-4290-8

© ПГНИУ, 2025

UDC 54(470.53)(082)
LBC 24я43

Chemical Sciences – 2025 [Electronic resource] : materials of the all-Russian scientific conference / Ed. A. O. Derevnina, A. N. Maslivets ; Perm State University. – Electronic data. – Perm, 2025. – 6.49 MB ; 144 p. – URL: <http://www.psu.ru/files/docs/science/books/sborniki/himicheskije-nauki-2025.pdf>. – Title from screen.

ISBN 978-5-7944-4290-8

The collection presents the materials of the All-Russian scientific conference "Chemical Sciences - 2025", dedicated to the 150th anniversary of Yu. S. Zalkind, the founder of the Department of Organic Chemistry at Perm University (Perm, Perm State University, June 3-6, 2025). The collection covers a wide range of current research in the fields of organic and pharmaceutical chemistry, advanced materials, reagents, and chemical technologies.

UDC 54(470.53)(082)
LBC 24я43

*Publication is confirmed by
the Scientific Board of the Chemistry Faculty of the Perm State University*

Reviewers: Candidate of Chemical Sciences, associate professor of the Department of Chemical Technologies PSTU **E. S. Denislamova**;

Candidate of Chemical Sciences, Head of the group on reagents of organic chemistry at JSC "Polyex" **D. I. Antonov**

ISBN 978-5-7944-4290-8

© PSU, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ <i>ALCHEMILLA MOLLIS</i> <i>Бояришинов В.Д., Пономарева Е.И., Кожеевникова И.О.</i>	7
СИНТЕЗ ПИРАЗОЛИН- И ПИРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОСУЛЬФОЛЕНА <i>Герасимов Д.Р., Ефремова И.Е.</i>	12
СИНТЕЗ 5-АРИЛ-4-АЦЕТИЛ-1-ГИДРОКСИМЕТИЛ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ <i>Король А.Н., Гейн В.Л.</i>	15
ВЛИЯНИЕ ПИРОНА НА ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА И ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ КРОЛИКОВ <i>Котегов В.П.</i>	18
ВЛИЯНИЕ ПИРОНА НА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ КРОЛИКОВ <i>Котегов В.П.</i>	22
ВЛИЯНИЕ ПИРОНА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У КРОЛИКОВ <i>Котегов В.П., Андреев А.И., Апушкин Д.Ю.</i>	28
ВЛИЯНИЕ ПИРОНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ КРОЛИКОВ <i>Котегов В.П., Андреев А.И., Апушкин Д.Ю.</i>	33
ВЛИЯНИЕ ПИРОНА НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ У КРОЛИКОВ <i>Котегов В.П.</i>	37
СОВМЕСТНЫЙ ПИРОЛИЗ ПОЛИОЛЕФИНОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ <i>Красновских М.П., Курунова Е.А., Никифоров Г.А., Мокрушин И.Г.</i>	43
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ НЕХВАТКИ КАДРОВ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ <i>Кузьминых Е.С., Киселева Л.Г.</i>	47
ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА КИСЛОТНОГО ГИДРОЛИЗА ПРОЦИАНИДИНОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ - ЭКСТРАКТ ЕЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ ШИШЕК <i>Луткова Т.А., Габов Г.И.</i>	51
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИКЛАДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ И ФАРМАЦЕВТИКИ НА ХИМИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ ПГНИУ ЗА ПЕРИОД 2015 – 2025 гг. <i>Машевская И.В.</i>	56
АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ОБРАЗЦОВ ЭФИРНОГО МАСЛА ГРЕЙФРУТА, РЕАЛИЗУЕМЫХ ЧЕРЕЗ МАРКЕТ-ПЛЕЙСЫ <i>Мащенко П.С., Гальцева А.А.</i>	62
ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ФАЛЬСИФИКАЦИИ В ОБРАЗЦАХ БАД ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, РАСПРОСТРАНЯЕМЫХ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ <i>Мащенко П.С., Сарapultьцева Е.С., Габов Г.И.</i>	67
ИССЛЕДОВАНИЯ ПУТЁМ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ БИОВЕЙВЕРА НА ПРИМЕРЕ СУБСТАНЦИИ ФЛУВОКСАМИНА МАЛЕАТА <i>Медведева А.С., Трусев С.А., Никитин И.В., Веселова Д.В.</i>	71

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ НАУК В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ	
<i>Новиков М. А., Чекалина С.В., Яковлюк Р.О.</i>	77
РАЗРАБОТКА СОСТАВА РАСТВОРА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ЭФИРНЫМ МАСЛОМ ПЛОДОВ <i>HERACLEUM SOSNOWSKYI MANDEN</i>	
<i>Пономарева Е.И., Алаелдин А.А. Ф., Касьянов З.В.</i>	81
Ю.С. ЗАЛЬКИНД. ПЕРМСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ В ЖИЗНИ ИЗВЕСТНОГО РОССИЙСКОГО ХИМИКА-ОРГАНИКА (К 150 - ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)	
<i>Рогожников С.И.</i>	86
СОЗДАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ОСНОВ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СФЕРИЧЕСКИХ СУПРАЧАСТИЦ КОМПОНЕНТОВ ЭКС НА ПРИМЕРЕ ЯДРО (ДИГИДРОФОСФА КАЛИЯ) – ОБОЛОЧКА (ГИДРОКСИД МАГНИЯ)	
<i>Сабурова А.И., Шамсутдинов А.Ш., Заматиков В.В.</i>	92
СОЗДАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ОСНОВ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СФЕРИЧЕСКИХ СУПРАЧАСТИЦ КОМПОНЕНТОВ ЭКС НА ПРИМЕРЕ ЯДРО (МОНОАММОНИЙФОСФАТ) – ОБОЛОЧКА (ДИОКСИД КРЕМНИЯ)	
<i>Санникова А.Д., Шамсутдинов А.Ш., Кондрашова Н.Б., Заматиков В.В.</i>	97
СИНТЕЗ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ХАЛКОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ N-МЕТИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ	
<i>Солдатова С.Д., Шкляева Е.В. Бакиев А.Н.</i>	103
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МИКРОКАПСУЛ СУСПЕНЗИИ <i>CHLORELLA VULGARIS</i>	
<i>Третьякова Е.В.</i>	116
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «АСПАРКАМ» МЕТОДОМ ВЭЖХ	
<i>Трусов С.А., Медведева А.С., Никитин И.В., Веселова Д.В.</i>	121
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АРИЛ-1,6,7,7a-ТЕТРАГИДРОГЕТЕРЕНО[a]ПИРАНО[4,3-b]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ	
<i>Храмцова Е.Е.</i>	126
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ 6/6/5/6/6- И 6/6/5/6/5-АНГУЛЯРНЫХ ПИРАНО[4,3-b]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ	
<i>Храмцова Е.Е.</i>	130
АНАЛИЗ И ПЛАНИРОВАНИЕ ТОВАРООБОРОТА АПТЕКИ В ЦЕЛЯХ ПРИНЯТИЯ УПРАВЛЕНЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ	
<i>Худайбердиева А., Киселева Л.Г.</i>	134
ДИЗАЙН И СИНТЕЗ НОВЫХ СУЛЬФОНОГИДРАЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛО[3,2,1-ij]ХИНОЛИН-2-ОНА	
<i>Чаплыгина М.Г., Скоцова А.А., Шихалиев Х.С.</i>	137
ВЛИЯНИЕ pH СРЕДЫ НА КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В БОДЯКА РАЗНОЛИСТНОГО ЛИСТЬЯХ	
<i>Шавлидзе Л.О., Одегова М.В., Касьянов З.В., Зыкова С.С.</i>	140

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ *ALCHEMILLA MOLLIS*

Бояршинов В.Д.^{1,2}, Пономарева Е.И.¹, Кожевникова И.О.²

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

²Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,
Пермь, Россия

Поиск новых гипогликемических средств среди продуктов растительного происхождения является актуальным. Цель данного исследования разработка технологии и изучение гипогликемической активности сухого экстракта манжетки мягкой травы. Выявлено, что оптимальной технологией высушивания является сушка в псевдоожиженном слое с кроскармилозой. Полученный экстракт статистически значимо снижал концентрацию глюкозы в крови крыс с аллоксан-индуцированным диабетом через 120 мин после введения. Полученные результаты подтверждают перспективность дальнейшего изучения экстрактов манжетки мягкой травы в качестве гипогликемического средства.

Ключевые слова: манжетка мягкая, антидиабетическая активность, сухой экстракт.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND STUDY OF HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF DRY EXTRACT OF HERB *ALCHEMILLA MOLLIS*

Boyarshinov V. D.^{1,2}, Ponomareva E.I.¹, Kozhevnikova I.O.²

¹Perm State University, Perm, Russia

²Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russia

The search for new hypoglycemic agents among plant products is relevant. The purpose of this study is to develop technology and study the hypoglycemic activity of dry extract of *Alchemilla mollis*. It was found that the optimal drying technology is drying in a fluidized bed with croscarmillose. The resulting extract statistically significantly reduced the concentration of glucose in the blood of rats with alloxan-induced diabetes 120 minutes after administration. The results confirm the prospects for further study of *Alchemilla mollis* extracts as a hypoglycemic agent.

Keywords: *Alchemilla mollis*, antidiabetic activity, dry extract, fluidized bed drying.

Сахарный диабет 2 типа представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем современности. По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с сахарным диабетом в возрасте 20-79 лет в мире на 1 января 2018 г. превысила 425 млн. В России по данным регистра больных на 1 января 2019 г. состояло на диспансерном учёте 4,58 млн. человек (3,1% населения)[1].

В настоящее время для лечения сахарного диабета применяются пероральные гипогликемические препараты, такие как бигуаниды, производные сульфонилмочевины и ингибиторы SGLT-2, однако они обладают рядом существенных побочных эффектов. В этой связи растительные средства могут стать перспективной альтернативой или дополнением к традиционной терапии, позволяя снизить лекарственную нагрузку на организм [2].

Предыдущие исследования показали, что жидкий экстракт травы манжетки мягкой обладает гипогликемической активностью в условиях аллоксан-индуцированного диабета [3]. Однако жидкие лекарственные формы имеют определённые ограничения, которые можно устранить путём высушивания экстракта, с целью повышения удобства применения.

Цель исследования. Разработка технологии сухого экстракта травы манжетки мягкой и изучение его гипогликемической активности на модели аллоксан-индуцированного диабета у крыс.

Материалы и методы. Водное извлечение из травы манжетки мягкой готовили по следующей методике: 50 г ЛРС заливают 600 мл воды комнатной температуры, настаивают в инфундирном аппарате на водяной бане при помешивании в течение 15 мин, затем охлаждают при комнатной температуре – в течение 45 мин. После охлаждения водное извлечение процеживают, остаток лекарственного растительного сырья отжимают, объем полученного извлечения доводят водой до 500 мл.

Технологические характеристики порошков определяли по ОФС.1.4.2.0016, ОФС.1.4.2.0024 [4].

Исследование гипогликемической активности проводилось на белых беспородных крысах самках с массой 220 - 300 г., которых содержали в стандартных условиях вивария. Содержание животных отвечало требованиям Приказа Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» и «Правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Все исследования проводили в утренние часы. В эксперименте использовали 20 крыс разделенных на 4 группы по 5 животных в каждой: 1 – интактная группа, пероральное введение эквивалентного количества воды очищенной; 2 – контрольная группа, аллоксан-индуцированный диабет и пероральное введение эквивалентного количества воды очищенной; 3 – опытная группа, аллоксан-индуцированный диабет и пероральное введение раствора сухого экстракта травы манжетки мягкой в дозе 25 мг/кг; 4 – группа препарата сравнения, аллоксан-индуцированный диабет и пероральное введение раствора метформина в дозе 80 мг/кг. Гипогликемическую активность оценивали на аллоксан-индуцированном диабете, моделируемом внутрибрюшинным введением аллоксана в дозе 170 мг/кг [5]. Исследование проводили после развития стойкой гипергликемии, исследуемый экстракт и препарат сравнения вводили натошак. Измерение концентрации глюкозы в крови проводили перед введением экстракта и через 30 и 120 минут.

Результаты исследований обрабатывали статистически: оценку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка, для каждой группы рассчитывали среднее значение и среднеквадратичное отклонение, сравнение групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни [6].

На первом этапе работы нами были исследованы различные методы получения сухого экстракта манжетки мягкой травы:

1. Упаривание водного извлечения с дальнейшим досушиванием в сушильном шкафу при $60 \pm 5^\circ\text{C}$
2. Сублимационная сушка водного извлечения
3. Упаривание водного извлечения с дальнейшим досушиванием с наполнителем в сушильном шкафу при $60 \pm 5^\circ\text{C}$
4. Упаривание водного извлечения с дальнейшим досушиванием с наполнителем в псевдоожиженном слое при $40 \pm 5^\circ\text{C}$

Эксперименты показали, что процесс сушки без наполнителей длится более 24 часов, к тому же высушенная масса трудно отделялась от поверхности емкости после сушки (рис 1).

При сублимационной сушке, водное извлечение предварительно замораживали при -32°C и сушили при -50°C с вакуумом. Процесс сушки также длился продолжительное время 36 часов. Полученные массы обладали свойствами сыпучести, легко отделялась от поверхности емкости, но были гигроскопичны.

Исходя из полученных неудовлетворительных физико-технологических свойств сухих экстрактов полученных первыми двумя способом и проанализировав литературные данные по получению сухих растительных экстрактов, было решено использовать в качестве наполнителя кроскармилозу на этапе досушивания в сушильном шкафу при $60 \pm 5^\circ\text{C}$ и в псевдоожиженном слое при $40 \pm 5^\circ\text{C}$.

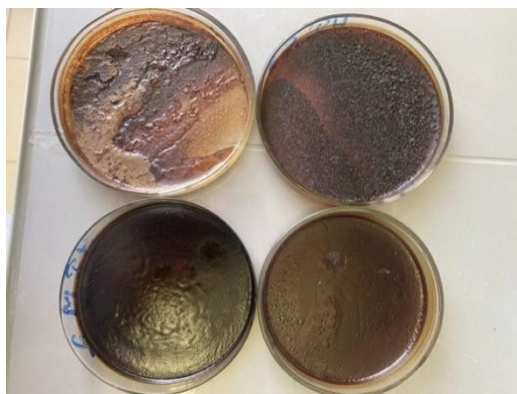


Рис. 1. Водные экстракты манжетки мягкой травы после сушки в сушильном шкафу при 60 ± 5 °C

Использовали следующие технологические приемы: водное извлечение 500 мл упаривали в 4 раза, затем смешивали частями с 5 г кроскармилозы (1:1), получали увлажненную массу и далее использовали два метода сушки: 1. без предварительной грануляции и 2. с влажной грануляцией.



Рис. 2. Сухой экстракт манжетки мягкой травы после сушки в сушильном шкафу без грануляции

Сушили в сушильном шкафу при 60 ± 5 °C или в псевдооживленном слое при 40 ± 5 °C, затем снова добавляли часть водного извлечения и так 4 раз. Внешний вид полученных порошков представлен на рис. 2-3.



Рис. 3 Сухой экстракт манжетки мягкой травы после сушки в псевдооживленном слое с предварительной грануляцией

В результате получили 2 г экстракта соответствуют 100 мл настоя.

Метод сушки в сушильном шкафу и в псевдооживленном слое отличался продолжительностью во времени и технологическими свойствами получаемых порошков (таблица 1).

Таблица 1

Время сушки и описание сухих экстрактов манжетки мягкой травы

Метод сушки	Время	Описание порошка
В сушильном шкафу. без грануляции	240 мин (4 часа)	Твёрдая, комковатая масса, отделяются от ёмкости с трудом
В сушильном шкафу с предварительной грануляцией	180 мин (3 часа)	Сыпучий порошок, легко отделимый от ёмкости
В псевдооживленном слое без грануляции	120 мин (2 часа)	Комковатая масса, легко измельчаемая и отделимая от ёмкости
В псевдооживленном слое с предварительной грануляцией	60 мин (1 час)	Сыпучий порошок, легко отделимый от ёмкости

Исходя из вышеописанного, учитывая внешние признаки и содержание суммы флавоноидов в порошке, а также учитывая время, затраченное на сушку, был выбран метод сушки в псевдооживленном слое с предварительной грануляцией, как наиболее рациональный.

На следующем этапе работы были исследованы технологические свойства порошка.

Технологические свойства сухого экстракта манжетки мягкой травы

Технологическая характеристика	Результат
Скорости сыпучести, г/с	10
Насыпная плотность, г/см ³	0,95
Угла естественного откоса, градус	25
Коэффициент Карра, %	9
Коэффициент Хауснера	1,10

Результаты определения технологических свойств сухого экстракта показали, что он обладает отличным углом естественного откоса, на основании коэффициента Карра и Хауснера отличной сыпучестью.

Таблица 2

Влияние сухого экстракта манжетки мягкой травы на концентрацию глюкозы в крови крыс с аллоксан-индуцированным диабетом

Группы животных	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л		
	Фон	30 мин	120 мин
Интakтная	3,9 ± 0,2	3,9 ± 0,1	4,0 ± 0,2
Контрольная (аллоксан-индуцированный диабет)	8,6 ± 0,3 * ^{1,2}	8,2 ± 0,3 * ¹	8,6 ± 0,3 * ¹
Опытная (аллоксан-индуцированный диабет и сухого экстракта)	8,7 ± 0,4 * ¹	7,9 ± 0,3 * ^{1,4}	6,2 ± 0,2 * ^{1,2,4}
Препарат сравнения (аллоксан-индуцированный диабет и метформин)	8,6 ± 0,2 * ¹	5,3 ± 0,3 * ^{1,2}	4,3 ± 0,2 * ^{1,2}

Примечание: р < 0,05 *¹ – в сравнении с интактной группой; *² – в сравнении с фоном; *³ – в сравнении с контрольной группой; *⁴ – в сравнении с метформином

При изучении гипогликемической активности сухого экстракта манжетки мягкой травы в контрольной группе с аллоксан-индуцированным диабетом наблюдали статистически значимое повышение концентрации глюкозы в крови во все периоды наблюдения. Введение сухого экстракта манжетки мягкой травы не привело к статистически значимому изменению уровня гликемии через 30 мин, и достоверному снижению концентрации глюкозы через 120 минут. По гипогликемической активности сухого экстракта манжетки мягкой травы уступает

метформину. Технологические операции негативно сказались на фармакологических свойствах экстракта, что требует дальнейших исследований.

Выводы. Сухой экстракт манжетки мягкой травы обладает гипогликемической активностью на модели аллоксан-индуцированного диабета у крыс, однако требуются углубленные исследования структура-фармакологический эффект для оптимизации технологии экстракта.

Библиографический список

1. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых, [электронный ресурс], https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf
2. Landgraf R., Therapy of Type 2 Diabetes / R. Landgraf, J. Aberle, A.L. Birkenfeld, B. Gallwitz, M. Kellerer, H. Klein, D. Müller-Wieland, M.A. Nauck, H.M. Reuter, E. Siegel // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2019. – 127(S 01) – S73-S92. DOI: 10.1055/a-1018-9106
3. Бояршинов В. Д. Оценка противодиабетической активности настоя травы культивируемого микровида *Alchemilla mollis* / В. Д. Бояршинов, Е. В. Зорина, Т. А. Юшкова // Традиционная медицина. – 2022. – № 1 (67). – С. 42–46.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания, [электронный ресурс], <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>
5. Миронов А.М. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, – 2012 – 944 с.
6. Е. В. Гублер, А. А. Генкин, Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях, Медицина, Ленинград – 1973 – 148с.

Об авторах

Бояршинов Виталий Дмитриевич

кандидат фармацевтических наук, доцент, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26;
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, vitaly.boyarschinov@yandex.ru

Пономарева Екатерина Ивановна

кандидат фармацевтических наук, доцент, Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, romfig@yandex.ru

Кожевникова Ирина Олеговна

студент, Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера, 614600, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

About the authors

Boyarshinov Vitaliy Dmitrievich

candidate of pharmaceutical sciences, associate professor, Perm State Medical University named after E. A. Wagner, 614990, Perm, Petropavlovskaya, 26; Perm State University, 614068, Perm, Bukireva, 15, vitaly.boyarschinov@yandex.ru

Ponomareva Ekaterina Ivanovna

candidate of pharmaceutical sciences, associate professor, Perm State University, 614068, Perm, Bukireva, 15, romfig@yandex.ru

Kozhevnikova Irina Olegovna

student, Perm State Medical University named after E. A. Wagner, 614990, Perm, Petropavlovskaya, 26

СИНТЕЗ ПИРАЗОЛИН- И ПИРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОСУЛЬФОЛЕНА

Герасимов Д.Р., Ефремова И.Е.

Российский государственный педагогический университет
им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Актуальным направлением современной органической химии является синтез практически значимых полициклических структур. Настоящее исследование посвящено разработке способов конструирования новых типов полициклических пиразолин- и пиразолсодержащих производных на основе химической модификации нитросульфодиенов.

Ключевые слова: 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксид, *C*-аддукты Михаэля, ацетилацетон, *CH*-кислоты, гидразингидрат, *N,N*-бинуклеофилы, пиразолидин, пиразол.

SYNTHESIS OF PYRAZOLINES AND PYRAZOLE-CONTAINING POLYCYCLIC DERIVATIVES OF NITROSULFOLENE

Gerasimov D.R., Efremova I.E.

A.I. Herzen Russian State Pedagogical University, Saint Petersburg, Russia

The actual direction of modern organic chemistry is the synthesis of practically significant polycyclic structures. The present study is devoted to the development of methods for constructing new types of polycyclic pyrazoline and pyrazole-containing derivatives based on chemical modification of nitrosulfodienes.

Keywords: 2-benzylidene-3-methyl-4-nitro-3-thiolene-1,1-dioxide, Michael *C*-adducts, acetylacetone, *CH*-acids, hydrazine hydrate, *N,N*-binucleophiles, pyrazolidine, pyrazole.

Тиолен-1,1-диоксиды являются удобными прекурсорами в построении полициклических соединений, среди которых можно выделить вещества с практически полезными свойствами [1-4]. Удобными исходными субстратами для построения полициклических производных нитросульфолана, с кольцами пиразолидина и пиразола являются *s*-транс-фиксированные бензилиденнитроотиолендиоксиды [5-8]. Синтезированные на их основе сульфолансодержащие полициклы представляют интерес в плане потенциальной биологической активности.

В качестве прекурсоров целевых сульфоланопиразолинов нами использовались сульфоланопиразолидины **2a-d**. Синтез этих веществ осуществлен путем взаимодействия нитросульфодиенов **1a-d** с гидразингидратом в этаноле при комнатной температуре, протекающего по схеме домино-процесса, первой стадией которого является межмолекулярное 1,4-присоединение с образованием аддукта аза-Михаэля, претерпевающего изомеризацию и последующий акт внутримолекулярного нуклеофильного присоединения при участии второго нуклеофильного центра гидразингидрата (схема 1). По данным спектров ЯМР ¹H 6a-метил-6-нитро-3-арилгексагидро-1H-тиено[3,2-*c*]пиразол-4,4-диоксидов **2a-d** стереооднородны.

Целевые сульфоланопиразолины-2 получены в мягких условиях путем окисления бициклов **2a-d** бромом в среде абсолютного метанола при комнатной температуре в течение 3 часов (схема 1). Соединения **3a-d** выделены в виде одного диастереомера.

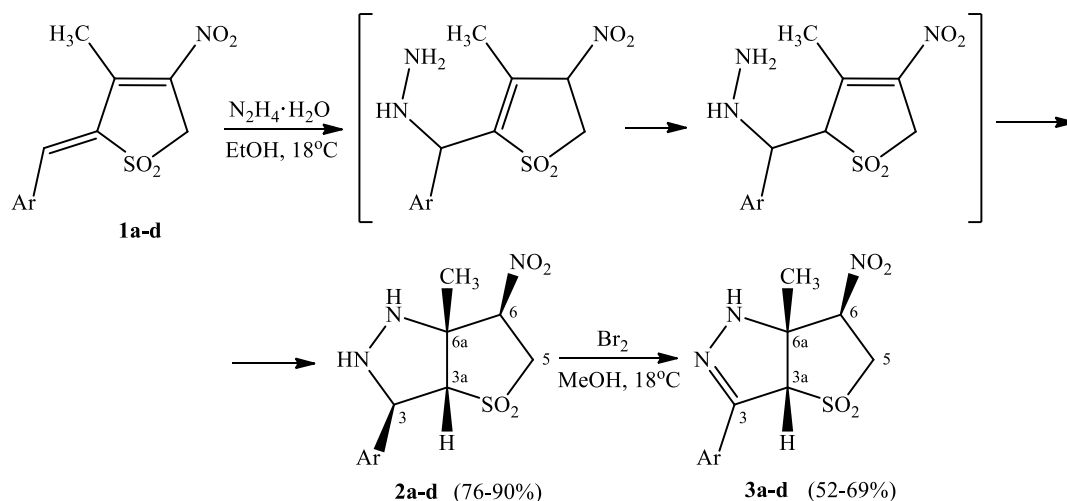


Схема 1. **1, 2, 3** : Ar = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**)

Пиразолсодержащие производные нитросульфолена в литературе неизвестны. Исследованная нами схема синтеза целевых структур основана на введении в молекулу нитросульфодиена β-дикарбонильного фрагмента. С этой целью путем 1,4-присоединения ацетилацетона к диенам **1a-e** получены аддукты Михаэля **4a-e**.

Дальнейшая модификация C-аддуктов заключалась в их взаимодействии с *N,N*-бинуклеофилом – гидразингидратом. Действие двухкратного избытка нуклеофила при комнатной температуре в метаноле приводит к образованию неаннелированных пиразолсодержащих производных δ-2-нитросульфолена **5a-e**. По данным спектров ЯМР ¹H бициклы **5** выделены в виде смеси диастереомеров в близком соотношении (схема 2).

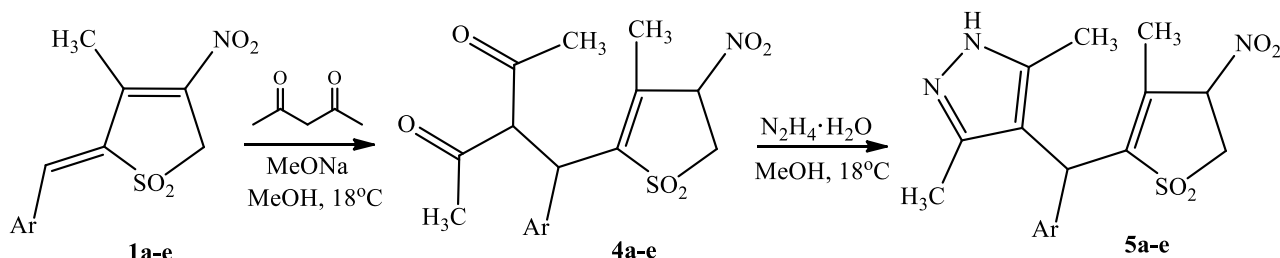


Схема 2. **1, 4, 5** : Ar = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), 4-MeO₂CC₆H₄ (**e**)

Строение полученных продуктов **2a-d**, **3a-d**, **4a-e** проведен с помощью физико-химических методов ЯМР ¹H, ¹³C{¹H}, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMQC, ¹H-¹³C HMBC спектроскопии. Конфигурация хиральных центров для соединений **2a-d**, **3a-d** и **4a-e** установлена на основании гомоядерного ¹H-¹H NOESY эксперимента (для соединений **4a-e** были выбраны сигналы доминирующих изомеров) (рисунок).

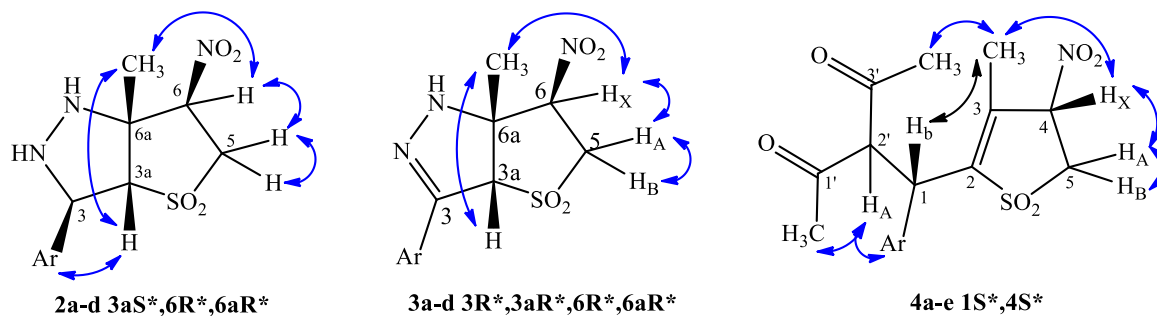


Рис. NOE в соединениях **2a-d**, **3a-d**, **4a-e**

Таким образом, в результате настоящего исследования разработаны подходы к синтезу пиразолин- и пиразолсодержащих полициклических производных нитросульфолена.

Библиографический список

1. Толстиков Г. А. и др. Синтез и биологическая активность аналогов антибиотиков ряда гидрированного антрахинона //Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – Т. 25. – №. 11. – С. 39-42.
2. Patil S. T. et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial //Nature medicine. – 2007. – Т. 13. – №. 9. – С. 1102-1107. – DOI: 10.1038/nm1007-1264.
3. Bezuglyi Y. V. et al. Sulfur-containing derivatives of five-membered cyclic sulfones. Intramolecular cyclization of isothioureidothiolene-1,1-dioxide salts //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1988. – Т. 24. – С. 92-95. – DOI: 10.1007/bf00475560.
4. Brant M. G., Wulff J. E. A rigid bicyclic platform for the generation of conformationally locked neuraminidase inhibitors //Organic Letters. – 2012. – Т. 14. – №. 23. – С. 5876-5879. – DOI: 10.1021/ol3027939.
5. Ефремова И. Е. и др. Синтез полициклических систем на основе сульфолонов //Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90. – №. 8. – С. 1153–1172. – DOI: 10.31857/S0044460X20080028.
6. Савельев И. И. и др. Синтез сульфоланооктагидрохроменонов на основе 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2022. – Т. 58. – №. 1. – С. 58–63. – DOI: 10.31857/S0044460X20080028.
7. Berestovitskaya V. M. et al. Synthesis of bicyclic systems containing fused sulfolane and isoxazolidine rings //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2018. – Т. 54. – С. 76–82. – DOI: 10.1007/3946.
8. Efremova I. E. et al. Synthesis of sulfolanopyranochromenones by the reaction of 2-benzylidene-3-methyl-4-nitro-2,5-dihydrothiophene-1,1-dioxides with 4-hydroxycoumarin //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2022. – Т. 58. – №. 8. – С. 449–453. – DOI: 10.1007/6864.

Об авторах

Герасимов Даниил Романович
магистр, Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48, Chem@istry.ru

Ефремова Ирина Евгеньевна
доктор химических наук, профессор,
Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48, eie2000@mail.ru

About the authors

Gerasimov Daniil Romanovich
Master's degree, A.I. Herzen Russian State Pedagogical University,
191186, 48, Emb. of the river Moika, Saint Petersburg, Chem@istry.ru

Efremova Irina Evgenyevna
Doctor of Chemical Sciences, professor, A.I. Herzen Russian State Pedagogical University,
191186, 48, Emb. of the river Moika, Saint Petersburg, eie2000@mail.ru

СИНТЕЗ 5-АРИЛ-4-АЦЕТИЛ-1-ГИДРОКСИМЕТИЛ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

Король А.Н.¹, Гейн В.Л.²

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

² Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

При взаимодействии 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-онов, полученных реакцией метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и ацетата аммония, с формальдегидом в присутствии эквимольного количества углекислого калия и соляной кислоты были синтезированы 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1-гидроксиметил-3-пирролин-2-оны.

Ключевые слова: 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1-гидроксиметил-3-пирролин-2-оны, 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-оны, синтез.

SYNTHESIS OF 5-ARYL-4-ACETYL-1-HYDROXYMETHYL-3-PYRROLINE-2-ONES

Korol A.N.¹, Gein V.L.²

¹ Perm State University, Perm, Russia

² Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

By reacting 5-aryl-4-acetyl-3-hydroxy-1H-3-pyrrolin-2-ones, obtained by the reaction of methyl acetylpyruvic acid with a mixture of aromatic aldehyde and ammonium acetate, with formaldehyde in the presence of an equimolar amount of potassium carbonate and hydrochloric acid, 5-aryl-4-acetyl-3-hydroxy-1-hydroxymethyl-3-pyrrolin-2-ones were synthesized.

Keywords: 5-aryl-4-acetyl-3-hydroxy-1-hydroxymethyl-3-pyrrolin-2-ones, 5-aryl-4-acetyl-3-hydroxy-1H-3-pyrrolin-2-ones, synthesis.

Исследование пиррол-2-онов и их производных занимает все больше места в синтезе соединений потенциально обладающих биологической активностью. Это связано с высокой распространенностью структурных фрагментов пиррол-2-онов в составе природных соединений и их аналогов. Пиррольная структура представлена в молекулах порфиринов, желчных пигментов, фикоцианобилина, природного антибиотика малономицина, алкалоидах, мирабимидах. Также структура пиррол-2-она входит в состав таких функциональных соединений как хлорофилл, гемоглобин, вит. В₁₂ и т.п. [1]. По литературным данным 1,4,5-тризамещенные пирролин-2-оны проявляют различные виды биологической активности при малой токсичности [2].

В продолжение синтеза и изучения химических свойств новых биологически активных веществ ряда 1,4,5-тризамещенных пирролин-2-онов нам представляло интерес получить тетрагидропиррол-2-оны, имеющие в первом положении гетероцикла гидроксиметильный заместитель.

Ранее мы сообщали, что 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1-гидроксиалкил-3-пирролин-2-оны получают реакцией эфиров замещенных пировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и аминспирта [3]:

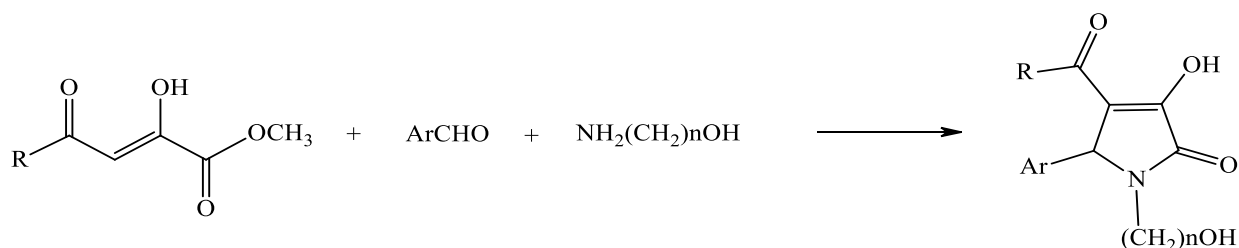


Схема 1. R=Alk, Ar

Но в отличие от других 1-гидроксиалкилпроизводных 3-пирролин-2-онов (1-гидроксиэтил, 1-гидроксипропил и др.) данные соединения можно получить только косвенным путем, т.к. необходимый для реакции метаноламин в свободном виде не существует.

Для синтеза 1-гидроксиметилпроизводных, согласно известной методике [4], трехкомпонентной реакцией метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты, ароматического альдегида и ацетата аммония были получены 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1Н-3-пирролин-2-оны (1a-d):

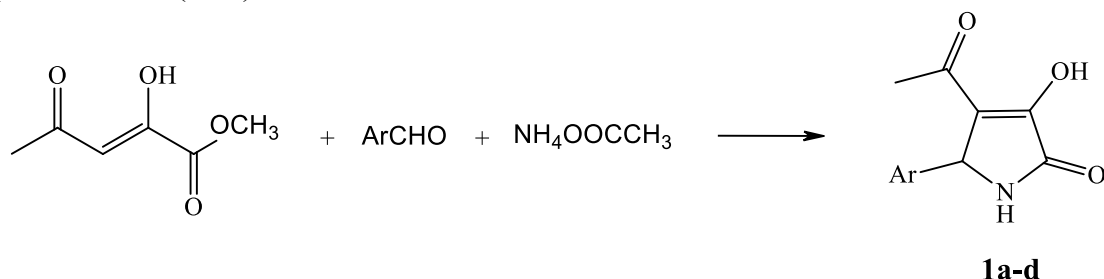


Схема 2. Ar = C₆H₅ (**1a**), 4-C₂H₅C₆H₄ (**1b**), 4-BrC₆H₄ (**1c**), 4-FC₆H₄ (**1d**).

Реакция проводилась в этаноле при нагревании до полного растворения компонентов, после чего реакционная смесь выдерживалась при комнатной температуре не менее 4-х часов. Выпавшие осадки отфильтровали и перекристаллизовали.

Затем реакцией полученных 1Н-3-пирролин-2-онов с формальдегидом в присутствии эквимолярного количества углекислого калия, с последующей обработкой соляной кислотой были синтезированы 5-арил-4-ацетил-3-гидрокси-1-гидроксиметил-3-пирролин-2-оны (2a-d):

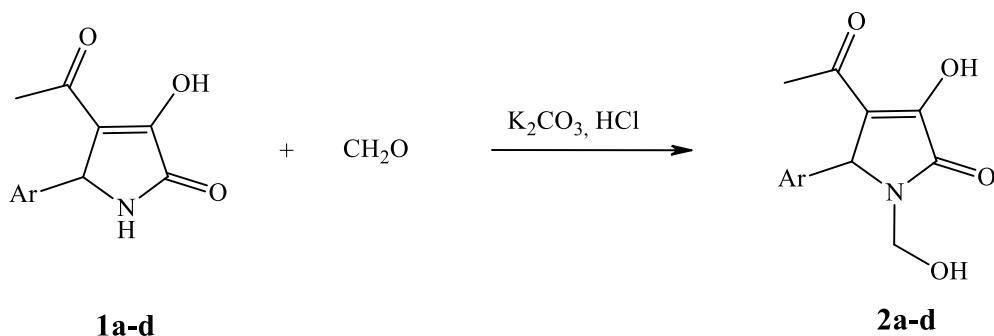


Схема 3. Ar = C₆H₅ (**2a**), 4-C₂H₅C₆H₄ (**2b**), 4-BrC₆H₄ (**2c**), 4-FC₆H₄ (**2d**).

Полученные соединения (2a-d) представляют собой кристаллические вещества, имеющие белую окраску, растворимые в ДМФА и ДМСО, при нагревании в этаноле и диоксане, нерастворимые в воде.

Таблица 1

Выходы и температуры плавления полученных соединений

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
2a	87,6	173-175	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄
2b	67,3	152-154	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄
2c	92,0	168-170	C ₁₃ H ₁₂ BrNO ₄
2d	32,1	171-172	C ₁₃ H ₁₂ FNO ₄

В ЯМР¹H спектрах соединений (2a-d) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 7,00 - 7,21 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,19 – 5,22 м.д., два дублета протонов метиленовой группы в положении 1 алифатической цепи у атома азота в области 3,78 - 3,80 м.д. и 4,94 - 4,99 м.д. и синглет трех протонов ацетильного остатка в области 2,20 - 2,27 м.д.

Таблица 2

Спектральные характеристики полученных соединений

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.				
	C ⁴ H ₃ (с)	C ¹ H _A H _B O (д)	C ¹ H _A H _B O (д)	C ⁵ H (с)	Ar (м)
2a	2,27	3,78	4,97	5,21	7,06-7,18
2b	2,26	3,78	4,99	5,19	7,00-7,05
2c	2,26	3,79	4,97	5,22	7,04-7,21
2d	2,20	3,80	4,94	5,20	7,02-7,06

Все соединения (2a-d) дают вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что вместе со спектральными данными свидетельствуют о существовании полученных веществ преимущественно в енольной форме.

Библиографический список

1. М. А. Марьясов, В.Л. Гейн. Тетрагидропиррол-2,3-дионы. – Пермь: Перм. Гос. Фармац. акад, 2013. С.91-92.
2. В. Л. Гейн, А. А. Бобылева, Е. Б. Левандовская и др., Хим.-фарм. журн., 1(46), 26-28 (2012)
3. В. Л. Гейн, Т. Ф. Одегова, А. Н. Король и др., Хим.-фарм. журн., 47 (10), 30-32 (2013)
4. В.Л. Гейн. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы. - Пермь, 2004. С.87

Об авторах

Король Андрей Николаевич
к.ф.н, доцент, кафедра фармакологии и фармации ПГНИУ,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, fogpgu@yandex.ru

Гейн Владимир Леонидович
д.х.н, профессор, заведующий кафедрой, кафедра общей и органической химии ПГФА,
614990, г. Пермь, ул. Полевая, д.2, geinvl48@mail.ru

About the authors

Korol Andrey Nikolaevich
Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmacy,
Perm State University, 614068, Perm, Bukireva St., 15, fogpgu@yandex.ru

Gein Vladimir Leonidovich
Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of Department, Department of General and Organic
Chemistry, Perm State Pharmaceutical University, 614990, Perm, Polevaya St., 2
geinvl48@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ПИРОНА НА ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА И ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ КРОЛИКОВ

Котегов В.П.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

В опытах на кроликах линии «Советская Шиншилла» изучено влияние нестероидного противовоспалительного препарата «Пирон» на динамику массы тела и общее состояние. Препарат вводили ежедневно на протяжении трёх месяцев в дозах: условной терапевтической, субтоксической и промежуточной между ними. Гибели животных не было отмечено ни в одной из серий эксперимента. В максимальной апробированной дозе препарат замедлял динамику роста кроликов.

Ключевые слова: пирон, кролики, масса тела.

THE EFFECT OF PYRON ON BODY MASS DYNAMICS AND THE GENERAL CONDITION OF THE RABBITS

Kotegov V.P.

Perm State University, Perm, Russia

In experiments on rabbits of the Soviet Chinchilla line, the effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drug Pyron on the dynamics of their body weight and general condition was studied. The drug was administered daily for three months in doses: conditional therapeutic, subtoxic and intermediate between them. Animal deaths were not observed in any of the experimental series. At the maximum approved dose, the drug slowed down the growth dynamics of rabbits.

Keywords: pyron, rabbits, body weight.

Целью исследований является изучение хронической токсичности нестероидного противовоспалительного средства «Пирон», разработанного на химическом факультете Пермского государственного национального исследовательского университета в рамках Государственного контракта № 14.N08.12.1040.

Пирон представляет собой таблетки желтого или почти желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы. В состав входят: пирон - 50 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 100 мг, лактоза - 48 мг, магния стеарат - 2 мг. Оболочка: Опадрай II желтого цвета – 10 мг. Хранения осуществляется в сухом, защищенном от света месте, при температуре воздуха не более 25°C и температуре 20-22°C.

В эксперименте использованы самцы (М) и самки (F) кроликов линии «Советская Шиншилла» в возрасте 10 недель массой 2-3 кг., полученные из питомника «Пущино», Московская область.

Все животные перед началом исследования подвергались 14 – дневному карантину, в течение которого проводился их ежедневный осмотр (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования кролики, отвечавшие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы по 4 головы с помощью метода рандомизации.

Животных содержали в помещении 16 кв.м. с естественной освещенностью (18 часов – свет, 6 часов – темнота), при температуре 20°C и принудительной вентиляции (10 объемов помещения в час). Для их содержания использовали клеточные батареи из нержавеющей стали (1600x600x1800 мм). Количество голов в одной клетке – 2.

Кормление осуществляли дважды в день: 9-10 и 17-18 часов. Корм производства ООО «Мэст» (г. Москва), подстилочный материал «Золотой кот» производства ООО «Золотой початок» (Воронежская обл.). Для обеспечения водой использовались автоматические поилки. Чистоту в клетках обеспечивали ежедневно.

Утилизация отходов после эксперимента осуществлялась как биоотходов класса Б. Этический стандарт, используемый для содержания животных: Лабораторные животные. -М., 2003г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ СР РФ №708н от 23 августа 2010г. «Правила лабораторной практики».

Препарат вводили ежедневно через рот утром с 9 до 11 часов на протяжении 3 месяцев в дозах 7,5, 50 и 380 мг/кг в виде суспензии на крахмальной слизи 1% при помощи металлического атравматического зонда. При выборе диапазона доз приняты во внимание условно терапевтическая доза, промежуточная доза и субтоксическая доза препарата, рассчитанные до этого для крыс в аналогичной схеме опыта и адаптированные для кроликов через коэффициент межвидового переноса доз [1]. Контрольные группы животных получали эквивалентные количества одной крахмальной слизи. На протяжении трёх месяцев в дискретные интервалы времени производили оценку состояния кроликов.

Для всех данных приведены описательные статистики, подсчитаны средние значения и их стандартные ошибки. При выраженных отклонениях от нормальности распределения применены непараметрические характеристики центральной тенденции и масштаба распределения (медианы и квартильные характеристики). Статистический анализ проводили с помощью программ Statistica 8.0 и языка статистического программирования R. Различия считали значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы $p \leq 0.05$ [2].

Внешний вид кроликов, получавших пирон во всех применённых дозах, не имел значительных отличий от такового у животных контрольной группы: шерстный покров опрятный, ровный, гладкий и блестящий без залысин; окраска видимых слизистых физиологическая; выделения из носа и глаз: отсутствуют; дыхание равномерное; частота сердечных сокращений: в пределах физиологической нормы; поведение без особенностей.

Выживаемость во всех группах соответствовала 100% (табл. 1).

Таблица 1

**Выживаемость кроликов линии «Советская Шиншилла», получавших пирон
в дозах 7,5, 50 и 380 мг/кг**

Серия опыта	Исходное число животных	Пол	Число животных (павших/выживших) к концу указанного срока			Количество животных, павших к концу 3-го месяца	
			1 мес.	2 мес.	3 мес.	абс.	%
Контроль	4	М	0/4	0/4	0/4	0	0
	4	Ф	0/4	0/4	0/4	0	0
7,5 мг/кг	4	М	0/4	0/4	0/4	0	0
	4	Ф	0/4	0/4	0/4	0	0
50 мг/кг	4	М	0/4	0/4	0/4	0	0
	4	Ф	0/4	0/4	0/4	0	0
380 мг/кг	4	М	0/4	0/4	0/4	0	0
	4	Ф	0/4	0/4	0/4	0	0

* - различия признавались значимыми при $p \leq 0,05$

При анализе динамики массы тела животных было отмечено замедление её прироста у кроликов, получавших пирон в субтоксической дозе, составляющей 380 мг/кг, через 1,5 месяца введения (табл. 2). Так, средняя масса самцов и самок контрольной группы составила,

соответственно, к концу исследования $4068,8 \pm 52,34$ и $3775,8 \pm 86,06$ против $3157,3 \pm 163,69^*$ и $3042,0 \pm 65,37^*$ в группе животных, получавших пирон (рис. 1-2).

Таблица 2

Масса тела самцов и самок кроликов линии «Советская Шиншилла», получавших пирон в дозах 7,5, 50 и 380 мг/кг

Серия	Пол	Масса тела, г								
		Фон	1 нед	2 нед	3 нед	1 мес	1,5 мес	2 мес	2,5 мес	3 мес
Контроль	М	2477,0 $\pm 71,27$	2633,3 $\pm 82,86$	2830,5 $\pm 93,97$	3009,3 $\pm 92,44$	3113,8 $\pm 71,57$	3419,5 $\pm 111,9$	3699,0 $\pm 90,95$	3922,8 $\pm 47,71$	4068,8 $\pm 52,34$
	F	2204,5 $\pm 44,00$	2400,5 $\pm 48,40$	2564,5 $\pm 72,21$	2702,8 $\pm 79,20$	2866,3 $\pm 75,73$	3166,3 $\pm 88,55$	3362,8 $\pm 86,22$	3585,5 $\pm 107,2$	3775,8 $\pm 86,06$
7,5 мг/кг	М	2477,8 $\pm 59,29$	2586,0 $\pm 63,61$	2741,8 $\pm 61,94$	2915,5 $\pm 53,72$	3121,5 $\pm 28,42$	3305,5 $\pm 40,23$	3633,0 $\pm 38,83$	3808,5 $\pm 39,46$	4015,0 $\pm 75,55$
	F	2247,3 $\pm 111,3$	2489,5 $\pm 135,2$	2605,3 $\pm 148,2$	2751,8 $\pm 146,6$	2894,8 $\pm 144,4$	3083,3 $\pm 92,04$	3342,8 $\pm 87,65$	3525,8 $\pm 47,74$	3811,3 $\pm 69,31$
50 мг/кг	М	2499,5 $\pm 47,4$	2661,8 $\pm 51,9$	2777,0 $\pm 50,7$	2916,0 $\pm 43,63$	2998,0 $\pm 40,5$	3104,0 $\pm 122,7$	3263,0* $\pm 75,34$	3497,8* $\pm 117,9$	3617,0* $\pm 129,3$
	F	2201,0 $\pm 46,1$	2391,3 $\pm 67,1$	2524,3 $\pm 60,8$	2691,5 $\pm 41,9$	2772,5 $\pm 74,1$	3029,5 $\pm 92,1$	3152,8 $\pm 88,3$	3316,8 $\pm 116,6$	3521,8 $\pm 112,28$
380 мг/кг	М	2466,3 $\pm 36,49$	2615,8 $\pm 39,01$	2788,5 $\pm 46,13$	2848,5 $\pm 49,44$	2916,5 $\pm 51,15$	3006,8 $\pm 51,27$	3072,8* $\pm 78,45$	3050,3* $\pm 83,92$	3157,3* $\pm 163,69$
	F	2229,8 $\pm 66,12$	2399,0 $\pm 62,61$	2542,0 $\pm 68,17$	2643,5 $\pm 105,65$	2690,3 $\pm 96,39$	2824,3* $\pm 90,45$	2891,3* $\pm 69,66$	2994,8* $\pm 73,93$	3042,0* $\pm 65,37$

* - различия признавались значимыми при $p \leq 0,05$

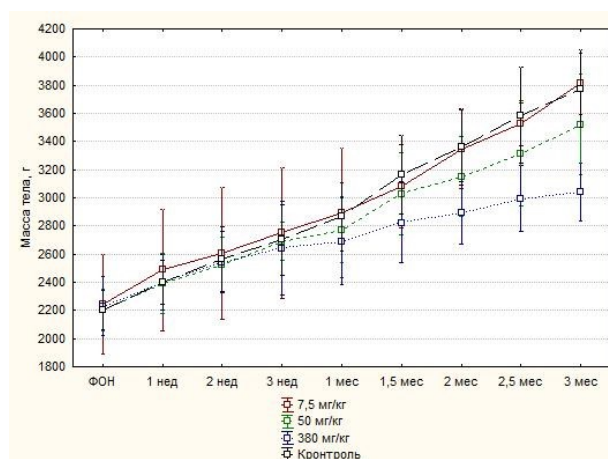


Рис. 1. Динамика массы тела самок кроликов

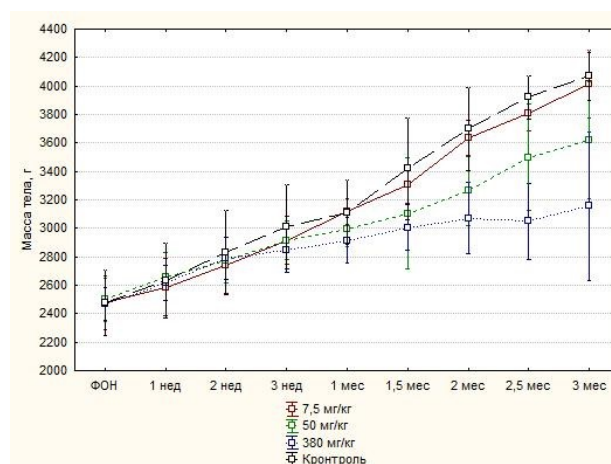


Рис. 2. Динамика массы тела самцов кроликов

Таким образом, проведенные исследования на кроликах свидетельствуют о низкой токсичности пилона. Ни в одной из серий опыта не отмечено гибели животных, а замедление прироста массы их тела наблюдалось лишь в том случае, если препарат вводили в субтоксической дозе, превышающей условную терапевтическую в 50 раз. Половых различий в характере и выраженности действия препарата у кроликов не выявлено.

Библиографический список

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Часть 1. Под ред. Миронова А.Н.-Гриф и К.-М.-2012.-С. 843-853.
2. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Горбунова А.А. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч.П. Непараметрические критерии // Измерительная техника.-2010.-№5.-С.11-18.

Об авторах

Котегов Виктор Петрович

Доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и фармации,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, viktor.cotegov@yandex.ru

About the authors

Kotegov Viktor Petrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Pharmaceutics,
Perm State University, 15 Bukireva Street, Perm, 614068, viktor.cotegov@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ ПИРОНА НА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ КРОЛИКОВ

Котегов В.П.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

В опытах на кроликах линии «Советская Шиншилла» изучено влияние нестероидного противовоспалительного средства «Пирон» на периферическое кроветворение. Препарат вводили ежедневно на протяжении трёх месяцев в дозах: условной терапевтической, субтоксической и промежуточной между ними. В минимальной апробированной дозе какого-либо влияния препарата на состояние животных не обнаружено. В средней дозе пирон вызывал лимфоцитоз и снижал гематокрит. В максимальной дозе, кроме этого, уменьшал содержание в крови эритроцитов.

Ключевые слова: пирон, кролики, периферическая кровь.

THE EFFECT OF PYRON ON PERIPHERAL HEMATOPOIESIS IN RABBITS

Kotegov V.P.

Perm State University, Perm, Russia

The effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drug Pyron on peripheral hematopoiesis was studied in experiments on rabbits of the Soviet Chinchilla line. The drug was administered daily for three months in doses: conditional therapeutic, subtoxic and intermediate between them. In the minimum approved dose, no effect of the drug on the condition of the animals was found. In an average dose, pyron caused lymphocytosis and decreased hematocrit. At the maximum dose, it also reduced the content of red blood cells in the blood.

Keywords: pyron, rabbits, peripheral blood. automatic translation.

Целью исследований является изучение хронической токсичности нестероидного противовоспалительного средства «Пирон», разработанного на химическом факультете Пермского государственного национального исследовательского университета в рамках Государственного контракта № 14.N08.12.1040.

Пирон представляет собой таблетки желтого или почти желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы. В состав входят: пирон - 50 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 100 мг, лактоза - 48 мг, магния стеарат - 2 мг. Оболочка: Опадрай II желтого цвета – 10 мг. Хранения осуществляется в сухом, защищенном от света месте, при температуре не более 25°C и температуре 20-22°C.

В эксперименте использованы самцы (М) и самки (F) кроликов линии «Советская Шиншилла» массой 2-3 кг., полученные из питомника «Пушино», Московская область.

Все животные перед началом исследования подвергались 14 – дневному карантину, в течение которого проводился их ежедневный осмотр (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования кролики, отвечавшие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы по 4 головы с помощью метода рандомизации.

Животных содержали в помещении 16 кв.м. с естественной освещенностью (18 часов – свет, 6 часов – темнота), при температуре 20°C и принудительной вентиляции (10 объемов

помещения в час). Для их содержания использовали клеточные батареи из нержавеющей стали (1600x600x1800 мм). Количество голов в одной клетке – 2.

Кормление осуществляли дважды в день: 9-10 и 17-18 часов. Корм производства ООО «Мэст» (г. Москва), подстилочный материал «Золотой кот» производства ООО «Золотой початок» (Воронежская обл.). Для обеспечения водой использовались автоматические поилки. Чистоту в клетках обеспечивали ежедневно.

Утилизация отходов после эксперимента осуществлялась как биоотходов класса Б.

Этический стандарт, используемый для содержания животных: Лабораторные животные. -М., 2003г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ СР РФ №708н от 23 августа 2010г. «Правила лабораторной практики».

Препарат вводили ежедневно через рот утром с 9 до 11 часов на протяжении 3 месяцев в дозах 7,5, 50 и 380 мг/кг в виде суспензии на крахмальной слизи 1% при помощи металлического атравматического зонда. При выборе диапазона доз приняты во внимание условно терапевтическая доза, промежуточная доза и субтоксическая доза препарата, рассчитанные до этого для крыс в аналогичной схеме опыта и адаптированные для кроликов через коэффициент межвидового переноса доз [1]. Контрольные группы животных получали эквивалентные количества одной крахмальной слизи.

До начала эксперимента, а также через 1, 2 и 3 месяца введения пирона производили оценку состояния периферического кроветворения с помощью гематологического анализатора Abacus Junior vet 5 с использованием реактивов производства фирмы Diatron (Венгрия) по следующим показателям:

WBC (white blood cells - белые кровяные тельца) - лейкоциты в абс. числах;

RBC (red blood cells - красные кровяные тельца) - эритроциты в абс. числах;

HGB (Hb, hemoglobin) - гемоглобин, концентрация в цельной крови;

HCT (hematocrit) - гематокрит;

PLT (platelets - кровяные пластинки) — тромбоциты в абсолютных числах;

MCV - средний объем эритроцита;

MCH - среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците;

MCHC - средняя концентрация гемоглобина в эритроците;

LYM% (lymphocyte) - относительное содержание лимфоцитов;

LYM (lymphocyte) - абсолютное содержание лимфоцитов;

NEU% (neutrophils) — относительное содержание нейтрофилов;

NEU (neutrophils) - абсолютное содержание нейтрофилов;

MON% (monocyte) - относительное содержание моноцитов;

MON (monocyte) - абсолютное содержание моноцитов.

Для всех данных приведены описательные статистики, подсчитаны средние значения и стандартные ошибки средних. При выраженных отклонениях от нормальности распределения были применены непараметрические характеристики центральной тенденции и масштаба распределения - медианы и квартильные характеристики. Статистический анализ проводился с применением программ Statistica 8.0 и языка статистического программирования R. Различия признавались значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы $p \leq 0.05$ [2].

Результаты гематологических исследований кроликов представлены в таблице 1.

Влияния длительного перорального применения пирона в условной терапевтической дозе 7,5 мг/кг на гематологические показатели самцов и самок кроликов не обнаружено. Через один месяц введения препарата в дозе 50 мг/кг у самцов кроликов наблюдали повышение относительного содержания лимфоцитов и снижение уровня гематокрита. Данный эффект наблюдался и через два месяца продолжающегося эксперимента. К третьему месяцу отмечали также уменьшение уровня эритроцитов (рис.1-2) и тромбоцитов. Выраженность данного эффекта в большей степени наблюдалась у животных, получавших пирон в дозе,

превышающей условную терапевтическую дозу в 50 раз и равную 380 мг/кг. Так, через три месяца введения у кроликов наблюдали развитие значительной анемии и тромбоцитопении.

Таблица 1

**Общий анализ крови самцов и самок кроликов линии «Советская Шиншилла»,
принимавших пирон по 7,5, 50 и 380 мг/кг**

Показатель	7,5 мг/кг		50 мг/кг		380 мг/кг		Контроль	
	F	M	F	M	F	M	F	M
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Фон								
WBC, 1*10 ⁹ /л	9,80 ±0,99	7,27 ±0,66	8,05 ±0,47	8,27 ±0,87	10,38 ±1,82	8,00 ±1,15	8,24 ±0,44	10,28 ±3,01
LYM, 1*10 ⁹ /л	5,72 ±0,79	3,96 ±0,22	4,46 ±0,36	4,74 ±0,39	5,73 ±1,00	4,50 ±0,32	5,10 ±0,63	5,58 ±1,59
MON, 1*10 ⁹ /л	0,71 ±0,25	0,56 ±0,14	0,39 ±0,20	0,45 ±0,14	0,74 ±0,38	0,56 ±0,30	0,61 ±0,26	1,04 ±0,42
NEU, 1*10 ⁹ /л	3,27 ±0,43	2,68 ±0,37	3,13 ±0,31	3,00 ±0,57	3,80 ±0,68	2,86 ±0,54	2,46 ±0,72	3,56 ±1,03
LY%	58,25 ±5,53	55,03 ±2,45	55,28 ±2,49	57,78 ±2,02	55,63 ±2,41	57,95 ±4,32	61,48 ±6,21	54,6 ±2,17
MON%	7,18 ±2,21	7,55 ±1,73	5,13 ±2,71	6,10 ±2,58	6,80 ±2,76	5,95 ±2,57	7,43 ±3,21	8,93 ±1,37
NEU%	33,58 ±3,42	36,42 ±2,01	38,6 ±1,54	35,13 ±4,24	36,58 ±2,14	35,10 ±2,25	30,1 ±9,10	35,48 ±2,33
RBC, 1*10 ¹² /л	7,67 ±0,49	8,08 ±0,42	7,38 ±0,76	7,55 ±0,51	7,21 ±0,71	8,17 ±0,42	7,95 ±1,72	7,36 ±0,94
HGB, г/л	137,8 ±7,20	149,5 ±10,51	144,5 ±13,84	128,5 ±9,13	130,5 ±8,30	158,0 ±7,65	134,5 ±19,10	136,75 ±18,09
HCT, %	38,76 ±2,79	44,18 ±2,84	41,20 ±2,88	38,28 ±3,23	38,36 ±3,80	46,15 ±2,92	38,39 ±6,32	40,47 ±4,99
MCV, фл	50,60 ±1,71	54,73 ±2,01	56,47 ±2,66	50,63 ±2,21	53,40 ±2,29	56,75 ±3,80	51,09 ±6,47	55,14 ±1,31
PLT, 1*10 ⁹ /л	362,5 ±50,68	349,0 ±29,19	477,0 ±92,97	411,3 ±65,70	299,8 ±53,35	281,0 ±47,17	456,0 ±86,09	388,8 ±33,58
MCH, пк/кл	18,05 ±0,61	18,51 ±0,78	19,62 ±0,32	17,02 ±0,49	18,35 ±0,93	19,40 ± 0,84	18,19 ±2,54	18,55 ±0,35
MCHC, г/дл	357,51 ±13,76	338,1 ±6,49	349,14 ±12,61	337,1 ±7,79	344,2 ±13,54	343,65 ±9,36	354,59 ±8,86	336,7 ±5,77
1 месяц								
WBC, 1*10 ⁹ /л	7,77 ±0,86	7,65 ±0,57	11,57 ±1,15	10,50 ±3,26	11,90 ±2,75	11,77 ±2,43	8,70 ±0,28	7,56 ±0,62
LYM, 1*10 ⁹ /л	4,34 ±0,66	4,30 ±0,13	7,26 ±1,15	6,91 ±2,42	8,26 ±2,13	7,76 ±1,72	4,78 ±0,34	3,93 ±0,46
MON, 1*10 ⁹ /л	0,68 ±0,23	0,53 ±0,36	0,50 ±0,42	0,22 ±0,11	0,41 ±0,28	0,40 ±0,23	0,67 ±0,27	0,67 ±0,18

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NEU, 1*10 ⁹ /л	2,67 ±0,42	2,75 ±0,15	3,70 ±0,84	3,26 ±0,87	3,11 ±0,75	3,50 ±1,01	3,17 ±0,21	2,88 ±0,16
LY%	55,33 ±3,37	56,80 ±3,04	62,05 ±4,74	64,25* ±2,44	67,85* ±2,77	65,2* ±4,19	54,73 ±2,39	51,6 ±1,65
MON%	9,65 ±3,43	6,05 ±3,77	3,63 ±2,97	2,80 ±1,37	3,98 ±2,80	4,35 ±3,01	7,93 ±3,26	8,65 ±1,91
NEU%	34,03 ±3,14	36,15 ±1,72	33,33 ±7,50	31,95 ±1,17	27,18 ±4,42	29,45 ±4,31	36,35 ±1,65	38,75 ±3,17
RBC, 1*10 ¹² /л	7,22 ±0,90	7,75 ±0,52	6,44 ±1,17	5,75 ±0,94	5,36* ±0,50	6,44* ±0,52	8,98 ±0,64	8,26 ±0,48
HGB, г/л	127,25 ±15,49	141,25 ±8,70	120,8 ±18,17	100,8 ±16,44	109,5 ±8,59	119,0* ±6,07	149,25 ±7,04	152,75 ±9,52
HCT, %	36,9 ±4,25	41,85 ±4,57	36,35 ±4,76	30,5* ±4,13	30,37 ±3,14	35,63* ±2,59	42,10 ±2,16	44,02 ±1,71
MCV, фл	51,39 ±1,61	53,92 ±4,13	58,82 ±4,57	53,64 ±1,90	56,74 ±2,59	56,12 ±5,16	47,39 ±3,14	53,71 ±3,34
PLT, 1*10 ⁹ /л	501,3 ±130,10	348,5 ±34,77	365,5 ±16,39	446,0 ±94,27	236,8 ±98,10	214,3* ±9,00	415,5 ±78,41	336,5 ±30,61
MCH, пк/кл	17,67 ±0,60	18,32 ±0,82	19,23 ±0,88	17,57 ±0,71	20,64 ±1,26	18,74 ±1,37	16,74 ±0,64	18,49 ±0,44
MCHC, г/дл	343,9 ±2,93	343,34 ±18,65	329,58 ±12,55	329,0 ±18,81	363,43 ±11,11	336,01 ±10,31	355,16 ±10,12	347,1 ±16,70
2 месяца								
WBC, 1*10 ⁹ /л	10,04 ±0,83	7,74 ±2,87	11,33 ±2,26	7,83 ±0,59	12,12 ±3,35	11,9 ±2,48	11,07 ±1,89	6,71 ±0,66
LYM, 1*10 ⁹ /л	5,02 ±0,64	4,20 ±1,59	7,55 ±1,95	4,85* ±0,23	8,49 ±2,68	8,41* ±2,23	6,07 ±0,89	3,47 ±0,48
MON, 1*10 ⁹ /л	1,29 ±0,38	0,73 ±0,34	0,52 ±0,32	0,35 ±0,19	0,28 ±0,17	0,83 ±0,67	0,86 ±0,54	0,79 ±0,27
NEU, 1*10 ⁹ /л	3,63 ±0,23	2,73 ±0,93	3,14 ±0,41	2,55 ±0,33	3,23 ±0,93	2,54 ±0,55	4,03 ±0,57	2,38 ±0,23
LY%	49,5 ±2,50	54,3 ±2,25	65,38 ±4,69	62,73* ±4,09	67,58 ±5,91	68,1* ±4,03	55,53 ±2,76	51,15 ±2,86
MON%	12,7 ±3,68	8,43 ±1,87	4,48 ±2,61	4,10 ±2,13	3,35 ±2,20	5,3 ±3,55	6,58 ±3,30	12,18 ±3,86
NEU%	36,8 ±3,62	36,28 ±1,18	29,15 ±3,18	32,18 ±2,34	28,08 ±4,20	25,58 ±7,03	36,9 ±1,13	35,68 ±1,83
RBC, 1*10 ¹² /л	7,18 ±1,18	7,45 ±0,60	6,18 ±0,42	7,05 ±0,45	4,76* ±0,66	4,92 ±0,47	7,82 ±0,62	7,30 ±0,91
HGB, г/л	137,5 ±12,96	129,00 ±9,74	116,8 ±8,04	131,3 ±11,56	90,3* ±6,61	89,25* ±5,94	138,25 ±11,35	133,5 ±16,01
HCT, %	42,39 ±5,65	33,66 ±4,02	31,83 ±2,80	37,88 ±3,70	26,70* ±2,46	27,72 ±2,34	39,88 ±3,75	36,29 ±3,54
MCV, фл	60,65 ±3,34	45,89 ±5,51	51,72 ±3,85	53,60 ±3,50	57,40 ±3,59	57,39 ±6,24	51,09 ±2,82	50,47 ±2,66
PLT, 1*10 ⁹ /л	382,5 ±42,46	461,3 ±50,49	239,5* ±66,54	455,25 ±96,19	214,0* ±44,15	208,0* ±36,74	490,25 ±61,65	332,0 ±40,67
MCH, пк/кл	20,28 ±2,29	17,40 ±0,81	18,94 ±0,82	18,54 ±0,55	19,52 ±1,39	18,34 ±0,99	17,69 ±0,36	18,40 ±0,66

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
МНС, г/дл	331,67 ±18,19	392,2 ±36,39	368,83 ±12,31	348,69 ±15,93	339,83 ±9,37	324,8 ±17,98	348,51 ±13,73	365,8 ±9,53
3 месяца								
WBC, 1*10 ⁹ /л	7,96 ±0,57	8,45 ±1,63	12,71 ±5,27	12,42 ±2,62	16,80 ±4,10	14,61 ±3,77	8,60 ±1,88	7,62 ±1,54
LYM, 1*10 ⁹ /л	4,36 ±0,30	4,34 ±0,96	7,19 ±3,39	7,92 ±1,60	11,65 ±3,75	10,12 ±2,24	4,83 ±1,22	4,21 ±0,84
MON, 1*10 ⁹ /л	0,65 ±0,36	1,09 ±0,66	0,89 ±0,43	0,80 ±0,46	0,39 ±0,29	0,41 ±0,28	0,50 ±0,16	0,53 ±0,28
NEU, 1*10 ⁹ /л	2,86 ±0,23	2,93 ±0,40	4,50 ±1,95	3,58 ±1,03	4,60 ±0,98	3,93 ±1,91	3,19 ±0,75	2,80 ±0,55
LY%	54,98 ±2,03	50,68 ±5,31	53,6 ±5,38	64,83 ±7,64	65,3 ±7,83	71,5* ±4,86	55,28 ±2,60	55,83 ±2,45
MON%	7,85 ±4,20	12,45 ±5,73	10,73 ±6,64	4,98 ±2,60	4,2 ±3,44	4,03 ±2,77	7,63 ±3,13	5,85 ±2,96
NEU%	36,18 ±2,21	35,88 ±2,18	34,68 ±2,11	29,2 ±6,36	29,5 ±5,19	23,5 ±7,28	36,1 ±2,41	37,33 ±2,04
RBC, 1*10 ¹² /л	7,33 ±0,67	7,32 ±1,24	6,06 ±1,74	5,74* ±0,55	4,61* ±0,55	4,35* ±0,33	8,1 ±0,34	7,87 ±0,36
HGB, г/л	131,0 ±12,57	131,75 ±19,33	123,5 ±24,79	99,75* ±9,95	87,0* ±8,77	85,0* ±7,78	140,8 ±5,54	141,25 ±5,62
HCT, %	36,66 ±4,66	39,9 ±5,19	36,57 ±7,78	30,40* ±3,74	25,15* ±2,18	27,8* ±1,19	39,76 ±1,02	41,98 ±1,84
MCV, фл	49,74 ±3,27	56,81 ±5,16	81,27 ±27,36	52,90 ±4,10	55,62 ±3,65	64,42* ±2,92	49,22 ±1,35	53,40 ±1,47
PLT, 1*10 ⁹ /л	500,5 ±76,63	522,3 ±105,30	316,5 ±33,73	243,5* ±41,15	200,8* ±21,42	189,8* ±56,82	489,0 ±43,87	451,0 ±49,80
МНС, пк/кл	17,85 ±0,35	18,36 ±0,82	27,19 ±8,71	17,46 ±1,21	19,03 ±0,53	19,62 ±1,51	17,40 ±0,45	17,97 ±0,39
МНС, г/дл	361,9 ±15,88	327,58 ±16,73	339,57 ±9,42	331,22 ±8,26	345,23 ±16,03	304,5 ±18,98	353,70 ±5,48	337,33 ±12,63

* - различия признавались значимыми при $p \leq 0,05$

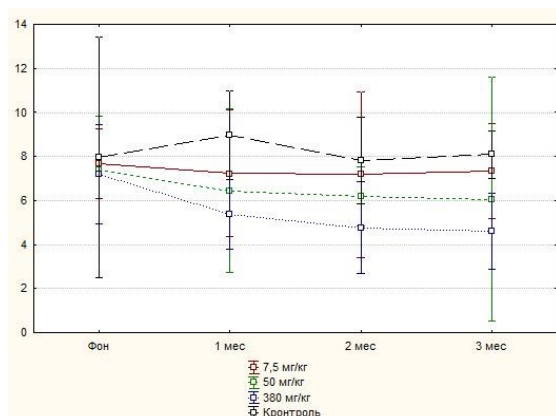


Рис. 1. Динамика содержания эритроцитов в крови самок кроликов, принимавших тирон

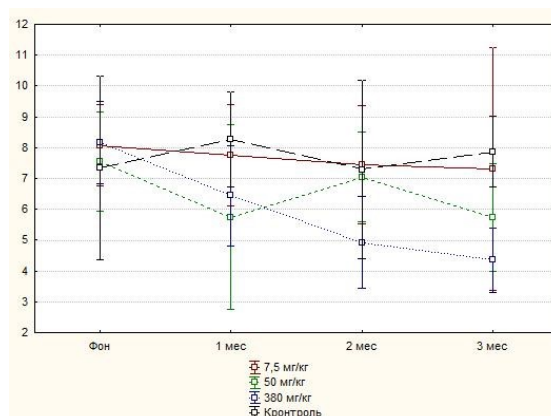


Рис. 2. Динамика содержания эритроцитов в крови самцов кроликов, принимавших тирон

Таким образом, проведённые исследование свидетельствуют о малой гематотоксичности таблеток пиона. При использовании в условной терапевтической дозе препарат не влияет на периферическое кроветворение животных. В дозе, превышающей её в 6,6 раза, он вызывает умеренный лимфоцитоз и снижает гематокрит, а при 50-кратном увеличении дозы – уменьшает, кроме того, уровень эритроцитов крови.

Библиографический список

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.- Часть 1. Под ред. Миронова А.Н.-Гриф и К.-М.-2012.-С. 843-853.
2. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Горбунова А.А. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч.П. Непараметрические критерии // Измерительная техника.-2010.-№5.-С.11-18.

Об авторах

Котеков Виктор Петрович

Доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и фармации,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, viktor.cotegov@yandex.ru

About the authors

Kotegov Viktor Petrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Pharmaceutics,
Perm State University, 614068, Bukireva St., 15, Perm, Permviktor.cotegov@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ ПИРОНА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У КРОЛИКОВ

Котегов В.П., Андреев А.И., Апушкин Д.Ю.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

В опытах на кроликах линии «Советская Шиншилла» изучено влияние нестероидного противовоспалительного средства «Пирон» на функцию почек. Препарат вводили ежедневно на протяжении трёх месяцев в дозах: условной терапевтической, субтоксической и промежуточной между ними. В минимальной и средней апробированных дозах какого-либо влияния пирона на функцию мочевыделения не обнаружено. В максимальной дозе он вызывал у отдельных животных снижение объёма суточной мочи, а также увеличение содержания в ней белка, билирубина и кетоновых тел.

Ключевые слова: пирон, кролики, моча.

THE EFFECT OF PYRON ON KIDNEY FUNCTION IN RABBITS

Kotegov V.P., Andreev A.I., Apushkin D.Y.

Perm State University, Perm, Russia

In experiments on rabbits of the Soviet Chinchilla line, the effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drug Piron on kidney function was studied. The drug was administered daily for three months in doses: conditional therapeutic, subtoxic and intermediate between them. In the minimum and average tested doses, no effect of pyron on urinary function was found. At the maximum dose, it caused a decrease in the volume of daily urine in individual animals, as well as an increase in the content of protein, bilirubin and ketone bodies in it.

Keywords: pyron, rabbits, urine. automatic translation

Целью исследований является изучение хронической токсичности нестероидного противовоспалительного средства «Пирон», разработанного на химическом факультете Пермского государственного национального исследовательского университета в рамках выполнения Государственного контракта № 14.N 08.12.1040.

Пирон представляет собой таблетки желтого или почти желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы. В состав входят: пирон - 50 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 100 мг, лактоза - 48 мг, магния стеарат - 2 мг. Оболочка: Опадрай II желтого цвета – 10 мг.

Хранения осуществляется в сухом, защищенном от света месте, при температуре не более 25°C и температуре 20-22°C.

В эксперименте использованы самцы (М) и самки (F) кроликов линии «Советская Шиншилла» массой 2-3 кг., полученные из питомника «Пушино», Московская область. Все животные перед началом исследования подвергались 14 – дневному карантину, в течение которого проводился их ежедневный осмотр (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования кролики, отвечавшие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы по 4 головы с помощью метода рандомизации.

Животных содержали в помещении 16 кв.м. с естественной освещенностью (18 часов – свет, 6 часов – темнота), при температуре 20°C и принудительной вентиляции (10 объемов помещения в час). Для их содержания использовали клеточные батареи из нержавеющей стали (1600x600x1800 мм). Количество голов в одной клетке – 2.

Кормление осуществляли дважды в день: 9-10 и 17-18 часов. Корм производства ООО «Мэст» (г. Москва), подстилочный материал «Золотой кот» производства ООО «Золотой початок» (Воронежская обл.). Для обеспечения водой использовались автоматические поилки. Чистоту в клетках обеспечивали ежедневно.

Утилизация отходов после эксперимента осуществлялась как биоотходов класса Б.

Этический стандарт, используемый для содержания животных: Лабораторные животные. -М., 2003г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики и Приказу МЗ СР РФ №708н от 23.08.2010г. «Правила лабораторной практики».

Препарат вводили ежедневно через рот утром с 9 до 11 часов на протяжении 3 месяцев в дозах 7,5, 50 и 380 мг/кг в виде суспензии на крахмальной слизи 1% при помощи металлического атравматического зонда. При выборе диапазона доз приняты во внимание условно терапевтическая доза, промежуточная доза и субтоксическая доза препарата, рассчитанные до этого для крыс в аналогичной схеме опыта и адаптированные для кроликов через коэффициент межвидового переноса доз [1]. Контрольные группы животных получали эквивалентные количества одной крахмальной слизи.

Оценку функции почек подопытных животных осуществляли до начала исследования, а также через 1, 2 и 3 месяца ежедневного перорального введения препарата.

Сбор мочи проводили в ночное время с 19.00 до 9.00 при помощи метаболических камер. Непосредственно после этого моча помещалась в стеклянные мерные цилиндры для определения объема диуреза, цвета, прозрачности, удельной и пр. Для оценки удельной плотности мочи, величины её pH, содержания в ней эритроцитов, лейкоцитов, белка, глюкозы, наличия билирубина, уробилиногена и кетоновых тел использовался анализатор мочи Lab Ureader Plus (Венгрия) и тест-полоски Lab Strip U11Plus (Венгрия).

Для всех данных приведены описательные статистики, подсчитаны средние значения и стандартные ошибки средних. При выраженных отклонениях от нормальности распределения были применены непараметрические характеристики центральной тенденции и масштаба распределения - медианы и квартильные характеристики. Статистический анализ проводился с применением программ Statistica 8.0 и языка статистического программирования R. Различия признавались значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы $p \leq 0.05$ [2].

На фоне ежедневного трёхмесячного перорального введения изучаемого препарата моча животных приобретала ярко-желтый цвет. К окончанию исследования у отдельных кроликов, принимавших пирон в максимальной апробированной дозе, равной 380 мг/кг, было отмечено снижение объема суточного диуреза, появление в моче кетонов, белка в моче и билирубина (табл. 1).

Таблица 1

**Общий анализ мочи кроликов линии «Советская Шиншилла»,
принимавших пирон по 7,5, 50 и 380 мг/кг**

Показатель	Пирон						Контроль	
	7,5 мг/кг		50 мг/кг		380 мг/кг			
	F	M	F	M	F	M	F	M
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Фон								
Объем мочи, мл	12,3 ±2,6	8,0 ±0,7	9,4 ±2,0	9,5 ±1,5	12,4 ±3,6	11,0 ±2,3	8,9 ±1,7	13,1 ±1,76

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Плотность	1,015 ±0,012	1,005 ±0,002	1,008 ±0,004	1,015 ±0,002	1,005 ±0,003	1,020 ±0,011	1,011 ±0,003	1,009 ±0,002
pН	6,9 ±0,3	6,0 ±0,6	6,9 ±0,3	7,3 ±0,1	6,8 ±0,3	6,9 ±0,2	7,3 ±0,3	7,0 ±0,20
Билирубин, мг/дл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,3 ±0,3	0,0 ±0,0	0,3 ±0,3	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Уробилиноген, мг/дл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Кетоны, мг/дл	3,8 ±3,8	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	7,5 ±4,3	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Глюкоза, мг/дл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Белок, г/л	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Эритроциты, эритр/мкл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	15,0 ±11,9	2,5 ±2,5	25,0 ±14,4	0,0 ±0,0
Лейкоциты, лейк/мкл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	6,3 ±6,3	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	6,3 ±6,3	0,0 ±0,0
Цвет	от светло-желтого до темно-желтого							
1 месяц								
Объем мочи, мл	13,7 ±3,4	6,3 ±1,5	11,5 ±4,2	14,2 ±3,0	17,2 ±4,8	14,0 ±3,7	11,3 ±1,8	11,4 ±3,40
Плотность	1,001 ±0,001	1,005 ±0,004	1,003 ±0,003	1,013 ±0,003	1,003 ±0,001	1,005 ±0,002	1,004 ±0,004	1,011 ±0,007
pН	7,0 ±0,7	7,0 ±0,2	7,5 ±0,2	7,0 ±0,2	6,8 ±0,3	6,8 ±0,4	6,6 ±0,4	7,0 ±0,54
Билирубин, мг/дл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	1,0 ±0,7	1,0 ±0,7	1,8 ±0,8	1,5 ±0,9	0,3 ±0,3	0,3 ±0,3
Уробилиноген, мг/дл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Кетоны, мг/дл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	7,5 ±4,3	7,5 ±4,3	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Глюкоза, мг/дл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Белок, г/л	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,1 ±0,1	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Эритроциты, эритр/мкл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	5,0 ±2,9	2,5 ±2,5	12,5 ±12,5	5,0 ±2,89
Лейкоциты, лейк/мкл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	6,3 ±6,3	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,	0,0 ±0,0
Цвет	ярко-желтый							
2 месяца								
Объем мочи, мл	21,7 ±1,3	19,6 ±3,5	15,5 ±3,2	12,5 ±2,2	13,9 ±1,8	15,7 ±3,5	18,7 ±3,8	15,8 ±3,50
Плотность	1,005 ±0,005	1,003 ±0,001	1,006 ±0,002	1,013 ±0,003	1,001 ±0,001	1,015 ±0,012	1,008 ±0,005	1,006 ±0,004
pН	6,9 ±0,2	6,6 ±0,4	6,9 ±0,3	7,1 ±0,1	6,4 ±0,6	7,1 ±0,2	6,8 ±0,6	6,9 ±0,31
Билирубин, мг/дл	0,3 ±0,3	0,3 ±0,3	1,0 ±0,7	1,5 ±0,9	2,3 ±0,8	2,5 ±1,3	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Уробилиноген, мг/дл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Кетоны, мг/дл	0,0 ±0,0	3,8 ±3,8	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	7,5 ±4,3	7,5 ±4,3	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Глюкоза, мг/дл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Белок, г/л	0,0 ±0,0	0,1 ±0,1	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,2 ±0,1	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Эритроциты, эритр/мкл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	17,5 ±11,1	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Лейкоциты, лейк/мкл	0,0 ±0,0	6,3 ±6,3	12,5 ±7,2	18,8 ±18,8	12,5 ±7,2	25,0 ±17,7	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Цвет	ярко-желтый							
3 месяца								
Объем мочи, мл	23,7 ±1,6	23,9 ±2,5	22,6 ±4,1	20,6 ±3,2	14,5 ±3,1	19,1 ±1,5	20,0 ±2,3	25,9 ±2,28
Плотность	1,009 ±0,002	1,014 ±0,007	1,010 ±0,002	1,006 ±0,001	1,004 ±0,002	1,001 ±0,001	1,008 ±0,004	1,004 ±0,002
рН	7,4 ±0,2	7,5 ±0,4	6,9 ±0,2	6,9 ±0,4	6,9 ±0,2	7,3 ±0,3	7,0 ±0,2	6,6 ±0,38
Билирубин, мг/дл	1,8 ±1,4	0,3 ±0,3	0,0	1,8 ±0,8	3,8 ±1,4	3,8 ±1,4	0,3 ±0,3	0,0 ±0,0
Уробилиноген, мг/дл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Кетоны, мг/дл	3,8 ±3,8	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	20,0 ±10,6	28,8 ±12,6	3,8 ±3,8	0,0 ±0,0
Глюкоза, мг/дл	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Белок, г/л	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,2 ±0,1	0,2 ±0,1	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Эритроциты, эритр/мкл	27,5 ±13,1	0,0 ±0,0	5,0 ±2,9	0,0 ±0,0	17,5 ±11,1	15,0 ±11,9	7,5 ±2,5	0,0 ±0,0
Лейкоциты, лейк/мкл	6,3 ±6,3	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	25,0 ±17,7	25,0 ±17,7	0,0 ±0,0	6,3 ±6,3
Цвет	ярко-желтый							

* - различия признавались значимыми при $p \leq 0,05$

Таким образом, трёхмесячное ежедневное введение препарата «Пирон» кроликам не выявило достоверных признаков нефротоксичности. Лишь у отдельных животных при использовании его в максимальной дозе, превышающей условную терапевтическую дозу в 50 раз, были отмечены такие симптомы, как снижение диуреза, повышение содержания в моче белка, кетоновых тел и билирубина.

Библиографический список

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. -Часть 1. Под ред. Миронова А.Н.-Гриф и К.-М.-2012.-С. 843-853.
2. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Горбунова А.А. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч.П. Непараметрические критерии // Измерительная техника.-2010.-№5.-С.11-18.

Об авторах

Котегов Виктор Петрович

Доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и фармации,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, viktor.cotegov@yandex.ru

Андреев Александр Игоревич

Старший преподаватель кафедры фармакологии и фармации,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, mniium@yandex.ru

Апушкин Данила Юрьевич

Старший преподаватель кафедры фармакологии и фармации,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, apushkinjob@gmail.com

About the authors

Kotegov Viktor Petrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Pharmaceutics,
Perm State University,
614068, 15 Bukireva Street, Perm, viktor.cotegov@yandex.ru

Andreev Alexander Igorevich

Senior Lecturer, Department of Pharmacology and Pharmaceutics,
Perm State University,
614068, 15 Bukireva Street, Perm, mniium@yandex.ru

Danila Yuryevich Apushkin

Senior Lecturer, Department of Pharmacology and Pharmaceutics,
Perm State University,
614068, 15 Bukireva Street, Perm, apushkinjob@gmail.com

ВЛИЯНИЕ ПИРОНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ КРОЛИКОВ

Котегов В.П., Андреев А.И., Апушкин Д.Ю.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

В опытах на кроликах линии «Советская Шиншилла» изучено влияние нестероидного противовоспалительного средства «Пирон» на функцию сердечно-сосудистой системы. Препарат вводили ежедневно на протяжении трёх месяцев в дозах: условной терапевтической, субтоксической и промежуточной между ними. Ни в одной из серий опыта какого-либо влияния пирона на состояние животных не обнаружено

Ключевые слова: пирон, кролики, сердце, сосуды.

THE EFFECT OF PYRON ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF RABBITS

Kotegov V.P., Andreev A.I., Apushkin D.Y.

Perm State University, Perm, Russia

In experiments on rabbits of the Soviet Chinchilla line, the effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drug Pyron on the function of the cardiovascular system was studied. The drug was administered daily for three months in doses: conditional therapeutic, subtoxic and intermediate between them. None of the experimental series revealed any effect of pyron on the condition of animals.

Keywords: pyron, rabbits, heart, blood vessels.

Целью исследований является изучение хронической токсичности нестероидного противовоспалительного средства «Пирон», разработанного на химическом факультете Пермского государственного национального исследовательского университета в рамках Государственного контракта № 14.N08.12.1040.

Пирон представляет собой таблетки желтого или почти желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы. В состав входят: пирон - 50 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 100 мг, лактоза - 48 мг, магния стеарат - 2 мг. Оболочка: Опадрай II желтого цвета – 10 мг. Хранения осуществляется в сухом, защищенном от света месте, при температуре не более 25°C и температуре 20-22°C.

В эксперименте использованы самцы (М) и самки (F) кроликов линии «Советская Шиншилла» массой 2-3 кг., полученные из питомника «Пушино», Московская область. Все животные перед началом исследования подвергались 14 – дневному карантину, в течение которого проводился их ежедневный осмотр (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования кролики, отвечавшие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы по 4 головы с помощью метода рандомизации.

Животных содержали в помещении 16 кв.м. с естественной освещенностью (18 часов – свет, 6 часов – темнота), при температуре 20°C и принудительной вентиляции (10 объемов помещения в час). Для их содержания использовали клеточные батареи из нержавеющей стали (1600х600х1800 мм). Количество голов в одной клетке – 2.

Кормление осуществляли дважды в день: 9-10 и 17-18 часов. Корм производства ООО «Мэст» (г. Москва), подстилочный материал «Золотой кот» производства ООО «Золотой

початок» (Воронежская обл.). Для обеспечения водой использовались автоматические поилки. Чистоту в клетках обеспечивали ежедневно.

Утилизация отходов после эксперимента осуществлялась как биоотходов класса Б.

Этический стандарт, используемый для содержания животных: Лабораторные животные. -М., 2003г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики и Приказу МЗ СР РФ №708н от 23.08.2010г. «Правила лабораторной практики».

Препарат вводили ежедневно через рот утром с 9 до 11 часов на протяжении 3 месяцев в дозах 7,5, 50 и 380 мг/кг в виде суспензии на крахмальной слизи 1% при помощи металлического атравматического зонда. При выборе диапазона доз приняты во внимание условно терапевтическая доза, промежуточная доза и субтоксическая доза препарата, рассчитанные до этого для крыс в аналогичной схеме опыта и адаптированные для кроликов через коэффициент межвидового переноса доз [1]. Контрольные группы животных получали эквивалентные количества одной крахмальной слизи.

Оценка влияния пирона на состояние сердечно-сосудистой системы выполнена с использованием компьютерного электрокардиографа Поли-спектр-8/В (Нейрософт, Россия). Данный прибор не травмирует кожу животных, исключая риск инфицирования, и обеспечивает хороший уровень контакта и высокое качество регистрации.

Для всех данных приведены описательные статистики, подсчитаны средние значения и стандартные ошибки средних. При выраженных отклонениях от нормальности распределения были применены непараметрические характеристики центральной тенденции и масштаба распределения - медианы и квартильные характеристики. Статистический анализ проводился с применением программ Statistica 8.0 и языка статистического программирования R. Различия признавались значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы $p \leq 0.05$ [2].

Влияния на длительность интервалов и амплитуду зубцов электрокардиограммы (ЭКГ), а также частоту сокращений сердца (ЧСС) длительное применение пирона в дозах 7,5, 50 и 380 мг/кг не оказало (табл. 1).

Таблица 1

**Параметры ЭКГ и ЧСС кроликов линии «Советская Шиншилла»,
принимавших пирон по 7,5, 50 и 380 мг/кг**

Иссле- дую- ые парам- етры	Пока- затель	Пирон						Контроль	
		7,5 мг/кг		50 мг/кг		380 мг/кг			
		F	M	F	M	F	M	F	M
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Фон									
Амплит- уда зубцов, мм	P	0,145 ±0,02	0,143 ±0,025	0,137 ±0,030	0,136 ±0,028	0,118 ±0,013	0,146 ±0,021	0,133 ±0,028	0,133 ±0,03
	T	0,308 ±0,04	0,360 ±0,033	0,326 ±0,029	0,304 ±0,035	0,366 ±0,030	0,436 ±0,064	0,332 ±0,033	0,308 ±0,05
Длительность интервалов, сек	PQ	0,063 ±0,005	0,066 ±0,008	0,056 ±0,007	0,059 ±0,006	0,067 ±0,005	0,070 ±0,008	0,060 ±0,005	0,063 ±0,007
	QRS	0,037 ±0,005	0,032 ±0,003	0,033 ±0,004	0,027 ±0,006	0,033 ±0,005	0,037 ±0,005	0,039 ±0,005	0,029 ±0,003
	QT	0,130 ±0,009	0,125 ±0,014	0,132 ±0,013	0,103 ±0,024	0,126 ±0,014	0,132 ±0,006	0,127 ±0,003	0,112 ±0,015
	RR	0,228 ±0,011	0,249 ±0,021	0,208 ±0,051	0,253 ±0,026	0,260 ±0,025	0,244 ±0,016	0,252 ±0,018	0,276 ±0,034
ЧСС в мин.		250,5 ±19.05	325,0 ±33.83	276,8 ±44.70	268,3 ±38.191	238,5 ±21.192	238,8 ±13.39	259,0 ±49.08	253,8 ±42.83

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3 месяца									
Амплитуда зубцов, мм	P	0,126 ±0,034	0,131 ±0,018	0,109 ±0,021	0,131 ±0,028	0,093 ±0,040	0,137 ±0,026	0,173 ±0,014	0,141 ±0,016
	T	0,335 ±0,032	0,387 ±0,014	0,317 ±0,046	0,363 ±0,038	0,325 ±0,048	0,342 ±0,087	0,394 ±0,107	0,336 ±0,023
Длительность интервалов, сек	PQ	0,062 ±0,005	0,048 ±0,007	0,067 ±0,006	0,053 ±0,019	0,052 ±0,010	0,051 ±0,013	0,067 ±0,004	0,054 ±0,006
	QRS	0,036 ±0,008	0,032 ±0,003	0,033 ±0,001	0,035 ±0,007	0,034 ±0,005	0,031 ±0,006	0,040 ±0,004	0,033 ±0,009
	QT	0,136 ±0,012	0,139 ±0,010	0,130 ±0,005	0,115 ±0,020	0,136 ±0,009	0,127 ±0,020	0,129 ±0,018	0,125 ±0,019
	RR	0,24 ±0,014	0,291 ±0,037	0,233 ±0,016	0,233 ±0,028	0,273 ±0,044	0,245 ±0,023	0,236 ±0,013	0,279 ±0,046
ЧСС в мин.		323,5 ±26,69	282,5 ±38,51	267,3 ±28,32	394,0 ±54,47	299,00 ±43,79	276,5 ±28,94	253,3 ±21,76	304,3 ±40,41

* - различия признавались значимыми при $p \leq 0,05$

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют об отсутствии нежелательного влияния пирона на сердечно-сосудистую систему кроликов.

Библиографический список

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. - Часть 1. Под ред. Миронова А.Н. -Гриф и К.-М.-2012.-С. 843-853.
2. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Горбунова А.А. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч.П. Непараметрические критерии // Измерительная техника.-2010.-№5.-С.11-18.

Об авторах

Котегов Виктор Петрович

Доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и фармации,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, viktor.cotegov@yandex.ru

Андреев Александр Игоревич

Старший преподаватель кафедры фармакологии и фармации,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, mniun@yandex.ru

Апушкин Данила Юрьевич

Старший преподаватель кафедры фармакологии и фармации,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, apushkinjob@gmail.com

About the authors

Kotegov Viktor Petrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Pharmaceutics,
Perm State University,
614068, 15 Bukireva Street, Perm, viktor.cotegov@yandex.ru

Andreev Alexander Igorevich
Senior Lecturer, Department of Pharmacology and Pharmaceutics,
Perm State University,
614068, 15 Bukireva Street, Perm, mniun@yandex.ru

Danila Yuryevich Apushkin
Senior Lecturer, Department of Pharmacology and Pharmaceutics,
Perm State University,
614068, 15 Bukireva Street, Perm, apushkinjob@gmail.com

ВЛИЯНИЕ ПИРОНА НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ У КРОЛИКОВ

Котегов В.П.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

В опытах на кроликах линии «Советская Шиншилла» изучено влияние нестероидного противовоспалительного средства «Пирон» на обмен веществ. Препарат вводили ежедневно на протяжении трёх месяцев в дозах: условной терапевтической, субтоксической и промежуточной между ними. В минимальной апробированной дозе изменений состояния животных не отмечено. В средней дозе изменения носили умеренный характер. Применение препарата в максимальной дозе вызывало выраженные отклонения со стороны метаболизма.

Ключевые слова: пирон, кролики, обмен веществ.

THE EFFECT OF PYRON ON METABOLISM IN RABBITS

Kotegov V.P.

Perm State University, Perm, Russia

In experiments on rabbits of the Soviet Chinchilla line, the effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drug Pyron on metabolism was studied. The drug was administered daily for three months in doses: conditional therapeutic, subtoxic and intermediate between them. There were no changes in the condition of the animals at the minimum tested dose. In the average dose, the changes were moderate. The use of the drug at the maximum dose caused pronounced metabolic abnormalities.

Keywords: pyron, rabbits, metabolism.

Целью исследований является изучение хронической токсичности нестероидного противовоспалительного средства «Пирон», разработанного на химическом факультете Пермского государственного национального исследовательского университета в рамках Государственного контракта № 14.N 08.12.1040.

Пирон представляет собой таблетки желтого или почти желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы. В состав входят: пирон - 50 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 100 мг, лактоза - 48 мг, магния стеарат - 2 мг. Оболочка: Опадрай II желтого цвета – 10 мг. Хранения осуществляется в сухом, защищенном от света месте, при температуре не более 25°C и температуре 20-22°C.

В эксперименте использованы самцы (М) и самки (F) кроликов линии «Советская Шиншилла» массой 2-3 кг., полученные из питомника «Пушино», Московская область. Все животные перед началом исследования подвергались 14 – дневному карантину, в течение которого проводился их ежедневный осмотр (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования кролики, отвечавшие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы по 4 головы с помощью метода рандомизации.

Животных содержали в помещении 16 кв.м. с естественной освещенностью (18 часов – свет, 6 часов – темнота), при температуре 20°C и принудительной вентиляции (10 объемов помещения в час). Для их содержания использовали клеточные батареи из нержавеющей стали (1600x600x1800 мм). Количество голов в одной клетке – 2.

Кормление осуществляли дважды в день: 9-10 и 17-18 часов. Корм производства ООО «Мэст» (г. Москва), подстилочный материал «Золотой кот» производства ООО «Золотой

початок» (Воронежская обл.). Для обеспечения водой использовались автоматические поилки. Чистоту в клетках обеспечивали ежедневно.

Утилизация отходов после эксперимента осуществлялась как биоотходов класса Б.

Этический стандарт, используемый для содержания животных: Лабораторные животные. -М., 2003г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики и Приказу МЗ СР РФ №708н от 23.08.2010г. «Правила лабораторной практики».

Препарат вводили ежедневно через рот утром с 9 до 11 часов на протяжении 3 месяцев в дозах 7,5, 50 и 380 мг/кг в виде суспензии на крахмальной слизи 1% при помощи металлического атравматического зонда. При выборе диапазона доз приняты во внимание условно терапевтическая доза, промежуточная доза и субтоксическая доза препарата, рассчитанные до этого для крыс в аналогичной схеме опыта и адаптированные для кроликов через коэффициент межвидового переноса доз [1]. Контрольные группы животных получали эквивалентные количества одной крахмальной слизи.

Биохимические исследования крови выполнялись при помощи автоматического биохимического анализатора Metrolab 2300GL с использованием реактивов производства фирмы Shinreact, S.A. (Испания) по следующим показателям: содержание глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, общего белка, креатинина, мочевины, общего билирубина, прямого билирубина, калия, натрия, изучали активность аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминазы, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Для всех данных приведены описательные статистики, подсчитаны средние значения и стандартные ошибки средних. При выраженных отклонениях от нормальности распределения были применены непараметрические характеристики центральной тенденции и масштаба распределения - медианы и квартильные характеристики. Статистический анализ проводился с применением программ Statistica 8.0 и языка статистического программирования R. Различия признавались значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы $p \leq 0.05$ [2].

Результаты биохимических исследований крови самцов и самок кроликов, получавших пирон в дозах 7,5, 50 и 380 мг/кг, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты биохимических исследований крови самцов и самок кроликов линии «Советская шиншилла», получавших пирон по 7,5, 50 и 380 мг/кг

Показатель	Пирон						Контроль	
	7,5 мг/кг		50 мг/кг		380 мг/кг			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
	F	M	F	M	F	M	F	M
Фон								
АЛТ, Ед/л	31,04	34,37	29,72	34,08	34,21	30,17	27,17	34,47
	±4,00	±2,03	±4,39	±2,37	±7,22	±5,93	±5,77	±2,52
АСТ, ЕД/л	62,52	68,53	55,42	66,27	60,02	63,84	68,16	61,05
	±4,45	±4,29	±7,07	±3,59	±7,72	±7,00	±4,74	±8,16
Белок, г/л	6,48	6,13	6,28	6,48	6,75	6,4	6,0	6,65
	±0,30	±0,32	±0,94	±0,21	±0,64	±0,23	±0,47	±0,37
Глюкоза, ммоль/л	5,15	5,15	5,48	4,93	5,13	4,88	4,78	5,13
	±0,31	±0,23	±0,41	±0,76	±0,56	±0,63	±0,42	±0,13
Креатинин, мкмоль/л	17,78	26,41	22,34	32,78	22,05	26,75	23,91	27,35
	±2,98	±4,16	±3,36	±3,31	±4,92	±6,32	±5,92	±2,12
ЛДГ, Ед/л	378,3	777,5	916,0	938,25	391,5	952,25	382,5	885,0
	±60,83	±64,86	±331,68	±32,11	±90,64	±122,84	±47,84	±70,11

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Мочевина, ммоль/л	7,95 ±0,58	8,35 ±0,52	8,26 ±0,43	7,33 ±0,80	8,04 ±0,80	8,43 ±1,09	7,48 ±1,05	8,09 ±0,10
Общий билирубин, ммоль/л	4,46 ±0,29	4,58 ±0,44	5,17 ±0,40	4,65 ±0,75	4,52 ±1,01	4,51 ±0,58	4,97 ±0,41	4,41 ±0,79
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,08 ±0,52	3,95 ±0,52	3,11 ±0,49	3,34 ±0,50	3,73 ±0,64	3,12 ±0,70	2,99 ±0,43	3,04 ±0,73
Триглицериды, мг/дл	57,89 ±5,49	60,56 ±10,73	60,38 ±14,24	46,13 ±4,47	51,97 ±8,21	39,26 ±8,36	58,06 ±8,22	44,29 ±5,44
Холестерин общий, мг/дл	64,18 ±9,96	54,78 ±4,54	72,20 ±3,51	50,4 ±13,07	61,64 ±3,90	53,99 ±9,37	65,37 ±6,75	70,82 ±8,01
Щелочная фосфатаза, Е/л	35,50 ±7,17	36,44 ±9,31	44,62 ±3,38	36,93 ±4,06	35,63 ±5,92	52,64 ±10,39	51,88 ±10,24	24,59 ±3,98
Натрий, ммоль/л	144,4 ±4,31	141,6 ±7,11	139,15 ±5,89	149,7 ±3,93	154,15 ±4,10	148,6 ±5,87	142,85 ±8,45	148,8 ±4,63
Калий, ммоль/л	5,14 ±0,05	5,29 ±0,12	5,29 ±0,14	5,50 ±0,31	5,26 ±0,19	5,33 ±0,19	4,7 ±0,51	5,15 ±0,39
1 месяц								
АЛТ, Ед/л	36,17 ±3,21	28,08 ±3,16	39,38 ±5,27	34,15 ±4,04	49,13 ±9,13	51,38* ±6,70	32,61 ±4,67	29,86 ±2,36
АСТ, Ед/л	65,43 ±8,40	58,97 ±9,31	68,05 ±4,42	78,49 ±4,82	112,3* ±12,92	116,3* ±12,62	66,75 ±7,31	62,25 ±4,93
Белок, г/л	6,13 ±0,41	5,9 ±0,19	4,73* ±0,38	6,23 ±0,40	6,5 ±0,74	5,13* ±0,69	6,5 ±0,44	6,75 ±0,23
Глюкоза, ммоль/л	4,43 ±0,48	5,05 ±0,45	4,85 ±0,66	5,15 ±0,25	4,75 ±0,16	5,5 ±0,29	4,78 ±0,36	4,75 ±0,54
Креатинин, мкмоль/л	21,72 ±4,22	19,31 ±2,00	24,20 ±6,03	27,3 ±10,22	26,81 ±3,32	43,40 ±10,22	29,70 ±2,60	28,01 ±2,43
ЛДГ, Ед/л	463,0 ±170,9	698,3 ±136,6	670,25 ±123,6	1254,8 ±274,7	787,5 ±44,8	1912* ±51,18	472,3 ±93,32	796,3 ±60,86
Мочевина, ммоль/л	7,88 ±0,80	8,69 ±0,74	8,56 ±0,79	10,8* ±1,47	12,21 ±1,31	15,21* ±2,30	8,02 ±0,48	7,46 ±0,60
Общий билирубин, ммоль/л	3,82 ±0,52	5,93 ±0,43	5,35 ±0,48	8,57 ±1,04	6,06 ±0,53	16,53* ±1,95	4,49 ±0,72	6,47 ±0,24
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,25 ±0,30	2,83 ±0,33	4,95 ±1,70	5,12* ±0,89	7,32* ±0,41	8,61* ±0,88	3,25 ±0,74	2,84 ±0,43
Триглицериды, мг/дл	54,67 ±9,32	54,24 ±10,71	85,12* ±5,18	71,65 ±10,72	100,1* ±4,88	103,8* ±11,34	50,29 ±5,02	47,51 ±4,58
Холестерин общий, мг/дл	77,55 ±6,09	50,01 ±11,09	78,85 ±7,00	56,76 ±8,86	53,60 ±7,67	53,82 ±12,91	60,11 ±11,32	64,64 ±7,92
Щелочная фосфатаза, Е/л	34,07 ±11,54	26,87 ±3,24	77,52* ±6,98	50,76* ±5,70	90,47* ±5,60	81,12* ±6,07	30,84 ±5,22	21,62 ±3,57
Натрий, ммоль/л	161,78 ±10,19	150,23 ±7,20	150,08 ±4,45	157,95 ±4,08	152,08 ±2,84	147,9 ±5,02	147,0 ±5,37	158,08 ±6,55
Калий, ммоль/л	5,37 ±0,18	5,17 ±0,14	4,75 ±0,53	4,89 ±0,32	5,54 ±0,20	5,23 ±0,38	5,45 ±0,14	4,76 ±0,52

Продолжение таблицы 1

2 месяца								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
АЛТ, Ед/л	32,76 ±2,27	42,89 ±5,62	47,54 ±12,56	46,34 ±3,60	63,7* ±7,45	67,69* ±5,26	33,48 ±5,90	42,77 ±2,31
АСТ, Ед/л	63,83 ±4,16	60,65 ±5,16	103,5* ±17,31	80,66 ±4,92	152,1* ±22,97	158,9* ±22,90	60,29 ±3,12	58,98 ±11,95
Белок, г/л	6,75 ±0,67	6,9 ±0,55	6,85 ±0,83	7,2 ±0,74	4,73 ±0,54	4,56* ±0,48	6,15 ±0,45	6,73 ±0,27
Глюкоза, ммоль/л	5,43 ±0,80	5,48 ±0,75	5,78 ±0,39	5,48 ±0,32	5,2 ±1,10	5,65 ±0,91	5,0 ±0,41	5,35 ±0,35
Креатинин, мкмоль/л	30,36 ±6,09	25,09 ±4,73	26,20 ±3,89	27,88 ±4,71	25,64 ±5,65	52,0* ±3,14	34,62 ±5,13	23,55 ±6,80
ЛДГ, Ед/л	485,7 ±61,2	1032 ±134	1040,3 ±224,7	1734,0* ±99,6	1239* ±309,6	1608* ±188,2	475,0 ±96,01	782,25 ±149,9
Мочевина, ммоль/л	7,67 ±0,55	6,16 ±0,98	10,35 ±0,96	7,90 ±0,45	16,39 ±2,85	12,19* ±1,66	8,16 ±0,83	5,92 ±0,54
Общий билирубин, ммоль/л	4,48 ±0,74	3,91 ±0,50	7,26* ±0,67	7,22* ±2,00	8,54* ±0,38	8,72* ±0,63	3,82 ±0,29	3,19 ±0,35
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,59 ±0,92	3,28 ±0,33	6,08* ±0,402	7,72* ±1,63	8,16* ±0,67	11,05* ±1,43	3,27 ±0,44	3,23 ±0,83
Триглицериды, мг/дл	52,36 ±7,48	44,99 ±2,16	79,9* ±7,91	68,54* ±5,61	95,1* ±9,17	101,5* ±10,21	55,37 ±5,24	42,94 ±3,49
Холестерин общий, мг/дл	74,92 ±10,3	54,91 ±9,10	80,22 ±4,16	65,22 ±11,54	67,15 ±5,74	61,4 ±2,85	58,59 ±10,62	56,13 ±10,86
Щелочная фосфатаза, Е/л	32,47 ±3,52	38,42 ±6,09	82,23 ±4,65	60,44 ±7,67	100,3* ±5,63	86,2* ±9,57	40,7 ±7,67	32,99 ±3,95
Натрий, ммоль/л	137,5 ±5,05	138,5 ±8,42	136,4 ±9,57	149,68 ±6,17	152,25 ±5,34	144,03 ±3,41	145,83 ±4,93	153,13 ±9,23
Калий, ммоль/л	5,23 ±0,05	5,32 ±0,16	5,37 ±0,20	4,28 ±0,65	4,69 ±0,36	5,07 ±0,32	4,83 ±0,46	5,29 ±0,25
3 месяца								
АЛТ, Ед/л	33,03 ±1,97	27,4 ±2,90	45,77* ±3,77	45,78* ±3,59	58,68* ±8,50	80,80* ±7,71	30,96 ±2,64	23,72 ±4,25
АСТ, Ед/л	66,32 ±6,48	59,50 ±8,04	104,6* ±11,38	117,4* ±32,62	179,2* ±29,66	176,5* ±31,77	63,45 ±8,08	63,01 ±3,53
Белок, г/л	6,6 ±0,60	5,9 ±0,23	6,18 ±0,49	5,23 ±0,14	5,3* ±0,33	3,93* ±0,14	6,68 ±0,24	5,45 ±0,29
Глюкоза, ммоль/л	6,08 ±0,48	5,58 ±0,42	6,43 ±0,39	4,88 ±0,67	6,48 ±0,57	5,18 ±0,49	6,43 ±0,47	5,78 ±1,08
Креатинин, мкмоль/л	15,15 ±3,84	28,62 ±5,89	14,96 ±2,82	46,4* ±4,81	35,37* ±3,61	44,96* ±3,75	20,59 ±1,77	26,76 ±4,87
ЛДГ, Ед/л	634,8 ±111,1	816,8 ±110,6	1175,5* ±223,7	1187,0 ±148,4	1728,3* ±189,8	1905,3* ±117,1	466,3 ±40,98	911,25 ±85,49
Мочевина, ммоль/л	8,31 ±0,21	8,41 ±0,35	12,18 ±1,51	13,96* ±2,29	16,64 ±1,47	14,44* ±1,90	8,88 ±1,91	7,65 ±1,19
Общий билирубин, ммоль/л	3,83 ±0,26	3,67 ±0,55	7,42* ±0,61	7,27* ±0,80	8,72* ±0,64	14,68* ±2,40	3,56 ±0,24	3,81 ±0,22

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,36 ±0,68	3,2 ±0,39	6,09* ±0,99	7,45* ±0,70	9,60* ±0,75	14,83* ±3,42	2,66 ±0,54	3,25 ±0,30
Триглицериды, мг/дл	50,93 ±3,98	41,41 ±3,16	64,13 ±8,18	73,8* ±7,64	98,93* ±7,51	139,6* ±15,54	47,58 ±9,59	41,08 ±5,69
Холестерин общий, мг/дл	56,79 ±13,6	63,63 ±6,38	66,27 ±11,94	39,83 ±10,45	52,53 ±9,27	76,18 ±4,78	52,63 ±13,93	50,85 ±14,19
Щелочная фосфатаза, Е/л	44,24 ±3,60	28,44 ±8,32	59,04* ±4,78	65,30 ±10,23	84,76* ±7,67	106,1* ±13,8	34,03 ±5,02	27,29 ±8,19
Натрий, ммоль/л	154,3 ±3,48	153,4 ±2,77	151,4 ±2,53	152,4 ±2,94	148,3 ±6,40	146,3 ±5,44	155,4 ±2,97	156,3 ±4,00
Калий, ммоль/л	5,09 ±0,45	4,53 ±0,40	5,22 ±0,14	4,88 ±0,43	5,71 ±0,47	4,99 ±0,31	4,99 ±0,15	5,02 ±0,71

* - различия признавались значимыми

В условной терапевтической дозе, равной 7,5 мг/кг, пирон не влияет на обмен веществ животных.

В средней дозе, превышающей условную терапевтическую дозу в 6,6 раза, препарат уже через один месяц применения увеличивает у самцов содержание в крови мочевины и прямого билирубина, у самок – снижает уровень общего белка и повышает концентрацию триглицеридов. У животных обоего пола при этом отмечается активация щелочной фосфатазы.

Спустя 2 месяца введения в данной дозе у самцов кроликов возрастает активность ЛДГ, у животных обоего пола повышается содержание прямого и общего билирубина, а также триглицеридов.

Через три месяца применения из расчёта 50 мг/кг у самцов наблюдается увеличение в крови содержания креатинина и мочевины, у самок – активация щелочной фосфатазы и ЛДГ. У всех кроликов отмечается также повышение активности АСТ и АЛТ, увеличение содержания прямого и общего билирубина.

При введении изучаемого препарата в максимальной дозе, превышающей условную терапевтическую дозу в 50 раз, биохимические изменения у животных более выражены. Так, уже через один месяц ежедневного введения у самцов отмечено повышение в крови уровня мочевины и общего билирубина, снижение – общего белка, активация АЛТ и ЛДГ. У животных обоего пола при этом повышается содержание прямого билирубина и триглицеридов, возрастает активность АСТ и щелочной фосфатазы.

Через два месяца метаболические изменения в крови кроликов усиливаются. У самцов возрастает уровень креатинина и мочевины, уменьшается общий белок. У всех животных увеличивается активность АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и ЛДГ, повышается концентрация прямого и общего билирубина.

Наиболее выраженные биохимические сдвиги в крови животных этой серии наблюдаются к концу трёхмесячного исследования. У самцов при этом отмечено увеличенное содержание мочевины, у животных обоего пола повышается содержание креатинина, прямого и общего билирубина, триглицеридов, уменьшается содержание общего белка, возрастает активность АСТ, АЛТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы.

Таким образом, длительное введение пилона в условной терапевтической дозе не отражается на состоянии обмена веществ кроликов. В дозе, превышающей её в 6,6 раза, препарат вызывает умеренно выраженные признаки расстройства обмена веществ. В дозе, превышающей условную терапевтическую в 50 раз, пирон проявляет гепатотоксичность.

Библиографический список

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. - Часть 1. Под ред. Миронова А.Н. -Гриф и К.-М.-2012.-С. 843-853.
2. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Горбунова А.А. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч.П. Непараметрические критерии // Измерительная техника.-2010.-№5.-С.11-18.

Об авторах

Котегов Виктор Петрович

Доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и фармации,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, viktor.cotegov@yandex.ru

About the authors

Kotegov Viktor Petrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Pharmaceutics,
Perm State University,
614068, 15 Bukireva Street, Perm, viktor.cotegov@yandex.ru

СОВМЕСТНЫЙ ПИРОЛИЗ ПОЛИОЛЕФИНОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ

Красновских М.П.¹, Курунова Е.А.¹, Никифоров Г.А.¹, Мокрушин И.Г.^{1,2}

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

² Российский научный центр «Прикладная химия (ГИПХ)», Санкт-Петербург, Россия

Работа посвящена разработке способа утилизации отходов полимеров. Проведен пиролиз при 550°C модельных полиэтиленовых и полипропиленовых отходов, а также их смеси в равной пропорции. Получена зависимость величины давления в реакционной зоне от времени процесса, позволяющая подобрать оптимальную продолжительность процесса в реакторе периодического типа. Получены жидкие продукты пиролиза методом ЯМР спектроскопии и газовой хроматомасс-спектрометрии исследованы их групповые и индивидуальные составы. Содержание коксового остатка в продуктах не превышает 1%.

Ключевые слова: пластиковые отходы, утилизация, ПВД, ПП, медленный пиролиз, синхронный термический анализ.

CO-PYROLYSIS OF POLYOLEFINS UNDER PRESSURE

Krasnovskikh M.P.¹, Kurunova E.A.¹, Nikiforov G.A.¹, Mokrushin I.G.^{1,2}

¹Perm State University, Perm, Russia

²JSC "RRC "Applied Chemistry (GIAP)", St. Petersburg, Russia

This work is devoted to developing a method for recycling polymer waste. Pyrolysis was performed at 550°C on model polyethylene and polypropylene waste, as well as on a mixture of the two in equal proportions. The dependence of the reaction zone pressure on the process time was determined, allowing for the optimal process duration to be selected in a batch reactor. Liquid pyrolysis products were obtained using NMR spectroscopy and gas chromatography-mass spectrometry, and their group and individual compositions were analyzed. The carbon residue content in the products does not exceed 1%.

Key words: plastic waste, recycling, LDPE, PP, slow pyrolysis, synchronous thermal analysis.

За первые 20 лет XXI века мировой объем пластиковых отходов достиг 260 млн.т/г и к 2030 году увеличится до 460 млн.т/г [1]. При этом менее 10% из них подвергается переработке, а основная масса накапливается на полигонах. [2]

Пиролитическое разложение положено в основу низкотемпературных 150-400°C [3,4,5], среднетемпературных 400-600°C [6,7], высокотемпературных процессов выше 600°C [8,9], которые могут проводиться под небольшим избыточным давлением 0-3 атмосферы [10,11], под средним 4-34 атм [12] и большим давлением 35-300 атм [13,14].

Для разработки методов утилизации полимерных отходов необходимо изучить условия и продукты процесса термохимической конверсии. В качестве модельных полимеров использовали товарные гранулированные образцы полиэтилена высокого давления (ПВД) и полипропилена (ПП). Пиролиз проводился в герметичном стальном реакторе при температуре 550°C в течение 120 минут (от старта до выключения нагрева) и давлении до 32 атм, масса сырья 20 г. Реактор после выключения остывал до комнатной температуры, излишнее давление стравливалось, газообразный продукт собирался, жидкий продукт пиролиза проходил через шприцевый фторопластовый фильтр 0,45мкм. Выходы жидкого продукта составили до 90%, масса коксового остатка составляла 0,3-1%. Качественный состав жидких продуктов пиролиза определяли методом хроматомасс-спектрометрии на приборе Agilent Technology 7890B/5977A. Групповой состав определялся методом ЯМР спектроскопии на приборе Bruker Avance III HD 400.

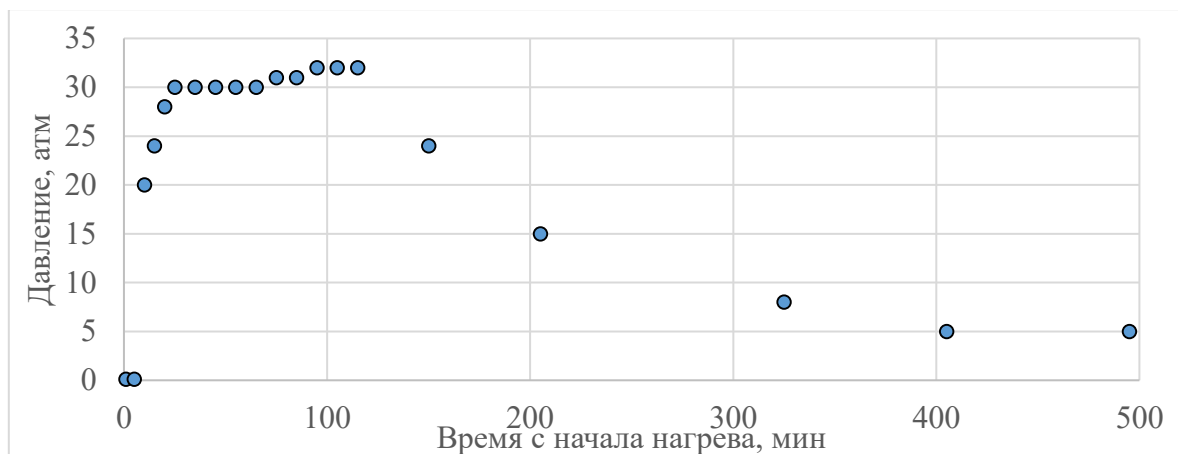


Рис. 1 Зависимость давления внутри реактора от времени при пиролизе ПВД после включения нагрева (нагрев выключался через 120 минут)

Рассмотрен процесс пиролиза на примере ПВД. На кривой зависимости давления от времени выделяются несколько участков, которые характеризуют протекающие процессы. В течение 25 минут после включения нагревателя давление равномерно росло до 30 атм. вследствие разрыва углеродных связей на концах полимера с образованием преимущественно газовой фазы. На кривой давления наблюдается излом, вероятно, связанный с достижением равновесия с 10 мин плато и образованием олигомерных продуктов. В интервале времени 65-95 мин был зафиксирован второй монотонный рост давления, который может объясняться выходом на режим генерирования жидких продуктов пиролиза. В описываемых условиях второе равновесие процесса достигается при значении 32 атм. Остаточное давление за счет наличия газообразных продуктов пиролиза после процесса при комнатной температуре – 5 атм.

После пиролиза получены жидкие продукты во всех случаях по внешнему виду и запаху напоминающие природную нефть или нефтепродукты.

Для оценки применимости жидких продуктов, образующихся в процессе пиролиза, и выявления потенциальных механизмов протекающих процессов требуется проведение анализа их компонентного и качественного состава. На Рис. 2 приведена хроматограмма продукта, полученного при совместном пиролизе полиэтилена и полипропилена. При переходе от ПЭ к ПП сырью отмечается значительное смещение фракционного состава по времени удерживания в область низких температур, закономерное преобладание разветвлённых структур.

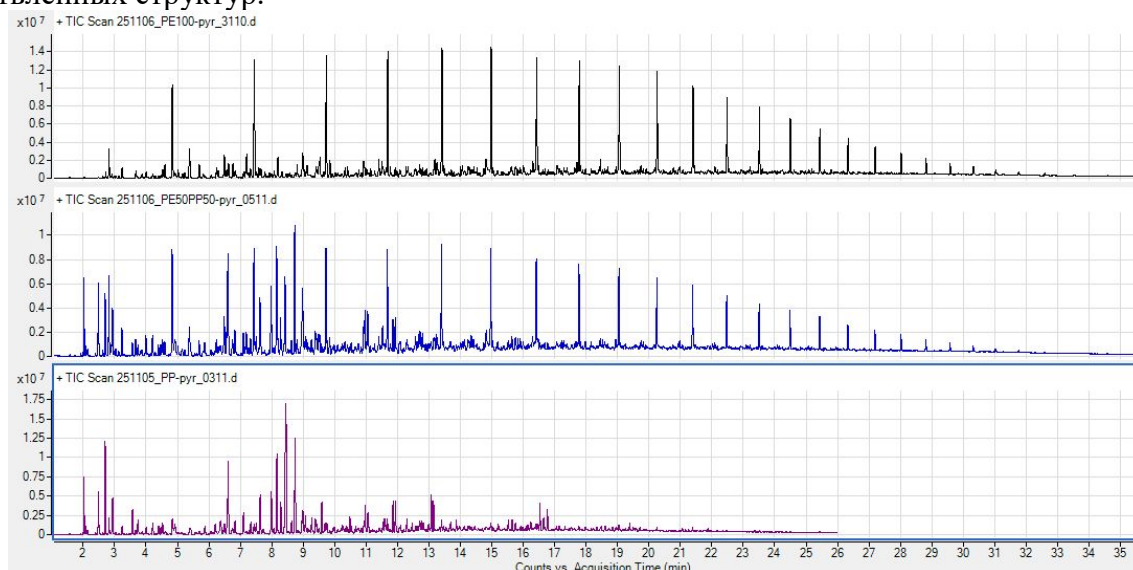


Рис. 2. Хроматограмма продуктов пиролиза смеси модельных полиэтилена высокого давления (ПВД) и полипропилена (ПП)

На основе результатов ЯМР спектроскопии продуктов пиролиза полимеров можно определить ориентировочный качественный и количественный состав компонентов в смеси, что может быть важным для оптимизации процессов переработки и улучшения вторичных продуктов. Данные исследования группового состава представлены в Таблице.

Таблица 1

Свойства и групповой состав продуктов пиролиза

Продукт пиролиза	Полиэтилен ПВД	Смесь ПВД/П П 50/50	Полипропилен ПП
%масс жидкой части	90	87	85
%масс газообразной части	9	12,5	14,7
%масс коксового остатка	1	0,5	0,3
% ароматических протонов	4,0	3,7	1,5
% протонов других кратных связей	2,5	2,5	4,6
% насыщенных протонов	93,5	93,8	93,9

Добавление полипропилена к полиэтилену в ходе пиролиза приводит к уменьшению в продукте доли коксового остатка и ароматических соединений, при этом увеличивается доля разветвленных и ненасыщенных, в т.ч. низших, алифатических углеводородов. Выявленные закономерности позволяют заложить основы управления качеством продукта пиролиза посредством оптимизации параметров процесса, а также выбора сырья.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, грант РНФ 25-24-00545, <https://rscf.ru/project/25-24-00545/>.

Библиографический список

1. Tiwari R. et al. A critical review and future perspective of plastic waste recycling //Science of The Total Environment. – 2023. – Т. 881. – ID. 163433
2. Красновских М. П. и др. Получение полимерного воска из вторичного полиэтилена в проточном реакторе // Журнал прикладной химии. – 2025. – Т. 98. – №. 1. – С. 80-88
3. Onwudili J. A., Insura N., Williams P. T. Composition of products from the pyrolysis of polyethylene and polystyrene in a closed batch reactor: Effects of temperature and residence time //Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. – 2009. – Т. 86. – №. 2. – С. 293-303.
4. Lee K. H., Shin D. H. Characteristics of liquid product from the pyrolysis of waste plastic mixture at low and high temperatures: Influence of lapse time of reaction //Waste Management. – 2007. – Т. 27. – №. 2. – С. 168-176.
5. Lattimer R. P. Mass spectral analysis of low-temperature pyrolysis products from poly (ethylene glycol) //Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. – 2000. – Т. 56. – №. 1. – С. 61-78.
6. Maniscalco M. et al. Slow pyrolysis of an LDPE/PP mixture: Kinetics and process performance //Journal of the Energy Institute. – 2021. – Т. 96. – С. 234-241.
7. Singh R. K. et al. Thermal degradation of waste plastics under non-sweeping atmosphere: Part 1: Effect of temperature, product optimization, and degradation mechanism //Journal of environmental management. – 2019. – Т. 239. – С. 395-406.
8. Huang X. et al. H₂ production by high-temperature pyrolysis of PEEK //Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. – 2023. – Т. 175. – С. 106220.

9. Natesakhawat S. et al. Pyrolysis of high-density polyethylene: Degradation behaviors, kinetics, and product characteristics //Journal of the Energy Institute. – 2024. – Т. 116. – ID. 101738
10. Miranda R. et al. Vacuum pyrolysis of commingled plastics containing PVC II. Product analysis //Polymer degradation and stability. – 2001. – Т. 73. – №. 1. – С. 47-67.
11. Parku G. K., Collard F. X., Görgens J. F. Pyrolysis of waste polypropylene plastics for energy recovery: Influence of heating rate and vacuum conditions on composition of fuel product //Fuel Processing Technology. – 2020. – Т. 209. – ID. 106522.
12. Cheng L. et al. Polyethylene high-pressure pyrolysis: Better product distribution and process mechanism analysis //Chemical Engineering Journal. – 2020. – Т. 385. – ID. 123866.
13. Gao N. et al. Research on the characteristics of pressured pyrolysis products of marine plastics //Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. – 2024. – Т. 177. – ID. 106327.
14. Cheng L. et al. Pyrolysis of long chain hydrocarbon-based plastics via self-exothermic effects: The origin and influential factors of exothermic processes //Journal of Hazardous Materials. – 2022. – Т. 424. – ID. 127476.

Об авторах

Красновских Марина Павловна

кандидат химических наук, доцент, Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, krasnovskih@yandex.ru.

Курунова Екатерина Александровна

ассистент, Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, kurunovva@psu.ru

Никифоров Глеб Алексеевич

лаборант, Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, glebnicki@gmail.com

Мокрушин Иван Геннадьевич

кандидат химических наук, доцент, Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, ведущий научный сотрудник, Российский научный центр «Прикладная химия (ГИПХ)», 193232, Санкт-Петербург, Крыленко 26А mig@psu.ru

About the authors

Krasnovskikh Marina Pavlovna

Cand. of Chemistry, associate professor, Perm State University, 614068, 15, Bukireva, Perm, krasnovskih@yandex.ru

Kurunova Ekaterina Aleksandrovna

teaching assistant, Perm State University, 614068, 15, Bukireva, Perm, kurunovva@psu.ru

Nikiforov Gleb Alekseevich

laboratory assistant, Perm State University, 614068, 15, Bukireva, Perm, glebnicki@gmail.com

Mokrushin Ivan Gennadevich

Cand. of Chemistry, Associate Professor, Perm State University, 614068, 15, Bukireva, Perm, Leading Researcher, JSC "RRC "Applied Chemistry (GIAP)", 193232, St. Petersburg, st. Krylenko, 26A, mig@psu.ru

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ НЕХВАТКИ КАДРОВ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Кузьминых Е.С., Киселева Л.Г.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Описываются проблемы аптечных организаций, которые выражаются в недостаточности квалифицированных кадров. Выпускники фармацевтических ВУЗов не хотят работать в аптеках. Руководители аптек вынуждены идти на нарушение требований законодательных и нормативных правовых актов в отношении приема на работу лиц, не имеющих фармацевтического образования. Существующие в этой сфере проблемы объединены в несколько блоков, по каждому из которых предложены организационные решения, которые могут помочь привлечь молодых специалистов на работу в аптечные организации.

Ключевые слова: фармацевтические кадры, номенклатура должностей фармацевтических работников, трудовые функции.

ORGANIZATIONAL APPROACHES TO SOLVING THE PROBLEM OF STAFF SHORTAGE IN PHARMACY ORGANIZATIONS

Kuzminykh E.S., Kiseleva L.G.

Perm State University, Perm, Russia

The problems of pharmacy organizations are described, which are expressed in the lack of qualified personnel. Graduates of pharmaceutical universities do not want to work in pharmacies. Pharmacy managers are forced to violate the requirements of legislative and regulatory legal acts regarding the employment of persons without pharmaceutical education. The problems existing in this area are grouped into several blocks, for each of which organizational solutions are proposed that can help attract young specialists to work in pharmacy organizations.

Keywords: pharmaceutical personnel, nomenclature of positions for pharmaceutical workers, labor functions.

Многочисленные публикации в специализированных журналах фармацевтической направленности в последнее время отмечают «кадровый голод», который существует в фармацевтических организациях и, в особенности, в аптеках. Молодые специалисты с высшим фармацевтическим образованием не хотят работать в аптеках, так как считают эту работу неинтересной и малооплачиваемой. В этой связи изучение проблемы нехватки кадров в аптечных организациях и предложение пути решения этой проблемы представляется своевременным и актуальным. Целью данного исследования являлось повышение эффективности обеспечения кадрами фармацевтических организаций (ФО). в качестве задач исследования выступали:

1. Изучение и обобщение данных литературы по теме исследования.
2. Анализ факторов, влияющих на процесс обеспечения фармацевтических организаций кадрами.
3. Разработка стратегической карты повышения эффективности обеспечения кадрами фармацевтических организаций.

Информационной основой исследования послужили законы и нормативные правовые акты в сфере здравоохранения и торговли, теоретические работы отечественных и зарубежных ученых в области фармацевтического образования, управления персоналом, последипломной подготовки кадров, таких как А.В. Бодров, Т.М. Литвинова, Г.Э. Улумбекова, М.Ю. Худова, Е.А. Буденкова, а также изучены данные официальных сайтов Минздрава, Росстата, Пермьстата, ресурсы сети Интернет.

Была разработана программа исследования, которая включала в себя направления и методы исследования, в качестве последних были применены наблюдение, сравнительный, экономико-статистический, контент-анализ, графический анализ, социологические исследования.

В исследовании был также задействован в качестве сравнения зарубежный опыт обеспечения кадрами фармацевтических организаций [3]. В обучении фармацевтических специалистов и их трудоустройстве есть много общего в зарубежной и отечественной практике. Однако следует отметить, как одно из основополагающих отличий, развитие за рубежом Концепции фармацевтической помощи, предполагающей активное участие фармацевтического работника в достижении цели положительного исхода заболевания пациента, когда работник аптеки может участвовать в выборе лекарственного препарата для пациента, а в некоторых случаях и корректировать врачебные назначения. Для легитимности таких действий существуют регламентирующие документы, но и система обучения и допуска к работе молодых специалистов за рубежом несколько отличается от отечественной. Так, в большинстве стран будущие работники аптек проходят специализированное обучение, много учебных часов отводится вопросам фармакологии, клинической фармакологии, фармацевтического менеджмента, информационным технологиям и тому подобное, также буквально с первых курсов, студенты проходят различные практики непосредственно в аптеках. Такой подход характерен, как для европейских стран, так и США, Японии, Китая и так далее.

Результаты исследования, проведенного авторами статьи, позволили установить следующее. Количество аптек в РФ растет. Так, если в 2009 году количество аптек составляло около 51 тысячи, то по итогам 2023 года показатель достиг 79 тысяч. В городе Перми на конец 2023 года количество аптек -1227, аптечных пунктов и киосков – 331). Также достаточным является число ВУЗов и ССУЗов, занимающихся подготовкой кадров для ФО достаточное (по России- 127 ВУЗов и отдельных факультетов) [4]. При этом число желающих обучаться по специальности «Фармация» в ВУЗе снижается (за период с 2010 по 2020 гг. - в 1,8 раза). Это обстоятельство обуславливает отток кадров и в ФО, в частности в аптеках [5].

Проведены социологические исследования среди студентов разных курсов Пермского государственного национального университета (ПГНИУ), обучающихся по направлению «Фармация», которые показали, что при поступлении 90,0% опрошенных не имели представления, кем они будут работать после окончания учебы. В будущем 52% опрошенных хотят работать на фармацевтическом производстве и только 20% в аптеках. Свой выбор 63,0% опрошенных объясняли, что в аптеках низкая заработная плата и тяжелые условия труда, они заявляли, что они «не хотят быть продавцами». Также было проанализировано отношение студентов к учебным планам ВУЗа по направлению «Фармация». Респонденты отмечали необходимость выделения большего времени профессиональным дисциплинам, за счет снижения времени на такие дисциплины, как математика, философия, история и ряд других. Некоторые выразили мнение, что профессиональные дисциплины должны быть введены в учебный план на ранних курсах. Отмечалась необходимость наличия большего количества часов практики, в том числе были ответы о том, что нужна стажировка на рабочих местах. Это свидетельствует о необходимости перестройки учебных программ ВУЗа в соответствии с запросами обучающихся и вызовами времени.

Анализ данных о трудоустройстве выпускников данного направления обучения за период с 2021 по 2024 год показал, что 24% работают в аптеках, 21% - на производстве, 54,0%

выпускников ПГНИУ либо не работает по специальности, либо вообще не трудоустроены. В числе работающих не по специальности есть выпускники, которые показывали высокую результативность в период обучения. Отчасти это может быть объяснено обстоятельством необходимости дальнейшего обучения в интернатуре, которое является своеобразным допуском к работе в иной должности, чем должность, которую получает выпускник ВУЗа в соответствии с присвоенной квалификацией «провизор» [2]. Обучение в ординатуре, как правило платное и занимает два года, что не устраивает вчерашних студентов, которые обучались пять лет на специалитете. Сравнительный анализ профессиональных компетенций по существующим фармацевтическим специальностям, получаемым в ординатуре и на специалитете. Анализ показал, что они практически полностью совпадают. Следовательно, подтверждается предположение о том, что все необходимые профессиональные компетенции по разным фармацевтическим специальностям уже получены выпускниками ВУЗов в процессе обучения и будут подтверждены первичной аккредитацией, а это означает, что двухгодичная ординатура теряет смысл. Опыт зарубежных стран также доказывает, что после получения высшего образования в ВУЗе, выпускник может работать на любой должности, требующей профессиональных знаний, в том числе и на руководящих должностях.

На основе полученных результатов в целях обоснования мероприятий по привлечению молодых специалистов в ФО, была разработана стратегическая карта. Проблема дефицита кадров была разбита на частные проблемы, которые отражены в следующих блоках: процессы; сотрудники и инфраструктура; нормативные правовые акты (НПА). Основные блоки были детализированы по задачам, которые требуется решить для достижения стратегической цели повышения эффективности обеспечения кадрами фармацевтических организаций. Сформулированы следующие предложения: отмена ординатуры, так как она удлиняет сроки введения в ряд специальностей; прекращение привязки аккредитации к номенклатуре специальностей и должностей фармацевтических работников, так как номенклатура специальностей и должностей устарели и не соответствуют вызовам времени. Номенклатура специальностей должна быть организована не по функциям провизоров в аптеках, а по этапам обращения ЛП. Номенклатура должностей должна быть откорректирована или вообще отменена. Тем более, что планируется ввести обобщенный профстандарт «Фармацевтический работник» [1]. Это решит проблему периодической аккредитации фармацевтических работников, чье фактическое место работы не совпадает с записью в трудовой книжке. Далее предложено возродить институт стажировки молодых специалистов в ФО, как процедуру повышения квалификации (переподготовки) кадров, которая будет проводиться до первичной аккредитации. Первичная аккредитация должна проводиться по упрощенной схеме, без дублирования оценочных процедур, которые уже пройдены выпускником ВУЗа в период Государственной аттестации (по теоретическим знаниям), а также в период предлагаемой стажировки по желаемому направлению работы в ФО (практические навыки). Все это снизит нагрузку на будущих фармацевтических работников, устранил барьеры вхождения в специальность, адаптирует к условиям работы в ФО.

Таким образом, вызовы времени требуют подготовки фармацевтических работников с новым функционалом, которые востребованы работодателями разных организаций, как производственных, так и фармацевтических. Номенклатура же должностей должна включать новые современные должности, а также необходима разработка квалификационных требований к этим должностям специалистов. Требуют корректировки нормативные акты в сфере фармации и учебные планы образовательных организаций фармацевтического профиля. Очевидно также, что назрела необходимость более рационального использования специалистов с высшим профессиональным образованием, чем просто работников аптечных организаций, занимающихся отпуском ЛП и внутриаптечным изготовлением ЛС. Их потенциал должен быть использован в соответствии с изменениями, которые происходят во внешней среде и запросами работодателей.

Библиографический список

1. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 N 205н (ред. от 04.12.2023) «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников // СПС «Консультант-плюс».
2. Бодров А.В. Высшее фармацевтическое образование – специалитет–ординатура: pro et contra // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2020. Т. 11, № 3. С. 139–150
3. Литвинова Т.М., Улумбекова Г.Э., Худова М.Ю. Фармацевтическое образование и виды профессиональной деятельности в сфере обращения лекарственных средств в Российской Федерации и в развитых странах//ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. Том 10, № 2, 2024. -с.13-40.
4. Дефицит кадров в аптечной сфере растет // Академия Медицинского Образования [Электронный ресурс]. URL: <https://medobr.com/news/defitsit-kadrov-v-aptechnoy-sfere-rastet/?ysclid=m09yv1hmnv530874876> (дата обращения: 12.05.2025).
5. Желающих стать провизором становится меньше // Фармвестник. [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Jelaushih-stat-> (дата обращения 11.05.2025)

Об авторах

Кузьминых Елизавета Сергеевна

студентка, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, elizavetazamorina@gmail.com

Киселева Лариса Георгиевна

кандидат фармацевтических наук, доцент, Пермский государственный национальный
исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, semerada@mail.ru

About the authors

Kuzminykh Elizaveta Sergeevna

student, Perm State University,
614068, 15, Bukireva, Perm, elizavetazamorina@gmail.com

Kiseleva Larisa Georgievna

Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, Perm State University,
614068, 15, Bukireva, Perm, semerada@mail.ru

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА КИСЛОТНОГО ГИДРОЛИЗА ПРОЦИАНИДИНОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ - ЭКСТРАКТ ЕЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ ШИШЕК

Луткова Т.А., Габов Г.И.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Изучена возможность количественного анализа в рамках оценки качества по содержанию процианидинов запатентованной фармакологически активной субстанции Экстракт ели обыкновенной шишек (стробиллов) спектрофотометрическим методом в видимой области. Исследованы условия проведения количественного определения: время, природа растворителя, концентрация растворителя и их влияние на результаты количественного определения.

Ключевые слова: экстракт ели обыкновенной шишек, спектрофотометрический метод, процианидины.

STUDY OF THE POSSIBILITY OF USING THE METHOD OF ACID HYDROLYSIS OF PROCYANIDINS TO ASSESS THE QUALITY OF A PHARMACOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE – EXTRACT OF COMMON SPRUCE CONES

Lutkova T.A., Gabov G.I.

Perm State University, Perm, Russia

The possibility of quantitative analysis within the framework of quality assessment of the content of procyanidins of the patented pharmacologically active substance Extract of common spruce cones (strobiles) by spectrophotometric method in the visible region was studied. The conditions of quantitative determination were investigated: time, nature of solvent, concentration of solvent and their influence on the results of quantitative determination.

Key words: extract spruce cones, spectrophotometric method, procyanidins.

Изучение фармакологических свойств растительного сырья и извлечений на его основе остается одним из актуальных направлений исследований в области фармации и биомедицины. Такой интерес оправдан, поскольку стремительно развивающиеся технологии позволяют выделять из растительных объектов активные комплексы веществ или индивидуальные соединения с целью расширения сведений об их фармакологическом потенциале и разработки на их основе фитопрепаратов. Область применения таких разработок, на первом этапе, рассматривается как создание биологически активных добавок к пище или биоактивной косметической продукции, в перспективе же результаты таких исследований позволяют планировать цикл по разработке и внедрению в медицинскую и фармацевтическую практику новых лекарственных фитопрепаратов, при условии подтверждения их эффективности и безопасности. Экстракт ели обыкновенной шишек (стробиллов) запатентован как перспективная фармакологически активная субстанция из лекарственного растительного сырья [5]. Направления исследований этой новой активной субстанции из растительного сырья включают дальнейшие углубленные исследования биологического действия на живую систему, подбор оптимальных условий получения экстракта с максимальным содержанием комплекса активных веществ и изучение возможностей создания на ее основе различных

лекарственных форм (капсулы, сироп для приема внутрь, крем для наружного применения). Все это делает актуальной задачу изучения возможных методов оценки качества экстракта ели обыкновенной шишек с целью его стандартизации. Наиболее значимой в этом контексте представляется количественная оценка основных групп биологически активных веществ, которые обуславливают заявленные фармакологические эффекты исследуемого экстракта [4, 5].

Нами проведено исследование возможности применения метода количественного определения конденсированных дубильных веществ (процианидинов) с использованием реакции кислотного расщепления олигомеров процианидинов до мономеров (антоцианов) в присутствии каталитических количеств ионов Fe^{3+} [2]. Метод известен в аналитической практике как метод Портера и, в основном, применяется для определения количественного содержания процианидинов в лекарственном растительном сырье. Известно, что при гидролизе процианидинов в кислой среде образуются антоцианидины. Антоцианидины по химической природе могут быть как агликонами, так и гликозидами флавилиевого катиона, они окрашены и максимумы поглощения подобных структур располагаются в области 520 – 560 нм, что позволяет дифференцировать их от большинства полифенольных соединений. В связи с тем, что фармацевтический анализ активных субстанций или лекарственных препаратов обычно предполагает использование простых хорошо воспроизводимых методик, нами была поставлена задача модернизировать метод определения применительно к экстракту ели обыкновенной шишек таким образом, чтобы предполагаемая методика включала минимум дополнительных стадий, позволяла бы определять максимальное количество целевых веществ и хорошо воспроизводилась. Методика определения процианидинов в растительном сырье предполагает на первой стадии, экстракцию из навески сырья целевой группы веществ при помощи этилового спирта 70% концентрации, вторая стадия включает постановку реакции кислотного расщепления полученного извлечения с добавлением н-бутанола и каталитического количества соли Fe^{3+} при нагревании и дальнейшее определение спектрофотометрическим методом в видимой области спектра [2]. Так как объект исследования представляет собой извлечение из ели обыкновенной шишек есть основание предполагать, что постановка реакции возможна минуя первую стадию. В качестве тестовой нами была использована следующая методика: точная навеска экстракта, помещается в термостойкую круглодонную колбу, к навеске прибавляется этиловый спирт необходимой концентрации, н-бутанол и каталитическое количество железосодержащего реактива. Реакционная колба присоединяется к обратному холодильнику и выдерживается при температуре кипящей водяной бани. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, количественно переносят в мерную колбу необходимого объема, доводят объем раствора этиловым спиртом до метки, полученный раствор фотометрируют в области от 400 до 600 нм. Полученный продукт кислотного расщепления имеет ярко - розовую окраску. На рисунке 1 приведен вид спектральной кривой продукта реакции, полученного в результате реакции кислотного гидролиза процианидинов в экстракте ели обыкновенной шишек.

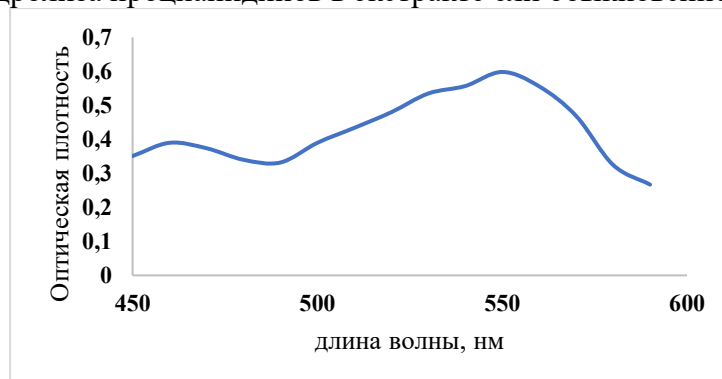


Рис. 1. Спектральная кривая продукта кислотного расщепления конденсированных дубильных веществ (процианидинов) испытуемого экстракта

Спектральная кривая демонстрирует максимум при длине волны 549 - 550 нм, что соответствует аналитическим максимумам антоцианидинов, в частности цианида и хорошо согласуется с имеющимися литературными данными. Указанный максимум был выбран для целей количественного анализа при изучении методики. Содержание процианидинов в экстракте рассчитывают по величине удельного показателя поглощения, который равен 136, в пересчете на цианидина хлорид, т. к. именно эта форма преимущественно образуется при расщеплении олигомерных процианидинов, в частности в растениях отдела Хвойные [3].

Изучено влияние времени экспозиции реакционной колбы на результат количественного определения процианидинов в экстракте ели обыкновенной шишек (рис. 2)

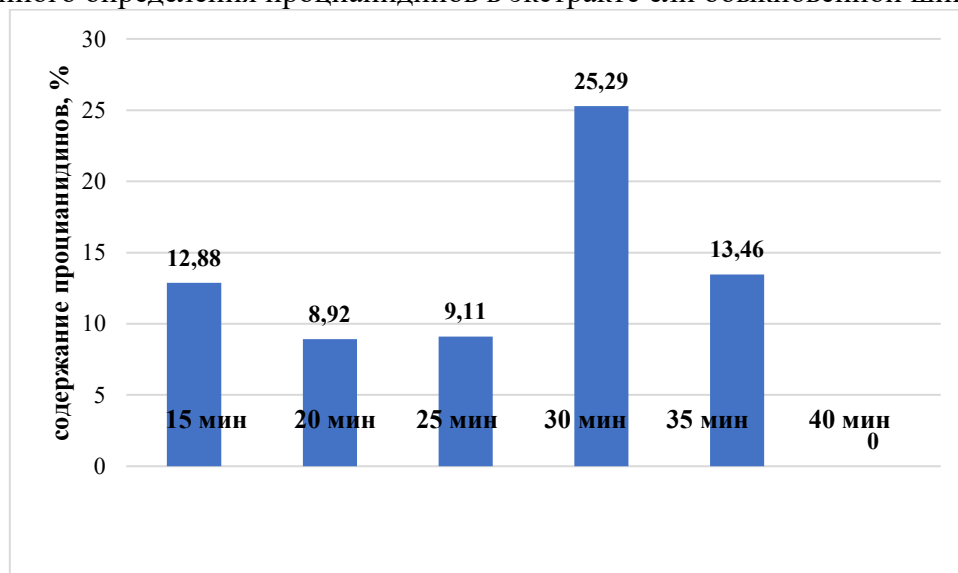


Рис. 2. Зависимость определяемого содержания процианидинов в навеске испытуемого экстракта от времени экспозиции

На рисунке 2 видно, что максимальное количество процианидинов в навеске экстракта определяется если время экспозиции составляет 30 мин., причем такая динамика обнаруживается только в случае, если в качестве реакционной среды использован 95% этиловый спирт. Интересно, что экспозиция 40 мин., очевидно приводит к разрушению окрашенных продуктов, так при фотометрировании реакционной смеси целевого максимума обнаружено не было.

Далее было исследовано влияние природы спирта на вид спектральной кривой и результат количественного определения процианидинов в испытуемом экстракте. Для сравнения в качестве среды реакции кислотного расщепления изучены метанол, 95% этанол, изопропанол. В ходе исследования выяснено, что реакция протекает в разных растворителях. При использовании в качестве реакционной среды метанола на спектральной кривой наблюдается сдвиг максимума в коротковолновую область, максимум обнаруживается при длине волны 538 нм, тогда как использование изопропанола практически не влияет на положение целевого максимума. При расчете содержания процианидинов выяснено, что наибольшее их количество определяется при использовании в качестве среды 95% этилового спирта. Исследования влияния концентрации этилового спирта показали, что при использовании этилового спирта в концентрации 60%, 70% и 80% окрашенный продукт образуется, однако реакционная смесь быстро изменяет окраску, что делает ее непригодной для фотометрирования. Этот факт согласуется с данными более ранних исследований, где подробно изучено влияние воды на устойчивость продуктов реакции, полученных по реакции Портера [1, 2].

Ввиду того, что при проведении реакции кислотного расщепления используется н-бутанол, представляло интерес выяснить возможно ли определение процианидинов без использования дополнительного растворителя. В связи с этим выполнена серия количественных определений по тестовой методике без применения н-бутанола. Результаты

показывают, что удаление из реакционной смеси н-бутанола приводит к значительному снижению количества определяемых антоцианидинов, более чем в 4 раза по сравнению с методиками, включающими его в качестве дополнительного реактива. Таким образом, добавление н-бутанола, по-видимому, является обязательным условием протекания целевой реакции.

В результате серии экспериментов по определению количественного содержания процианидинов в экстракте ели обыкновенной шишек в разных условиях выяснено, что самое высокое их содержание определяется при использовании в качестве растворителя 95% этанола с добавлением н-бутанола, железосодержащего реактива и нагревании при температуре кипящей водяной бани в течение 30 мин. Результаты количественных определений содержания процианидинов в разных навесках экстрактах представлены в таблице.

Таблица

Количественное содержание процианидинов в экстракте ели обыкновенной шишек (стробилов), определенное по видоизмененному методу Портера

Навеска экстракта, мг	Аликвота, мл	Объем разведения, мл		Рассчитанное содержание процианидинов в пересчете на цианидина хлорид, %
		V ₁	V ₂	
28,9	0,5	25	10	54,40
	0,5			58,22
	0,5			58,08
29,9	0,5	25	10	53,96
	0,5			54,76
	0,5			56,11
31,4	0,5	25	10	46,76
	0,5			46,00
	0,5			45,45

Серия экспериментов позволила выявить характерную особенность количественного определения на основе изучаемой реакции: аналитический максимум в ряде случаев претерпевает незначительный сдвиг в область коротких длин волн (540 – 546 нм) и в этом случае обнаруживается некоторое занижение результата количественного анализа, как это видно из табличных данных при взятии навески испытуемого экстракта 31,4 мг, процентное содержание определяемой группы веществ составляет менее 50%. Предварительно это можно объяснить возможными изменениями технологических условий при получении разных серий экстракта, что является характерным для фармакологически активных субстанций растительного происхождения.

Проведенные исследования позволяют утверждать, что предлагаемая методика количественного анализа процианидинов спектрофотометрическим методом в видимой области в образцах экстракта ели обыкновенной шишек, позволяющая в одну стадию провести определение по одной из важнейших групп биологически активных веществ, обуславливающих большинство фармакологических эффектов в перспективе может быть использована в рамках разработки методов стандартизации активной субстанции на основе извлечения из лекарственного растительного сырья Ели обыкновенной *Picea abies* (L. Karst.) шишки.

Библиографический список

1. Characterization and measurement of anthocyanins by UV-visible spectroscopy / Giusti M.M. [et al.] // Current Protocols in Food Analytical Chemistry. - 2001. – Unit F1.2.1 – F1.2.13
2. Porter, L.J The conversion of procyanidins and prodelphinidins to cyanidin and delphinidin/ L.J. Porter, L.N. Hrstich, B.C. Chaw//Phytochemistry. – 1986. – Vol.25. – P. 223- 230
3. R. J. Griesbach, F. S. Santamour, Jr. /Anthocyanis in cones of Abies, Picea, Pinus, Pseudotsuga and Tsuga// Biochemical Systematics and ecology. – 2003. – 31. – p.261-268

4. Гуляев Д.К., Апушкин Д.Ю., Андреев А.И., Сульдин А.С., Мащенко П.С., Утушкина Т.А., Якушина К.Е. Экстракт стробилов ели обыкновенной как перспективное средство для минимизации рисков развития воспаления. Анализ риска здоровью. 2023. №3. С. 163-171
5. Патент 2756009 Российская Федерация, МПК А61 К 36/00. Способ получения средства, обладающего противовоспалительной активностью/Д.Ю. Апушкин, А.И. Андреев, Д.К. Гуляев, В.Д. Белоногова, И.П. Рудакова, В.В. Новикова; заявитель и патентообладатель ПГНИУ, ПГФА. - №2020127815; заявл. 19.08.20; опубл. 24.09. 21, бюл. №27

Об авторах

Луткова Татьяна Александровна

кандидат фармацевтических наук, доцент, Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, sucsun1917@gmail.com

Габов Григорий Ильич

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, griggorygaboff@gmail.com

About the authors

Lutkova Tatyana Alexandrovna

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Perm State University, 614068, 15, Bukireva st., Perm, sucsun1917@gmail.com

Gregory Ilyich Gabov

Student, Perm State University, 614068, 15, Bukireva st., Perm, griggorygaboff@gmail.com

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИКЛАДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ И ФАРМАЦЕВТИКИ НА ХИМИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ ПГНИУ ЗА ПЕРИОД 2015 – 2025 гг.

Машевская И.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь, Россия

Статья посвящена анализу результатов прикладных исследований сотрудников химического факультета ПГНИУ в области медицинской химии и фармацевтики за последнее десятилетие. Приводятся также некоторые статистические данные по результатам выполнения технологического проекта «Инновационные химические, медицинские и фармацевтические технологии» в рамках реализации мероприятий программы деятельности Пермского научно-образовательного центра мирового уровня «Рациональное недропользование».

Ключевые слова: прикладные исследования, разработка лекарственных препаратов.

RESULTS OF APPLIED RESEARCH IN THE FIELD OF MEDICAL CHEMISTRY AND PHARMACEUTICS AT THE CHEMICAL FACULTY OF PSU FOR THE PERIOD 2015–2025

Mashevskaya I.V.

Perm State University, Perm, Russia

This article analyzes the results of applied research conducted by staff at Perm State National Research University's Faculty of Chemistry in the field of medicinal chemistry and pharmaceuticals over the past decade. It also presents some statistical data on the results of the technological project "Innovative Chemical, Medical, and Pharmaceutical Technologies" as part of the "Rational use of subsoil resources" program of the world-class Perm Scientific and Educational Center.

Keywords: applied research, drug development.

В 1916 году в Пермском университете было создано 32 кафедры, в том числе кафедра общей химии [1]. Научные школы химического факультета ПГНИУ имеют глубокие исторические корни, их формирование началось еще в двадцатые годы прошлого века. В то время фундаментальные исследования ученых факультета в первую очередь были основой для работ прикладного характера.

Примеров тому множество: работы Ю.С. Залькинда, Р.В. Мерцлина, Д.В. Алексеева, М.Н. Полукарова, Г.Г. Кобяка, В.Ф. Усть-Качкинцева, Д.М. Марко, И.И. Лапкина и др. Например, в ноябре 1929 г. правление «Северохимтреста» обратилось к химикам ПГУ с предложением принять участие в разработке тем, связанных с развитием и совершенствованием химических технологий на березниковских заводах. Наши ученые в короткие сроки усовершенствовали процесс флотации калийных солей, улучшили технологию производства каустической соды, суперфосфата и других химических продуктов. Вся научная деятельность химфака ПГУ в этот период была тесно связана с Комитетом химизации ВСНХ [1].

Когда на Урале в 1929 году были обнаружены большие запасы нефти, на кафедру органической химии пригласили специалиста в области нефтехимии – И.И. Лапкина. На средства, отпущенные ВСНХ, он закупил в г. Грозном большое количество специального оборудования, при его участии кафедра органической химии (по хоздоговору с «Камнефтью») начала исследования химического состава нефти уральских месторождений [1].

В 1929 г. при университете был открыт химико-фармацевтический завод, а в годы Великой Отечественной войны сотрудники факультета вели огромную практическую деятельность для помощи фронту и тылу.

В послевоенный и последующий периоды научные исследования на факультете все больше и больше стали приобретать именно фундаментальный характер, а слава практиков и настоящих технологов для производства прочно закрепилась в регионе за Пермским политехническим институтом. Однако, выполнение хозяйственных договоров с предприятиями на химическом факультете Пермского университета велось всегда.

В последние годы в научных исследованиях химический факультет снова активно стремится быть ориентированным на реальный сектор экономики, прежде всего Пермского края. Факультет готов предложить предприятиям и организациям разнообразные варианты сотрудничества по таким тематикам как: утилизация и переработка нефтезагрязненных грунтов и нефтешламов; углубленный химический анализ компонентов сырой и переработанной нефти; оценка скорости коррозии материалов в различных средах; подбор ингибиторов коррозии; получение высокочистых органических реагентов и растворителей; разработка оптимальных способов синтеза из хлорида калия и выделения сразу в кристаллическом виде без участия диэтиламина различных солей, синтез высококонцентрированных комплексных жидких сбалансированных бесхлорных NPK-, NPKS-, NPKMg-удобрений из хлоридного сырья и др.

Особое значение для нашего факультета имеет возвращение в университет фармацевтического образования [2] и исследования в области медицинской химии и фармакологии.

На кафедре органической химии ПГНИУ под руководством д.х.н., профессора Масливца Андрея Николаевича активно работает школа химиков-гетероциклистов, исследующих превращения азот- и кислородсодержащих гетероциклов. Участниками научной школы ведутся исследования по изучению химических превращений биологически активных гетероциклов, механизмов органических реакций на основе нуклеофильных и термолитических превращений поликарбонильных соединений и диоксогетероциклов, развитию методов построения функционализированных полимеров и мономеров, в том числе обладающих сверхпроводящими свойствами, а также разработке новых лекарственных препаратов.

Разработанные методы используются или будут использованы для синтеза биоактивных природных соединений и их неприродных аналогов, а также для получения новых полициклических структур с известными фармакоформными фрагментами. Среди продуктов синтеза проводится поиск перспективных биологически активных соединений методами *in silico*, *in vivo* и *in vitro*.

Тематика лаборатории направленного синтеза имеет важный практический аспект – поиск решения одной из важнейших задач российской фармацевтической промышленности: разработке и выпуску инновационных фармацевтических препаратов отечественного производства с целью импортозамещения и ускоренного развития данной отрасли.

С 2020 года на химическом факультете работает научно-исследовательская молодежная лаборатория органического синтеза (руководитель Рубцов Александр Евгеньевич). Исследовательские интересы этой научной лаборатории сосредоточены на открытии и разработке новых каталитических методологий для широкого применения в синтезе. Эти новые методы и стратегии применяются для доступа к ценным строительным блокам для синтетической органической химии и молекулам, имеющим биологическое значение. Вторым не менее важным направлением является разработка полного синтеза природных соединений, а также ряд направлений в области медицинской химии.

С 2015 по 2019 годы сотрудниками кафедр органической химии и фармакологии и фармации были проведены доклинические исследования трех инновационных лекарственных препаратов («Пирон», «Глитифен» и «Инканон»). На результатах исследований двух препаратов хотелось бы остановиться подробнее.

По данным аналитиков информационно-аналитического портала «Фармацевтический вестник» нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают 73% от натурального объема всей группы лекарств для лечения заболеваний костно-мышечной системы. Объем продаж лекарств данной группы в РФ в 2024 году составил 90 млрд. рублей в денежном выражении и 270 млн. упаковок при закупках через аптечную сеть. В 2025 году средневзвешенная стоимость упаковки данного лекарства выросла на 14% к аналогичному периоду 2024 года и составила 340 рублей. Каждая 12-я упаковка реализуется через интернет. Основные препараты группы представлены ибупрофеном (продажи в 2024 году 85,45 млн. упаковок), нимесулидом (53,2 млн.) и диклофенаком (30,4 млн.).

Проведенные доклинические испытания НПВП Пирон, продемонстрировали эквивалентные или лучшие показатели по отношению к существующим препаратам-аналогам.

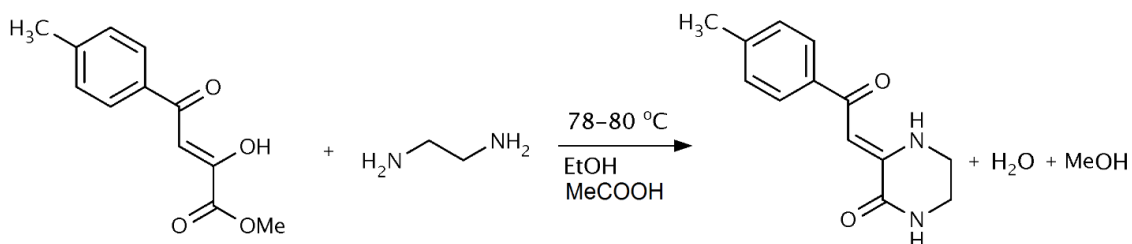


Схема 1. Получение фармацевтической субстанции Пирон [3].

Доказано, что Пирон является средством для купирования болевого синдрома при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов. Пирон обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Суточная терапевтическая доза для человека ожидается на уровне 150 мг/сут. Пирон значительно менее токсичен в сравнении с основными противовоспалительными средствами, например, целекоксибом, диклофенаком и др. По величине ЛД50 Пирон можно отнести к практически нетоксичным веществам, препарат не обладает аллергогенными, мутагенными, канцерогенными, тератогенными свойствами, не проявляет иммунотоксического, эмбриотоксического действия. Значительным его преимуществом по сравнению с аналогами является отсутствие ulcerогенного действия. В настоящий момент продолжается поиск инвесторов для клинических испытаний препарата. В случае их успешного завершения, внедрение результатов проекта в производство позволит обеспечить практическое здравоохранение эффективным и безопасным противовоспалительным лекарственным средством, относящимся к новому классу НПВС. Официальная торговая марка ПИРОН PIRON зарегистрирована Пермским государственным национальным исследовательским университетом 2 августа 2019 г.

Если оценивать актуальность и значимость поиска новых противомикробных препаратов, то следует отметить, что доля инфекционных болезней составляет порядка 30% смертности во всем мире. Стремительное развитие антибиотикорезистентности грозит в разы увеличить эту цифру. Поэтому поиск новых противовоспалительных и антибактериальных агентов является одной из важнейших задач современного здравоохранения. Актуальны также разработки противотуберкулезных, противогрибковых, противовоспалительных, анальгетических, антигипоксических препаратов Российского производства.

В период с 2017 по 2019 год реализован проект «Доклинические исследования лекарственного средства на основе производного хлорфенилбутандиона для лечения кандидозных инфекций».

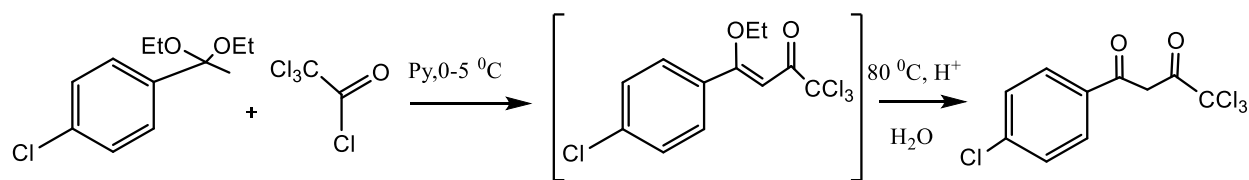


Схема 2. Получение фармацевтической субстанции Инканон [4]

При исследовании лекарственного средства, получившего название Инканон, установлено, что при разных температурных режимах ($27 \pm 1^\circ\text{C}$, $37 \pm 1^\circ\text{C}$) значения показателей подавления роста составляют: МИК – 0,78 – 3,12 мкг/мл в отношении грибов рода *Candida*. При изучении механизма действия показано, что препарат проявляет выраженное мембраноповреждающее действие в отношении клеток грибов рода *Candida*, вызывает снижение содержания эргостерола. Препарат относится к практически нетоксичным веществам при условии внутривенного введения и относительно безвредным веществам 3-класса опасности, при пероральном введении в дозе близкой к терапевтической не проявил токсического действия, тогда как в максимальной исследуемой дозе оказывал значительное токсическое действие. В опытах *in vivo* у препарата в высоких дозах выявлено наличие потенциальной мутагенности и потенциальной репродуктивной токсичности. Но в связи с тем, что молекула обладает противомикробной активностью в высоких значениях: фунгистатической активностью в отношении дрожжевых грибов рода *Candida* в концентрациях 0,78 – 3,12 мкг/мл, в отношении грамположительных бактерий рода *Staphylococcus* - ингибирующее действие в концентрациях 3,9 – 7,8 мкг/мл, есть потенциал его дальнейшего изучения. По полученным результатам установлено, что вещество хорошо растворимо в маслах растительного происхождения, поэтому планируется изучить его действие в виде мази, либо спиртового или водного раствора для создания аэрозолей.

В период 2022-2024 годов химический факультет активно участвовал в проекте Пермского НОЦ мирового уровня по разработке инновационных химических и фармацевтических технологий для ускоренного развития фармацевтики, отрасли здравоохранения, химической промышленности и обеспечения импортозамещения,

В результате реализации этого масштабного научного проекта получен ряд значимых результатов по новым направлениям органического синтеза биологически активных веществ и разработке новых функциональных органических материалов.

В рамках той части проекта, которая относится к медицинской химии и фармакологии, выполнена разработка инновационных фармсубстанций на основе отбора уже имеющихся перспективных соединений по нескольким видам активности, патентная защита новых методов синтеза и конкретных структур, в том числе работа по синтезу, оптимизация методов синтеза и установление структур синтезируемых соединений и разработка лабораторных технологий синтеза фармацевтических субстанций, в том числе инновационных, а также их лекарственных форм (импортозамещение).

За 3 года (2022-2024 гг.) внедрено в производство 6 оптимизированных технологий получения известных фармацевтических субстанций лекарственных препаратов для лечения социально-значимых заболеваний.

Разработано 30 лабораторных и полупромышленных технологий получения инновационных фармсубстанций, проведен скрининг 1500 новых химических соединений.

Получено 180 патентов РФ по способам получения, биологической активности новых соединений и фармацевтическим технологиям.

Разработаны технологии нанесения антимикробных композиций на сердечные эндопротезы и получены эффективные биоциды, которые могут быть использованы для создания современных отечественных антимикробных покрытий медицинского назначения (УГТ 3-4). Изучены основные характеристики материалов, покрытых антимикробными композициями (механические свойства материалов, проведены рентгенофазный анализ и

микроструктурные (морфологические) исследования).

Разработаны технологические схемы лабораторного синтеза новых активных ингредиентов антимикробных композиций - 1-замещенных-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов, по которым возможен синтез широкого ряда данных соединений.

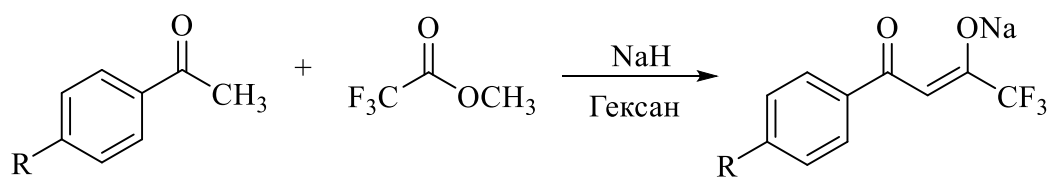


Схема 3. Получение натриевых солей
1-замещенных-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов [5]

Показано, что натриевые, калиевые и серебряные соли 1-замещенных 4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов обладают выраженной противомикробной активностью и могут использоваться в качестве антимикробных покрытий для ограничения роста и размножения микроорганизмов на различных изделиях, в том числе медицинских.

Зарегистрирован торговый знак «Элапан», произведена опытная партия линейки косметических продуктов этой торговой марки на основе природного экстракта с доказанным противовоспалительным и ранозаживляющим действием (УГТ 8).

Сформированы базы данных моделей структур психоактивных веществ двух контролируемых списков, используемые в исследованиях *in silico* по поиску новых биоактивных молекул для лечения нейродегенеративных заболеваний.

В продолжении развития прикладных исследований в 2024 году на химическом факультете ПГНИУ был создан Центр перспективных биотехнологий. В настоящее время в России начинается новый этап технологического развития, основное содержание которого - технологический суверенитет страны, решение задач импортозамещения. Необходимо повышение уровня самообеспеченности в сельском хозяйстве до 60-70%. Применение биотехнологических подходов позволяет повысить этот уровень и решить множество проблем в сельском хозяйстве.

Новый проект является актуальным и практически значимым, имеет комплексный междисциплинарный характер, включает разработку критически важных биотехнологий для продовольственной безопасности России, развитие современного биотехнологического научно-исследовательского и опытно-производственного комплекса, предполагает разработку новых технологий по лекарственным препаратам растительного происхождения для сельскохозяйственных животных и птицы, кормов и кормовых добавок природного происхождения для животных, птицы и рыб (на основании имеющихся компетенций и кадров), создание современного биотехнологического лабораторного комплекса и развитие системы научной кооперации со академическими структурами и предприятиями-сельхозпроизводителями (ИГЭМ ПФИЦ, ПНИИСХ, НАН Беларуси, агрофирмы, животноводческие и птицеводческие хозяйства Пермского края).

Среди основных задач подпрограммы «Развитие технологий производства лекарственных препаратов для ветеринарного применения» Минсельхоза РФ – создание базы обеспечения животных фармацевтическими препаратами на основе новых российских технологий и модернизация технологий производства отечественных ветеринарных препаратов.

Один из продуктов предлагаемого проекта данного центра будет разработан на основе растения борщевик Сосновского, имеющего огромные запасы возобновляемого сырья, что делает производство на его основе ветеринарных препаратов технически, экономически выгодным и конкурентоспособным, а новые комплексные препараты помогут решить проблемы, связанные с резистентностью при долгом использовании одного класса фунгицидов.

Результатами проекта будут новые противомикробные препараты (альтернатива антибиотикам) для применения в животноводстве и ветеринарии, обработке семян в растениеводстве, новая рецептура корма для рыб (аквакультура).

Библиографический список

1. Машевская И.В. Современное состояние и перспективы развития химического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета (к 90-летию образования факультета) /И.В. Машевская, С.И. Рогожников. – Текст: непосредственный // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». -2020.- Том.10. – Вып. 2. - С. 128-142. [<https://doi.org/10.17072/2223-1838-2020-2-128-142>].
2. Рогожников С.И. Фармацевтическое образование в Пермском государственном университете. Прошлое, настоящее и будущее/ С.И. Рогожников, И.В. Машевская - Текст: непосредственный // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». - 2017. - Том. 7.- Вып. 4. - С. 372-394 [<https://doi.org/10.17072/2223-1838-2017-4-372-394>].
3. Патент на изобретение 2602500. Российская Федерация, МПК С 07 Д. (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)этилиден)пиперазин-2-он, обладающий противовоспалительной и/или антиноцицептивной активностью, способ его получения, фармацевтические композиции. № 2014141311/04: заявл. 15.10.2014, опубл. 20.11.2016/ Махмудов Р.Р., Котеков В.П., Андрейчиков Ю.С., Пидэмский Е.Л. Заявитель, патентообладатель: ПГНИУ.
4. Патент на изобретение 2690009. Российская Федерация, МПК С 07С 45/61. Способ получения 4,4,4-трихлор-1-(4-хлорфенил)бутан-1,3-диона, обладающего противокандидозной активностью. № 2018104421: заявл. 06.02.2018, опубл. 30.05.2019 / Лисовенко Н.Ю., Баландина С.Ю. Заявитель, патентообладатель: ПГНИУ.
5. Патент на изобретение 2829962. Российская Федерация, МПК С 07С 49/80. Натриевые соли 1-арил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионон, проявляющие противомикробную активность. № 2024105745: заявл. 05.03.2024, опубл. 11.11.2024 г. / Лисовенко Н.Ю., Козлова Е.П., Баландина С.Ю. Заявитель, патентообладатель: ПГНИУ.

Об авторах

Машевская Ирина Владимировна
д.х.н., декан химического факультета,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, mashevskaya-irina@mail.ru

About the authors

Mashevskaya Irina Vladimirovna
doctor of chemistry, dean of the Faculty of Chemistry, Perm State University,
614068, 15, Bukireva st., Perm, mashevskaya-irina@mail.ru

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ОБРАЗЦОВ ЭФИРНОГО МАСЛА ГРЕЙФРУТА, РЕАЛИЗУЕМЫХ ЧЕРЕЗ МАРКЕТ-ПЛЕЙСЫ

Мащенко П.С.^{1,2}, Гальцева А.А.¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

²Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

Эфирные масла часто подвергаются фальсификации. Регулирование этого вопроса является актуальной задачей в том числе фармацевтической отрасли. В работе представлены результаты анализа 6 промышленных образцов эфирного масла грейпфрута на предмет наличия жирных и минеральных масел, а также посторонних примесей. Лишь 3 из 6 образцов эфирных масел (брендов Botavikos, Богатство аромата, Эльфарма) не обнаруживают признаков фальсификации.

Ключевые слова: эфирные масла, грейпфрут, фальсификация.

ANALYSIS OF SOME SAMPLES OF GRAPEFRUIT ESSENTIAL OIL SOLD THROUGH MARKETPLACES

Mashchenko P.S.^{1,2}, Galtseva A.A.¹

¹Perm State University, Perm, Russia

²Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

Essential oils are often falsificated. Regulation of this issue is an urgent task, including in the pharmaceutical industry. The paper presents the results of the analysis of 6 industrial samples of grapefruit essential oil for the presence of fatty and mineral oils, as well as impurities. Only 3 out of 6 samples of essential oils (Botavikos brands, Richness of Fragrance, Elpharma) show no signs of falsification.

Key words: essential oils, grapefruit, falsification.

Ориентация современного человека на природные биологически активные вещества приводит к большому интересу к применению эфирных масел. Учитывая относительно высокую себестоимость, эта группа товаров часто подвергается фальсификации.

Согласно Государственной фармакопее, эфирные масла (ЭМ) – продукты растительного происхождения, являющиеся многокомпонентными смесями летучих душистых веществ и относящиеся к различным классам органических соединений [1].

К основным методам получения эфирных масел относятся: водная дистилляция, паровая дистилляция, холодное прессование, мацерация, анфлераж и экстракция с использованием селективных растворителей.

Большой интерес современного человека к натуральным терапевтическим средствам повышает интерес к эфирным маслам, которые используются при изготовлении лекарственных средств и косметических, в ароматерапии, парфюмерии, кулинарии.

Сейчас эфирные масла можно приобрести не только через аптеки, но и в обычных магазинах, а также через маркет-плейсы. Ассортимент эфирных масел очень большой как по исходному растению, так и по производителю.

Одним из доступных эфирных масел является эфирное масло грейпфрута. Его получают из грейпфрута (помпельмус гроздевидный) (лат. *Citrus paradisi*). Его используют в

кондитерском и ликеро-водочном производстве, а также в парфюмерии для изготовления разнообразных одеколонов и туалетных вод. Основным ингредиентом является лимонен [2].

Было выявлено, что эфирное масло грейпфрута обладает антиоксидантными свойствами, антибактериальной активностью [3,4].

В настоящей работе на предмет фальсификации были проверены 6 образцов эфирных масел грейпфрута, купленные на маркет-плейсах. Образцы были проанализированы методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) на предмет наличия посторонних примесей – синтетических веществ. Идентификация компонентов осуществлялась по масс-спектрам с использованием библиотеки NIST 11. В процессе пробоподготовки (растворение образцов в спирте этиловом 95%) также проверялось отсутствие в образцах жирных и минеральных масел.

Были проанализированы образцы следующих брендов: «Botavikos», «Бацкина баня», «Богатство аромата», «Эльфарма», «Добропаров», «Радуга ароматов».

При растворении в спирте этиловом все образцы растворялись полностью, что свидетельствовало об отсутствии жирных и минеральных масел.

Далее был проведен анализ методом ГХ-МС. В образцах эфирного масла грейпфрута брендов «Botavikos» и «Эльфарма» были обнаружены только природные компоненты, главным из которых являлся лимонен (рис. 1). В образце эфирного масла бренда «Богатство аромата» также обнаружен цитраль (рис. 2).

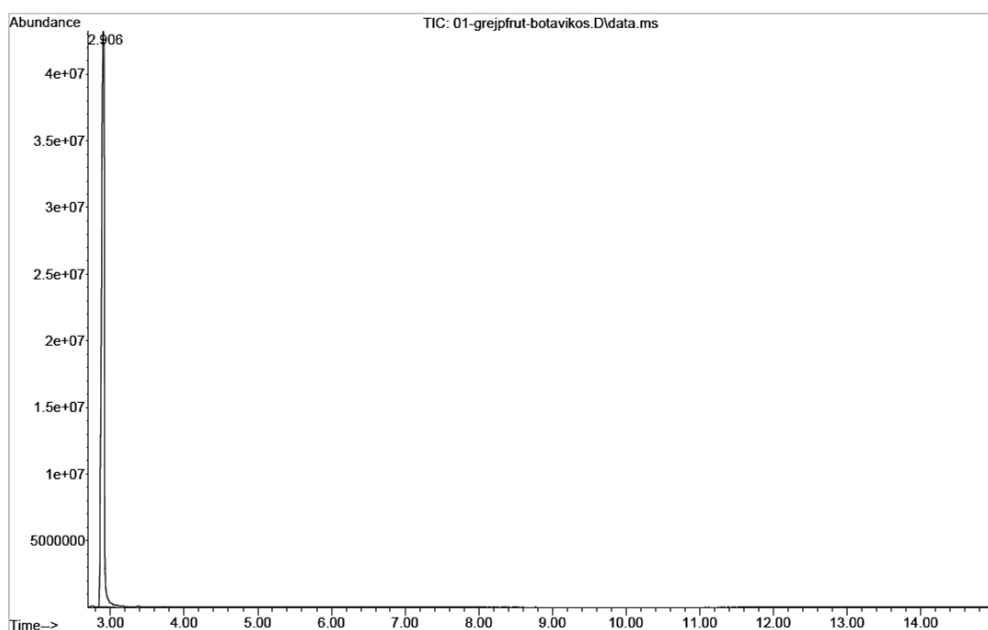


Рис. 1. Типичная хроматограмма раствора эфирных масел брендов «Botavikos» и «Эльфарма»

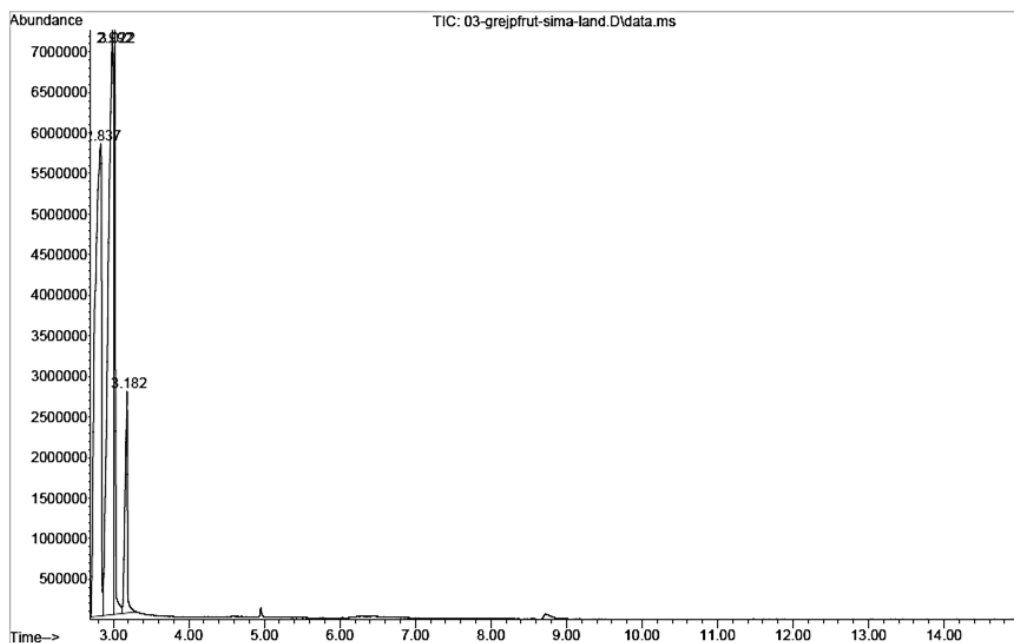


Рис. 2. Хроматограмма раствора эфирного масла бренда «Богатство аромата»

В эфирном масле бренда «Бацкина баня» помимо природных компонентов, свойственных эфирному маслу грейпфрута, обнаружена примесь синтетического вещества изопропилмирикат (рис. 3), а в эфирном масле бренда «Радуга ароматов» - диэтилфталат (рис. 4). Тем не менее на упаковках эфирных масел указанных брендов отмечено, что образцы являются 100% эфирным маслом.

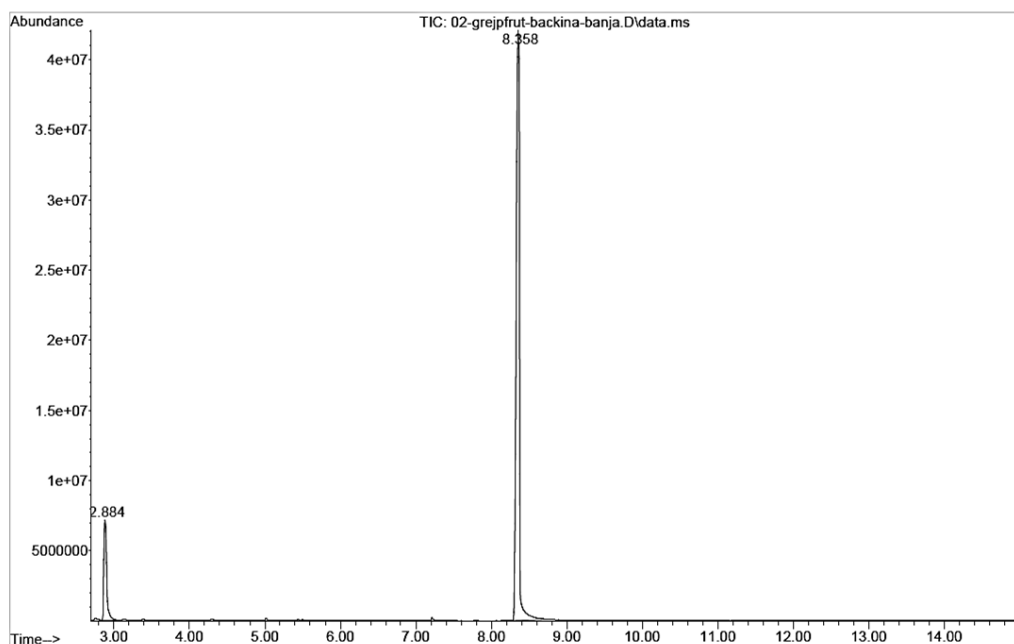


Рис. 3. Хроматограмма раствора эфирного масла бренда «Бацкина баня»

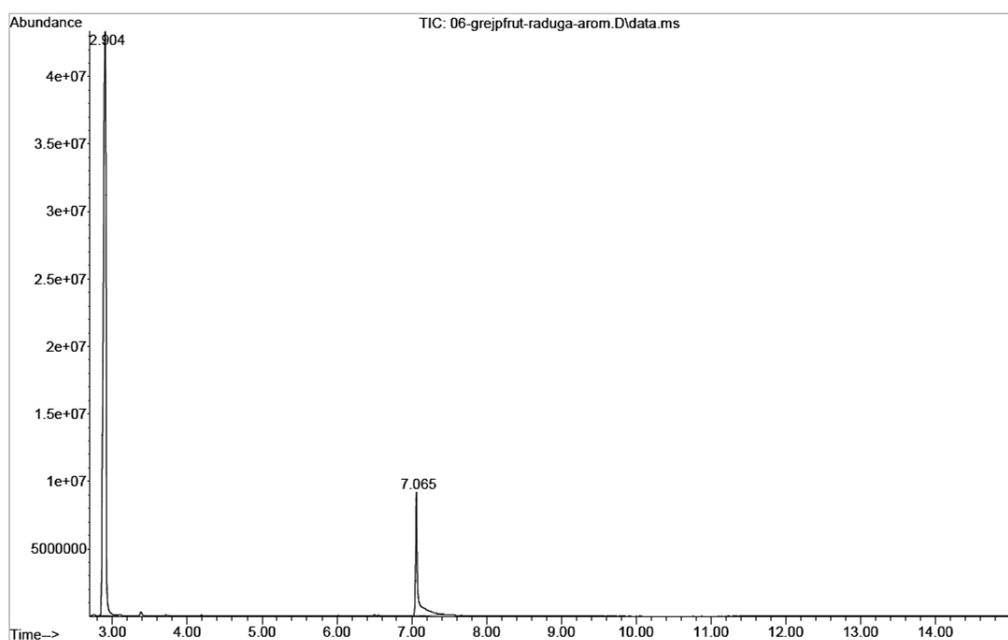


Рис. 4. Хроматограмма раствора эфирного масла бренда «Радуга ароматов»

В образце продукции бренда «Добропаров» обнаружен лимонен, однако в относительно низкой концентрации. Тем не менее на упаковке продукции указанного бренда отмечено, что образец является 100% эфирным маслом. Таким образом, проведен анализ 6 образцов различных брендов эфирного масла грейпфрута методом ГХ-МС. В двух образцах обнаружена синтетические добавки (изопропилмиристат и диэтилфталат). В одном образце выявлена относительно низкая концентрация компонентов эфирного масла грейпфрута. Лишь 3 из 6 образцов эфирных масел (брендов «Botavikos», «Богатство аромата», «Эльфарма») не обнаружили признаков фальсификации.

Библиографический список

1. ОФС.1.5.2.0001 «Эфирные масла». Государственная фармакопея. [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-5-2-0001-15-efirnye-masla/?ysclid=m3yc70aj63951944518> (дата обращения: 21.09.2025). – Текст: электронный.
2. Дмитриева В. Л. и др. Компонентный состав эфирного масла некоторых видов рода Citrus L //Биология растений и садоводство: теория, инновации. – 2024. – №. 3 (172). – С. 60-65.
3. Мишарина Т. А., Самусенко А. Л. Антиоксидантные свойства эфирных масел лимона, грейпфрута, кориандра, гвоздики и их смесей //Прикладная биохимия и микробиология. – 2008. – Т. 44. – №. 4. – С. 482-486.
4. Умеренкова М. В. Сравнительный анализ антибактериальной активности эфирных масел растений семейства бобовых и рутовых волховского района Ленинградской области. Сборник статей Международного учебно-исследовательского конкурса в 6-ти частях. Том Часть 3. Петрозаводск, 2021. – С. 289-295.

Об авторах

Машенко Петр Сергеевич
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
Пермская государственная фармацевтическая академия,
Россия, 614081, г. Пермь, ул. Полевая, 2
petlya11@mail.ru

Гальцева Алеся Анатольевна
студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, alesyagaltseva@yandex.ru

About the authors

Mashchenko Peter Sergeevich
Candidate of pharmaceutical sciences, Associate professor,
Perm State University, 614068, 15, Bukireva st., Perm,
Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya st., Perm, 614081,
petlya11@mail.ru

Galtseva Alesya Anatolievna
student, Perm State University,
614068, 15, Bukireva st., Perm, alesyagaltseva@yandex.ru

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ФАЛЬСИФИКАЦИИ В ОБРАЗЦАХ БАД ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, РАСПРОСТРАНЯЕМЫХ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ

Мащенко П.С.^{1,2}, Сарапульцева Е.С.¹, Габов Г.И.¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

²Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

Во всем мире наблюдается рост на рынке биодобавок. По данным Роспотребнадзора, объем российского рынка биологически активных добавок (БАД) в 2024 году уже превысил 150 млрд рублей. Современный этап развития этого рынка характеризуется усилением контроля со стороны государства. Введение обязательной маркировки в системе «Честный знак» и ужесточение требований к рекламе существенно изменили условия работы для участников рынка. Однако на маркетплейсах можно встретить БАД с маркировкой, трудно поддающейся переводу или пониманию. Одной из групп БАД, имеющий большой спрос на рынке, являются биодобавки для коррекции эректильной дисфункции. Часто такие БАД фальсифицируют, вводя в их состав ингибиторов ФДЭ-5, что недопустимо с точки зрения российского законодательства, и может быть небезопасно для потребителей.

Ключевые слова: биологически активные добавки, эректильная дисфункция, ингибиторы ФДЭ-5.

SELECTIVE ANALYSIS OF SOME DIETARY SUPPLEMENTS FOR THE CORRECTION OF ERECTILE DYSFUNCTION

Mashchenko P.S.^{1,2}, Sarapulceva E.S.¹, Gabov G.I.¹

¹Perm State University, Perm, Russia

²Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

The market for dietary supplements is growing worldwide. According to Rospotrebnadzor, the volume of the Russian market of biologically active additives (dietary supplements) in 2024 has already exceeded 150 billion rubles. The current stage of development of this market is characterized by increased state control. The introduction of mandatory labeling in the Honest Sign system and stricter advertising requirements have significantly changed the working conditions for market participants. However, on marketplaces you can find dietary supplements with labels that are difficult to translate or understand. Dietary supplements for the correction of erectile dysfunction are one of the groups of dietary supplements that are in high demand on the market. Such dietary supplements are often falsified by introducing PDE-5 inhibitors into their composition, which is unacceptable from the point of view of Russian legislation, and may be unsafe for consumers.

Keywords: dietary supplements, erectile dysfunction, PDE-5 inhibitors.

Биологически активные добавки (БАД) к пище – биологически активные вещества и их композиции, предназначенные для непосредственного приёма с пищей или введения в состав пищевых продуктов [1]. Таким образом, БАДы относятся к продуктам питания, а не к лекарственным препаратам. При этом, если лекарственные средства реализуются через аптечные учреждения, то БАД реализуются и через аптеки, и через магазины, и через маркетплейсы в сети Интернет.

В последнее время на рынке БАД наблюдается рост спроса на продукты с доказанной эффективностью, что подтверждается увеличением доли клинически исследованных БАД с

25% в 2021 году до 40% в 2024 году. Особенно заметен этот тренд в сегменте витаминных комплексов и пробиотиков.

Однако реклама и цена по-прежнему играют важную роль при принятии решения о покупке того или иного БАД. В связи с этим и региональная картина потребления БАД существенно различается: в Москве и Санкт-Петербурге преобладают премиальные бренды, тогда как в регионах России потребители чаще выбирают бюджетные варианты.

Важным драйвером роста рынка становятся онлайн-продажи. В 2024 году их доля достигла 17% от общего объема, что почти вдвое превышает аналогичный показатель для лекарственных препаратов. Средний чек в интернет-каналах оказался на 30% выше, чем в традиционных аптеках. Эксперты прогнозируют, что в 2025 году рост рынка биодобавок составит около 20% и доля онлайн-продаж увеличится до 20%. [2]

С целью получения ожидаемого терапевтического эффекта, встречаются случаи фальсификации БАД посредством введения в их состав синтетических веществ [3].

В рамках исследования был проведен анализ ассортимента БАД для коррекции эректильной дисфункции на маркетплейсах.

Были выявлены несколько БАД, на упаковках которых не было указано никакой информации на русском языке. Для дальнейшего химического анализа было взято два БАД из указанной группы:

1. «Хуэй джун дан» (шарики пластичной массы коричневого цвета, диаметром около 1 см.);
2. «King tiger» (таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой черного цвета).

Исследование проводили методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Для пробоподготовки и анализа использовались следующие условия:

- пробу растертых таблеток или измельченный пластичный шарик помещали в чистый пенициллиновый флакон, заливали спиртом этиловым 70%, встряхивали в течение 15 минут. Затем смесь центрифугировали, надосадочную жидкость отбирали и помещали в хроматографическую вials.

- растворитель – спирт этиловый 70%;
- прибор – газовый хроматограф Agilent 7890A с масс-спектрометром Agilent 5975C;
- колонка неполярная HP-5ms;
- ионизация осуществлялась методом электронного удара;
- скорость потока газа-носителя (гелий) 1,2 мл/мин.;
- ввод пробы без деления потока;
- температура испарителя 280 °C;
- температура колонки программируемая: 0 мин. 170 °C, затем со скоростью 30 °C/мин. поднималась до 300 °C и выдерживалась до общего времени анализа 35 мин.;
- регистрацию масс-спектров проводили по полному ионному току;
- настройка масс-спектрометрического детектора осуществляли по стандартной программе настройки Autotune.

Параллельно проводился анализ холостой пробы растворителя.

На хроматограмме экстракта БАД «Хуэй Джун Дан» пик со временем удерживания 20,53 мин идентифицирован как силденафил (рис. 1.).

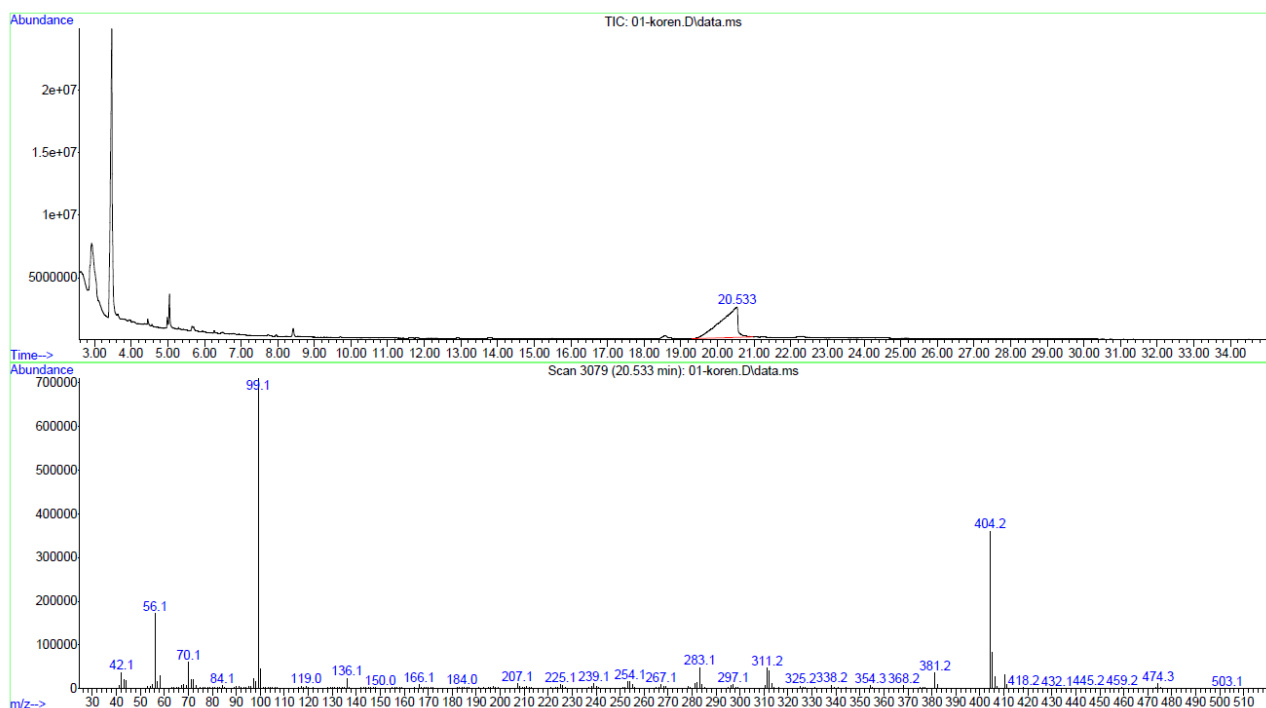


Рис. 1. Хроматограмма экстракта БАД «Хуэй Джун Дан» (верхняя часть рисунка) и масс-спектр вещества со временем удерживания 20,53 мин (нижняя часть рисунка).

На хроматограмме экстракта БАД «King tiger» также пик со временем удерживания 20,43 мин идентифицирован как силденафил (рис. 2.).

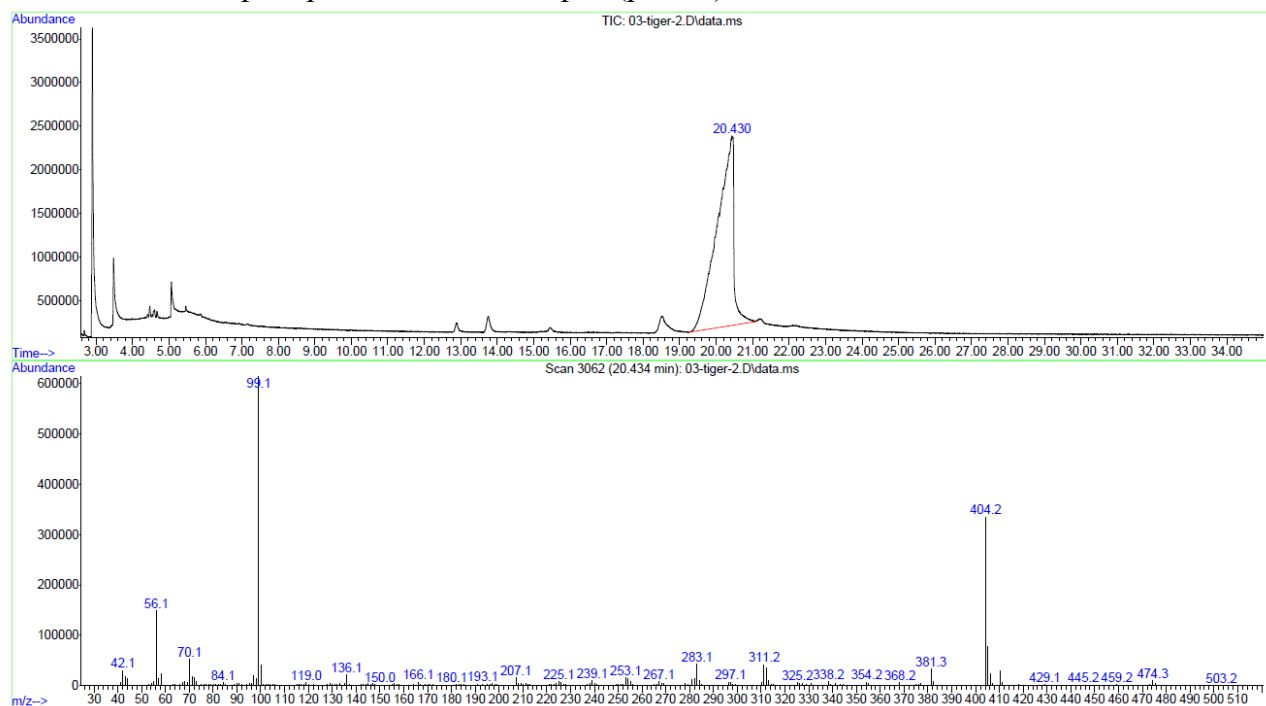


Рис. 2. Хроматограмма экстракта БАД «King tiger» (верхняя часть рисунка) и масс-спектр вещества со временем удерживания 20,43 мин (нижняя часть рисунка)

Таким образом в составе обоих проанализированных образцов БАД «Хуэй Джун Дан» и «King tiger» обнаружено синтетическое вещество – ингибитор ФДЭ-5 силденафил.

Наличие ингибиторов ФДЭ-5 в составе БАД недопустимо, т.к. эти вещества имеют ряд противопоказаний, побочных эффектов, а также необходимо учитывать их возможное лекарственное взаимодействие [4].

Библиографический список

1. Биологически активные добавки. Википедия. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Биологически_активные_добавки (дата обращения: 30.05.2025). – Текст: электронный.
2. Добавки не надо: как обеляют рынок БАД // Информационный портал GxP News URL: <https://gxpnews.net/2025/05/dobavki-ne-nado-kak-obelyayut-rynok-bad/> (дата обращения: 30.05.2025).
3. Перова И.Б., Эллер К.И., Тумольская Е.В. Результаты скрининга недеklarированного добавления синтетических ингибиторов фосфодиэстеразы-5 в БАД к пище растительного происхождения // Анализ риска здоровью. – 2019. – №3. – С. 50–59.
4. Пчелинцев М.В. Индивидуальное дозирование ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа как путь повышения эффективности безопасности медикаментозного лечения эректильной дисфункции // Consilium medicum. – 2014. – Т. 16. – №7. – С. 11–16.

Об авторах

Мащенко Петр Сергеевич
канд. фармацевт. наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15;
Пермская государственная фармацевтическая академия,
614081, г. Пермь, ул. Полевая, 2, petlya11@mail.ru
Сарапульцева Екатерина Сергеевна
студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, cakura.ok15@gmail.com
Габов Григорий Ильич
студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, griggorygaboff@gmail.com

About the authors

Mashchenko Peter Sergeevich
Candidate of pharmaceutical sciences, Associate professor,
Perm State University, 614068, 15, Bukireva st., Perm,
Perm State Pharmaceutical Academy,
614081, 2, Polevaya st., Perm, petlya11@mail.ru
Sarapulceva Ekaterina Sergeevna
student, Perm State University, 15, Bukireva st., Perm, 614068,
cakura.ok15@gmail.com
Gabov Gregory Ilich
student, Perm State University, 614068, 15, Bukireva st., Perm,
griggorygaboff@gmail.com

ИССЛЕДОВАНИЯ ПУТЁМ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ БИОВЕЙВЕРА НА ПРИМЕРЕ СУБСТАНЦИИ ФЛУВОКСАМИНА МАЛЕАТА

Медведева А.С.¹, Трусов С.А.¹, Никитин И.В.¹, Веселова Д.В.²

¹ООО «ЮжФарм», ст. Троицкая, Краснодарский край, Россия

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Процедура прохождения биоэквивалентности является дорогостоящей и требует сложных и длительных исследований. Данные испытания позволяют сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов по относительно меньшему объему первичной информации и в более краткие сроки. Изучена сравнительная кинетика растворения исследуемого препарата «Флувоксамин», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, производства ООО «Южфарм», Россия и препарата сравнения «Феварин®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг», производства «Майлан Лэбораториз САС», Франция в четырех средах растворения: родной среде, в солянокислом буферном растворе (pH=1,2), ацетатном буферном растворе (pH=4,5) и фосфатном буферном растворе (pH=6,8). Была изучена кинетика теста растворения и продемонстрирована эквивалентность профилей растворения исследуемого препарата и препарата сравнения в четырех средах. Установлено, что во всех случаях значение фактора сходимости f_2 находится в интервале от 50 до 100. Это позволило сделать вывод о том, что кинетика растворения «Флувоксамин», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг и «Феварин®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, производства «Майлан Лэбораториз САС», Франция считается эквивалентной.

Ключевые слова: флувоксамина малеат, БКС, тест кинетики растворения, биоэквивалентность, биовейвер.

REPLACEMENT STUDIES BY CONDUCTING THE BIOWAIVER PROCEDURE

Medvedeva A.S.¹, Trusov S.A.¹, Nikitin I.V.¹, Veselova D.V.²

¹LLC «YuzhPharm», Troitskaya vilage, Krasnodar Region, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The bioequivalence procedure is expensive and requires complex and lengthy studies. These tests allow making well-founded conclusions about the quality of the compared drugs based on a relatively smaller volume of primary information and in a shorter time frame. A comparative dissolution kinetics study was conducted for the test drug "Fluvoxamine", film-coated tablets, 100 mg, manufactured by LLC "YuzhPHarm", Russia, and the comparison drug "Fevarin®", film-coated tablets, 100 mg, manufactured by «Mylan Laboratories SAS», France, in four dissolution media: native medium, hydrochloric acid buffer solution (pH = 1.2), acetate buffer solution (pH = 4.5), and phosphate buffer solution (pH = 6.8). The kinetics of the dissolution test was studied and the equivalence of the dissolution profiles of the test drug and the comparison drug in various media was demonstrated. It was found that in all cases the value of the f_2 convergence factor is in the range from 50 to 100. This allowed us to conclude that the dissolution kinetics of "Fluvoxamine", film-coated tablets, 100 mg and "Fevarin®", film-coated tablets, 100 mg, manufactured by «Mylan Laboratories SAS», France, are considered equivalent.

Keywords: fluvoxamine maleate, BCS, dissolution kinetics test, bioequivalence, biowaiver.

В настоящее время большинство лекарственных средств на Российском фармацевтическом рынке являются воспроизведенными препаратами, то есть препаратами, имеющими такой же качественный и количественный состав активных субстанций и такую же лекарственную форму, как и оригинальное лекарственное средство. Процедура прохождения биоэквивалентности является дорогостоящей и требует сложных и длительных исследований. Было доказано, что биоэквивалентными будут только те лекарственные препараты, которые обеспечивают одинаковую концентрацию действующего вещества в крови и тканях организма [1].

Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных средств в условиях *in vitro* является современной актуальной задачей, поэтому замена процедуры биоэквивалентности на биоейвер, возможна только при соблюдении требований, приведенных в Решении Совета ЕЭК № 85.

Биоейвер – это процедура, в соответствии с которой определение взаимозаменяемости и регистрация дженериков проводится на основании их биофармацевтических свойств и эквивалентности *in vitro*, как альтернатива исследованиям биоэквивалентности [2].

В соответствии с регуляторной процедурой «биоейвер» взаимозаменяемость воспроизведенных лекарственных средств при их государственной регистрации может быть оценена по биофармацевтическим свойствам и эквивалентности *in vitro* [3].

Тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) является методом определения биоэквивалентности лекарственных препаратов, позволяющим доказать соответствие воспроизведённого препарата – препарату сравнения по динамике высвобождения действующего вещества [3].

«ТСКР *in vitro*» – испытание, которое проводится путем сравнения профилей растворения, исследуемого ЛП и референтного ЛП, как правило, в 3 средах – буферных растворах с pH 1,2; 4,5 и 6,8 [4], соответствующих по pH основным отделам ЖКТ.

Разработка методик ТСКР базируется на биофармацевтической классификации лекарственных средств (БКС) (таблица1).

Таблица1

Классы биофармацевтической классификации лекарственных средств (БКС)

Показатель	Класс биофармацевтической классификации лекарственных средств			
	I	II	III	IV
Растворимость	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая
Кишечная проницаемость	Высокая	Высокая	Низкая	Низкая

Для исследования кинетики теста растворения были выбраны препараты, содержащие активную фармацевтическую субстанцию – флувоксамина малеат.

Терапия лечений депрессивных состояний на протяжении всего времени остается одной из важнейших проблем современной психиатрии. В настоящее время самым распространенным методом лечения депрессий остается психофармакотерапия. Флувоксамин входит в число первых препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые остаются в клинической практике. Хотя первоначально разработанный как антидепрессант [5], в дальнейшем он стал наиболее широко применяться в зарубежной психиатрической практике при терапии тревожных расстройств, в частности обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР).

Флувоксамина малеат (рисунок1) – избирательно ингибирует обратный нейрональный захват серотонина из синаптической щели, блокируя мембранный насос пресинаптической мембраны. Способствует усилению серотонинергической передачи и уменьшению кругооборота серотонина [6]. Имеет хорошее всасывание в желудочно-кишечный тракт. Биодоступность не зависит от приема пищи.

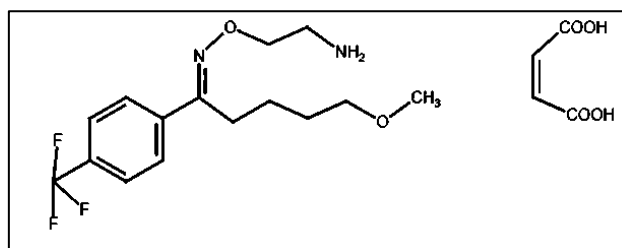


Рис.1. Флувоксамина малеат

По результатам исследования ТСКР было установлено, что выбор временных точек (5, 15, 20 минут) являются обоснованным, так как это позволяет описать профиль растворения (высвобождение действующего вещества более 85 %).

Профили растворения лекарственных препаратов «Флувоксамин», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, производства ООО «ЮжФарм», Россия (1) и «Феварин®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, производства «Майлан Лэбораториз САС», Франция (2) в четырех средах растворения приведены на рисунках 2 – 5 со значениями фактора сходимости:

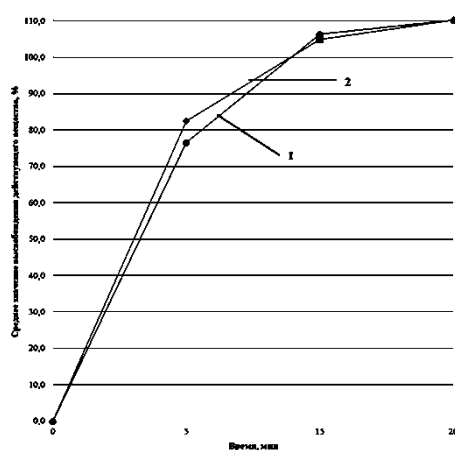


Рис.2. Эквивалентность профилей растворения флувоксамина в родной среде

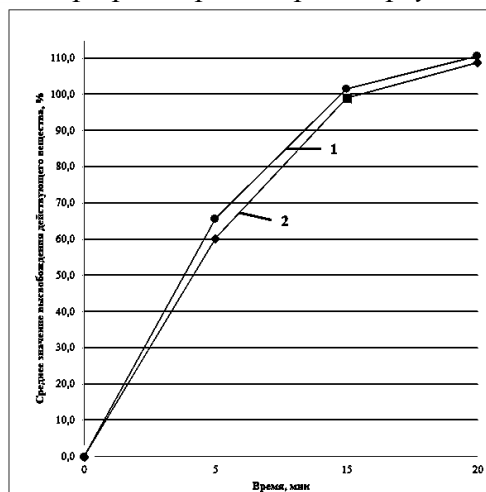


Рис.3. Эквивалентность профилей растворения флувоксамина в солянокислом буферном растворе (pH=1,2)

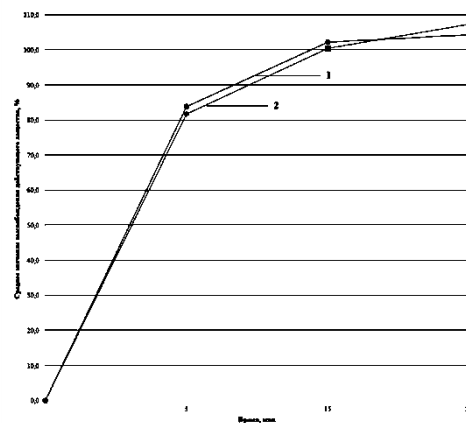


Рис.4. Эквивалентность профилей растворения флувоксамина в ацетатном буферном растворе (pH=4,5)

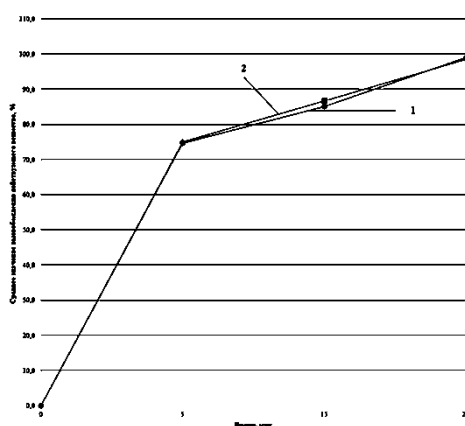


Рис.5. Эквивалентность профилей растворения флувоксамина в солянокислом буферном растворе (pH=6,8)

В таблице2 приведены значения фактора сходимости f_2 для всех сред растворения.

Таблица2

Значения факторов сходимости

	Среды растворения			
	Родная среда растворения	Солянокислый буфер pH=1,2	Ацетатный буфер pH=4,5	Фосфатный буфер pH=6,8
Исследуемый препарат (1)	$f_2=88,70 \%$	$f_2=77,30 \%$	$f_2=94,60 \%$	$f_2=85,30 \%$
Препарат сравнения (2)				

Таким образом, изучена сравнительная кинетика растворения исследуемого препарата «Флувоксамин», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг», производства ООО «ЮжФарм», Россия и препарата сравнения «Феварин®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, производства «Майлан Лэбораториз САС», Франция в четырех средах растворения: родной среде, в солянокислом буферном растворе (pH=1,2), ацетатном буферном растворе (pH=4,5) и фосфатном буферном растворе (pH=6,8). Эти данные позволяют сделать вывод о том, что кинетика растворения «Флувоксамин», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг и «Феварин®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, производства «Майлан Лэбораториз САС», Франция считается эквивалентной.

Поэтому процедура «биоэвейвер» в сравнении с проведением клинических испытаний позволяет сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых лекарственных

препаратов по относительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки.

Исследования проведены с использованием ресурсов научно-исследовательского центра (НИЦ) предприятия ООО «ЮжФарм», Краснодарский край, Россия.

Библиографический список

1. Клиническая фармакология и фармакотерапия [Текст]: руководство для врачей / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин. – Изд. 2-е, испр.и доп. – Москва: Универсум Паблишинг, 1997. – 529.
2. Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике / К. С. Давыдова, И. Е. Шохин, Г. В. Раменская, В. Г. Кукес // Вісник фармації. 2010. - №3 (63). – С. 66-68.
3. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Шохина И.Е. – М.: Перо, 2015. 320 с.
4. Решение 85 Евразийской экономической комиссии: о правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза: дата введения 2016-10- 03. – Текст: электронный - URL:https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd_21112016_85 (дата обращения 24.04.2025).
5. Эффективность феварина (флувоксамина) в лечении вегетативных нарушений, коморбидных невротических состояний/ Брюханов А. В. // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 14 – 19.
6. Сравнительная клиническая оценка флуоксетина и флувоксамина // Журн. Неврол. И психиатр. Им. С. С. Корсакова. — М., 1996. — № 4. — С. 53—57.

Об авторах

Медведева Алина Сергеевна

магистр Ивановского государственного химико-технологического университета, Иваново,
инженер-химик 1-й категории в группе разработок новых лекарственных препаратов,
ООО «ЮжФарм», 353360, Краснодарский край, ст. Троицкая, Нефтепромплощадка,
alina_medv@internet.ru

Трусов Сергей Андреевич

помощник директора, ООО «ЮжФарм»,
353360, Краснодарский край, Крымский район, ст. Троицкая, Нефтепромплощадка,
1trusovsergei@gmail.com

Никитин Илья Васильевич

начальник научно-исследовательского центра, ООО «ЮжФарм»,
353360, Краснодарский край, Крымский район, ст. Троицкая, Нефтепромплощадка,
nic@yuzhpharm.ru

Веселова Дарья Валерьевна

заведующий кафедрой фармации, доцент кафедры профилактики заболеваний, здорового
образа жизни и эпидемиологии, к.фарм.н., доцент,
Кубанский государственный медицинский университет,
350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, veselovadv@ksma.ru

About the authors

Medvedeva Alina Sergeevna

master student of Ivanovo State University of Chemical and Technology, Ivanovo,
chemical engineer of the 1st category in the group of new drug development, Yuzhpharm LLC,
353360, Krasnodar region, Krymsky district, Troitskaya vilage, Neftepromploshadka,
alina_medv@internet.ru

Trusov Sergey Andreevich

Assistant Director, Yuzhpharm LLC, 353360, Krasnodar region, Krymsky district, Troitskaya
vilage, Neftepromploshadka, ltrusovsergei@gmail.com

Nikitin Ilya Vasilyevich

Head of the Scientific Research Center, Yuzhpharm LLC, 353360, Krasnodar region, Krymsky
district, Troitskaya vilage, Neftepromploshadka, nic@yuzhpharm.ru

Veselova Darya Valeryevna

Head of the Department of Pharmacy, Associate Professor of the Department of Disease
Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Candidate, Associate Professor,
Kuban State Medical University,
350063, 4 Mitrofan Sedin St., Krasnodar, veselovadv@ksma.ru

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ НАУК В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Новиков М.А.¹ Чекалина С.В.¹ Яковлюк Р.О.¹

Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия

Химическая наука очень разносторонняя среда, казалось, что предстоит встретиться лишь со свойствами веществ и их химизмом. Однако любая реакция описывается уравнением химической реакции, а ее физико-химические процессы объясняются множеством формул и совокупностью графиков. В данной статье рассмотрены математические методы активно применяющиеся в химической технологии

Ключевые слова: Химическая технология, Математическое моделирование, Реактор идеального смешения.

APPLICATION OF MATHEMATICAL SCIENCES IN CHEMISTRY AND CHEMICAL TECHNOLOGY

Novikov M.A.¹ Chekalina S.V.¹ Yakovluk R.O.¹

Russian Biotechnological University (BIOTECH University), Moscow, Russia

Chemical science is a very diverse environment, and it seemed that we would only have to deal with the properties of substances and their chemistry. However, any reaction is described by the equation of a chemical reaction, and its physico-chemical processes are explained by a variety of formulas and a set of graphs. This article discusses mathematical methods that are actively used in chemical technology.

Keywords: Chemical technology, Mathematical modeling, Perfect mixing reactor.

Обзор математических методов используемых в химической технологии.

На сегодняшний день химическая технология -одна из важнейших наук помогающая проектировать производства. Несмотря на то, что наука эта очень молодая -она активно развивается и применяет множество математических методов.

Особую популярность занимают такие методы как:

- 1) Математическое моделирование
- 2) Оптимизация и управление технологическими процессами
- 3) Искусственный интеллект

Для подтверждения всех перечисленных способов приведем примеры

Пример1: Модель реактора идеального смешения (РИС)

Закон изменения концентрации для данного реактора во всех точках объема одинакова $C_{A_1}(\tau) = C_{A_2}(\tau) = C_{A_3}(\tau) = C_{A_i}(\tau)$

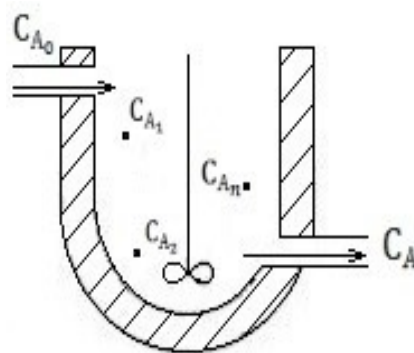


Рис. 1. Модель реактора идеального смешения

Следовательно, явления происходящее в любой точке рассматриваемого объема будут также как и во всем объеме в целом. Моделью РИС можно описать все процессы с высокой скоростью перемешивания или с псевдоожженным слоем.

Реактор может быть периодического и непрерывного действия (РИСП и РИСН).

Закон сохранения массы вещества для нестационарного процесса:

$$v \cdot C_{A0} - (v \cdot C_A + W_A \cdot V) = V \frac{dC_A}{dt}$$

Для данного уравнения возможно два случая решения:

1. Когда объемный расход равен нулю ($v = 0$). Это не стационарный периодический процесс и уравнение принимает следующий вид:

$W_A = - \frac{dC_A}{dt}$ - уравнение химической кинетики реактора идеального смешения периодического действия.

Далее строится график зависимости скорости от концентрации

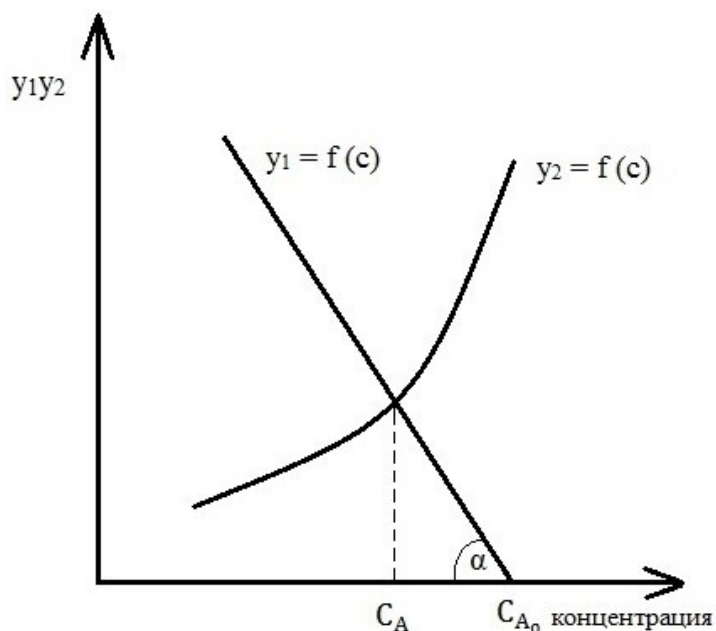


Рис. 2. График зависимости скорости от концентрации

Типичный аппарат данного смешения является реакционный котел и автоклав с мешалкой, с постоянным питанием реакционной смеси и непрерывным отводом готового продукта. При достаточно интенсивном перемешивании и правильном объеме, и

производительности состояние реакционной массы в аппарате будет установлено в объеме и времени, как по концентрации, так и по температуре удельной поверхности фазового контакта.[1][2]

Таким образом, для РИСП не стационарный процесс описывается законом химической кинетики.

Рассмотрим простую реакцию: $A \rightarrow R$

по закону действующих масс $W_A = K \cdot C_A$, решая находим выход концентрации C_A .

$$C_A = C_{A_0} \cdot e^{-Kt}, \quad \chi = \frac{C_{A_0} - C_A}{C_{A_0}}$$

$nA \rightarrow R$

$$W_A = \frac{C_{A_0}}{\tau} - \frac{C_A}{\tau} = K \cdot C_A^n, \text{ где } y_1 = \frac{C_{A_0}}{\tau} - \frac{C_A}{\tau}, y_2 = K \cdot C_A^n$$

Пример3: Искусственный интеллект и машинное обучение

Машинное обучение и его использование в химии: на сегодняшний день машинное обучение используется в разных сферах химии: органическая, аналитическая химия и катализ. Создание новых синтезов с прогнозом свойств новых веществ. Все это уже используется в исследованиях веществ. Основная проблема машинного обучения в химии состоит в том, что основная информация что есть на данный момент представляет собой базу данных об успешных экспериментах. Для полноты картины и рациональной оценки искусственный интеллект требует варианты экспериментов которых были допущены те или иные ошибки.

ИИ технологии в химии нашли себя в контроле за качеством аппаратов, на производстве много оборудование, которое нужно обслуживать. ИИ помогает выявить проблемы с оборудованием, до его поломки, что помогает сэкономить на ремонте.

Искусственный интеллект – активно развивается в сфере химии, новейшее применение которому кроется в анализе и прогнозировании физико-химических свойств получаемого полимера. ИИ-это будущее материаловедения.

Так, например студенты бауманского университета написали программу «Polymer AI» данная нейросеть способна предугадывать качество и свойства полимерных пленок с заданными условиями на сегодняшний день — это уникальная технология. На данный момент проект находится на стадии обучения нейросети.

Библиографический список

1. В.П.Грачев, Г.В.Королев, Н.И.Перегудов, М.Г.Самойленко «Моделирование кинетики радикальной полимеризации в неизотермических условиях на примере реактора идеального смешения» УДК:541(64+515+127)
2. Анатолий А. Хвостов итд. Модели технологических систем с гидродинамикой идеального вытеснения и смешивания в Simulink УДК:664.002.5.001.;664.02.001 DOI:10.20914/2310-1202-2019-3-28-38

Об авторах

Новиков Максим Андреевич

Студент, Российский Биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ),
125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11
aanovikovnovikov@yandex.ru

Чекалина Софья Витальевна

Студент, Российский Биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ),
125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11
sofya.chekalina@internet.ru

Яковлюк Роман Олегович
Ассистент кафедры Химия и экотоксикологии РОСБИОТЕХ
125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11
yakovljukro@mgupp.ru

About the authors

Novikov Maxim Andreevich
Student, Russian Biotechnological University (BIOTECH University),
125080, Moscow, Volokolamsk highway, 11
aanovikovnovikov@yandex.ru

Chekalina Sofya Vitalyevna
Student, Russian Biotechnological University (BIOTECH University),
125080, Moscow, Volokolamsk highway, 11
sofya.chekalina@internet.ru

Yakovlyuk Roman Olegovitch
Assistant Professor of Chemistry and Ecotoxicology at BIOTECH University,
125080, Moscow, Volokolamsk highway, 11
yakovljukro@mgupp.ru

РАЗРАБОТКА СОСТАВА РАСТВОРА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ЭФИРНЫМ МАСЛОМ ПЛОДОВ *HERACLEUM* *SOSNOWSKYI MANDEN*

Пономарева Е.И., Алаелдин А.А.Ф., Касьянов З.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Эфирное масло *Heracleum sosnowskyi* Manden содержит уникальный набор летучих веществ, обладающих выраженной антифунгальной активностью. Создание на его основе новых лекарственных средств позволит расширить спектр растительных компонентов в арсенале наружных средств, обладающих антифунгальной активностью. В результате исследования выбраны 3 состава растворов, обладающие оптимальными характеристиками по плотности, pH, высыхаемости и кислотному числу. Данные составы рекомендованы для дальнейших фармакологических исследований.

Ключевые слова: борщевик Сосновского, эфирное масло, противогрибковое действие, лекарственные формы, раствор.

DEVELOPMENT OF A TOPICAL SOLUTION FORMULATION WITH ESSENTIAL OIL OF *HERACLEUM SOSNOWSKYI MANDEN* FRUITS

Ponomareva E.I., Alaeldin A.A.F., Kasyanov Z.V.

Perm State University, Perm, Russia

The essential oil of *Heracleum sosnowskyi* Manden contains a unique combination of volatile substances with pronounced antifungal activity. The development of new medicinal products based on this oil could expand the range of plant-derived components in the arsenal of topical antifungal agents. As a result of the study, three solution formulations were selected that demonstrated optimal characteristics in terms of density, pH, evaporation rate, and acid number. These formulations are recommended for further pharmacological research.

Keywords: *Heracleum sosnowskyi*, essential oil, antifungal activity, dosage forms, solution.

В настоящее время растет интерес к созданию лекарственных средств на основе природных компонентов, в частности — эфирных масел. Эфирные масла обладают широким спектром фармакологической активности: противовоспалительной, антимикробной, антисептической, ранозаживляющей и антиоксидантной, что делает их перспективными ингредиентами для наружных лекарственных форм [1].

Особый интерес представляет эфирное масло *Heracleum sosnowskyi* Manden (борщевик Сосновского), дикорастущего растения семейства зонтичных (*Apiaceae*), известного своей высокой биологической активностью. Несмотря на то, что борщевик Сосновского приобрел репутацию инвазивного и опасного растения из-за фототоксичных свойств сока, эфирное масло, получаемое из его плодов, обладает выраженной антифунгальной активностью в отношении дрожжей рода *Candida* [2]. Однако в настоящее время в научной литературе практически отсутствуют исследования, направленные на разработку безопасных и эффективных наружных лекарственных форм с использованием эфирного масла данного растения [3]. Проведение такого исследования позволит расширить спектр растительных компонентов в арсенале наружных средств, обладающих антифунгальной активностью.

В работе использовалось эфирное масло плодов *Heracleum sosnowskyi* Manden полученное методом паровой дистилляции.

Кислотное число определяли по ОФС.1.2.3.0004. Плотность по ОФС.1.2.1.0014, метод 3. Водородный показатель pH определяли с помощью pH-метра. Определение высыхаемости растворов проводили по следующей методике: несколько капель раствора наносили на стеклянную пластину, взвешивали и выдерживали в термостате при температуре 37 °С 5 минут, затем снова взвешивали стеклянную пластину с раствором. Рассчитывали % высыхаемости по формуле:

$$W = ((m1 - m2) / m1) * 100,$$

где m1 – масса стеклянной пластины с раствором до термостата, m2- масса стеклянной пластины с раствором после 5 мин в термостате.

В качестве растворителей были использованы: пропиленгликоль, глицерин, спирт этиловый различной концентрации, вода очищенная. Поскольку спирт этиловый широко применяется в фармацевтической промышленности как растворитель и консервант, а также ускоряет проникновение компонентов в кожу и ногтевую пластину, то именно он был взят в качестве основного компонента. Однако, учитывая тот факт, что спирт этиловый подсушивает кожу и может усиливать шелушение, нежелательное при грибковых заболеваниях кожи и ногтей. Для снижения негативного воздействия спирта этилового были введены вспомогательные вещества – пропиленгликоль и глицерин, в качестве увлажняющих агентов. Ранее было установлено, что эфирное масло борщевика легко окисляется, поэтому для стабилизации в составы были введены антиоксиданты с разными механизмами действия: аскорбиновая кислота, натрия метабисульфит, трилон Б.

Составы полученных 9 растворов представленные в таблице 1.

Таблица 1

Составы растворов с эфирным маслом *Heracleum sosnowskyi* Manden

<u>Состав 1</u> Эфирное масло борщевика 10% глицерин 2,5 аскорбиновая кислота 0,1 спирт этиловый 70 % 15 мл ПЭГ до 50 мл	<u>Состав 4</u> Эфирное масло борщевика 10% глицерин 2,5 Трилон Б 0,1 спирт этиловый 60% 15 мл ПЭГ до 50 мл	<u>Состав 7</u> Эфирное масло борщевика 10% глицерин 2,5 метабисульфит натрия 0,1 спирт этиловый 50% 15 мл ПЭГ до 50 мл
<u>Состав 2</u> Эфирное масло борщевика 10% глицерин 2,5 Трилон Б 0,1 спирт этиловый 70% 20 мл ПЭГ до 50 мл	<u>Состав 5</u> Эфирное масло борщевика 10% глицерин 2,5 метабисульфит натрия 0,1 спирт этиловый 60% 20 мл ПЭГ до 50 мл	<u>Состав 8</u> Эфирное масло борщевика 10% глицерин 2,5 аскорбиновая кислота 0,1 спирт этиловый 50% 20 мл ПЭГ до 50 мл
<u>Состав 3</u> Эфирное масло борщевика 10% глицерин 2,5 метабисульфит натрия 0,1 Спирт этиловый 70% 30 мл ПЭГ до 50 мл	<u>Состав 6</u> Эфирное масло борщевика 10% глицерин 2,5 аскорбиновая кислота 0,1 Спирт этиловый 60% 30 мл ПЭГ до 50 г	<u>Состав 9</u> Эфирное масло борщевика 10% глицерин 2,5 Трилон Б 0,1 спирт этиловый 50% 30 мл ПЭГ до 50 мл

Раствор должен обладать плотностью, которая обеспечивает: равномерное распределение на поверхности кожи или ногтя, устойчивость на месте нанесения (не стекать слишком быстро). Также для противогрибковых растворов для наружного применения, pH — один из ключевых параметров, так как он влияет на: эффективность противогрибкового действия, совместимость с кожей или ногтевой пластиной, стабильность активных веществ.

Результаты определения плотности и pH исследуемых составов представлены в таблице 2.

**Результаты определения плотности и pH растворов с эфирным маслом плодов
Heracleum sosnowskyi Manden**

Состав	pH	Плотность, г/см ³
1	4.95	0,980
2	6.13	0,960
3	6.16	0,935
4	6.07	0,993
5	5.37	0,976
6	4.88	0,976
7	5.50	0,999
8	4.95	0,972
9	5.85	0,955

В ходе исследования выявлено, что плотностью <0,96 г/см³ обладают составы 2, 3 и 9, следовательно, они будут быстро стекать с поверхности ногтевой пластины и не задержится. Оптимальной плотностью обладают составы 1, 4-8.

Рекомендуемый диапазон pH: для кожи физиологически допустимый диапазон около 5,0–5,5. Раствор с таким pH: не раздражает кожу, не нарушает кожный барьер. Для ногтей - pH 3,5–5,5. Легко кислая среда способствует: лучшей проницаемости ногтевой пластины, угнетению роста дерматофитов, поскольку грибки предпочитают нейтральную или слабощелочную среду [4]. pH > 6 может вызывать раздражение или шелушение кожи, щелочная среда способствует росту грибков. Следовательно, для наружного противогрибкового раствора оптимальный pH — от 4,0 до 5,5. В ходе исследования выявлено, что оптимальным pH обладают составы 1, 5, 6 и 8

Также для раствора важно иметь оптимальное высыхание или впитывание — не слишком быстро, чтобы обеспечить действие, и не слишком медленно, чтобы не мешать пациенту. Определение высыхаемости растворов представлена в таблице 3.

**Результаты определения высыхаемости растворов с эфирным маслом плодов
Heracleum sosnowskyi**

Состав	Высыхаемость, %
1	1,60
2	2,21
3	0,50
4	1,93
5	1,64
6	2,33
7	1,38
8	1,18
9	1,61

В ходе исследования было выявлено, что наименьшей высыхаемостью обладают составы 3 и 8. Наилучшей высыхаемостью обладает состав 2, 4 и 6.

На следующем этапе было изучено влияние антиоксидантов на стабильность раствора.

Результаты определения кислотного числа исследуемых растворов представлено таблице 3.

**Результаты определения кислотного числа растворов с эфирным маслом плодов
*Heracleum sosnowskyi***

Состав	Кислотное число	
	Исходный раствор	Через 30 суток
1	2,19	2,39
2	1,84	2,08
3	2,80	2,90
4	1,71	2,56
5	2,22	2,37
6	1,92	2,41
7	2,32	2,40
8	2,03	2,15
9	2,41	3,31

В ходе полученных результатов, установлено, что при использовании в качестве антиоксиданта трилона Б - раствор имеет низкую стабильность и подвергается окислению в процессе хранения. Это составы 2, 4 и 9

При использовании в качестве антиоксиданта аскорбиновую кислоту и метабисульфит натрия раствор остается стабильным.

В результате исследования установлено, что составы № 1, 5 и 6 растворов с эфирным маслом плодов *Heracleum sosnowskyi* обладают оптимальными характеристиками по плотности, pH, высыхаемости и кислотному числу. Данные составы рекомендованы для дальнейших фармакологических исследований.

Библиографический список

1. Паштецкий В.С. Использование эфирных масел в медицине, ароматерапии, ветеринарии и растениеводстве (обзор) / В.С. Паштецкий, Н.В. Невкрытая // Таврический вестник аграрной науки. — 2018. - №1 (13). – С. 16-38.
2. Лисовенко Н.Ю., Баландина С.Ю., Касьянов З.В., Мащенко П.С., Фомин Д.С. Способ получения эфирного масла плодов борщевика сосновского, обладающего противогрибковой активностью. Патент на изобретение RU 2835487 С1, 25.02.2025. Заявка № 2024106088 от 11.03.2024.
3. Адаскевич В.П. Противогрибковые лекарственные средства в дерматологии / В.П. Адаскевич // Вестник фармации. - 2007. - №2 (36). – С. 1- 11.
4. Белоусова Т.А. Дерматофитии - актуальная проблема современной дерматологии / Т.А. Белоусова // Русский медицинский журнал. – 2003. - № 17. С. - 980.

Об авторах

Пономарева Екатерина Ивановна

кандидат фармацевтических наук, доцент, Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, romfig@yandex.ru

Алаелдин Алаа Ахмед Фатхи

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, romfig@yandex.ru

Касьянов Захар Вячеславович

кандидат фармацевтических наук, доцент, Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, zaharyuga@gmail.com

About the authors

Ponomareva Ekaterina Ivanovna

candidate of pharmaceutical sciences, associate professor, Perm State University,
614068, 15, Bukireva st., Perm, romfig@yandex.ru

Alaeldin Alaa Ahmed Fathy

student, Perm State University, 614068, 15, Bukireva st., Perm, romfig@yandex.ru

Kasyanov Zakhar Vyacheslavovich

candidate of pharmaceutical sciences, associate professor, Perm State University,
614068, 15, Bukireva st., Perm, zaharyuga@gmail.com

**Ю.С. ЗАЛЬКИНД. ПЕРМСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ В ЖИЗНИ
ИЗВЕСТНОГО РОССИЙСКОГО ХИМИКА-ОРГАНИКА
(К 150 - ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

Рогожников С.И.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Статья посвящена жизни и деятельности известного российского химика-органика Ю.С. Залькинда, его учебе в Санкт-Петербургском университете, работе в вузах Санкт-Петербурга, Петрограда, Ленинграда, работе с Б.В. Бызовым по получению синтетического каучука. Особое место в статье уделено работе ученого в Пермском государственном университете, созданием им кафедры органической химии и заведования ею в период с 1918 по 1920 годы. Рассматривается работа Залькинда в Перми по организации учебного процесса, работе по написанию для студентов книги «Лекции по органической химии», работе в Совете физико-математического факультета ПГУ, участию в работе Общества Естествоиспытателей при Пермском университете, работе в Томском государственном университете. Также рассматриваются работы Ю.С. Залькинда по каталитическому гидрированию ацетиленовых соединений в присутствии коллоидного палладия и платиновой черни, синтезу магнийорганических соединений, деятельность ученого по созданию собственной научной школы, работам по запросам промышленных предприятий страны, написанию ряда книг по органической химии, а также переводу и редактированию книг по химии зарубежных авторов, написанию очерков о жизни и научной деятельности ряда известных российских химиков.

Ключевые слова: Ю.С. Залькинд, работа Ю.С. Залькинда в Пермском государственном университете.

**Y.S. ZALKIND. PERM UNIVERSITY IN THE LIFE OF A FAMOUS
RUSSIAN ORGANIC CHEMIST
(ON THE 150TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)**

Rogozhnikov S.I.

Perm State University, Perm, Russia

The article is devoted to the life and work of the famous Russian organic chemist Yuli Sigismundovich Salkind, his studies at St. Petersburg University, and his work at universities in St. Petersburg, Petrograd, Leningrad, working with B.V. Byzov on the production of synthetic rubber. A special place in the article is given to the work of the scientist at Perm State University, the creation of the Department of Organic Chemistry and its head in the period from 1918 to 1920. The article examines Salkind's work in Perm on organizing the educational process, writing the book "Lectures on Organic Chemistry" for students, serving on the Board of the Faculty of Physics and Mathematics at PSU, participating in the work of the Society of Natural Scientists at Perm University, and working at Tomsk State University. The article also examines the work of Y.S. Salkind on the catalytic hydrogenation of acetylene compounds in the presence of colloidal palladium and platinum bilberry, the synthesis of organomagnesium compounds, the scientist's activities in creating his own scientific school, working at the request of industrial enterprises in the country, writing a number of books on organic chemistry, as well as translating and editing books on chemistry by foreign authors, writing essays on life and the scientific activities of a number of well-known Russian chemists.

Keywords: Yu.S. Zalkind, work of Yu.S. Zalkind at Perm State University.



1 октября 1916 г. в Перми было открыто Пермское отделение Петроградского университета, которое в июле 1917 г. было преобразовано в Пермский университет. ПГУ, положивший начало высшему образованию на Урале, стал одиннадцатым государственным университетом России и последним университетом, который был открыт в стране до революции.

Одними из первых его преподавателей стали профессора и приват-доценты, являвшиеся либо сотрудниками Петроградского университета, либо других высших учебных заведений и курсов столицы. Для приехавших в Пермь приват-доцентов в Перми открывались значительные перспективы карьерного роста в связи с тем, что для них были установлены особые условия для избрания на должности профессоров, не требующих полного наличия ученого ценза, необходимым для данных должностей.

Одной из 32 кафедр, созданной в ПГУ еще в 1916 г., была кафедра общей химии, которая в 1917 г. разделилась на кафедру неорганической и аналитической химии (заведующий Н.В. Култашев) и кафедру физической химии и электрохимии (заведующий Д.В. Алексеев). В 1918 г. была также организована кафедра органической химии. Возглавить её пригласили приват-доцента кафедры органической химии Петроградского Технологического института Ю.С. Залькинда [1,2].

Юлий Сигизмундович Залькинд родился 2 декабря 1875 г. в г. Вильна (ныне Вильнюс). Окончив в 1894 г. Вторую Виленскую гимназию он поступил в Санкт-Петербургский университет, в котором уже со второго курса начал работать в лаборатории органической химии под руководством ученика А.М. Бутлерова А.Е. Фаворского. После 3 курса Юлий был направлен на стажировку в Германию, где прослушал курс лекций по органической химии, провел цикл практических занятий в лаборатории. В 1898 г. завершив обучение в университете с дипломом I степени Ю.С. Залькинд начал работать ассистентом в Петербургском Технологическом институте. В том же году он опубликовал в «ЖРФХО» свою первую статью «К реакции щелочей с охлоренными кетонами и спиртами». Следующая его статья «Derivate des Methylcyklohexanons», написанная совместно с О. Валлахом (Нобелевским лауреатом 1910 г.), была выполнена по результатам очередной стажировки в Германии, состоявшейся в 1900 г. [3,4].

В 1903 г. Юлий Сигизмундович, сдав магистерские экзамены при Петербургском университете, начал читать лекции по химии ароматических углеводов в Технологическом институте. В период с 1902 по 1905 гг. он опубликовал несколько статей в «ЖРФХО», посвященных конденсации альдегидов и кетонов, а также действию магния на спирты и эфиры.

В середине 1900 гг. в рамках Русского физико-химического общества была создана секция дидактики - раздела педагогики и теории образования и ученый принимает деятельное участие в её работе. В частности, он активно поддерживал идеи первых химиков-методистов России В.Н. Верховского и С.И. Созонова о необходимости введения в российских школах обязательного предмета «Химия» с большим количеством часов [5].

В 1908 г. Залькинда избирают деканом химического отделения Высших женских политехнических курсов Петербурга, на которых он также преподавал органическую химию. В 1913 г. ученый опубликовал работу «О присоединении водорода к ацетиленовым гликолям в присутствии палладия или платины», а также монографию "О действии магния на эфиры галоидозамещенных карбоновых кислот". Последняя в 1914 г. была защищена Юлием Сигизмундовичем в качестве магистерской диссертации [3].

В середине 1910-х годов Ю.С. Залькинд совместно с Б.В. Бызовым разработал метод получения диеновых углеводородов из газов, образующихся при пиролизе нефти и её фракций при температуре 700-800° С. Однако низкие выходы дивинила не позволили осуществить указанный процесс в промышленном масштабе. С 1914 г. ученый работал приват-доцентом на кафедре органической химии Петроградского Технологического института, преподавал химию на курсах Лесгафта, а также на Высших женских политехнических курсах [3,6].

В декабре 1917 г. Совет Пермского государственного университета избрал Ю.С. Залькинда на должность ординарного профессора. В январе 1918 г. Юлий Сигизмундович приезжает в Пермь, где сразу активно включается в работу по организации в Пермском университете кафедры органической химии. Кроме него на новой кафедре был всего один сотрудник – выпускник Петроградского университета 1916 г., также ученик А.Е. Фаворского, Георгий Александрович Арбузов, избранный на кафедру 1 февраля 1918 г. младшим ассистентом. Для новой кафедры университет выделил 2 комнаты и кабинет на втором этаже химического отделения.

Свою первую лекцию на тему: «Современные проблемы органической химии» Ю.С. Залькинд прочитал студентам химического отделения 23 февраля 1918 г. В дальнейшем он читал лекции, а Г.А. Арбузов проводил лабораторные занятия. Впоследствии начались и семинарские занятия с решением задач по органической химии. В течение 1918 г. происходило постепенное оборудование кафедры органической химии, для чего были использованы оборудование и реактивы пермских аптек, аптекарских магазинов и лабораторий. Также Юлию Сигизмундовичу для покупки оборудования, реактивов, лабораторной посуды и спирта приходилось выезжать в Москву, Петроград и Вильно. Во многом благодаря ему кафедра органической химии ПГУ пополнилась изданиями «Журналов Русского Физико-химического общества» начиная с 1874 г. и сохранившихся на химфаке Пермского университета до настоящего времени [2,3].

Параллельно с оборудованием кафедры и проведением занятий Ю.С. Залькинд по предложению Комиссии ПГУ начал работу по написанию для студентов книги по органической химии. В 1918 г. ученый также вошел в состав Общества Естествоиспытателей при Пермском университете, весной 1919 г. он был избран его вице-президентом, а летом 1920 г. – президентом [7].

1918-1919 гг. были трудными годами как в жизни университета, так и всей страны. Гражданская война была в полном разгаре. Тем не менее ученый не только занимался учебной работой со студентами, но и активно участвовал в общественной жизни университета. В частности, в июне 1918 г. Ю.С. Залькинд в составе 5 делегатов Пермского университета был командирован в Москву на Всероссийское совещание деятелей высшей школы и представителей Советов разного уровня по вопросам реформы высшей школы, а с сентября являлся секретарем Совета физико-математического факультета ПГУ [1,3].

Не оставлял Юлий Сигизмундович и научную работу. В частности, с 1918 г. по 1920 гг. он опубликовал 3 работы в «ЖРФХО» по гидрированию в соавторстве с выпускницами Высших женских политехнических курсов Н. Цициановой, З. Нейштаб и М. Пешекеровой [4].

24 декабря 1918 г. Пермь была захвачена белыми. В период с 24 декабря 1918 г. по 1 июля 1919 г. университет практически не работал. Отступая из Перми в конце июня, колчаковская армия увозила в Сибирь как оборудование заводов и фабрик, так и имущество университета. Также была объявлена обязательная эвакуация сотрудников университета. Таким образом, в августе 1919 г. практически все преподаватели Пермского университета оказались в Томске и Иркутске. Работая Томском университете Ю.С. Залькинд, читал студентам лекции по химии белков, химии терпенов, химии соединений ароматического ряда [1,3].

Вернувшись в Пермь из эвакуации в сентябре 1920 г. Юлий Сигизмундович все силы направил на восстановление кафедры органической химии, полностью потерявшей свое имущество. Также из-за острой нехватки кадров ему по совместительству было поручено руководить кафедрой неорганической и аналитической химии. Осенью ученому снова пришлось выезжать в Петроград и Москву для приобретения оборудования и реактивов для химического отделения [3].

В октябре Юлий Сигизмундович закончил свой труд по органической химии. Книга «Лекции по органической химии. Часть 1: Органические соединения с открытой цепью» объемом 384 страницы была издана в 1920 г. во Второй Пермской типографии. В предисловии к книге ученый писал: «Полное отсутствие пособий по органической химии в Перми заставило меня еще в 1918 г. согласиться на предложение Комиссии по изданию лекций при Пермском университете написать мои лекции, читаемые студентам химического отделения. Писать их было нелегко, так как химических журналов под рукой не было вовсе, а книг весьма мало. К тому же было необходимо упомянуть о всех соединениях, играющих заметную роль в биологии и технике, чтобы издаваемые лекции могли хоть отчасти служить справочником при отсутствии других книг. С другой стороны, трудность и дороговизна печатания требовало возможного сокращения объема книги. Все это сделало неизбежной возможность различных недочетов, и я обращаюсь с просьбой ко всем читателям сообщить мне (по адресу Пермь, государственный университет) о всех замеченных ими недосмотрах и, вообще, недостатках, за что буду весьма благодарен» [8].

В декабре 1920 г. Юлий Сигизмундович принял на должность препаратора кафедры органической химии ПГУ студентку 3 курса химического отделения Т.И. Темникову, которая была его студенткой еще до отъезда из Перми, а также работала с ним в Томском университете. По рекомендации Залькинды в летнее время в Татьяна Ивановна течение 7 лет во время каникул приезжала в Ленинград, где под руководством А.Е. Фаворского вела исследовательскую работу в его лаборатории. В 1932 г. она окончательно переехала в Ленинград, где работала ассистентом кафедры органической химии ЛГУ. Впоследствии Т.И. Темникова стала известным ученым. С 1965 по 1976 гг. она возглавляла кафедру строения органических соединений ЛГУ, а затем стала заведующим первой в стране кафедрой физической органической химии, автором классического учебника «Курс теоретических основ органической химии», по которому училось не одно поколение советских химиков.

Зимой 1920 г. Юлий Сигизмундович в составе делегации ПГУ принимал участие в съезде по профессионально-техническому образованию, проходившему в Москве, где доложил о проблемах и нуждах Пермского университета, а затем уехал в Петроград для научных занятий. В конце декабря 1920 г. ректору Пермского университета Н.П. Оттокару поступил запрос о степени важности Ю.С. Залькинды для университета. В ответном письме ректор написал: «Совершенно незаменим, как единственный профессор по кафедре химии, обслуживающей четыре факультета, часть коих милитаризована».

Несмотря на это 20 января 1921 г. Ю.С. Залькинд написал ректору Пермского университета из Петрограда заявление следующего содержания: "Вследствие избрания меня профессором Петроградского 2-го политехнического института, а также привлечения в качестве специалиста по работам по синтезу каучука на 1-м государственном заводе резиновой промышленности, я должен оставить Пермский университет и прошу меня в числе профессоров названного университета больше не числить. Вместе с тем, расставаясь с Пермским университетом, я просил бы передать Совету мои искренние пожелания

дальнейшего развития и процветания» [3].

В 1921 г. Ю.С. Залькинд вернулся в Петроград, где до 1924 г. являлся профессором 2-го Петроградского политехнического института, работал в Технологическом институте, на 1-м Государственном заводе резиновой промышленности, заведовал кафедрой неорганической химии 1-го Медицинского института (1923-1933). Параллельно с работой в мединституте Юлий Сигизмундович с 1929 г. работал заведующим кафедрой органической химии РГПУ им. А.И. Герцена, в котором трудился вплоть до самой смерти. Получив в 1930 г. звание профессора Ю.С. Залькинд через год сначала становится заведующим лабораторией органической химии Технологического института, а в 1934 г. – заведующим кафедрой органической химии, сменив на этом посту своего учителя А.Е. Фаворского [9].

Работая в Ленинграде Ю.С. Залькинд написал ряд книг по органической химии. Кроме «Химии органических соединений с открытой цепью», вышли также «Химия циклических соединений» (каждая из них выдержала по 4 издания), «Ацетилен и его применение». Всего Юлий Сигизмундович Залькинд является автором около 200 научных трудов и 20 авторских свидетельств на изобретения. Он впервые синтезировал и исследовал альфа-бромтолуидиновые кислоты, получил геометрические изомеры гликолей и эритритов ацетиленового ряда, первым получил 9-иод-фенантрен, разработал новый способ получения кетонов действием магния на соли кислот, предложил оригинальный способ синтеза фенантриламинов из фенатролов. синтезировал ряд непредельных соединений близких витамину А [9,10].

Ряд публикаций Юлия Сигизмундовича были тесно связаны с запросами и потребностями динамично развивающимися отраслями промышленности страны – анилиноокрасочной, резиновой, нефтяной, пластических масс и др. Работал Юлий Сигизмундович и в области синтеза различных растворителей и пластмасс, по его методам было организовано промышленное производство камфары, тетрахлорфталевой кислоты, стирола и ряда других соединений.

В 1935 г. по совокупности работ без защиты диссертации Ю.С. Залькинд стал доктором химических наук. Во время Великой Отечественной войны он преподавал в Казанском Химико-технологическом институте, работал профессором в Тбилисском университете. Вернувшись в конце 1945 г. в Ленинград Юлий Сигизмундович возобновил преподавание в Химико-технологическом институте, а также в Ленинградском государственном педагогическом институте им. А.И. Герцена.

Ю.С. Залькинд создал собственную научную школу (более 80 человек), воспитал большую группу научных работников. Под его руководством было выполнено и защищено 40 кандидатских и 2 докторские диссертации. Перу Ю.С. Залькинда также принадлежат ряд обзоров, статей, заметок, сообщений о достижениях химии и химической технологии, радиоактивных веществах. В их число входят очерки о жизни и научной деятельности ряда известных российских ученых-химиках. Ю.С. Залькинд активно сотрудничал с журналом «Природа», был членом редколлегии журнала «Общая химия», «Справочника химика». Свободно владея немецким, английским и французским языками, ученый перевел на русский язык 19 иностранных книг по химии [4, 9,10].

Юлий Сигизмундович был широко образованным, разносторонним и интеллигентным человеком, блестящим лектором, талантливым исследователем. Его интересные по содержанию и блестящие по форме выступления и лекции всегда находили живой отклик как в студенческой среде, так и среди профессорско-преподавательского состава.

За свою работу Ю.С. Залькинд не раз поощрялся как на уровне института, так и на всесоюзном уровне. В 1945 г. ученый был награжден орденом Трудового Красного Знамени, медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне», а в 1947 г. ему было присвоено звание заслуженного деятеля науки и техники РСФСР» [4].

23 ноября 1948 г. в возрасте 72 лет Ю.С. Залькинд трагически погиб, попав под машину при переходе дороги в районе Дворцовой площади. Ученый похоронен в Санкт-Петербурге на Литераторских мостках Волковского кладбища [11].

Библиографический список

1. Пермский университет. Первые сто лет. /Перм. гос. нац. исслед. ун-т. – Пермь, 2018. –Т. 1: Узлы университетской истории. – 218 с. ISBN 978-5-7944-3111-7 (т. 1).
2. Рогожников С.И., Шуров С.Н. История органической химии в университетах России. От истоков до наших дней. Глава 6. История кафедры органической химии Пермского государственного университета. М: Техносфера, 2018, с.370-372. ISBN 978-5-94836-536-7
3. Государственный архив Пермского края. Залькинд Ю.С. Фонд 180 Р. Опись 2. Дело 135.
4. Бальян Х.В. Юлий Сигизмундович Залькинд. Журнал общей химии. 1953. Т. 23. Вып. 12. с. 1965-1981.
5. Памяти В.Н. Верховского. «Химия», №21, 2008.
URL: https://him.1sept.ru/view_article.php?ID=200802101 (дата обращения: 15.06.2025).
6. Справочник химика. URL: <https://chem21.info/info/28574/> (дата обращения: 15.06.2025).
7. Труды Общества Естествоиспытателей при Пермском университете.
URL: <https://lib.permkrai.ru/node/24126?fragment=page-22> (дата обращения: 15.06.2025).
8. Лекции по органической химии. Часть 1. Органические соединения с открытой цепью
URL: <https://lib.permkrai.ru/node/23243?fragment=page-3> (дата обращения: 15.06.2025).
9. Онощенко В.В. Санкт-Петербургский филиал Архива РАН. Наследие химика-органика Ю.С. Залькинда в Санкт-Петербургском Филиале Архива РАН.
URL: https://renomespb.ru/uploads/pdf/10.25990_archiveras.mc-2018.tr5a-kd04.pdf
10. Электронная библиотека «Научное наследие России». Залькинд Ю.С.
URL: <http://e-heritage.ru/Catalog/ShowPers/4983> (дата обращения: 15.06.2025).
11. Муравьёва И.Б. О Ю.С. Залькинде, его жизни, друзьях и технической библиотеке. Наука и техника: Вопросы истории и теории. Материалы XLII Международной годичной научной конференции Санкт-Петербургского отделения Российского национального комитета по истории и философии науки и техники РАН. Санкт-Петербург 2021, с. 285.
ISBN 978-5-6046633-9-4

Об авторах

Рогожников Сергей Иванович
кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической химии и экспертизы,
зам. декана химического факультета по учебной работе
614068, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева, 15. Пермь, Россия, sir_rog@mail.ru

About the authors

Rogozhnikov Sergey Ivanovich
Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry
and Expertise, Deputy Dean of the Faculty of Chemistry for Academic Affairs,
Perm State University, 614068, 15, Bukireva st., Perm, sir_rog@mail.ru

СОЗДАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ОСНОВ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СФЕРИЧЕСКИХ СУПРАЧАСТИЦ КОМПОНЕНТОВ ЭКС НА ПРИМЕРЕ ЯДРО (ДИГИДРОФОСФА КАЛИЯ) – ОБОЛОЧКА (ГИДРОКСИД МАГНИЯ)

Сабурова А.И.¹, Шамсутдинов А.Ш.¹, Замашчиков В.В.²

¹Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Данное исследование направлено на получение супрачастиц со структурой «ядро (дигидрофосфат калия) – оболочка (гидроксид магния)» методом распылительной сушки. В рамках исследования определены оптимальные условия подготовки суспензии наночастиц гидроксида магния в растворе дигидрофосфата калия, позволяющие синтезировать супрачастицы характеризующиеся выраженной сферической формой и средним значением размера менее 10 мкм. Экспериментально показано, что полученные супрачастицы являются перспективным материалом для создания нового поколения высокоэффективных огнетушащих порошковых составов.

Ключевые слова: супрачастицы, СТАВ, гидроксид магния, гидротермальный синтез, распылительная сушка.

CREATION OF PHYSICOCHEMICAL PRINCIPLES OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING SPHERICAL SUPRAPARTICLES OF ECS COMPONENTS USING THE EXAMPLE OF CORE (POTASSIUM DIHYDROPHOSPH) – SHELL (MAGNESIUM HYDROXIDE)

Saburova A.I.¹, Shamsutdinov A.Sh.¹, Zamashchikov V.V.²

¹«Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences» - a branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

²Federal State Budgetary Institution of Science V.V. Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

This study is aimed at obtaining supraparticles with the structure «core (potassium dihydrogen phosphate) - shell (magnesium hydroxide)» by spray drying. The study determined the optimal conditions for the preparation of a suspension of magnesium hydroxide nanoparticles in a solution of potassium dihydrogen phosphate, allowing the synthesis of supraparticles characterized by a spherical shape and an average size of less than 10 microns. It has been experimentally shown that the obtained supraparticles are a promising material for creating a new generation of highly effective fire extinguishing powder compositions.

Key words: supraparticles, CTAB, magnesium hydroxide, hydrothermal synthesis, spray drying.

Наиболее распространёнными в мире являются огнетушащие порошковые составы на основе фосфатов аммония, ингибирующие процессы горения [1, 2]. Однако, они демонстрируют высокую гигроскопичность и склонность к агрегированию частиц, что отражается на физико-химических свойствах порошковой системы и её стабильности при хранении [3].

В рамках данной работы выбрано направление, связанное с получением порошкового материала на основе микроразмерных супрачастиц со структурой «ядро-оболочка» методом распылительной сушки. Метод распылительной сушки включает создание тонкодисперсного аэрозоля суспензии путем распыления жидкой фазы через сопло под высоким давлением. Затем аэрозоль подвергается сушке при помощи горячего газа (~ 200 °C). В этот момент наночастицы суспензии переносятся водяным паром из объема капель на поверхность и образуют оболочку.

В качестве исследуемой системы были выбраны супрачастицы, ядро которых составляет дигидрофосфат калия, а оболочка представляет собой наноразмерные частицы гидроксида магния [4]. Данный подход позволяет, с одной стороны, объединить в рамках одной структуры ингибирующее действие как материала ядра (дигидрофосфат калия), связанное с образованием метафосфата калия, задерживающего диффузию кислорода из внешней среды к зоне возгорания, так и оболочки (наночастицы гидроксида магния), активно охлаждающей зону очага ниже температуры воспламенения выделяющимися в процессе разложения парами воды. С другой стороны, сферическая оболочка из гидрофобных наночастиц гидроксида магния, которая формируется в процессе распылительной сушки, позволит, во-первых, изолировать гидрофильный материал ядра от действия влаги воздуха и, во-вторых, снизить межчастичное взаимодействие за счет заданной сферической формы и супергидрофобных свойств поверхности.

Синтез наночастиц гидроксида магния осуществлялся по следующей схеме: в раствор соли 6-водного хлорида магния 1 М и ПАВ СТАВ с массовой долей 1% добавляли при перемешивании по каплям (2 мл/мин) раствор гидроксида натрия 2 М. Далее, для улучшенной кинетики химических реакций и кристаллизации проводился гидротермальный синтез в автоклавах при температуре 180 °C 18 часов. Затем гидроксид магния промыли от поверхностно-активных веществ водой и спиртом с использованием центрифуги со скоростью 5000 оборотов в минуту в течение 4 минут. Промытый осадок поместили в сушильный шкаф с температурой 120 градусов на 5 часов. Полученные наночастицы $Mg(OH)_2$ имели размер 190 нм.

В рамках исследования были изучены и проанализированы два различных подхода к подготовке гидроксида магния перед проведением процесса распылительной сушки. В одном случае перед распылением применялся ультразвук, а в другом гомогенизатор. Каждый из этих вариантов был детально рассмотрен с точки зрения его влияния на текстурные характеристики порошка супрачастиц.

В результате распылительной сушки наночастиц гидроксида магния в растворе дигидрофосфата калия получены супрачастицы сферической формы и средним размером 5.98 мкм (рисунок 1), распределение элементов по поверхности оболочки которых показывает преимущественное присутствие Mg (рисунок 2).

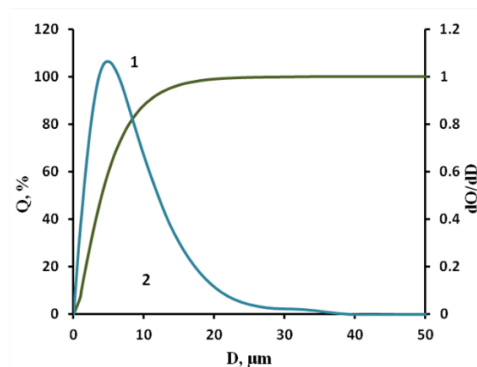


Рис. 1. Распределение по размерам супрачастиц $Mg(OH)_2/KH_2PO_4 - 2/1$, где 1—интегральное распределение, 2—дифференциальное распределение

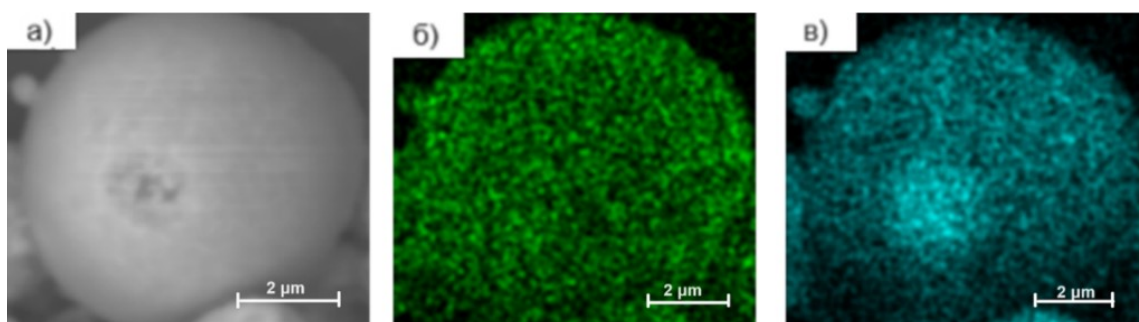


Рис. 2. Супрачастица $Mg(OH)_2/KH_2PO_4 - 2/1$ (а) с распределением Mg (б) и P (в) по поверхности оболочки

Как видно из фотографий 3.а и 3.б электронного микроскопа, после ультразвуковой обработки агломераты гидроксида магния, полученного после гидротермального синтеза, остались без изменения, в результате чего можно наблюдать крупные включения, размер которых составляет до 100 мкм в порошке синтезированных супрачастиц. Напротив, применение гомогенизатора позволило уменьшить количество данных включений, а те, что остались, представляют собой агломераты синтезированных частиц, а не исходный гидроксид магния.

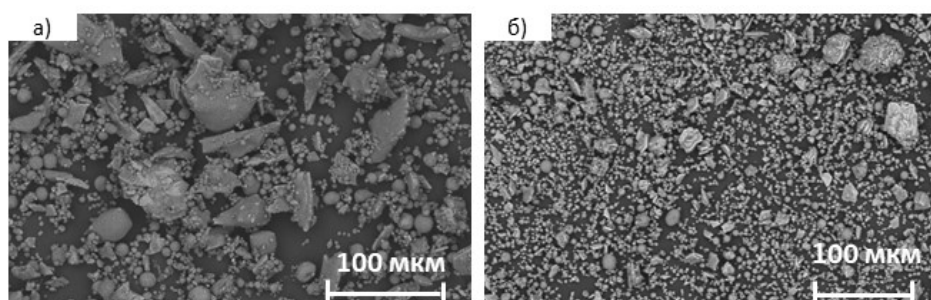


Рис. 3. Сэм-изображения супрачастиц $Mg(OH)_2/KH_2PO_4 - 2/1$, где а – образцы, полученные с использованием ультразвука, б – образцы, полученные с использованием гомогенизации

Кроме того, было изучено влияние синтезированных супрачастиц на скорость распространения пламени пропано-воздушной смеси (4% C_3H_8 + 96% воздух) на экспериментальном стенде. Пламя было стабилизировано на срезе вертикальной кварцевой трубки с внутренним диаметром 5 мм. Фотографии, представленные на рисунке 4, были получены с использованием высокоскоростной камеры и импульсного лазера. На изображениях 4.а и 4.б демонстрируются сравнительные снимки пламени: с отсутствием

частиц в потоке и с ними. Для измерения высоты пламени применялся специальный оптический фильтр (рисунок 4.в), который отсекал красную часть спектра. Концентрация частиц начинает уменьшаться на достаточно большом расстоянии от вершины пламени. Это говорит о том, что, при внесении частиц порошкового материала скорость распространения пламени снижается и за счет этого происходит увеличение высоты пламени.

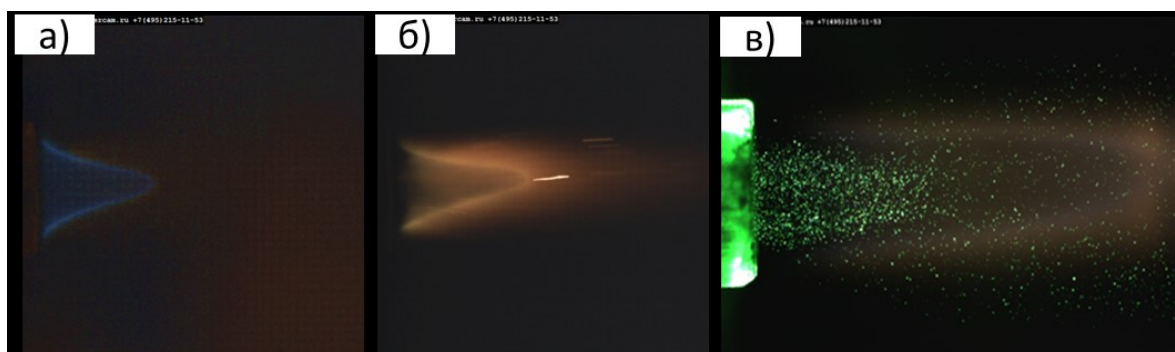


Рис. 4. Изображение пламени, где а – без частиц, б – с частицами, в – с оптическим фильтром

На рисунке 5 приведены зависимости относительной высоты пламени от объемной плотности супрачастиц состава $\text{Mg}(\text{OH})_2/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 1/1 и $\text{Mg}(\text{OH})_2/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 2/1, а также аналога на основе мелкодисперсной смеси моноаммонийфосфата и диоксида кремния, применяемой в системах пожаротушения. Как видно на рисунке 5, введении в газовый поток частиц с соотношением компонентов 1/1 и объемной плотностью 40 мм^3 позволяет увеличить относительную высоту пламени в 1.3 раза, в то время как аналог не оказывает существенного влияния на пламя при данной плотности частиц в потоке.

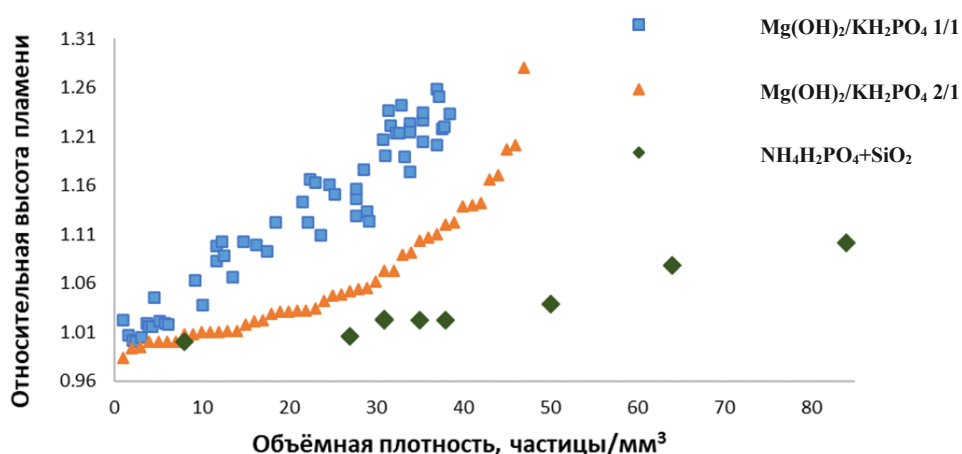


Рис. 5. Зависимости относительной высоты пламени от объемной плотности частиц

Таким образом, при использовании наночастиц гидроксида магния, полученных гидротермальным синтезом, и дигидрофосфата калия были синтезированы супрачастицы, обладающие сферической формой и средним размером 5.98 мкм . Предварительная гомогенизация суспензии наночастиц гидроксида магния позволяет получить более однородную текстуру порошка супрачастиц. Оценка воздействия супрачастиц на скорость распространения пламени в пропано-воздушной смеси продемонстрировала увеличение в 1.3 раза эффективности ингибирования процесса горения в сравнении с существующим аналогом. Полученные результаты указывают на перспективность использования полученного материала для создания нового поколения огнетушащих порошковых составов.

Библиографический список

1. Li H., Hao J., Tianwei Z., Du Z. Experimental study of flame extinguishing of red pine wood pyrolysis gas by $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ powder based on Cupburner // Case Studies in Thermal Engineering. 2023. Vol. 41. P. 102675.
2. Lin Z., Zhang T., Zhang J., Chen Z., Zhang Q., Yu Y., Bu Y., Chen T., Jiang J. Effects of fire extinguishing agents on pyrolysis and explosion characteristics of optical brightener dust // J. Loss Prevention in the Process Industries. 2022. Vol. 80. P. 104886.
3. Kimata M., Shinohara T., Narita T., Takatsuka Y. Study on Flow Property Evaluation of High Flowability ABC Powder // J. Society of Powder Tech. Japan. 2022. Vol. 59(8). P.407-411.
4. Rajabimashhadi Z., Naghizadeh R., Zolriasatein A., Corcione C. Novel synthesis of nano $\text{Mg}(\text{OH})_2$ by means of hydrothermal method with different surfactants // Nanomaterials. 2023. Vol. 13. P. 454.

Об авторах

Сабурова Алёна Игоревна

инженер, Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, 614068, Пермь, Академика Королёва, 3, saburova.a@itcras.ru

Шамсутдинов Артем Шамилевич

кандидат технических наук, научный сотрудник, Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, 614068, Пермь, Академика Королёва, 3, shamsutdinov.a@itcras.ru

Замашников Валерий Владимирович

доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Новосибирск, Институтская ул., 3, e-mail: albor@kinetics.nsc.ru

About the authors

Saburova Alena Igorevna

engineer, "Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences" - a branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 614068, Perm, Akademika Koroleva, 3, saburova.a@itcras.ru

Shamsutdinov Artem Shamilevich

Cand. of Technical Sciences, "Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences" - a branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 614068, Perm, Akademika Koroleva, 3, shamsutdinov.a@itcras.ru

Zamashchikov Valery Vladimirovich

Doctor of Physico-Mathematical Sciences, Leading Researcher, Institute of Chemical Kinetics and Combustion, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, 630090, Novosibirsk, Institutsкая, 3, albor@kinetics.nsc.ru

СОЗДАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ОСНОВ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СФЕРИЧЕСКИХ СУПРАЧАСТИЦ КОМПОНЕНТОВ ЭКС НА ПРИМЕРЕ ЯДРО (МОНОАММОНИЙФОСФАТ) – ОБОЛОЧКА (ДИОКСИД КРЕМНИЯ)

Санникова А.Д.¹, Шамсутдинов А.Ш.¹, Кондрашова Н.Б.¹, Замащиков В.В.²

¹Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

На основе монодисперсных наночастиц диоксида кремния сферической формы и моноаммонийфосфата методом распылительной сушки были получены супрачастицы со структурой «ядро-оболочка». Установленные условия поверхностной модификации супрачастиц позволили придать им супергидрофобные свойства. Кроме того, экспериментально доказано, что полученные супрачастицы эффективно ингибируют процессы горения в сравнении с аналогами и являются перспективными материалами для создания нового поколения огнетушащих порошковых составов.

Ключевые слова: огнетушащие порошки, сферические супрачастицы, диоксид кремния, структура ядро-оболочка, супергидрофобные покрытия, распылительная сушка.

CREATION OF THE PHYSICO-CHEMICAL FOUNDATIONS OF TECHNOLOGY FOR THE PRODUCTION OF SPHERICAL SUPRAPARTICLES OF EC COMPONENTS USING THE EXAMPLE OF A CORE (MONOAMMONIUM PHOSPHATE) – SHELL (SILICON DIOXIDE)

Sannikova A.D.¹, Shamsutdinov A.Sh.¹, Kondrashova N.B.¹, Zamashchikov V.V.²

¹Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences - a branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

²Federal State Budgetary Institution of Science V.V. Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Based on monodisperse spherical nanoparticles of silicon dioxide and monoammonium phosphate, supraparticles with a core-shell structure were obtained using the spray drying method. The surface modification of these supraparticles allowed us to impart superhydrophobic properties to them. Additionally, it has been experimentally proven that these obtained supraparticles effectively inhibit combustion processes compared to their analogues, making them promising materials for the elaboration of a new generation of fire-extinguishing powder compositions.

Keywords: fire extinguishing powders, spherical supra-particles, silicon dioxide, core-shell structure, superhydrophobic coatings, spray drying.

С целью решения проблемы несовершенства огнетушащих порошковых составов (ОПС) как в области эффективного подавления процессов горения, так и их стойкости к факторам внешней среды [1-4] предложено получение методом распылительной сушки супрачастиц со структурой «ядро-оболочка». В нашей работы рассматривалось приготовление суспензии из

наночастиц диоксида кремния в растворе фосфата аммония, распыляемой через форсунку в виде мелкодисперсной аэрозольной смеси, которая моментально высушивается подаваемым в камеру горячим воздухом (рисунок 1). В процессе сушки наночастицы диоксида кремния переносятся испаряемой водой из объема микроразмерной капли к её поверхности, где они формируют оболочку, а моноаммонийфосфат остается в центре и формирует ядро [5].

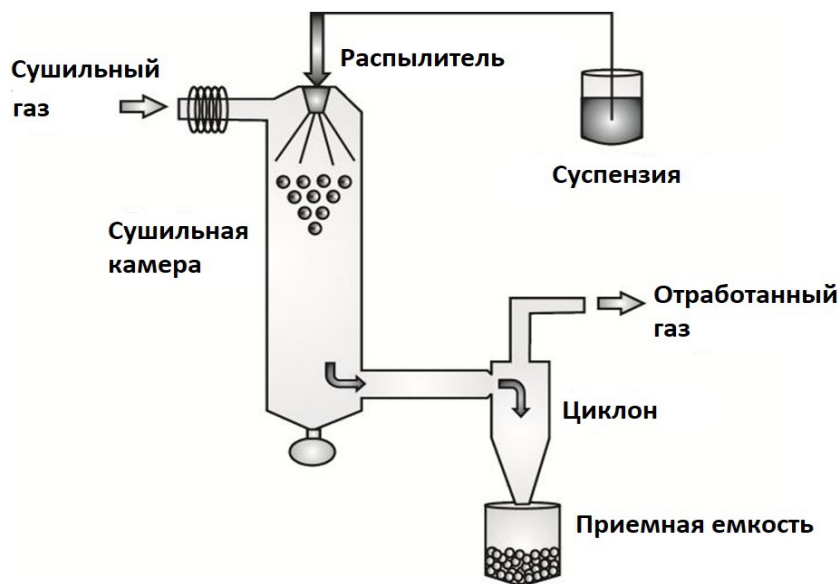


Рис. 1. Схема процесса получения супрачастиц методом распылительной сушки

Ранее было установлено, что при получении наноразмерных частиц диоксида кремния модифицированным методом Штобера без использования органического растворителя [6] с мольным соотношением компонентов синтеза $[\text{NH}_3]/[\text{TEOS}]=9$ получаются монодисперсные частицы с размером 250 нм (рисунок 2), обладающие сферической формой. Диоксид кремния выступает в качестве оболочки супрачастиц, которая способствует как повышению устойчивости ОПС к действию влаги воздуха и слеживанию при хранении, так и увеличению скорости и площади их распыления из систем пожаротушения. В то же время находящийся в ядре частиц моноаммонийфосфат отвечает за процесс ингибирования реакций горения.

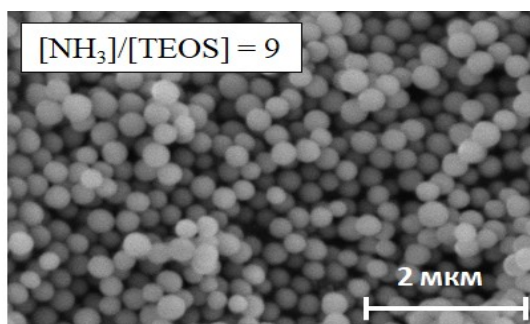


Рис. 2. СЭМ-изображения синтезированных частиц диоксида кремния с соотношением компонентов синтеза $[\text{NH}_3]/[\text{TEOS}]=9$

Исследование морфологии синтезированных супрачастиц с помощью сканирующей электронной микроскопии подтвердило, что в результате распылительной сушки происходит формирование супрачастиц со структурой «ядро-оболочка», где, в нашем случае, фосфор локализуется преимущественно в центре частицы, в то время как частицы кремния находятся на поверхности ядра, образуя оболочку (рисунок 3). Работы проводились на образцах с соотношением компонентов $\text{SiO}_2/\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ равным 2/1.

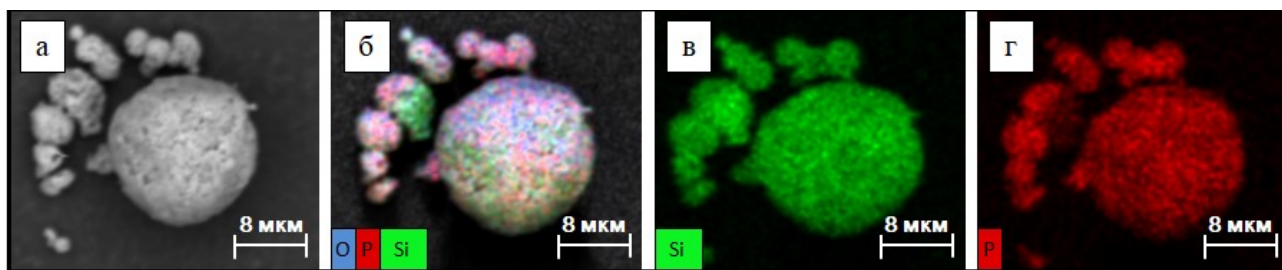


Рис. 3. СЭМ-изображения супрачастиц (а, б) с распределением Si (в) и P по поверхности оболочки (г)

С целью модификации оболочки супрачастиц рассмотрен метод гидрофобизации в жидкой фазе. Путем определения краевого угла смачивания воды на поверхности модифицированных образцов был выбран гидрофобизатор и его необходимое количество для придания супрачастицам супергидрофобных свойств.

Для данного исследования в качестве гидрофобизирующих жидкостей использовались: полиметилгидросилоксан (ПМГС) и метилтриметоксисилан (МТМС) (рисунок 4).

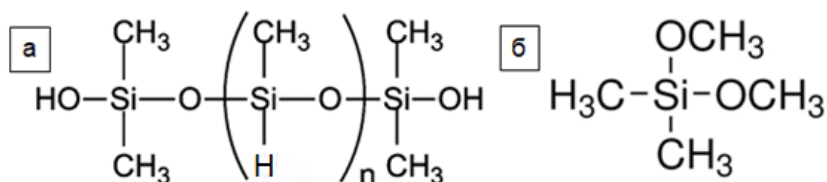


Рис. 4. Структурные формулы ПМГС (а) и МТМС (б)

Исследования были проведены при количестве гидрофобизатора 5 и 10 масс. %:

- 1) S1.2-5 – образец SiO₂ содержанием ПМГС 5 масс.%
- 2) S1.2-10 – образец SiO₂ с содержанием ПМГС 10 масс.%
- 3) S2.2-5 – образец SiO₂ с содержанием МТМС 5 масс.%
- 4) S2.2-10 – образец SiO₂ с содержанием МТМС 10 масс.%

В таблице приведены данные по поверхностным характеристикам модифицированных супрачастиц.

Таблица

Поверхностные характеристики модифицированных супрачастиц

Гидрофобизатор	Образец	Угол смачивания воды на поверхности образца θ , °
ПМГС	S1.2-5	$159,5 \pm 2,5$
	S1.2-10	$132,0 \pm 0,6$
МТМС	S2.2-5	$160,3 \pm 1,9$
	S2.2-10	$167,8 \pm 2,7$

Для образцов, модифицированных МТМС, наблюдается закономерное увеличение угла смачивания при росте содержания гидрофобизатора с 5 до 10 масс. %: с $160,3 \pm 1,9^\circ$ до $167,8 \pm 2,7^\circ$. Это свидетельствует о повышении степени гидрофобности поверхности супрачастиц при увеличении количества МТМС.

В отличие от этого, для образцов, модифицированных ПМГС, наблюдается противоположная тенденция: увеличение содержания ПМГС с 5 до 10 масс. % приводит к снижению угла смачивания с $159,5 \pm 2,5^\circ$ до $132,0 \pm 0,6^\circ$. Это может указывать на

неэффективную ориентацию или агрегацию гидрофобных цепей ПМГС при высоком содержании, что снижает общую гидрофобность поверхности.

Таким образом, наибольшую гидрофобность поверхности обеспечивают супрачастицы, модифицированные МТМС при содержании 10 масс.%, тогда как эффективность ПМГС, напротив, снижается при увеличении его концентрации.

В рамках исследования была проведена экспериментальная работа на испытательном стенде по оценке изменения скорости распространения пламени пропано-воздушной смеси (4% пропан и 96% воздух) при внесении в поток частиц синтезированных образцов (рисунок 4). Установка состоит из кварцевой трубки диаметром 5 мм, в которую подается пропано-воздушная смесь, системы ввода твердых частиц порошка в газовый поток и оптического оборудования (высокоскоростная видеокамера и импульсный лазер) для фиксации изображения частиц. Со снижением скорости распространения пламени увеличивается высота поднятия пламени, что свидетельствует об ингибирующем воздействии частиц порошковых материалов, внесенных в поток пропано-воздушной смеси.

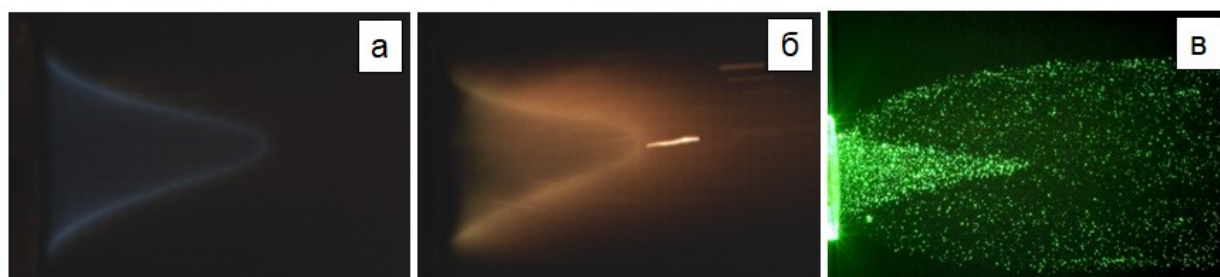


Рис. 4. Изображение пламени пропано-воздушной смеси без частиц (а), с частицами, пролетающих через него (б) и с наложением оптического фильтра (в)

На рисунке 5 приведены результаты, демонстрирующие изменение высоты пламени при внесении синтезированных супрачастиц состава $\text{SiO}_2/\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 1/1, 2/1 и частиц аналога на основе мелкодисперсной смеси $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ и SiO_2 , применяемой в системах пожаротушения. Видно, что зависимости относительной высоты пламени от концентрации частиц для $\text{SiO}_2/\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 1/1 и 2/1 отличаются незначительно. В то же время при одинаковом значении плотности частиц в объеме, например 40 частиц/ мм^3 , высота поднятия пламени при введении супрачастиц составила 1,10 мм, в то время как аналог не оказал существенно влияния.

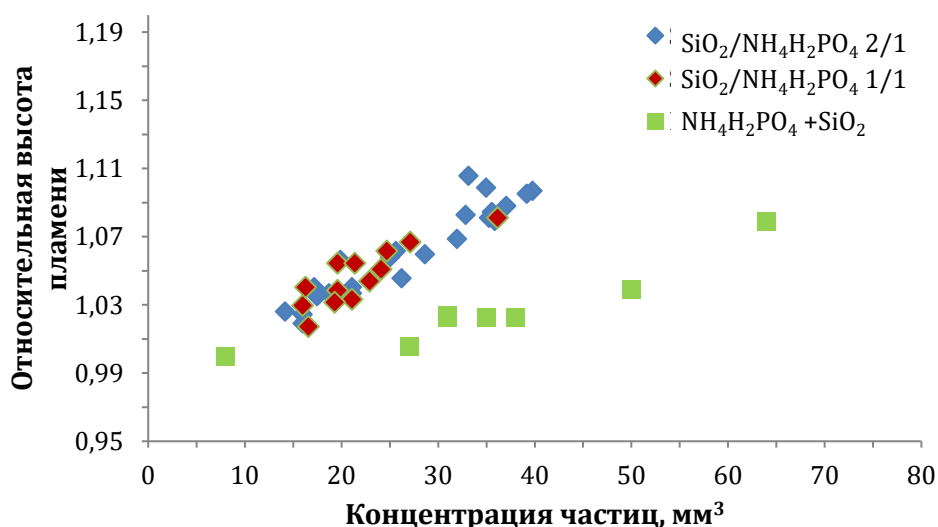


Рис.5. Зависимость относительной высоты пламени от объемной плотности частиц

Таким образом, синтезированные монодисперсные частицы диоксида кремния, обладающие сферической формой и размером 250 нм, и моноаммонийфосфат были использованы для получения супрачастиц со структурой «ядро-оболочка» методом распылительной сушки. В результате исследования установлено, что супергидрофобное состояние оболочек супрачастиц (угол смачивания воды – 167,8°) достигается в процессе их поверхностной модификации с применением метилтриметоксисилана (10 масс.%). Экспериментально доказано, что полученные супрачастицы являются более эффективным ингибитором процесса горения в сравнении с аналогом, применяемым в системах порошкового пожаротушения.

Библиографический список

1. Sow C., Riedl B., Blanchet P. UV-waterborne polyurethane-acrylate nanocomposite coatings containing alumina and silica nanoparticles for wood: mechanical, optical, and thermal properties assessment. *J Coat Technol Res* 8, 211–221 (2011). DOI: 10.1007/s11998-010-9298-6;
2. Гордиенко Д.М., Пожары и пожарная безопасность в 2017 году. – М.: ВНИИПО, 2018, – 125 с.;
3. Джигрин А.В., Поздняков Г.А., Новосельцев А.И., Коренев А.П. Предупреждение и локализация взрывов газа и пыли в угольных шахтах // Безопасность труда в промышленности. – 2009. – № 4. – С. 22–26;
4. Kunin A.V., Smirnov S.A., Lapshin D.N., Ilin A.P. Technology development for the production of ABCE fire extinguishing dry powders // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2016. – V. 86. – P. 450–459. DOI: 10.1134/S1070363216020456;
5. Kunnath K.T., Tripathi S., Kim S.S., Chen L., Zheng K., Davé R.N. Selection of silica type and amount for flowability enhancements via dry coating: contact mechanics based predictive approach // *Pharm Res.* – 2023. – V. 40(12). – P. 2917–2933. DOI: 10.1007/s11095-023-03561-6;
6. Stöber W., Fink A., Bohn E. Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range // *Journal of Colloid and Interface Science.* — 1968. — Vol. 26, No. 1. — P. 62–69;

Об авторах

Санникова Александра Дмитриевна

инженер, Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, 614068, Пермь, Академика Королёва, 3, sasha.sannikova2014@yandex.ru

Шамсутдинов Артем Шамилевич

кандидат технических наук, научный сотрудник, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, 614068, Пермь, Академика Королёва, 3, shamsutdinov.a@itcras.ru

Кондрашова Наталья Борисовна

кандидат химических наук, старший научный сотрудник, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, 614068, Пермь, Академика Королёва, 3, Kondrashova_n_b@mail.ru

Замашчиков Валерий Владимирович
доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Федерального
государственного бюджетного учреждения науки Институт химической кинетики и горения
им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук, 630090,
Новосибирск, Институтская ул., 3, albor@kinetics.nsc.ru

About the authors

Sannikova Alexandra Dmitrievna
engineer, "Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of
Sciences" - a branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Perm Federal
Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 614068, Perm,
Akademika Koroleva, 3, sasha.sannikova2014@yandex.ru.

Shamsutdinov Artem Shamilevich
Cand. of Technical Sciences, "Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian
Academy of Sciences" - a branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Perm
Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 614068, Perm,
Akademika Koroleva, 3, shamsutdinov.a@itcras.ru.

Kondrashova Natalia Borisovna
Cand. of Chemistry, Senior Researcher, "Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the
Russian Academy of Sciences" - a branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of
the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
614068, Perm, Akademika Koroleva, 3, Kondrashova_n_b@mail.ru

Zamashchikov Valery Vladimirovich
Doctor of Physico-Mathematical Sciences, Leading Researcher, Institute of Chemical Kinetics and
Combustion, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
630090, Novosibirsk, Institutskaya, 3, albor@kinetics.nsc.ru

СИНТЕЗ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ХАЛКОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ *N*-МЕТИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

Солдатова С.Д.¹, Шкляева Е.В.¹ Бакиев А.Н.^{1,2}

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

²Институт Технической Химии УрО РАН, Пермь, Россия

Синтезировано семь *N*-метил-содержащих халконов, один из которых не описан в литературе. Методом циклической вольтамперометрии исследовано электрохимическое поведение синтезированных соединений; определены значения энергий высшей занятой и низшей свободной молекулярных орбиталей ($E_{\text{HOMO}}/E_{\text{LUMO}}$), а также значения электрохимической ширины запрещенной зоны (E_g^{el}). Все синтезированные халконы электрохимически устойчивы, значения электрохимической ширины запрещенной зоны лежат в интервале 1.13-1.63 эВ.

Ключевые слова: халконы, хромофор, электрохимическое окисление, ширина запрещенной зоны.

SYNTHESIS AND ELECTROCHEMICAL OXIDATION OF ASYMMETRIC CHALCONES, BEARING *N*-METHYL FRAGMENT

Soldatova S.D.¹, Shklyayeva E.V.¹, Bakiev A.N.^{1,2}

¹Perm State University, Perm, Russia

²Institute of Technical Chemistry, Perm, Russia

Seven *N*-methyl-containing chalcones have been synthesized, one of which is novel. The electrochemical behavior of the synthesized compounds was evaluated by cyclic voltammetry method. The energies of the highest occupied molecular orbital (E_{HOMO}) and the lowest unoccupied molecular orbital (E_{LUMO}) as well as the electrochemical band gap values (E_g^{el}) have been determined. All the synthesized chalcones are electrochemically stable; their electrochemical band gaps have been found to lie in the range of 1.13-1.63 eV.

Keywords: chalcones, chromophores, electrochemical oxidation, energy bandgap width.

Симметричные и несимметричные 1,3-диарилзамещённые проп-2-ен-1-оны (халконы) - огромный класс соединений, нашедший широкое применение в синтетической органической химии, фармакологии, медицине, а также в химии материалов [1-4]. Разнообразие методов синтеза и одновременно достаточная простота этих методов позволяет настраивать будущие фотохимические, флуоресцентные, нелинейно-оптические, термические, электрохимические и другие физико-химические характеристики самих халконов и продуктов их взаимодействия уже на стадии выбора исходных соединений. Изменение свойств целевых соединений может быть достигнуто за счёт расширения π -сопряженной системы халкона, за счёт изменения интенсивности внутримолекулярного переноса заряда (ICT), за счёт изменения симметрии структуры халкона, то есть, в конечном итоге, за счёт введения в структуру халкона очень разных по природе терминальных заместителей [5-8].

Важным направлением исследований замещённых халконов с точки зрения их потенциального использования в химии материалов является изучение их оптоэлектронных свойств, то есть их способности излучать, поглощать или преобразовывать свет, а также изучение их поведения в условиях электрохимического окисления. Наличие в структуре

халконов сопряженной системы связей приводит к тому, что эти соединения обладают относительно низкими значениями редокс-потенциалов и чаще всего демонстрируют эффективный перенос электронной плотности. В случае несимметричных халконов это приводит к тому, что они часто обладают нелинейными оптическими свойствами, наличие которых, в свою очередь, необходимо для материалов, используемых при создании оптоэлектронных устройств [9-12].

В продолжение ранее начатых работ [13-17], связанных с изучением электрохимического окисления халконов, реакцией Клязена-Шмидта нами синтезированы с высокими выходами семь замещенных халконов **1-7**, каждый из которых содержит хотя бы один *N*-метильный фрагмент (Схема 1). Все синтезированные для выполнения исследования халконы включают два терминальных фрагмента, проявляющих в разной мере электронодонорные свойства. Среди них - (4-*N,N*-диметиламино)фенильный (**1,3,5-7**), *N*-метил-1*H*-пиррол-2-ильный (**2,4,6**), ферроценовый (**3**), 3,4-этилендиокситиофеновый (**4**) фрагменты, обладающие сильными электронодонорными свойствами, 4-метилфенильный фрагмент (**1**), проявляющий слабый электронодонорный эффект, и 4-фторфенильный фрагмент (**2,7**), выступающий, в основном, как EWG группа, но одновременно с этим он обладает положительным мезомерным эффектом.

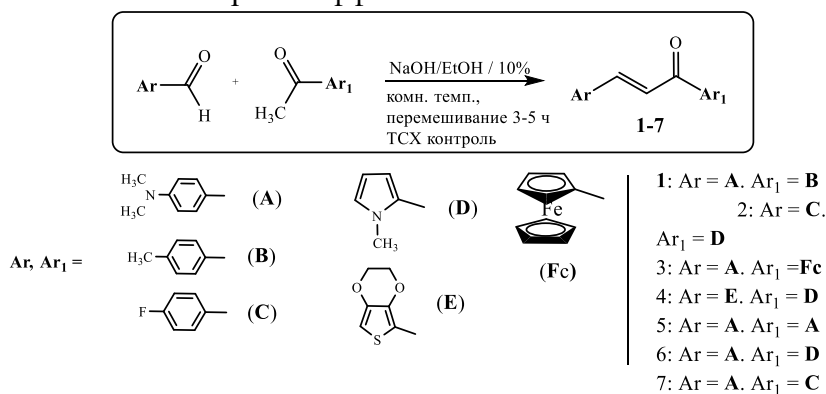
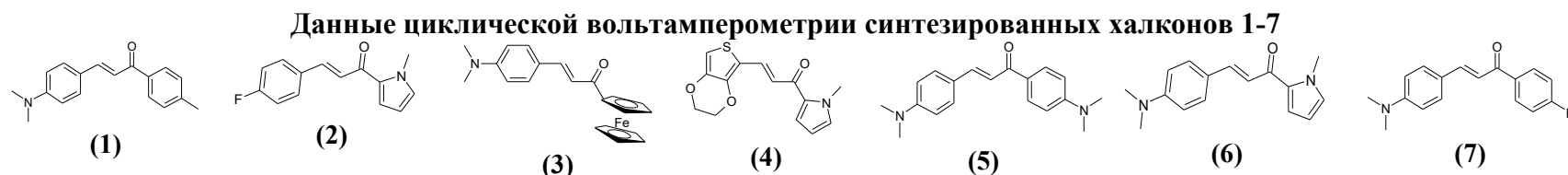


Схема 1. Синтез целевых халконов **1-7**

Структура халконов **1-7** подтверждена данными ИК и ПМР спектров (Таблица 1). Халкон **4** не описан в литературе; халкон **2** описан, но для его получения использован другой метод - конденсация *N*-метил-2-ацетил-1*H*-пиррола с 4-фторбензиловым спиртом в присутствии *tert*.-BuOK в толуоле [18]. Растворы халконов **1,2** и **7** в дихлорметане обладают яркой желто-зеленой флуоресценцией.

Методом циклической вольтамперометрии исследовано электрохимическое поведение всех полученных в ходе работы халконов. Экспериментально определены значения таких важных характеристик, как энергии высшей занятой и низшей свободной молекулярных орбиталей ($E_{\text{HOMO}}/E_{\text{LUMO}}$). На основании полученных данных рассчитаны значения электрохимической ширины запрещенной зоны (E_g^{el}), показателя, отражающего минимальную энергию, необходимую для перехода электрона из валентной зоны в зону проводимости. Эта характеристика чаще всего используется для понимания электронных свойств исследуемых соединений и областей их применимости. Для выполнения исследования нами использованы потенциостат «Potentiostat/Galvanostat/ZRA Interface 1000», стандартная трёхэлектродная ячейка, рабочий электрод (WE) - стеклоуглерод (SiC) или индий-олово оксид (ITO), вспомогательный электрод (SE) – Pt, электрод сравнения (RE) – Ag/AgCl. Условия эксперимента: комнатная температура; растворитель - CH₃CN (10 мл); фоновый электролит - (C₂H₅)₄NClO₄, C_{фон} = 0.1 моль/л, C_{халкона} = 1×10⁻³ моль/л, V_{scan} - 50 мВ/с, 100 мВ/с. Данные циклических вольтамперограмм обрабатывались в программе «Gammy Instruments Framework Date Acquisition Version 6.2 и визуализировались в программе Microsoft Excel 2013.

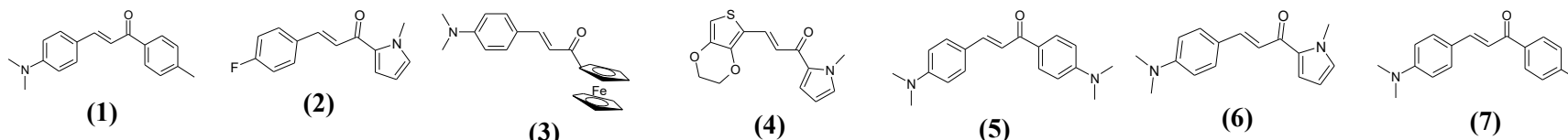
Таблица 1



	Т _{пл.} , °С	%	Данные ИК и ПМР спектров*
1	120-122 [19]	79	ИК спектр (CHCl ₃ , ν, см ⁻¹): 1685 (C=O). Спектр ¹ H ЯМР: (Mercury 400 МГц, CDCl ₃ , δ, м.д., J, Гц): 2.92 с (6H, (CH ₃) ₂ N), 2.96 с (6H, (CH ₃) ₂ N), 6.61 м (4H, 2C ₆ H ₄), 7.30 и 7.34 д (1H, HC=, J = 15.38 Гц), 7.45 д (2H, C ₆ H ₄ , J = 8.63 Гц), 7.67-7.71 с (1H, HCH=, J = 15.38 Гц), 7.91 д (2H, C ₆ H ₄ , J = 8.87 Гц).
2	79-81 [18]	92	ИК спектр (ваз.масло, ν/см ⁻¹): 1648 (C=O). ¹ H ЯМР (Mercury 400МГц, CDCl ₃ , δ, м.д., J, Гц): 3.96(s, 3H, -NCH ₃); 6.12 т (1H, пиррол, J = 4.05, 2.47, 1.55 Гц); 6.80 уш.с (1H, пиррол); 6.99 уш.с (1H, пиррол); 7.02 д.д (2H, C ₆ H ₄ F, J = 8.44, 3.6 Гц); 7.23 и 7.27 1с (1H, HC=, J=15.68 Гц); 7.52 д.д (2H, C ₆ H ₄ F, J = 7.52, 5.69, 3.62 Гц); 7.61 и 7.64 1с (1H, HC=, J=15.63 Гц)
3	132-133 [20]	91	ИК спектр (ваз.масло, ν/см ⁻¹): 1642 (C=O). ¹ H ЯМР (Mercury 400 МГц, CDCl ₃ , δ, м.д., J = Гц): 2.97 с(6H, N(CH ₃) ₂), 4.13 с (5H, C ₅ H ₅), 4.45 уш. С (2H, C ₅ H ₄), 4.83 уш. с (2H, C ₅ H ₄), 6.65 д (2H, C ₆ H ₄ , J = 6.8 Гц), 6.87 и 6.91 д (1H, =CH J = 15.48 Гц), 7.47 д (2H, C ₆ H ₄ , J = 6.89 Гц), 7.67 и 7.70 д (1H, =CH), J = 15.41 Гц)
4	147-149	85	ИК спектр (ваз.масло, ν/см ⁻¹): 1637 (C=O). Спектр ¹ H ЯМР: (Mercury – 400 МГц, CDCl ₃ , δ, м.д., J, Гц): 3.94 с (3H, NCH ₃), 4.16 м (2H, OCH ₂); 4.24 м (2H, OCH ₂); 6.1 т (1H, пиррол, J = 2.79 Гц); 6.34 с (1H, Th); 6.76 уш.с (1H, пиррол); 6.97 д (1H, пиррол, J = 2.8 Гц); 7.10 и 7.15 1с (1H, HC=, J = 15.2 Гц); 7.66 и 7.68 1с (1H, HC=, J = 15.6 Гц)
5	157-158 [21]	98	ИК спектр (CHCl ₃ , ν/см ⁻¹): 1685 (C=O). Спектр ¹ H ЯМР: (Mercury 400 МГц, CDCl ₃ , δ, м.д., J, Гц): 2.95 с (6H, 2 CH ₃); 2.99.с (6H, 2 CH ₃); 6.62 и 6.64 д.д (4H, C ₆ H ₄ ; J = 8.86, 2.24 Гц); 7.30 и 7.34 д (1H, HC=; J = 15.18 Гц); 8.86 д (2H, C ₆ H ₄ , J = 8.86 Гц); 7.67 и 7.71 с (1H, HC=, J = 15.18 Гц); 8.86 д (2H, C ₆ H ₄ , J = 8.96 Гц)
6	113-114 [22]	87	ИК спектр (CHCl ₃ , ν/см ⁻¹): 1644 (C=O). Спектр ¹ H ЯМР: (Mercury 400 МГц, CDCl ₃ , δ, м.д., J, Гц): 2.95.с (6H, N(CH ₃) ₂) 3.96 с (3H, пиррол-NCH ₃); 6.11 д.д (1H, пиррол, J = 4.08, 2.21, 1.53 Гц), 6.76 т (1H, пиррол, J = 2.01, 1.95), 7.00 д.д (1H, пиррол, J = 4.02, 2.38, 1.63 Гц);); 7.13 и 7.19 д (1H, -HC=, J = 15.54 Гц); 7.47 д.д (2H, C ₆ H ₄ NMe ₂ , J = 8.99, 1.84 Гц); 7.61 и 7.65 д (1H, -HC=, J = 15.54 Гц); 7.67 д.д (2H, C ₆ H ₄ NMe ₂ , J = 9.04, 2. Гц)
7	109-110 [23]	97	ИК спектр (CHCl ₃ , ν/см ⁻¹): 1653 (C=O). Спектр ¹ H ЯМР: (Mercury 400 МГц, CDCl ₃ , δ, м.д., J, Гц): 2.98.с (6H, 2 CH ₃); 6.62 д (2H, C ₆ H ₄ NMe ₂ , J = 8.86 Гц); 7.08 т (2H, C ₆ H ₄ F, J = 8.69, 1.90 Гц); 7.20 и 7.24 д (1H, -HC=, J = 15.36 Гц); 7.47 д.д (2H, C ₆ H ₄ NMe ₂ , J = 8.86, 1.90 Гц); 7.7 и 7.74 д (1H, -HC=, J = 15.52 Гц); 7.97 т.д (2H, C ₆ H ₄ F, J = 8.79, 5.51, 2.13 Гц)

* Спектры ¹H ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker AvanceNeo III HD (400 МГц) в CDCl₃ (внутренний стандарт – ГМДС, 0.055 м.д.). ИК-спектры получены на спектрометре Spectrum Two FTIR (Perkin Elmer) для образцов в вазелиновом масле и хлороформе. Температуру плавления определяли с помощью прибора ПТП.

Данные циклической вольтамперометрии синтезированных халконов 1-7*



	E_{ox}^{onset} vs Ag/AgCl / E_{red}^{onset} vs Ag/AgCl (В) I цикл	E_{ox}^{onset} vs Ag/AgCl / E_{red}^{onset} vs Ag/AgCl (В) II цикл	E_{ox}^1 / E_{red}^1 (В) I цикл	E_{ox}^1 / E_{red}^1 (В) II цикл	E_{ox}^2 / E_{red}^2 (В) I цикл	E_{ox}^2 / E_{red}^2 (В) II цикл	Другие пики окисления (В)	** E_{HOMO} / E_{LUMO} *** E_g^{el} (эВ)	E (В) с короткого пика
1	0.74 / -0.66	0.53 / -0.66	0.93/0.78	0.93	1.46/1.35	1.19	1.62(E_{ox}^3)	-5.19/-3.56 1.63	-0.39
2	0.66 / -0.47	0.73 / -0.63	0.84	0.84	1.32	-	1.80 (E_{ox}^3)	-5.11/-3.75 1.36	-0.13
3	0.56 / -0.64	/ -0.63	0.76 / 0.63	0.78 / 0.63	0.99 / 0.93	1.00 / 0.93	1.54 (E_{ox}^3 I _{II}) 1.66 (E_{ox}^4 I _{II}) 1.66 (E_{ox}^3 II _{II})	-5.01/-3.58 1.43	-0.37
4	0.69 / -0.54	0.36 / -0.70	0.86/0.27	0.46 / -	1.54 / -	/ -	-	-5.14 /-3.68 1.46	-0.29
5	0.59 / -0.65	0.49 / -0.66	0.89 / 0.73	0.85/ 0.71	1.2 / 1.0	1.2 / 1.0	1.35 (E_{ox}^3 I _{II})	-5.04 / - 3.57 1.47	-0.5
6	0.66 / -0.24	0.5 / -0.57	0.85 / 0.75	0.82/ -	1.29 / 1.0	1.31 / -	1.58 (E_{ox}^3 I _{II}) 1.23 (E_{red}^3 I _{II})	-5.11 / - 3.98 1.13	-0.62
7	0.65 / -0.59	0.54 / - 0.61	0.9/ 0.78	0.93/0.77	1.42 / -	-	-	-5.10 / - 3.63 1.47	-0.29

Известно, что эмпирические значения энергий НОМО, LUMO и E_g могут быть получены с использованием данных спектров поглощения и данных циклической вольтамперометрии. Значения оптической ширины запрещенной зоны (E_g^{opt}) и электрохимической ширины запрещенной (E_g^{el}) зоны чаще всего очень разнятся. Так, например, электрохимические запрещенные зоны соединений находятся в диапазоне от 1,45 эВ до 1,80 эВ, а соответствующим этим соединениям оптические запрещенные зоны могут находиться в диапазоне от 3,55 эВ до 4,02 эВ [24]. Оптическая запрещенная зона рассчитывается с использованием значения красной границы собственного поглощения (λ_{onset}) (уравнение 1) [25-26].

$$E_g^{opt} = 1240/\lambda_{onset}^{onset} \text{ (эВ)} \quad (1)$$

где, λ_{onset}^{onset} – красная граница собственного поглощения (нм).

Электрохимическая ширина запрещенной зоны определяется с помощью уравнения Bredas, для чего предварительно определяются значения энергий НОМО и LUMO [27-28]. В условиях циклической вольтамперометрии (ЦВА) значения начала окисления (E_{onset}^{ox}) и начала восстановления (E_{onset}^{red}) могут быть напрямую соотнесены с переносом электронов с высшей занятой молекулярной орбитали (НОМО) на низшую незанятую молекулярную орбиталь (LUMO) [28]. Рис. 1 иллюстрирует в качестве примера определение потенциала начала окисления (E_{onset}^{ox}) на полученной в результате измерения циклической вольтамперограмме (ЦВА) [30-31].

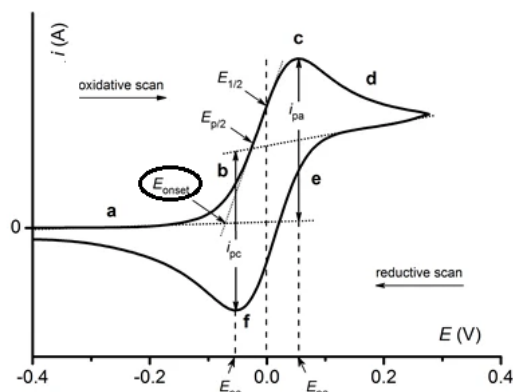


Рис. 1. Способ определения начала электрохимического окисления (E_{onset}^{ox}) (E_{onset} - на рисунке) на примере ЦВА ферроцена

В результате выполненных измерений нами получены циклические вольтамперограммы всех синтезированных соединений в интервале -2В+2В и определены потенциалы начала окисления и начала восстановления ($E_{onset}^{ox}/E_{onset}^{red}$), а также потенциалы окисления (E^{ox}) и восстановления (E^{red}) (Таблица 2). Во всех случаях перед измерениями растворов халконов в тех же условиях были определены редокс-потенциалы раствора ферроцена, которые составили $E_{onset}^{ox} \text{ Fc vs Ag/AgCl} = 0.35 \text{ В}$; $E_{onset}^{red} \text{ Fc vs Ag/AgCl} = 0.57 \text{ В}$. Далее используя уравнения 2-4 [28], были вычислены энергии высшей занятой и низшей свободной орбиталей и электрохимическая ширина запрещенной зоны

$$E_{НОМО} = e[E_{onset}^{ox} \text{ vs Ag/AgCl} - E_{onset}^{ox} \text{ Fc vs Ag/AgCl} + 4.8] \text{ эВ} = e[E_{onset}^{ox} \text{ vs Ag/AgCl} + 4.45] \text{ эВ} \quad (2)$$

$$E_{LUMO} = e[E_{onset}^{red} \text{ vs Ag/AgCl} - E_{onset}^{red} \text{ Fc vs Ag/AgCl} + 4.8] \text{ эВ} = e[E_{onset}^{red} \text{ vs Ag/AgCl} + 4.22] \text{ эВ} \quad (3)$$

$$E_g^{el} = |E_{НОМО} - E_{LUMO}| \text{ эВ} \quad (4)$$

4.8 эВ – энергетический уровень перехода Fc/Fc⁺ в вакууме [32].

В процессе выполнения циклической вольтамперометрии халконов найдено, что все синтезированные халконы устойчивы в выбранных условиях электрохимического окисления и относятся к узкозонным органическим полупроводникам. Значения их электрохимической ширины запрещенной зоны лежат в интервале 1.13 эВ - 1.63 эВ (Таблица 2). Все синтезированные и исследованные в этой работе халконы можно условно разбить на три группы. Первая группа - это халконы 1,3,5,6 и 7, которые обязательно включают 4-(N,N-диметил)фенильный фрагмент; вторая условная группа - это халконы 2,4 и 6, которые

содержат 1-метил-1*H*-пиррольный фрагмент, и третья небольшая группа, включающая халконы **2** и **7**, содержащие 4-фторфенильный заместитель. Для сравнения нами был синтезирован и исследован в заданных условиях симметричный халкон **5**, и пока не получен симметричный халкон с двумя 1-метил-1*H*-пиррольными фрагментами.

В основном, на цикловольтамперограммах (ЦВА) халконов присутствуют два пика окисления, первый из которых соответствует образованию катион-радикала, возникающего за счет окисления наиболее донорной части молекулы халкона. При дальнейшем окислении происходит образование дикатиона и далее - димера, что сопровождается выбросом протонов, в результате очень часто наблюдается выделение водорода и, как следствие, может происходить восстановление двойной связи, а также входящей в состав халкона карбонильной группы. Из-за этого в области отрицательных значений потенциала могут появиться дополнительные пики [33-34].

На рисунках 2-7 показаны циклические вольтамперограммы, полученные в результате исследования. Нужно отметить, что практически для всех халконов второй цикл ЦВА чаще всего резко отличается от первого цикла. Первый цикл обычно содержит четкие пики окисления, первые из которых во многих случаях являются обратимыми. Вторые и последующие пики окисления обычно необратимы и лежат в области более высоких значений потенциалов. Важно отметить, что потенциал начала окисления ($E^{\text{ox}}_{\text{onset}}$) второго цикла ЦВА во всех случаях лежит в области более низких значений по сравнению с первым циклом (рис. 2,3), что связано с тем, что, начиная со второго цикла происходит процесс окисления уже не исходного халкона.

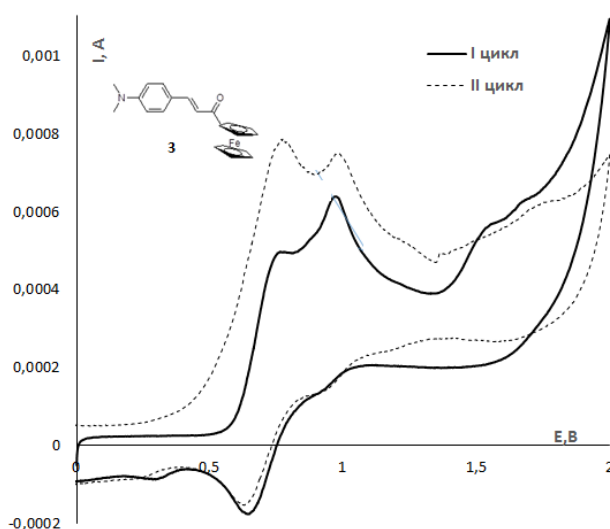


Рис.2. Сравнение I и II цикла ЦВА халкона **3**, ($c = 3 \times 10^{-4}$ моль/л, WE - SiC; анодная область)

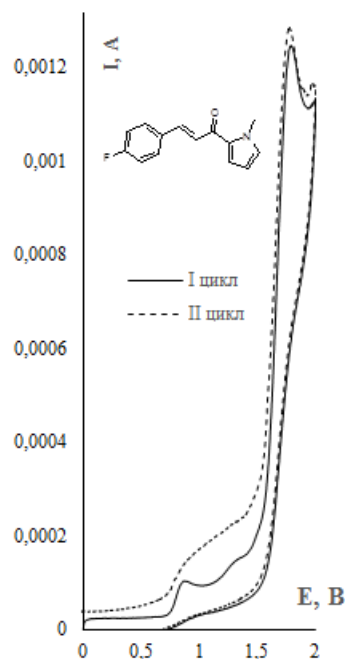


Рис.3. Сравнение I и II цикла ЦВА халкона **2**, ($c = 3 \times 10^{-4}$ моль/л, WE - SiC анодная область)

В литературе предлагаются различные варианты механизмов димеризации халконов. Так, в работе [35] предполагается, что в процессе электрохимического окисления 1-(4-аминофенил)-3-(4-*N,N*-диметилфенил)проп-2-ен-1-она **8** происходит образование димера за счет возникновения мостика между двумя пропеноновыми скелетами (Схема 2). Нужно отметить, что в этой работе исследовано электрохимическое окисление в метаноле в присутствии *трис*-HCl буфера, ДНК и Bu_4NClO_4 как фонового электролита.

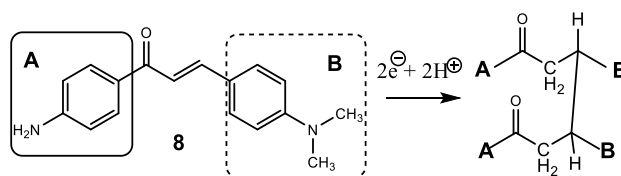


Схема 2. Предполагаемая структура димера, полученного в результате электрохимического окисления халкона **8** [35]

Авторы работы [36] считают, что в процессе электрохимического окисления халкона **3**, близкого по структуре к халкону **8**, происходит первоначальное одноэлектронное окисление атома азота *N,N*-диметиламиногруппы с образованием катион-радикала, который далее взаимодействует с *N,N*-диметиламиногруппой следующей молекулы халкона **3**. (Схема 3).

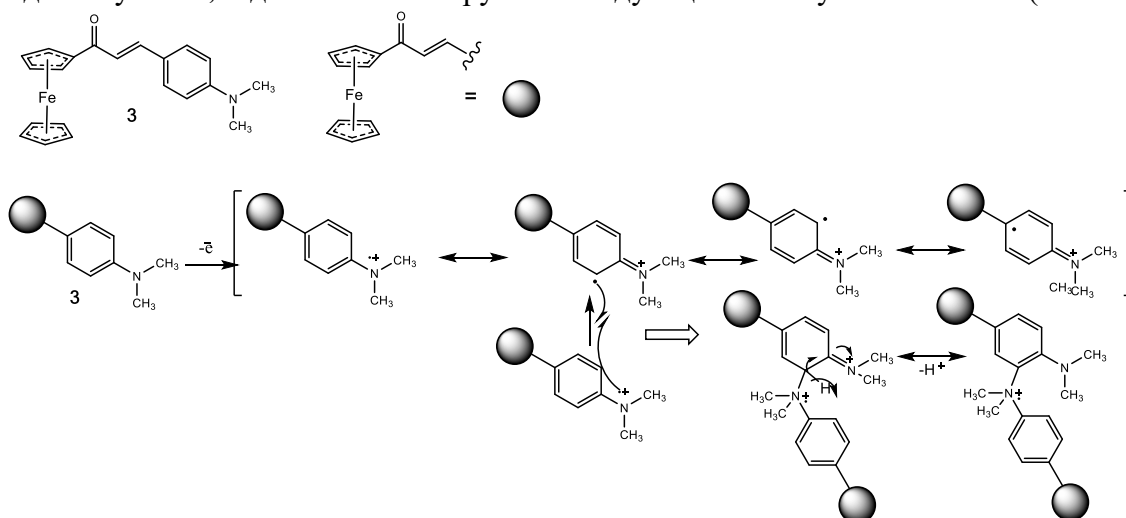


Схема 3. Предполагаемая структура димера, полученного в результате электрохимического окисления халкона **3** [36]

Исходя из полученных нами данных для халкона **3** (Таблица 1, Рис. 3), с такой схемой можно согласиться, так как редокс-потенциал ферроценового фрагмента халкона **3** остается постоянным на протяжении всего процесса электрохимического окисления, если сравнивать его значение в первом, втором и третьем циклах окисления. На рис. 4-6 показано сравнение циклических вольтамперограмм первых циклов, полученных для группы халконов **1,3, 5-7** (Рис. 4), для группы халконов **2,4 6** (Рис. 5) и для фторсодержащих халконов **2** и **7** (Рис. 6).

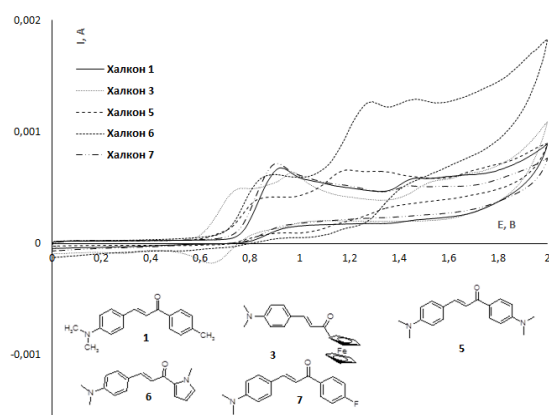


Рис. 4. Сравнение анодной области первых циклов ЦВА халконов **1,3,5-7**, каждый из которых содержит группу *N*-метил-1*H*-пиррол-2-ил ($c = 3 \times 10^{-4}$ моль/л; WE SiC; анодная область)

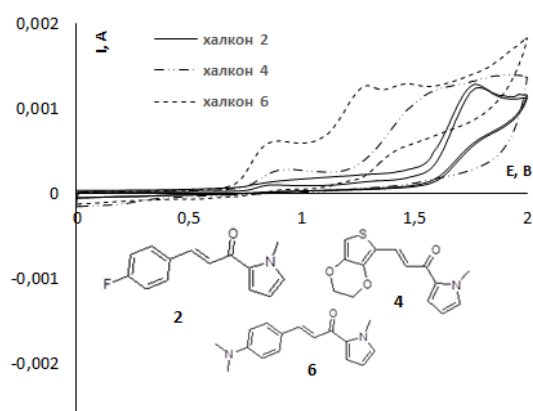


Рис. 5. Сравнение анодной области первых циклов ЦВА халконов **2,4,6**, каждый из которых содержит группу *N*-метил-1*H*-пиррол-2-ил ($c = 3 \times 10^{-4}$ моль/л; WE SiC; анодная область)

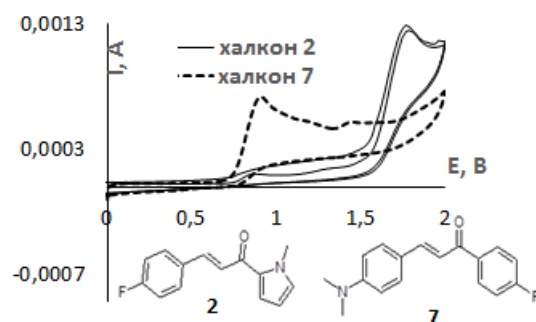


Рис. 6. Сравнение анодной области первых циклов ЦВА халконов 2,7, каждый из которых содержит атом фтора ($c = 3 \times 10^{-4}$ моль/л; WE - SiC; анодная область)

Особого внимания заслуживает изучение процесса электрохимического окисления халкона 4, содержащего терминальные электрононасыщенные *N*-метил-1*H*-пиррольный и 3,4-этилендиокситиофеновый фрагменты с незанятыми α -положениями. Можно предположить, что при этом первоначально могут образовываться катион-радикалы как из 3,4-этилендиокситиофеновой части молекулы, так и из *N*-метил-1*H*-пиррольной части халкона, что связано с их практически равными первыми редокс-потенциалами, а именно - $E_{\text{onset}}^{\text{ox}}/E_{\text{onset}}^{\text{red}}$ для *N*-метилпиррола составляют 0.54 В / 0.33 В, а для 3,4-этилендиокситиофена эти величины равны 0.43 В / 0.30 В [37]. Однако, известно, что накопление в структуре сопряженной системы EDOT-фрагментов облегчает процесс электрохимического окисления содержащего её соединения, и, кроме того, это наиболее ярко выражено, когда два EDOT-фрагмента соединены непосредственно друг с другом [38, 39]. Таким образом в результате электрохимического окисления халкона 4 можно ожидать появления уже не димеров, а пленок, содержащих тримеры или тетрамеры (Схема 5).

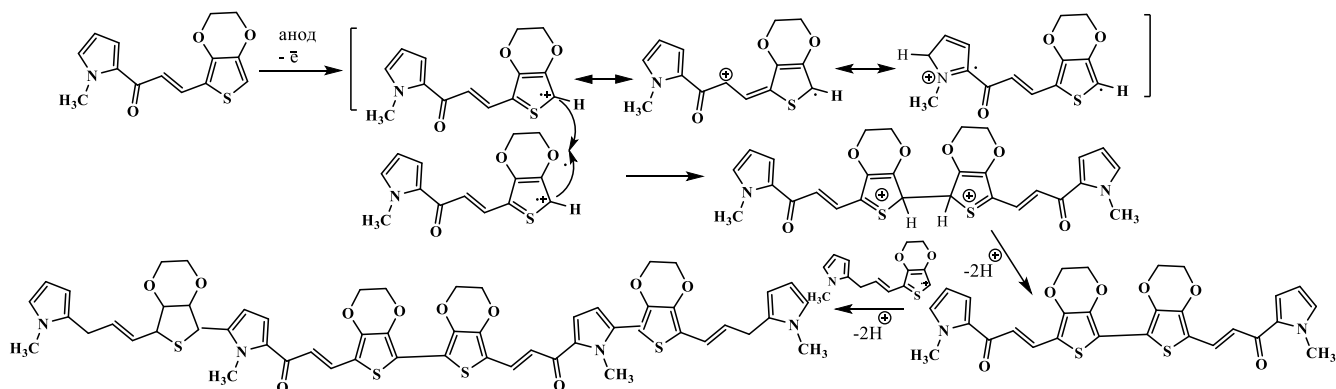


Схема 5. Вероятная схема образования димеров и тримеров в процессе электрохимического окисления халкона 4.

В связи с этим нами было выполнено несколько вариантов электрохимического окисления этого халкона: 1) выполнение трех циклов в интервале -2В +2В (Рис 7); 2) выполнение 10 циклов с использованием стеклоуглеродного рабочего электрода; 3) выполнение 20 циклов с использованием ИТО рабочего электрода. В последнем случае стало очевидным образование пленки. Полученная пленка бесцветна, не растворима в спирте, что позволяет отмыть её от фонового электролита.

Данные первого цикла ЦВА халкона 4 с использованием SiC электрода (Таблица 2) были использованы для определения энергий НОМО/LUMO орбиталей, а также электрохимической ширины запрещенной зоны. Получены значения: $E_{\text{НОМО}}/E_{\text{LUMO}} = -5.14 / -3.68$ эВ, $E_g^{\text{el}} = 1.46$ эВ. Как видно из рис. 7 характер ЦВА второго цикла окисления резко отличается от характера первого цикла ЦВА: уменьшается потенциал начала окисления и значения первого и второго потенциалов окисления (Таблица 2). Во втором цикле потенциал

начала восстановления сдвинут в более отрицательную область. Можно посчитать энергетические характеристики образующегося димера: $E_{\text{HOMO}}/E_{\text{LUMO}} = -4.152 / -3.52$ эВ, $E_g^{\text{el}} = 1.31$ эВ.

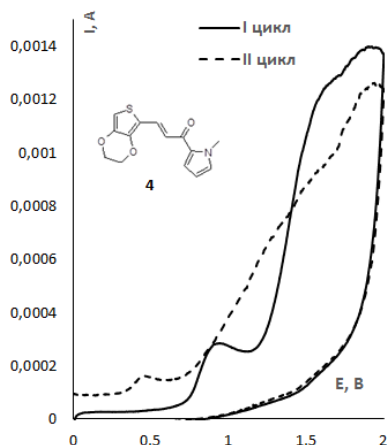


Рис. 7. Сравнение I и II цикла ЦВА халкона 4 ($c = 3 \times 10^{-4}$ моль/л, WE - SiC, анодная область)

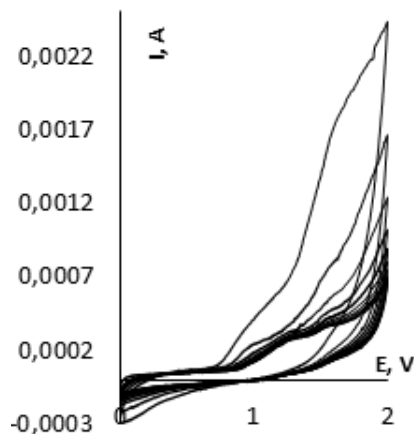


Рис. 8. Циклическая вольтамперограмма электрохимического окисления халкона 4 ($c = 3 \times 10^{-4}$ моль/л; MeCN, $V_{\text{scan}} = 100$ mV/s, WE - SiC)

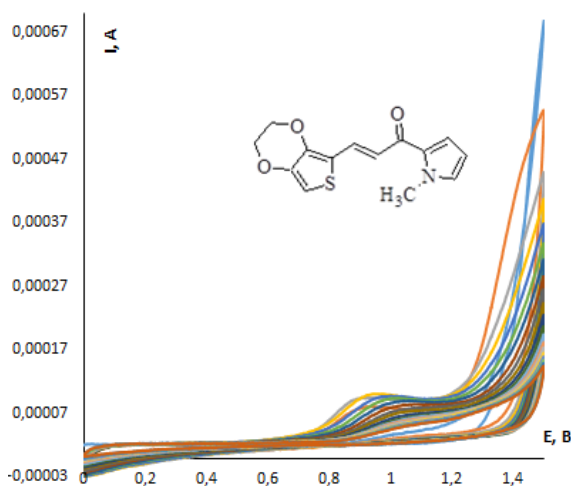


Рис. 9. Циклическая вольтамперограмма электрохимического окисления халкона 4 ($c = 3 \times 10^{-4}$ моль/л; MeCN, $V_{\text{scan}} = 100$ mV/s, WE - ITO); анодная область

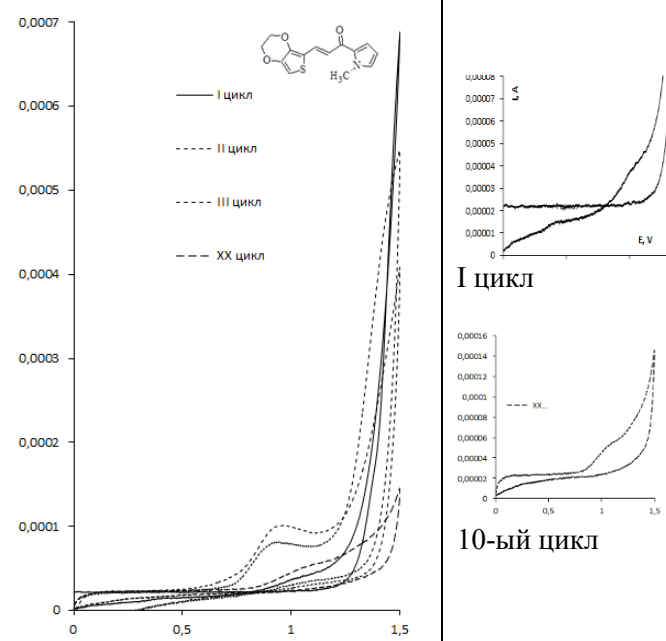


Рис. 10. Сравнение 1,3 и 20-го циклов ЦВА полученных в процессе электрохимического окисления халкона 4 ($c = 3 \times 10^{-4}$ моль/л; MeCN, $V_{\text{scan}} = 100$ mV/s, WE - ITO); анодная область)

При выполнении электрохимического окисления с использованием ИТО рабочего электрода наблюдается несколько иная картина. Первый цикл не показал никаких четких пиков окисления (Рис. 10). Можно считать, что окисление начинается при весьма низком потенциале ~ 0.3 В, затем идут два необратимых и нечетких пика при 0.42 В и 0.99 В. Второй цикл окисления-восстановления демонстрирует четкий, но необратимый пик окисления при 0.97 В, который затем смещается до 0.93 В. Постепенно этот пик сглаживается, но при этом остается очевидным даже у 20 цикла.

Таким образом, нами синтезировано 7 халконов различного строения и изучено их электрохимическое поведение. Показано, что наименьшей электрохимической шириной

запрещенной зоны обладает халкон **6**, содержащий два сильных электронодонорных заместителя 4-(*N,N*-диметиламино)фенил и *N*-метиламино-1*H*-пиррол-2-ил, которая составила 1.13 эВ. Наиболее высокое значение E_g^{el} найдено для халкона **1**, в состав которого входят заместители 4-(*N,N*-диметиламино)фенил и 4-толил. Найдено, что халкон **4** образует прозрачную пленку на поверхности электрода, которая не растворима в этаноле и может быть отмыта от фонового электролита, что дает возможность исследовать морфологию её поверхности и оптические свойства.

Библиографический список

1. Yahata K., Minami M., Watanabe K., Fujioka H. Selective transformations of carbonyl functions in the presence of α,β -unsaturated ketones: concise asymmetric total synthesis of decytospolides A and B // *Organic Letters*. - 2014. - Vol. 16. - iss. 14. - P. 3680–3683. [doi: 10.1021/ol501463p].
2. Khan S.A., Ullah Q., Syed S., Almalki A.S., Obaid R.J., Alsharif M.A., Alfaifi S.Y., Kumar S. Multi-step synthesis, physicochemical investigation and optical properties of pyrazoline derivative: A donor- π -acceptor chromophore // *Journal of Molecular Structure*. - Vol. 2020. - P. 129667. [doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129667].
3. Ahmad A., Wani M.Y., Patel M., Sobral A.J., Duse A.G., Aqlan F.M., Al-Bogami A.S. Synergistic antifungal effect of cyclized chalcone derivatives and fluconazole against *Candida albicans* // *MedChemComm*. - 2017. - Vol. 8. - iss. 12. - P. 2195–2207. [doi: 10.1039/C7MD00440K].
4. Bagdi A.K., Pattanayak P., Paul S., Mitra M., Choudhuri T., Sheikh A.S. Application of conjugated carbonyls in the synthesis of heterocycles via oxidative cycloaddition and cyclization reactions // *Advanced Synthesis and Catalysis*. - 2020. - Vol. 362. - iss. 24. - P. 5601-5621. [doi: 10.1002/adsc.202000970].
5. Organic electronics: materials, processing, devices and applications. (So F., editor) CRC press. 2009. USA. 582 p.
6. Belahlou H., Waszkowska K., Bouraiou A., Bendeif E., Taboukhat S., Bouchouit K., Sahraoui B. New architecture of organo electronic chalcones derivatives: synthesis, crystal structures and optical properties // *Optical Materials*. - 2020.- Vol. 10. - 110188. [10.1016/j.optmat.2020.110188].
7. Zaini M.F., Ling C.W., Zainuri D.A., Saralin K., Suthagar L. Synthesis and Theoretical Studies of Organic Chalcone Compound for Potential Optoelectronics Properties // *International STEM Journal*. 2023 Dec 31;4(2):12-23;
8. Pietrzak M., Józefowicz M., Bajorek A., Heldt J.R. Experimental and theoretical studies of the spectroscopic properties of chalcone derivatives // *Journal of fluorescence*. 2017 Mar;27:537-49. [10.1007/s10895-016-1981-2].
9. Shehzad R.A., Muhammad S., Chaudhry A.R., Ito S., Iqbal J., Khalid M., Aloui Z., Xu H.L. Electro-optical and charge transport properties of chalcone derivatives using a dual approach from molecule to material level simulations // *Computational and Theoretical Chemistry*.- 2021.- Vol. 1203. - 113349. [doi:10.1016/j.comptc.2021.113349].
10. Hadji D., Bensafi T., Baroudi B. Chalcone derivatives with strong nonlinear optical activity // *Journal of Optics*.- 2024.- Vol.17. - P.1-20. [doi:10.1007/s12596-024-01931-w].
11. Coskun D., Gunduz B., Coskun M.F. Synthesis, characterization and significant optoelectronic parameters of 1-(7-methoxy-1-benzofuran-2-yl) substituted chalcone derivatives // *Journal of Molecular Structure*. - 2019. -Vol. 1178. - P.261-267. [doi:10.1016/j.molstruc.2018.10.043].
12. Nehru J., Subramani S., Rosli M.M., Zainuri D.A., Subramanian U.M., Marappan V., Savaridasson J.K., Kasthuri B., Arshad S., Alsaee S.K., Venkatachalam R. Shining light on chalcone compounds: A comprehensive exploration through optical and thermal studies // *Optical Materials*. - 2024. -Vol. 149. -115069. [doi:j.optmat.2024.115069].

13. Slobodinyuk D.G., Shklyayeva E.V., Abashev G.G. Electrochemical oxidation of asymmetric chalcones containing two terminal electroactive moieties // *Journal of Applied* - 2020. - Vol. 50. - P. 757-66. [10.1007/s10800-020-01434-z].
14. Селиванова Д.Г., Шкляева Е.В., Шаврина Т.В., Абашев Г.Г. Новые тиофен- и фенотиазинсодержащие халконы: синтез, оптические и электрохимические свойства // *Журнал органической химии*. - 2014. - Вып. 50. - Т.8. - С. 1228–1231. [doi:10.1134/S1070428014080272] I.V.
15. Selivanova D.G., Gorbunov A.A., Mayorova O.A., Vasyanin A.N., Lunegov, Shklyayeva E.V., Abashev G.G. New electroactive asymmetrical chalcones and therefrom derived 2-amino-/2-(1H-pyrrol-1-yl)pyrimidines, containing an N-[ω-(4-methoxyphenoxy)alkyl]carbazole fragment: synthesis, optical and electrochemical properties // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. - 2017. - Vol. 13. - P. 1583–1595. [doi:10.3762/bjoc.13.158].
16. Игнашевич А.Н., Шаврина Т.В., Шкляева Е.В., Абашев Г.Г. Синтез и оптические свойства новых халконов, содержащих 3,4-этилендиокситиофеновый фрагмент // *Журнал Органической Химии*. - 2020. - Т. 56. №11. - С. 1710-1720. [doi:10.1134/S1070428020110056]. Игнашевич А.Н., Селиванова Д.Г, Шаврина Т.В., Майорова О.А., Шкляева Е.В., Абашев Г.Г. Новые халконы, содержащие карбазольные и 3,4-этилендиокситиофеновые фрагменты // *Журнал Органической Химии*. - 2017. - Т. 53. - № 7. - С. 1087-1090. [doi:10.1134/S1070428020110056].
17. Lai M., Zhao M., Hu J., Su F., Zhao O. Green preparation of N-substituted pyrrolyl aryl propenone compounds // *Patent CN*; CN114394922A, 2022-01-26.
18. Grinev G.V.; Chervenyuk G.I.; Dombrovskii A.V. Synthesis of chalcones through the formation of olefins by organophosphorus activated reagents // *Russian Journal of General Chemistry*. - 1968. - Vol. 38.- iss. 2. - 225-226.
19. Liu Y.T., Feng L., Yin D.W. The catalysis, synthesis and characterization of ferrocenylchalcone // *Research on Chemical Intermediates*. - 2013. - Vol. 39. -P. 2971-2977. [doi:10.1007/s11164-012-0810-8].
20. Godard A., Kalot G., Privat M., Bendellaa M., Busser B., Wegner K.D., Denat F., Le Guével X., Coll J.L., Paul C., Bodio E. NIR-II aza-BODIPY dyes bioconjugated to monoclonal antibody trastuzumab for selective imaging of HER2-positive ovarian cancer // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2023. - Vol. 66. - iss. - 7. - P. 5185-5195. [doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00100].
21. 10.5155/eurjchem.5.1.138-143.924 Yenupuri S., Hariharan A.V., Bugata B.K., Nori D.L. Microwave assisted synthesis and biological evaluation of a series of 1, 5-benzothiazepines as potential cytotoxic and antimicrobial agents // *European Journal of Chemistry*. - 2014. -Vol. 5. - iss. 1. - P. 138-143. [doi: 10.5155/eurjchem.5.1.138-143.924].
22. Kumar N., Chauhan L.S., Sharma C.S., Dashora N., Bera R. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of chalconyl-incorporated hydrazone derivatives of mefenamic acid // *Medicinal Chemistry Research*. - 2015.- Vol. 24. -P. 2580-2590. [10.1007/s00044-015-1318-8].
23. Okumu F.O., Matoetoe M.C. Electrochemical and optical band gaps of bimetallic silver-platinum varying metal ratios nanoparticles // *African Journal of Pure and Applied Chemistry*. - 2017. - Vol. 11. - iss. 1. - P. 1-8. [doi: 10.5897/AJPAC2016.07]
24. Meng H., Zheng J., Lovinger A.J., Wang B.C., Van Patten P.G., Bao Z. Oligofluorene–thiophene derivatives as high-performance semiconductors for organic thin film transistors // *Chemistry of Materials*.- 2003. - Vol. 15. -iss. 9. - P.1778-87. [doi: 10.1021/cm020866z].
25. Wang H.M., Hsiao S.-H. Ambipolar, multi-electrochromic polypyromellitimides and polynaphthalimides containing di(tert-butyl)-substituted bis(triarylamine) units // *Journal of Materials Chemistry C*. – 2014. - Vol. 2. - P. 1553–1564. [doi:10.1039/C3TC32005G].
26. Bredas J.L., Silbey R., Boudreau D.S., Chance R.R. Chain-length dependence of electronic and electrochemical properties of conjugated systems: polyacetylene, polyphenylene, polythiophene, and

- polypyrrole. // Journal of the American Chemical Society.- 1983. -.Vol.-105. -iss. 22. - P.6555-6559. [doi: 10.1021/ja00360a004].
27. Tamilavan V., Song M., Kang J.-W., Hyun M.H. Facile synthesis of 1-(2,6-diisopropylphenyl)-2,5-di(2-thienyl)pyrrole-based narrow band gap small molecules for solar cell applications // Synthetic metals. – 2013. – Vol. 176. – P. 96-103. [doi: 10.1016/j.synthmet.2013.06.003].
 28. Haram S.K., Quinn B.M., Bard A.J. Electrochemistry of CdS nanoparticles: a correlation between optical and electrochemical band gaps // Journal of the American Chemical Society. - 2001. - Vol.123. - P. 8860-8861. [doi: 10.1021/ja0158206].
 29. Elgrishi N., Rountree K.J., McCarthy B.D., Rountree E.S., Eisenhart T.T., Dempsey J.L. A practical beginner's guide to cyclic voltammetry // Journal of Chemical Education. - 2018 - Vol. 95. -iss. 2. -P. 197-206. [doi:10.1021/acs.jchemed.7b00361].
 30. a)ResearchGate : [сайт] - 13.03.2016-Chen G. Zh. How to measure onset potential using CV technique? URL: <https://www.researchgate.net/post/How-to-measure-onset-potential-using-CV-technique> Текст: электронный; дата обращения: 13.06.2025; b) StackExchange. Chemistry : [сайт] 2021 URL:<https://chemistry.stackexchange.com/> What does onset of oxidation mean in Cyclic voltammetry (дата обращения: 13.06.2025). - Текст: электронный
 31. Pommerehne J., Vestweber H., Guss W., Mahr R.F., Bässler H., Porsch M., Daub J. Efficient two layer leds on a polymer blend basis // Advanced Materials. - 1995. - Vol. 7. - iss.6. - P. 551-554.[doi:10.1002/adma.19950 070608].
 32. Tavares E.M., Carvalho A.M., Gonçalves L.M. Chemical sensing of chalcones by voltammetry: trans-Chalcone, cardamonin and xanthohumol // Electrochimica Acta. - 2013. - Vol. 90. - P. 440–444. [doi:10.1016/j.electacta.2012.12.040].
 33. Naik, K., Nandibewoor S. Electrochemical Behavior of Chalcone at a Glassy Carbon Electrode and Its Analytical Applications // American Journal of Analytical Chemistry. - 2012. - Vol. 3. - iss. - 9. - P. 656–663. [doi:10.4236/ajac.2012.39086].
 34. Shah A., Khan A.M., Qureshi R., Ansari F.L., Nazar M.F., Shah S.S. Redox behavior of anticancer chalcone on a glassy carbon electrode and evaluation of its interaction parameters with DNA // International journal of molecular sciences.- 2008. -Vol.9. -Iss. 8. - P.1424-1434. [doi: 10.3390/ijms9081424]
 35. Cardona R.A., Hernández K., Pedró L.E., Otaño M.R., Montes I., Guadalupe A.R. Electrochemical and spectroscopical characterization of ferrocenyl chalcones // Journal of the Electrochemical Society. - 2010. - Vol. 157. -Iss. 8. - P.:F104-F110 [doi: 10.1149/1.3439669].
 36. Abashev G.G., Bushueva A.Y., Shklyayeva E.V. N-substituted 2, 5-di (2-thienyl) pyrroles: application, production, properties, and electrochemical polymerization // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2011. - Vol. 47. P.130-154. [doi:10.1007/s10593-011-0735-y].
 37. de Silva K.N., Hwang E., Serem W.K., Fronczek F.R., Garino J.C., Nesterov E.E. Long-chain 3, 4-ethylenedioxythiophene/thiophene oligomers and semiconducting thin films prepared by their electropolymerization // ACS Applied Materials & Interfaces. - 2012. -Vol. - 4. - iss. - 10. - P.5430-5441. [doi:10.1021/am301349g].
 38. Ignashevich A.N., Selivanova D.G., Shavrina T.V., Maiorova O.A., Shklyayeva E.V., Abashev G.G. New chalcones containing carbazole and 3, 4-ethylenedioxythiophene fragments // Russian Journal of Organic Chemistry. - 2017. - Vol. 53. - P.1102-1105.

Об авторах

Солдатова София Денисовна
магистрант, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, sofiasoldatova0@gmail.com

Шкляева Елена Викторовна
кандидат химических наук, доцент, Пермский государственный национальный
исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, shkelvik@gmail.com

Бакиев Артур Наилевич
кандидат химических наук, старший преподаватель, Институт технической химии УрО РАН,
филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН
614068, Пермь, Академика Королёва, 3
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
artur.bakiev_91@mail.ru

About the authors

Soldatova Sofia Denisovna
Master's Degree Student, Perm State University,
614068, Perm, 15 Bukirev St., sofiasoldatova0@gmail.com

Shklyueva Elena Viktorovna
candidate of chemical sciences, associate professor, Perm State University,
614068, Perm, 15 Bukirev St., shkelvik@gmail.com

Bakiev Artur Nailevich
candidate of chemical sciences, senior scientific resarcher,
Institute of Technical Chemistry, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm,
614068, Perm, 3, Akademika Koroleva
Perm State University, 614068, Perm, 15 Bukirev St.,
artur.bakiev_91@mail.ru

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МИКРОКАПСУЛ СУСПЕНЗИИ *CHLORELLA VULGARIS*

Третьякова Е.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Одноклеточные водоросли рода *Chlorella* представляют собой перспективную сырьевую базу для разработки биологически активных добавок и фармацевтических препаратов. Однако ввиду первичной обработки культуры водоросли возникает необходимость в обеспечении стабильности лабильных компонентов, увеличении срока годности культуры, удобства хранения и дозирования в последующем процессе производства препаратов на ее основе. Разработка композиции микрокапсул на основе полисахаридов и технологии получения микрокапсул культуры *Chlorella Vulgaris* позволяет стабилизировать суспензию водоросли для ее последующего применения в медицине и фармации.

Ключевые слова: *Chlorella Vulgaris*, одноклеточные водоросли, микрокапсулы, ионотропное гелеобразование.

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF MICROCAPSULES OF *CHLORELLA VULGARIS* SUSPENSION

Tretiakova E.V.

Perm State University, Perm, Russia

Unicellular algae of the genus *Chlorella* represent a promising raw material base for the development of dietary supplements and pharmaceuticals. However, due to the primary processing of the algae culture, it becomes necessary to ensure the stability of the labile components, increase the shelf life of the culture, convenience of storage and dosing in the subsequent production process of preparations based on it. The development of a composition of microcapsules based on polysaccharides and technology for the production of microcapsules of *Chlorella Vulgaris* culture makes it possible to stabilize the algae suspension for its subsequent use in medicine and pharmacy.

Keywords: *Chlorella Vulgaris*, unicellular algae, microcapsules, ionotropic gelation.

Зеленые одноклеточные водоросли, в частности водоросли рода Хлорелла, являются продуцентом биологически активных метаболитических соединений таких как хлорофилл, каротиноиды, с широким профилем минералов, витаминов, аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон [1-2]. Синергизм питательных и антиоксидантных соединений лежит в основе терапевтической активности, потенциальное антиоксидантное, иммуномодулирующее, противодиабетическое, гиполипидемическое действие исследовано учеными разных стран [3-7]. Это открывает перспективу применения водоросли рода Хлорелла в качестве сырья и ее последующей обработки в целях разработки биологически активных добавок и фармацевтических препаратов на ее основе.

Интерес к исследованию одноклеточной водоросли хлорелла также обусловлен ее высокой скоростью размножения и возможностью контролируемого культивирования в искусственно воссозданных условиях с быстрым накоплением биомассы с целевыми биологически активными веществами [8]. Суспензия клеток водорослей в питательной среде является естественной и стабильной формой сырья. Однако, водная питательная среда создает риск микробиологической контаминации культуры [9], а живое состояние клеток и термолабильность биологически активных соединений не позволяют применять термические методы стерилизации. Альтернативные методы очистки культуры в виде ультразвуковой

обработки могут быть использованы, что также ведет к разрушению клеточной мембраны, но сохранению и выходу целевых продуктов из клетки, что дает возможность для дальнейшей обработки культуры [10]. Однако, ввиду гибели клеток и содержания веществ белковой природы суспензия водорослей нестабильна и не подлежит длительному хранению, что влечет необходимость относительно быстрой обработки культуры во избежание разложения биологически активных веществ и порчи культуры. Поэтому, увеличение срока годности культуры перед последующей переработкой культуры является актуальной задачей при коммерциализации и разработке препаратов на основе одноклеточной водоросли *Хлорелла*.

Микрокапсулирование позволяет увеличить срок годности лабильных лекарственных веществ, повысить стабильность композиции, и обеспечить удобство хранения и дозирования препаратов, позволяет контролировать высвобождение молекул [11]. Таким образом, целью настоящего исследования является разработка композиции микрокапсул на основе полисахаридов и технологии получения микрокапсул культуры *Chlorella Vulgaris* с целью стабилизации суспензии водоросли, и ее последующему применению в медицине и фармации.

Среди технологий микрокапсулирования выделяют метод ионотропного гелеобразования. Суть метода заключается в инкапсулировании высокомолекулярных биологически активных соединений в присутствии раствора солей двухвалентных металлов. В классической модели ионотропного гелеобразования раствор полимера вводится в раствор соли капельно или путем распыления, что приводит к быстрому формированию изолированных частиц достаточно больших размеров (от 1 мкм) с высоким содержанием включенных веществ. Микрокапсулы легко образуют оболочку, нетоксичны для организма, экономичны в производстве и легко высвобождают содержимое при пероральном введении [12]. Поэтому для получения микрокапсул суспензии *Chlorella Vulgaris* выбран метод ионотропного гелеобразования, формирование микрокапсул производилось путем введения раствора полиэлектrolита содержащего суспензию водоросли в противоионный раствор.

Исследование проводилось на суспензии *Chlorella Vulgaris*, выпускаемой двумя производителями: ООО “Дело” Пензенская область (ТУ: 11.07.19-00414815361-16) и ООО “Зеленое солнце” Пермского края (СТО: 44254121-001-2020). Образцам были присвоены соответствующие коды Пермь и Пенза.

Полиэлектrolиты по своей природе являются природными полисахаридами, присутствующие в растворе в ионной форме. Наиболее часто используемым ионным полисахаридом с соответствующей химической структурой и свойствами гелеобразования является альгинат натрия, который обладает уникальным свойством образовывать водонерастворимый альгинатный гель за счет сшивания звеньев альгинатного полимера поливалентными катионами, что позволяет ему инкапсулировать высокомолекулярные биологически активные вещества в микрочастицы [11]. Таким образом, в текущем исследовании в качестве полиэлектrolита для микрокапсулирования выбран альгинат натрия. Согласно литературным данным, альгинат натрия в качестве полиэлектrolита для микрокапсул используется в виде 1-3% раствора [14]. В текущем исследовании приоритет отдан 3% раствору альгината натрия.

Смесь раствора полимера с суспензией водорослей является промежуточным продуктом получения частиц. Соотношение суспензии водоросли и 3% раствора альгината натрия составляло 1:1 и 1:2 соответственно. Вязкость композиции является критической точкой при выборе оборудования для крупномасштабного производства поэтому вязкость композиций определяли фармакопейным методом с использованием капиллярного вискозиметра типа Оствальда в соответствии с ОФС.1.2.1.0015 в двух параллелях. Результаты определения вязкости представлены в таблице.

Таблица

Вязкость смеси суспензии *Chlorella Vulgaris* и раствора альгината натрия

Композиция (соотношение)	Вязкость		
	Относительная вязкость ($\eta_{отн.}$)	Кинематическая вязкость (ν)	Динамическая вязкость (η)
Пермь (1:1)	7.938 \pm 0.02	6.508 \pm 0.02	6.526 \pm 0.02
Пемза (1:1)	8.088 \pm 0.02	6.596 \pm 0.02	6.667 \pm 0.02
Пермь (1:2)	17.797 \pm 0.02	14.422 \pm 0.02	15.331 \pm 0.02
Пемза (1:2)	25.425 \pm 0.03	20.767 \pm 0.03	20.905 \pm 0.03

Согласно представленным результатам, вязкость композиций в соотношении 1:2 выше, чем вязкость композиций в соотношении 1:1, что обусловлено более высоким содержанием полимера в композициях с соотношением 1:2.

Микрокапсулирование осуществлялось методом прямого ионотропного гелеобразования основанное на сшивании альгинатных полимерных цепей двухвалентными катионами. Альгинат проявляет сродство к различным катионам; степень сродства альгината к катионам уменьшается в следующей последовательности $Pb > Cu > Cd > Ba > Sr > Ca > Co, Ni, Zn > Mn$. Кальций является наиболее часто используемым катионом для ионотропного гелеобразования альгината из-за его немтоксичности по сравнению с другими катионами. Среди доступных источников кальция хлорид кальция является наиболее часто используемой солью для гелеобразования, он легко растворим в воде, позволяя ионам Ca^{2+} в растворе мгновенно связывать капли альгината, образуя частицы гидрогеля. Нерастворимые соли кальция, такие как карбонат кальция, также могут быть использованы при необходимости постепенного или контролируемого сшивания. Процесс сшивания может быть инициирован снижением pH для диссоциации нерастворимой соли кальция [12]. В качестве двухвалентного катиона был выбран раствор хлорида кальция различной концентрации (3%, 5% и 10%) на основании литературных данных.

Процесс микрокапсулирования осуществлялся путем капельного введения композиции биополимера и суспензии водорослей в раствор хлорида кальция различной концентрации (3%, 5% и 10%). Капельный метод широко используется для диспергирования растворов альгината ввиду простоты оборудования, необходимого для формирования частиц. Капли альгинатной жидкости выдавливались через сопло в воздушную фазу и по каплям попадали в раствор кальция хлорида исследуемой концентрации, образуя гелевые частицы. Капли, полученные таким методом однородны по размеру и, как правило, получаются крупными (>1 мм) из-за накопления объема капли на кончике сопла перед ее падением. Основным недостатком использования капельного метода является низкая производительность с точки зрения количества частиц за единицу времени. В связи с тем что образование частиц происходит капельно, максимальная рабочая скорость потока жидкости ограничена критической скоростью, с которой экструдированная альгинатная жидкость превращается в струю. Увеличение производительности процесса до промышленных масштабов возможно использованием нескольких форсунок [12].

Образовавшиеся микрокапсулы перемешивали и выдерживали в растворе хлорида кальция в течение 10 минут, выкладывали на подложку из фильтровальной бумаги для удаления остаточной влаги. При оценке внешнего вида обнаружено, что независимо от состава и концентрации раствора хлорида кальция полутвердые микрокапсулы имели однородную, эластичную структуру и не распадались. Форма микрокапсул зависела от соотношения и концентрации раствора хлорида кальция. Микрокапсулы, полученные в соотношении 1:2 в 3%-ном растворе хлорида кальция, имели форму капель, что может быть связано с более высокой вязкостью композиции. По мере увеличения концентрации раствора хлорида кальция микрокапсулы приобретали сферическую форму. Все композиции были подвергнуты дальнейшему исследованию.

Сушку микрокапсул проводили в сушильном шкафу с принудительной вентиляцией, что является приоритетным по сравнению с сушкой при комнатной температуре, поскольку

это сокращает время изготовления микрокапсул. Микрокапсулы сушили в сушильном шкафу при температуре 50-60°C в течение 2-3 часов в зависимости от состава композиции. Чем более высокая концентрация кальция хлорида использовалась для микрокапсулирования, тем больше времени требовалось на сушку микрокапсул. При оценке внешнего вида высушенных микрокапсул выявлено, что независимо от состава и концентрации раствора хлорида кальция высушенные микрокапсулы были гладкими без трещин. Форма микрокапсул также зависела от соотношения и концентрации раствора кальция хлорида. Микрокапсулы, образованные в 3%-ном растворе кальция хлорида в соотношении 1:2, сохранили форму капель. Микрокапсулы, образованные в 10%-ном растворе кальция хлорида, имели сферическую форму с плоским дном. Однако микрокапсулы композиции Пермь (1:1) в 3% растворе кальция хлорида и Пенза (1:1) в 10% растворе кальция хлорида в процессе сушки приобрели плоскую форму, и не могли быть признаны подходящими и обеспечивающими стабильные свойства для микрокапсулирования суспензий водорослей различных производителей.

Форма микрокапсул оказывает существенное влияние на технологические свойства при производстве лекарственных форм, такие как сыпучесть при наполнении твердых капсул. Следовательно, микрокапсулы, имеющие сферическую форму, соответствующие соотношению компонентов (1:1) и (1:2) в среде 5 % раствора кальция хлорида, являются более перспективными и рентабельными для производственного процесса.

Таким образом в результате проведенного исследования разработана оптимальная композиция и технология производства микрокапсул суспензии *Chlorella vulgaris* состоящих из 1 части раствора альгината натрия и 1 части суспензии водорослей (соотношение 1:1), полученных методом иотропного гелеобразования в среде 5% раствора кальция хлорида с последующей сушкой при температуре 50-60°C в течение 2 часов. Что позволяет повысить стабильность и срок годности культуры и использовать полупродукт для включения в лекарственные формы.

Библиографический список.

1. Sathasivam R., Radhakrishnan R., Hashem A., Abd Allah E.F. Microalgae metabolites: A rich source for food and medicine // Saudi J Biol Sci. – 2019. – Vol. 26, No. 4. – P. 709-722. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.11.003.
2. de Moraes M.G., Vaz Bda S., de Moraes E.G., Costa J.A. Biologically Active Metabolites Synthesized by Microalgae // Biomed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – Art. ID: 835761. DOI: 10.1155/2015/835761.
3. Merchant R.E. Review of recent clinical trials of the nutritional supplement *Chlorella pyrenoidosa* in the treatment of fibromyalgia, hypertension, and ulcerative colitis / R.E. Merchant, A.A. Cynthia // Alternative therapies. – 2001. – Vol. 7. – No. 3. – P. 79-90.
4. Туманова А.Л. Инновационные методы профилактики и реабилитации эндозкологического здоровья с использованием пищевого концентрата "Живая хлорелла" // Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению. – 2017. – №1. – С. 27-30.
5. Fallah AA, Sarmast E, Habibian Dehkordi S, Engardeh J, Mahmoodnia L, Khaledifar A, Jafari T. Effect of *Chlorella* supplementation on cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials // Clin Nutr. – 2018. – Vol. 37, No.6 (Pt A). – P. 1892-1901. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.019.
6. Gurney T., Spendiff O. Algae Supplementation for Exercise Performance: Current Perspectives and Future Directions for *Spirulina* and *Chlorella* // Front Nutr. – 2022. – Vol. 9. – Art. ID: 865741. DOI: 10.3389/fnut.2022.865741.
7. Plakida A., Yushkovskaya O., Filonenko A., Gushcha S. The Effect of the Aqueous Suspension of *Chlorella Vulgaris* on Functional Systems in Healthy People // Acta Balneol. – 2020. – Vol. LXII, No. 1(159). – P. 17-21.

8. C. Safiet al. Morphology, composition, production, processing and applications of *Chlorella vulgaris*: A review // *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. – 2014. – Vol. 35(Suppl. 1). – P. 265–278. DOI:10.1016/j.rser.2014.04.007.
9. Görs M., Schumann R., Hepperle D., Karsten U. Quality analysis of commercial *Chlorella* products used as dietary supplement in human nutrition // *Journal of Applied Phycology*. – 2010. – Vol. 22, No. 3. – P. 265-276. DOI:10.1007/s10811-009-9455-4.
10. Tretiakova EV, Beliaeva PG and Saralov AI: Substantiation of using *Chlorella* genus microalgae as a raw material for preparation of chemopreventive substances. *Int J Pharmacognosy* 2018; 5(12): 774-80. doi link: [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5\(12\).774-80](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5(12).774-80).
11. Annalisa Dalmoroa, Sara Cascone, Gaetano Lambertib, Anna Angela Barba. Encapsulation of Active Molecules in Microparticles Based on Natural Polysaccharides. *Natural Product Communications*. -2017. - Vol. 12 (6). - P. 863 – 866.
12. Jun-Yee Leonga, Weng-Hoong Lama, Kiang-Wei Ho, Wan-Ping Vooa, Micky Fu-Xiang Leea, Hui-Peng Lima, Swee-Lu Lima, Beng-Ti Teya, Denis Poncelet, Eng-Seng Chan. Advances in fabricating spherical alginate hydrogels with controlled particle designs by ionotropic gelation as encapsulation systems. *Particuology* Vo.24, 2016, P.44-60.
13. Ю.А. Полковникова, Н.А. Северинова, К.Н. Корянова, У.А. Тульская, М.В. Гречкина. Морфологические, технологические и биофармацевтические исследования альгинат-хитозановых микрокапсул с винпоцетином. // *Фармация и фармакология*. – 2019. -7(5): 279-290. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-279-290

Об авторах

Третьякова Екатерина Владимировна
кандидат фармацевтических наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, tiloketnya@gmail.com

About the authors

Tretiakova Ekaterina Vladimirovna
Candidate of Sciences (Pharmacy), associate professor, Perm State University,
614068, 15, Bukireva, Perm, tiloketnya@gmail.com

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «АСПАРКАМ» МЕТОДОМ ВЭЖХ

Трусов С.А.¹, Медведева А.С.¹, Никитин И.В.¹, Веселова Д.В.²

¹ООО «ЮжФарм», ст. Троицкая, Краснодарский край, Россия

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Описывается методика анализа определения примесей в лекарственном препарате «Аспаркам» и активных фармацевтических субстанциях, входящих в его состав методом предколоночной дериватизации орто-фталевым альдегидом с последующим ВЭЖХ разделением и детектированием дериватов с помощью диодно-матричного детектора.

Ключевые слова: Аспарагинат Калия, Аспарагинат Магния, примеси, высокоэффективная жидкостная хроматография с диодно-матричным детектором (ВЭЖХ-ДМД).

DETERMINATION OF IMPURITIES IN THE DRUG "ASPARKAM" BY HPLC

Trusov S.A.¹, Medvedeva A.S.¹, Nikitin I.V.¹, Veselova D.V.²

¹LLC «YuzhPharm», Troitskaya vilage, Krasnodar Region, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

A method for analyzing the determination of impurities in the drug "Asparkam" and active pharmaceutical substances included in its composition is described by the method of pre-column derivatization with ortho-phthalic aldehyde, followed by HPLC separation and detection of derivatives using a diode-array detector.

Keywords: Potassium asparaginate, Magnesium asparaginate, impurities, high performance liquid chromatography with a diode array detector (HPLC-DAD).

Аспаркам — это лекарственный препарат (ЛП), источник ионов калия и магния. Эти элементы играют значимую роль в правильном функционировании сердечно-сосудистой системы и могут быть полезны при различных заболеваниях сердца. Аспаркам может использоваться как самостоятельное средство или в составе комплексной терапии для лечения и профилактики заболеваний сердца. Препарат выпускается в виде таблеток, которые содержат активные фармацевтические субстанции (АФС) в виде Аспарагината Калия и Аспарагината Магния [1].

В настоящее время для определения родственных примесей в этих АФС используется метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) в соответствии с Drug Master Files производителя субстанций (DMFs) или ФС 2.1.0451 «Магния аспарагинат рацемический тетрагидрат» [2]. Метод ТСХ не позволяет селективно определять примеси непосредственно в самом ЛП «Аспаркам» за счет слияния зон адсорбции действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. В связи с этим актуальной задачей — является разработка инструментальной методики анализа контроля примесей, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектором (ВЭЖХ-ДМД). Дополнительный аргумент выбора метода ВЭЖХ, вместо ТСХ состоит в сокращении временных и финансовых затрат в долгосрочной перспективе его применения.

Пробоподготовка методики анализа основана на экстрагировании веществ из гомогенизированного образца таблеток в 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты с последующей предколоночной дериватизацией орто-фталевым альдегидом (посредством программируемого автосамплера хроматографа) и разделении смеси на обращено-фазной колонке при работе насоса в режиме градиентного смешения двухсоставной подвижной фазы на стороне низкого давления. Для обнаружения образовавшегося деривата применялся ДМД при длине волны на канале поглощения 338 нм. Выбор ДМД обусловлен его высокой селективностью, универсальностью и способностью регистрировать световой поток в ультрафиолетовом и видимом диапазоне, что дает возможность применять его в различных типах анализа, где требуется получение ультрафиолетового спектра или измерение абсорбции образца при вариабельности длин волн [3].

Проведены исследования, доказывающие эффективность и селективность хроматографической системы разработанной методики. Установленные по результатам исследований параметры пригодности хроматографической системы являются приемлемыми в соответствии с ОФС 1.2.1.2.0001 «Хроматография» [4]. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (см. рисунок 1) разрешение между пиками L-Аспарагиновой и Глутаминовой кислот составляет 5,90. При графическом сопоставлении хроматограмм испытуемого раствора ЛП «Аспаркам», стандартного образца магния аспарагината рацемического тетрагидрата, экстрагента – 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и раствора плацебо ЛП «Аспаркам» видно, что времена удерживания L-Аспарагиновой кислоты укладываются в 5% окно идентификации (см. рисунок 2), а дополнительные пики, кроме пика с временем удерживания равным 16,316 мин, на хроматограмме испытуемого раствора не учитываются, (см. рисунок 3) т.к. они присутствуют на хроматограммах растворов 0,1 М хлористоводородной кислоты и плацебо.

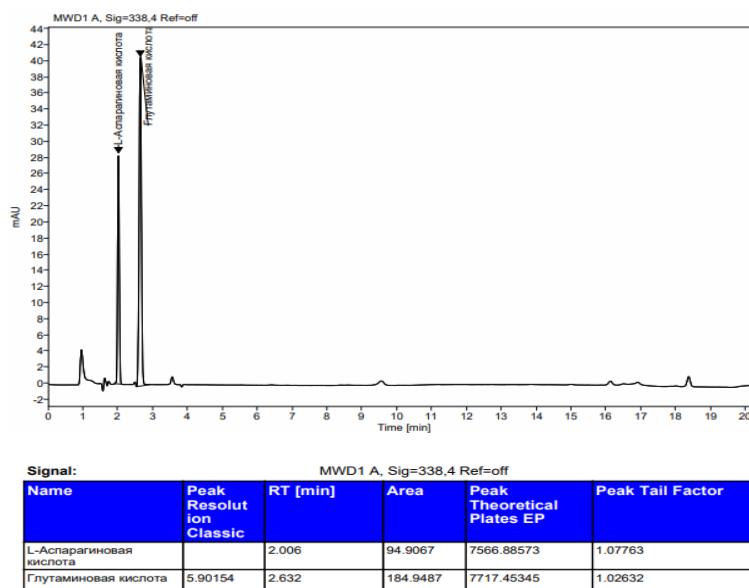


Рис.1. Хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (время удерживания: 2,006 мин – L-Аспарагиновая кислота; 2,632 мин – Глутаминовая кислота)

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы фактор асимметрии пика L-Аспарагиновой кислоты составляет 1,08. Количество теоретических тарелок по пику L-Аспарагиновой кислоты составляет 7567.

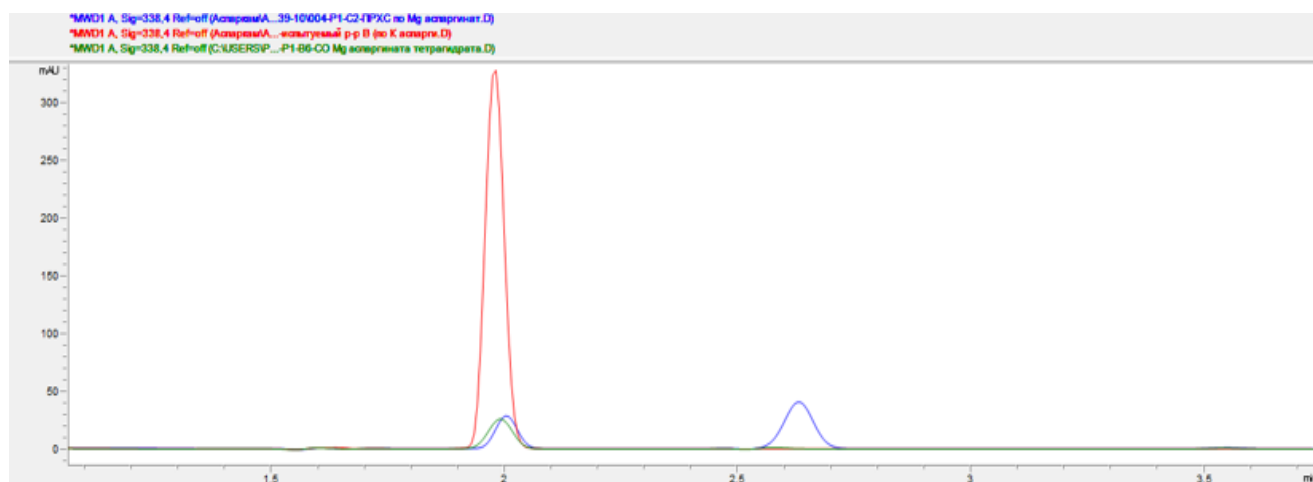


Рис.2. Сопоставление хроматограмм испытуемого раствора ЛП «Аспаркам», раствора стандартного образца магния аспарагината рацемического тетрагидрата и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (время удерживания: 2,006 мин – L-Аспарагиновая кислота; 2,632 мин – Глутаминовая кислота)

На хроматограмме раствора стандартного образца магния аспарагината рацемического тетрагидрата относительное стандартное отклонение по пику L-Аспарагиновой кислоты составляет 0,5%, асимметрии пика L-Аспарагиновой кислоты составляет 1,1.

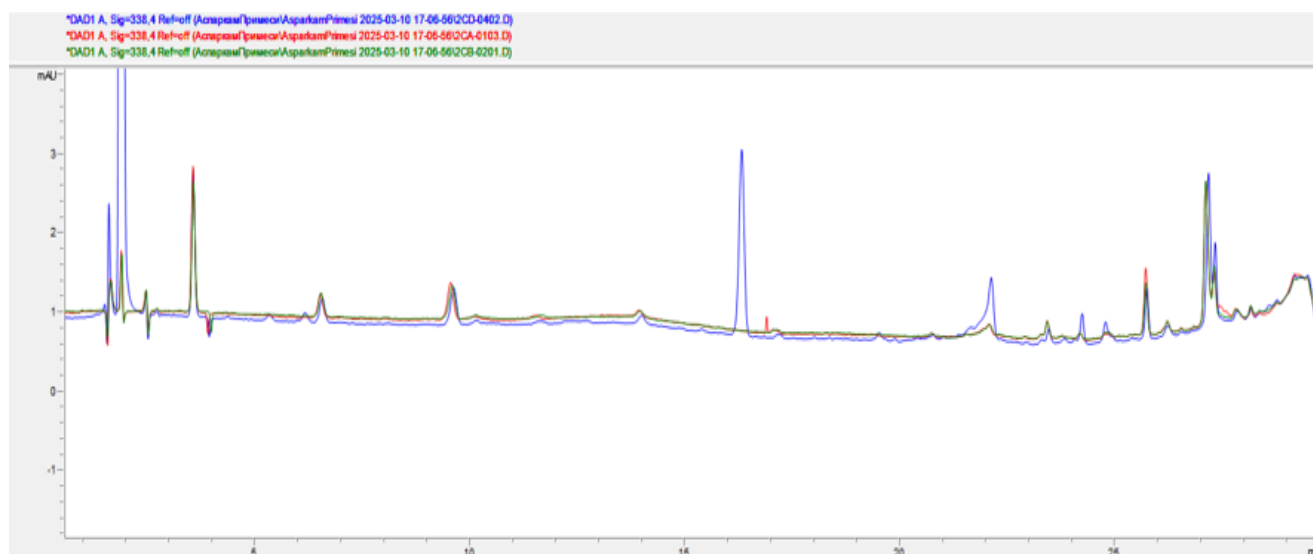
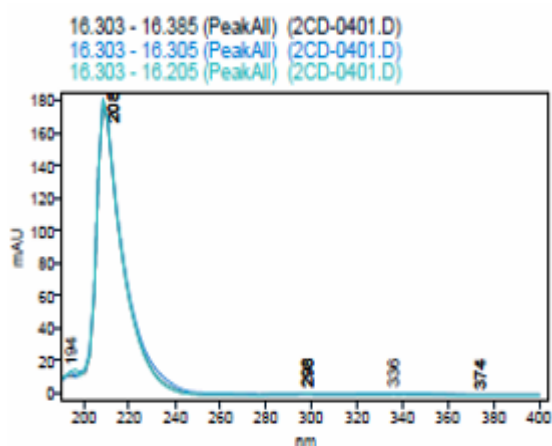


Рис.3. Сопоставление хроматограмм испытуемого раствора ЛП «Аспаркам», экстрагента – 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и раствора плацебо ЛП «Аспаркам»

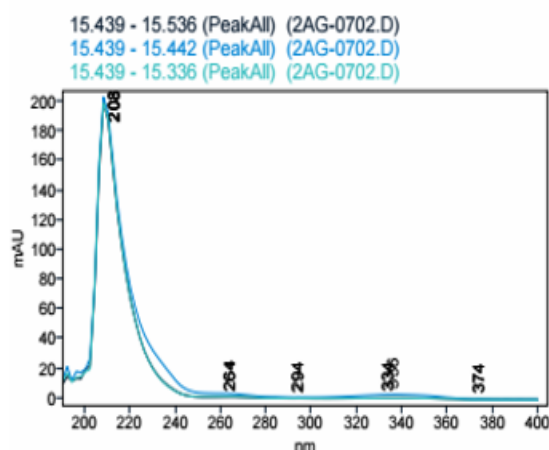
На хроматограммах испытуемых растворов активных фармацевтических субстанций Аспарагината Калия и Аспарагината Магния (производителей Хубей Максфарм Индастриз Ко.Лтд и ООО «Фармапол-Волга») и стандартного образца Аспарагината Магния присутствует пик с временем выхода около 16 минут, предположительно соответствующий D-Аспарагиновой кислоте, УФ-спектры этого вещества так же совпадают. Дальнейший вектор исследований будет направлен на установление структуры данного вещества с его последующей квалификацией и нормировкой.

Peak RT : 16.303 min Area Percent: 1.13%



1

Peak RT : 15.439 min Area Percent: 0.84%



2

Рис.4. Сопоставление УФ-спектров:

1 – испытуемый раствор стандартного образца Аспарагината Магния

2 – испытуемый раствор АФС Аспарагината Магния (ООО "Фармапол-Волга")

Таким образом, разработана методика анализа определения примесей в ЛП «Аспаркам» и АФС, входящих в его состав, методом ВЭЖХ-ДМД. Необходимы дополнительные исследования по подтверждению структуры, квалификации и нормировки D-Аспарагиновой кислоты.

Исследования проведены с использованием ресурсов научно-исследовательского центра (НИЦ) предприятия ООО «ЮжФарм», Краснодарский край, Россия.

Библиографический список

1. Государственный реестр лекарственных средств // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт – URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru> (дата обращения 27.05.2025)
2. Фармакопейная статья ФС 2.1.0451 Магния аспарагинат рацемический тетрагидрат. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 2; 2023
3. Санжеев А.П., Михина А.А., Севко Д.А., Севко А.В., Ворожейкин С.В., Анохина Е.П., Коротаева А.А. Существующие проблемы и пути их решения при анализе аминокислотного состава // Вестник ВГУИТ. 2018. Т. 80. № 4. С. 185–189. doi:10.20914/2310-1202-2018-4-185-189
4. Общая фармакопейная статья ОФС 1.2.1.2.0001 Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1; 2023

Об авторах

Трусов Сергей Андреевич

помощник директора, ООО «ЮжФарм», 353360, Краснодарский край, Крымский район,
ст. Троицкая, Нефтепромплощадка, ltrusovsergei@gmail.com

Медведева Алина Сергеевна

магистр Ивановского государственного химико-технологического университета, инженер-химик 1-й категории в группе разработок новых лекарственных препаратов,
ООО «ЮжФарм», 353360, Краснодарский край, Крымский район,
ст. Троицкая, Нефтепромплощадка, alina_medv@internet.ru

Никитин Илья Васильевич
начальник научно-исследовательского центра, ООО «ЮжФарм»,
353360, Краснодарский край, Крымский район,
ст. Троицкая, Нефтепромплощадка, nic@yuzhpharm.ru

Веселова Дарья Валерьевна
заведующий кафедрой фармации, доцент кафедры профилактики заболеваний,
здорового образа жизни и эпидемиологии, к.фарм.н., доцент, Кубанский государственный
медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4,
veselovadv@ksma.ru

About the authors

Trusov Sergey Andreevich
Assistant Director, Yuzhpharm LLC, 353360, Krasnodar region, Krymsky district,
Troitskaya vilage, Neftepromploshadka, ltrusovsergei@gmail.com

Medvedeva Alina Sergeevna
master student of Ivanovo State University of Chemical and Technology, chemical engineer of the
1st category in the group of new drug development, Yuzhpharm LLC, 353360, Krasnodar region,
Krymsky district, Troitskaya vilage, Neftepromploshadka, alina_medv@internet.ru

Nikitin Ilya Vasilyevich
Head of the Scientific Research Center, Yuzhpharm LLC, 353360, Krasnodar region, Krymsky
district, Troitskaya vilage, Neftepromploshadka, nic@yuzhpharm.ru

Veselova Darya Valeryevna
Head of the Department of Pharmacy, Associate Professor of the Department of Disease
Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Cand., Associate Professor, Kuban State Medical
University, 350063, 4 Mitrofan Sedin St., Krasnodar, veselovadv@ksma.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АРИЛ-1,6,7,7а-ТЕТРАГИДРОГЕТЕРЕНО[а]ПИРАНО[4,3-*b*]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ

Храмцова Е.Е.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Описывается исследование антимикробной активности ряда 6-замещенных 4-арил-1,6,7,7а-тетрагидрогетерено[а]пирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионов в отношении бактерий *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и грибов *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*. Обнаружены соединения, обладающие антимикробной активностью в отношении бактерий *A. baumannii*.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дион, пирано[4,3-*b*]пиррол, поликарбонильные соединения, патогены ESKAPE, антимикробная активность.

STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 6-SUBSTITUTED 4-ARYL-1,6,7,7a-TETRAHYDROHETERENO[*a*]PYRANO[4,3-*b*]PYRROL-2,3-DIONES

Khramtsova E.E.

Perm State University, Perm, Russia

A study of the antimicrobial activity of a series of 6-substituted 4-aryl-1,6,7,7a-tetrahydrohetereno[*a*]pyrano[4,3-*b*]pyrrol-2,3-diones against the bacteria *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and the fungi *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* is presented. Compounds with antimicrobial activity against *A. baumannii* were found.

Key words: 1*H*-pyrrole-2,3-dione, pyrano[4,3-*b*]pyrrole, polycarbonyl compounds, ESKAPE pathogens, antimicrobial activity.

Совершенствование фармакотерапии невозможно без поиска новых биоактивных соединений. Исследование гетероциклических структур, способных подавлять рост микроорганизмов альтернативными путями, – ключевой шаг в борьбе с устойчивыми инфекциями [1].

Среди 6-замещенных 4-арил-1,6,7,7а-тетрагидрогетерено[а]пирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионов (рисунок), впервые описанных в 2010 году [2, 3], выявлены соединения с ценными фармакологическими свойствами, такими как противовирусная [4] и антиноцицептивная [5] активности, что делает их перспективными структурами для разработки новых препаратов.

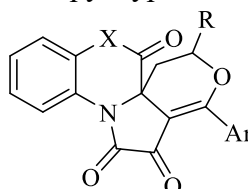
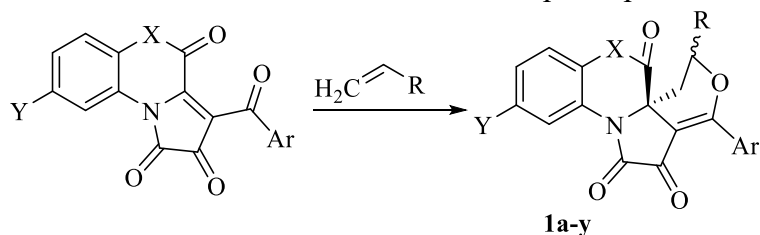


Рис. Общая формула 6-замещенных 4-арил-1,6,7,7а-тетрагидрогетерено[а]пирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионов 1.

В данной работе приводятся результаты исследования антимикробных свойств 6-замещенных 4-арил-1,6,7,7а-тетрагидрогетерено[а]пирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионов **1** – в отношении пяти штаммов бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, входят в группу патогенов ESKAPE [6, 7]) и двух штаммов грибов (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*).

Ряд 6-замещенных 4-арил-1,6,7,7а-тетрагидрогетерено[а]пирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионов **1a-y** синтезирован по описанным нами ранее методикам взаимодействием гетерено[е]пиррол-2,3-дионов с электроноизбыточными олефинами (этилвиниловый эфир, *n*-бутилвиниловый эфир, стирол) (схема) [8-11]. Соединения **1a,b,l,y** были выделены в виде (*R**,*S**)-диастереомера; соединение **1c** было выделено в виде (*R**,*R**)-диастереомера; остальные соединения **1** были выделены в виде смесей диастереомеров.



Антимикробную активность *in vitro* соединений **1a-y** в единственной концентрации 32 мкг/мл проводили в Институте молекулярной биологии Университета Квинсленда (программа CO-ADD, Австралия) [12] на пяти штаммах бактерий: *E. coli* ATCC 25922 (Ec), *K. pneumoniae* ATCC 700603 (Kp), *A. baumannii* ATCC 19606 (Ab), *P. aeruginosa* ATCC 27853 (Pa), *S. aureus* ATCC 43300 (Sa), и на двух штаммах грибов: *C. albicans* ATCC 90028 (Ca) и *C. neoformans* var. *grubii* ATCC 208821 (Cn). Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты скрининга соединений **1a-y на антимикробную активность.**

№	X	Y	Ar	R	Sa (% ¹)	Ec (% ¹)	Kp (% ¹)	Pa (% ¹)	Ab (% ¹)	Ca (% ¹)	Cn (% ¹)
1a	O	H	C ₆ H ₄ Br-4	OEt	-1,31 ²	8,93	7,74	3,49	-22,3	17,87	-13,43
1b	O	Cl	Ph	OEt	-1,08	10,02	8,16	11,1	-23,49	6,38	-7,57
1c	O	Cl	Ph	OEt	10,55	6,88	12,25	2,02	8,35	5,04	-16,27
1d	O	H	Ph	OBu	7,47	5,86	7,51	-0,11	45,56	2,01	4,05
1e	O	Cl	C ₆ H ₄ Br-3	OBu	9,15	16,74	10,05	-7,14	95,95	19,07	-15,54
1f	NH	H	Ph	OBu	6,88	2,25	10,47	0,95	-2,62	13,06	5,87
1g	O	H	C ₆ H ₄ OEt-4	Ph	1	-4,5	10,32	-6,26	72,98	11,79	-15,54
1h	NH	H	C ₆ H ₄ Cl-4	OBu	0,88	0,46	8,9	-0,78	-21,48	4,91	-3,41
1i	NH	H	C ₆ H ₄ OMe-4	OBu	1,68	0,1	8,87	-1,54	-26,93	8,78	-2,84
1j	O	Cl	Ph	OBu	-2,24	-0,3	6,9	-0,41	-15,61	6,98	-21,17
1k	NH	H	C ₆ H ₄ OEt-4	OBu	-1,01	-1,96	6,14	-3,65	-20,33	3,37	-2,7
1l	NPh	H	C ₆ H ₄ OMe-4	OBu	8,94	-2,71	11,28	19,36	0,36	5,78	1,16
1m	NPh	H	C ₆ H ₄ Cl-4	OEt	21,84	-2,96	13,88	13	1,67	3,18	1,68
1n	S	H	C ₆ H ₄ Cl-4	OBu	14,98	7,67	14,41	2,32	17,96	38,92	-5,58
1o	S	H	C ₆ H ₄ Me-4	OBu	13,45	4,94	10,92	2,95	10,14	26,67	-7,1
1p	S	H	C ₆ H ₄ Br-4	OBu	18,68	6,33	10,13	2,71	17,68	32,3	-1,27
1q	NMe	H	C ₆ H ₄ Cl-4	OEt	-1,9	-2,75	4,24	13,8	4,8	11,27	8,8
1r	NH	H	Ph	OEt	-2,73	1,25	1,74	13,86	3,8	5,12	13,27
1s	O	Me	Ph	OEt	-3,63	1,89	6,9	13,52	2,29	7,86	6,75

1t	O	Cl	Ph	OEt	-3,94	0,37	5,93	10,62	3,64	5,25	7,12
1u	O	H	Ph	OEt	-1,62	-0,52	2,02	18,47	4,31	5,18	11,73
1v	NPh	H	Ph	OEt	1,66	-1,87	6,14	-3,55	-8,32	2,57	-4,28
1w	O	H	2-фурил	OEt	12,02	0,73	11,46	0,39	-6,07	7,11	5,11
1x	NH	H	2-фурил	OEt	8,99	1,56	10,56	7,04	-13,03	6,65	4,73
1y	NPh	H	C ₆ H ₄ Cl-4	OBu	12,97	4,97	7,52	-5,93	38,8	6,51	17,6
положи т. контро ль	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0

¹ процент ингибирования роста микроорганизмов по сравнению с отрицательным контролем (только среда) и положительным контролем (среда без ингибиторов);

² отрицательные значения указывают на то, что скорость роста (или оптическая плотность при 600 нм) выше по сравнению с отрицательным контролем. Скорость роста для всех бактерий и грибов варьируется в пределах $\pm 10\%$.

В результате исследования антимикробной активности соединений **1a-y** выявлено наличие антимикробной активности у соединений **1g,e** в отношении бактериальной культуры *A. baumannii*. Примечательно, что карбапенем-устойчивые штаммы *A. baumannii* входят в критический уровень приоритетности Списка приоритетных бактериальных патогенов ВОЗ 2024 (WHO Bacterial Priority Pathogens List (WHO BPPL)) [1]. Исходя из этого, соединения **1g,e** могут быть рекомендованы для углубленных фармакологических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-43-590035) и министерства науки и высшего образования (проект FSNF-2025-0013).

Библиографический список

1. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Степанова Е.Е. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4(4*H*)-трионам / Е. Е. Степанова, А. В. Бабенышева, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46. – С. 940.
3. Силайчев П.С. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2-дионом / П. С. Силайчев, М. А. Крючкова, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46. – Вып. 4. – С. 613.
4. Alkaloid-like annulated pyrano[4,3-*b*]pyrroles: antiviral activity and hydrolysis / Е.Е. Khrantsova, M. V. Dmitriev, N. I. Bormotov [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2021. – V. 57. – №. 4. – P. 483-489.
5. Молекулярная структура и антиноцицептивная активность (10*R**,11*aR**)-8-арил-10-фенил-10,11-дигидропирано[4',3':2,3]пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-6,7,12-трионов / Е.Е. Степанова, П. А. Слепухин, Р. Р. Махмудов [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». – 2017. – Т. 7. – Вып. 4. – С. 476-482.
6. Miller W. R. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics / W. R. Miller, C. A. Arias // Nature Reviews Microbiology. – 2024. – V. 22. – P. 598–616.
7. An escape from ESKAPE pathogens: A comprehensive review on current and emerging therapeutics against antibiotic resistance / A. Singh, M. Tanwar, T. P. Singh [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2024. – V. 279. – 135253.

8. Степанова Е.Е. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. ХСVIII. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароил-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионам. Новый подход к синтезу гетероаналогов 13(14→8) абео стероидов / Е. Е. Степанова, З. Г. Алиев, А.Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. – Вып. 12. – С. 1781–1786.
9. Степанова Е.Е. Гетеро-реакция Дильса-Альдера 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазинов со стирилом. Синтез пирано[4',3':2,3]пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазинов / Е. Е. Степанова, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – Вып. 12. – С. 1816–1820.
10. Синтез пирано[4',3':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалинов по реакции ароилпирролохиноксалинов с алкилвиниловыми эфирами / С. О. Касаткина, М. С. Титов, Е. Е. Степанова [и др.] // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – Вып. 4. – С. 624–629.
11. Reaction of Aroylpyrrolobenzothiazinetrienes with Electron-Rich Dienophiles / E. E. Khramtsova, E. A. Lystsova, M. V. Dmitriev [et al.] // ChemistrySelect. – 2021. – V. 6. – № 24. – P. 6295–6301.
12. Helping chemists discover new antibiotics / M. A. Blaskovich, J. Zuegg, A. G. Elliott, M.A Cooper // ACS infectious diseases. – 2015. – V. 1. – №. 7. – P. 285-287.

Об авторах

Храмцова Екатерина Евгеньевна
кандидат химических наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
6140687, г. Пермь, ул. Букирева, 15, caterina.stepanova@psu.ru

About the authors

Khramtsova Ekaterina Evgenievna
candidate of chemical sciences, associate professor, Perm State University,
614068, 15, Bukireva st., Perm, caterina.stepanova@psu.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ 6/6/5/6/6- И 6/6/5/6/5-АНГУЛЯРНЫХ ПИРАНО[4,3-*b*]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ

Храмцова Е.Е.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Описывается исследование антимикробной активности рядов пентациклических 6/6/5/6/6- и 6/6/5/6/5-ангулярных пирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионов и изомерных им трициклических 6/6/5-ангулярных пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов в отношении бактерий *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и грибов *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*. Обнаружены соединения, обладающие противомикробной активностью в отношении *A. baumannii*.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дион, пирано[4,3-*b*]пиррол, поликарбонильные соединения, патогены ESKAPE, антимикробная активность.

STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PENTACYCLIC 6/6/5/6/6- AND 6/6/5/6/5-ANGULAR PYRANO[4,3-*b*]PYRROL-2,3-DIONES

Khramtsova E.E.

Perm State University, Perm, Russia

The article describes a study of the antimicrobial activity of a series of pentacyclic 6/6/5/6/6- and 6/6/5/6/5-angular pyrano[4,3-*b*]pyrrole-2,3-diones and their isomeric tricyclic 6/6/5-angular pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazines against the bacteria *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and the fungi *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*. Compounds with antimicrobial activity against *A. baumannii* were found.

Keywords: 1*H*-pyrrole-2,3-dione, pyrano[4,3-*b*]pyrrole, polycarbonyl compounds, ESKAPE pathogens, antimicrobial activity.

Гетероциклические соединения играют ключевую роль в разработке новых антибиотиков, так как они входят в структуру многих природных и синтетических противомикробных агентов.

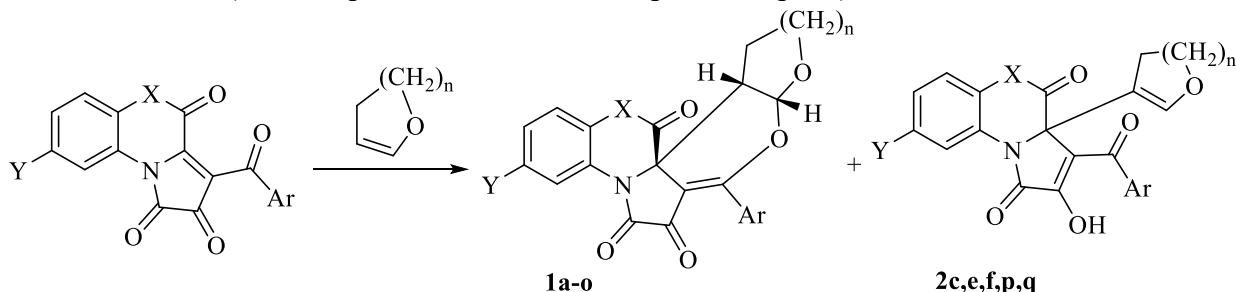
Пентациклические гетероциклы – это редкие, но важные структуры в дизайне антибиотиков. Они играют важную роль в структуре многих природных и синтетических антибиотиков, обеспечивая высокую селективность действия и способность преодолевать резистентность.

Среди пентациклических гетероциклов особое место занимают 6/6/5/6/6- и 6/6/5/6/5-ангулярные пирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионы **1** (схема). Соединения **1** обладают жесткой объемной алкалоидоподобной пространственной структурой, что делает их перспективными структурами для разработки новых селективных лекарственных препаратов (в том числе антибактериальных).

В данной работе приводятся результаты исследования антимикробных свойств пентациклических 6/6/5/6/6- и 6/6/5/6/5-ангулярных пирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионов **1** – в отношении пяти штаммов бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, входят в группу патогенов

ESKAPE [1, 2]) и двух штаммов грибов (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*).

Ряд пентациклических 6/6/5/6/6- и 6/6/5/6/5-ангулярных пирано[4,3-*b*]пиррол-2,3-дионов **1a-o** синтезирован по описанным нами ранее методикам взаимодействием гетерено[*e*]пиррол-2,3-дионов с циклическими электроноизбыточными олефинами (3,4-дигидро-2*H*-пиран, 2,3-дигидрофуран) (схема) [3-5]. Соединения **1a-o** были выделены в виде единственного диастереомера ((9*aR**,12*aS**,12*bR**) – для производных 2,3-дигидрофурана и (9*aR**,13*aS**,13*bR**) – для производных 3,4-дигидро-2*H*-пирана).



Кроме того, поскольку реакция гетерено[*e*]пиррол-2,3-дионов с циклическими электроноизбыточными олефинами (схема) протекает с образованием двух рядов изомерных продуктов – циклоаддуктов гетеро-реакции Дильса-Альдера **1** и аддуктов реакции Михаэля **2** (трициклических 6/6/5-ангулярных пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов **2**) [3-5], соединения **2c,e,f,p,q** также были выделены и подвергнуты исследованию противомикробной активности.

Противомикробную активность *in vitro* соединений **1a-o** и **2c,e,f,p,q** в одной концентрации 32 мкг/мл проводили по программе CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery, Институт молекулярной биологии Университета Квинсленда, Австралия) [6] на пяти бактериальных штаммах: *E. coli* ATCC 25922 (Ec), *K. pneumoniae* ATCC 700603 (Kp), *A. baumannii* ATCC 19606 (Ab), *P. aeruginosa* ATCC 27853 (Pa), *S. aureus* ATCC 43300 (Sa), и на двух грибковых штаммах: *C. albicans* ATCC 90028 (Ca) и *C. neoformans* var. *grubii* ATCC 208821 (Cn). Результаты представлены в таблице.

Таблица

Результаты скрининга соединений **1a-o** и **2c,e,f,p,q** на противомикробную активность

№	X	Y	Ar	n	Sa (% ¹)	Ec (% ¹)	Kp (% ¹)	Pa (% ¹)	Ab (% ¹)	Ca (% ¹)	Cn (% ¹)
1a	O	H	Ph	2	12,2	2,96	10,75	-7,5 ²	27,2	11,46	4,95
1b	O	Cl	Ph	2	6,39	-0,11	11,18	2,56	-15,23	8,32	7,95
1c	O	H	C ₆ H ₄ OMe-4	2	9,86	0,66	10,35	2,45	-22,89	6,31	-0,68
1d	O	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	2	14,93	1,11	9,21	4,62	-20,13	4,71	-5,68
1e	NH	H	Ph	2	4,72	1,38	7,56	-0,31	-23,48	0,1	20,81
1f	O	H	C ₆ H ₄ OEt-4	2	7,92	4,09	8,22	-3,77	81,82	5,51	-6,08
1g	NH	H	C ₆ H ₄ OMe-4	2	3,32	-0,3	8,9	3,04	-16,75	4,98	-3,97
1h	O	H	Ph	1	15,22	0,94	10,25	3,3	-13,46	6,98	-6,76
1i	NH	H	Ph	1	8,13	2,11	8,59	9,24	0,48	6,12	4,66
1j	NH	H	C ₆ H ₄ Br-4	2	3,94	2,92	12,24	11,67	1,91	12,03	1,68
1k	S	H	C ₆ H ₄ Me-4	2	18,87	5,31	1,58	5,87	12,55	5,84	1,52
1l	S	H	C ₆ H ₄ Cl-4	2	17,15	4,36	16,13	5,3	30,01	11,96	-0,51
1m	S	H	C ₆ H ₄ Br-4	2	26	4,75	23,13	5,19	20,68	12,71	-0,51
1n	NH	H	C ₆ H ₄ OEt-4	2	5,06	2,61	5,8	-1,42	-13,57	-0,3	10,22
1o	O	Cl	Ph	1	5,04	-2,14	9,89	3,39	-17,97	5,91	-4,92
2c	O	H	C ₆ H ₄ OMe-4	2	2,24	4,92	11,06	0,96	-24,94	9,83	-6,76

2e	NH	H	Ph	2	6,55	2,98	8,94	-5,52	42,02	6,58	-0,57
2f	O	H	C ₆ H ₄ OEt-4	2	4,7	2,03	10,97	6,82	81,48	6,58	-5,11
2p	O	H	C ₆ H ₄ Br-4	2	6,29	-0,2	11,36	2,79	-19,27	5,35	-0,57
2q	NPh	H	C ₆ H ₄ OMe-4	2	5,5	1,03	11,42	19,63	1,7	3,58	1,4
положи т. контро ль	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0

¹ процент ингибирования роста микроорганизмов по сравнению с отрицательным контролем (только среда) и положительным контролем (среда без ингибиторов);

² отрицательные значения указывают на то, что скорость роста (или оптическая плотность при 600 нм) выше по сравнению с отрицательным контролем. Скорость роста для всех бактерий и грибов варьируется в пределах $\pm 10\%$;

В результате исследования противомикробной активности соединений **1a-o** и **2c,e,f,p,q** выявлено наличие антимикробной активности у соединений **1f** и **2f** в отношении бактериальной культуры *A. baumannii*. Примечательно, что карбапенем-устойчивые штаммы *A. baumannii* входят в критический уровень приоритетности Списка приоритетных бактериальных патогенов ВОЗ 2024 [7]. Исходя из этого, соединения **1f** и **2f** могут быть рекомендованы для углубленных фармакологических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-43-590035) и министерства науки и высшего образования (проект FSNF-2025-0013).

Библиографический список

1. Miller W. R. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics / W. R. Miller, C. A. Arias // Nature Reviews Microbiology. – 2024. – V. 22. – P. 598–616.
2. An escape from ESKAPE pathogens: A comprehensive review on current and emerging therapeutics against antibiotic resistance / A. Singh, M. Tanwar, T. P. Singh [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2024. – V. 279. – 135253.
3. Одновременная реализация двух направлений взаимодействия пирролобензоксазинтрионов с циклическими алкоксиолефинами. Синтез алкалоидоподобных пентациклических ангулярных 6/6/5/6/5- и 6/6/5/6/6-аннелированных гетероциклов / Е. Е. Степанова, М. В. Дмитриев, П. А. Слепухин, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – Вып. 1. – С. 78–85.
4. Взаимодействие 3-ароилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5H)-трионов с 2,3-дигидрофураном и 3,4-дигидро-2H-пираном / С. О. Касаткина, Е. Е. Степанова, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – Вып. 7. – С. 1049–1054.
5. Reaction of Aroylpyrrolobenzothiazinetriones with Electron-Rich Dienophiles / E.E. Khrantsova, E. A. Lystsova, M. V. Dmitriev [et al.] // ChemistrySelect. – 2021. – V. 6. – № 24. – P. 6295–6301.
6. Helping chemists discover new antibiotics / M. A. Blaskovich, J. Zuegg, A. G. Elliott, M.A. Cooper // ACS infectious diseases. – 2015. – V. 1. – №. 7. – P. 285-287.
7. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Об авторах

Храмцова Екатерина Евгеньевна
кандидат химических наук, доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, caterina.stepanova@psu.ru

About the authors

Khramtsova Ekaterina Evgenievna
candidate of chemical sciences, associate professor, Perm State University,
614068, 15, Bukireva st., Perm, caterina.stepanova@psu.ru

АНАЛИЗ И ПЛАНИРОВАНИЕ ТОВАРООБОРОТА АПТЕКИ В ЦЕЛЯХ ПРИНЯТИЯ УПРАВЛЕНЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ

Худайбердиева А., Киселева Л.Г.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

В статье рассматривается процесс экономического анализа товарооборота отдельной аптеки с целью принятия эффективного управленческого решения по краткосрочному планированию продаж товаров аптечного ассортимента. Установлено, что аптечная организация испытывает трудности в достижении целей продаж, так как рядом находятся конкурирующие аптеки, прямо борющиеся за поток покупателей.

Авторами выявлены основные факторы, влияющие на снижение показателей товарооборота и предложен методический подход на основе диаграммы Каору Ишикава, которая обеспечивает принятие эффективного управленческого решения к планированию товарооборота на будущий год.

Ключевые слова: розничные продажи, товарооборот, конкуренция, экономический анализ, планирование показателей деятельности аптечной организации.

ANALYSIS AND PLANNING OF PHARMACY TURNOVER FOR THE PURPOSE OF MAKING A MANAGEMENT DECISION

Khudaiberdieva A., Kiseleva L.G.

Perm State University, Perm, Russia

The article examines the process of economic analysis of the turnover of a separate pharmacy with the aim of making an effective management decision on short-term planning of sales of goods in the pharmacy range. It was established that the pharmacy organization experiences difficulties in achieving sales goals, since there are competing pharmacies nearby, directly fighting for the flow of customers.

The authors identified the main factors influencing the decrease in turnover indicators and proposed a methodological approach based on the Kaoru Ishikawa diagram, which ensures the adoption of an effective management decision for planning turnover for the next year.

Keywords: retail sales, turnover, competition, economic analysis, planning of performance indicators of a pharmacy organization.

Экономический анализ показателей деятельности организации необходим для принятия адекватных управленческих решений, помогающих аптечной организации находится в состоянии финансовой устойчивости. Современный этап характеризуется тем, что в условиях нестабильной экономической ситуации, обусловленной различными внешними факторами, предприятию как никогда важно отслеживать результаты своей деятельности и уметь их прогнозировать хотя бы в краткосрочном периоде. В этой связи тема исследования является актуальной. Объектом исследования являются торговая деятельность аптечной организации. Предметом исследования выступает показатель товарооборота конкретной аптеки. Цель работы – составить план товарооборота на основе анализа показателя за ряд лет в целях принятия эффективных управленческих решений в аптеке.

В ходе исследования изучены и обобщены данные литературы в сфере экономического анализа и планирования показателей торговой деятельности аптечных организаций, рассмотрены существующие методические подходы к принятию управленческих решений по эффективному планированию розничных продаж [1,3,4].

Изучение торговой деятельности проводилось на примере аптеки «Аптека 59Плюс», расположенной в г. Перми. Аптека расположена в оживленной части города, рядом Центральный рынок, автовокзал, краевая больница, много транспорта, торговых организаций. В непосредственной близости расположены аптеки сети «Планета здоровья»: на Луначарского, 95А и на Попова, 57. Проходимость в месте расположения аптеки большая.

Поскольку в этой локации размещены и другие аптеки, был проведен анализ конкурентоспособности изучаемой аптеки, который показал, что она уступает аптеке на Луначарского, 95А, по широте ассортимента. Уровень консультирования, оказываемых услуг и обслуживания во всех аптеках или средний, или ниже среднего. Также был проведен SWOT-анализ. Он позволил выявить сильные и слабые стороны изучаемой аптеки. Слабые стороны: не совсем качественное оказание услуг, отсутствие качественного фармацевтического консультирования посетителей аптеки, неширокий ассортимент. Все это может негативно влиять на показатели товарооборота аптеки. В этой связи был проведен анализ товарооборота аптеки за период с 2022 по 2024 год, который показал тенденцию снижения показателя. Установлены ключевые факторы, влияющие на товарооборот, это:

1. Ассортимент.
2. Цены.
3. Способность сотрудников аптеки к продажам.

На первом этапе был проанализирован ассортимент аптечной организации. Ассортимент товаров в изучаемой аптеке включает 6 групп товаров, а Законом «Об обращении лекарственных средств» разрешено продавать 12 групп товаров [2]. В аптеке нет некоторых востребованных групп товаров. Далее было произведено сравнение средних цен на товары в изучаемой аптеке с основным конкурентом - аптека «Планета здоровья» на Луначарского, 95А. Цены в изучаемой аптеке по группам товаров несколько ниже, чем у основного конкурента. Также проведено наблюдение за работой фармацевтических работников в аптеке в течение нескольких смен. За основу сравнения была взята существующая классификация «продавцов» [6]. Установлено, что большая часть «продавцов» изучаемой аптеки – это обычные «продавцы». Если есть лекарство, отпускают больному, но замен не предлагают и практически не консультируют посетителей аптеки. Это не способствует увеличению товарооборота. Также в штате есть эмоциональный «продавец», который большое внимание оказывает посетителю аптеки и хорошо консультирует, но в продажах не заинтересован и может послать посетителя в аптеку к конкурентам. Таким образом 75,0% «продавцов» этой аптеки не заинтересованы в продаже, что отрицательно сказывается на товарообороте.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что с товарооборотом аптеки есть проблемы, которые нужно решать. От этого зависит и прогноз товарооборота. Чтобы принять управленческое решение построена диаграмма Ишикавы Каору [5]. Мероприятия, которые должны привести к увеличению товарооборота изучаемой аптеки, это: расширение ассортимента, например, в аптеке нет очковой оптики и средств ухода за ней, у конкурентов этой группы товаров тоже нет, а поток потенциальных покупателей большой; рядом краевая больница с офтальмологическим стационаром и поликлиникой, куда приезжает множество людей из области, поблизости нет салонов оптики. Врачи краевой больницы могли бы направлять пациентов в данную аптеку. В ассортименте также нет минеральных вод, которые востребованы круглый год, а в летнее время особенно, когда жарко. Нет продуктов лечебного, детского и диетического питания, которые тоже востребованы посетителями аптеки, которые приезжают в город из области, а также живут в г. Перми. Эти и другие товары аптечного ассортимента могли бы расширить ассортимент и увеличить товарооборот. Что касается персонала, то работники аптеки мало заинтересованы в продажах. Нужно их мотивировать. Например, премированием от выручки, а также провести их обучение технологии продаж, повысить их квалификацию, обеспечить гибкий график работы и так далее. Цены в данной аптеке являются низкими. Это привлекает покупателей. Но с другой стороны аптека теряет выручку из-за низких цен. Предлагается формировать конкурентные цены (близкие к ценам конкурентов) на основные товарные группы, такие как лекарственные препараты, предметы и

средства, предназначенные для ухода за больными. На другие товарные группы- цены держать низкими.

Могут быть выделены и другие факторы, которые нужны для того, чтобы осуществить управленческое решение по увеличению товарооборота. Это например:

1. Реклама расширенного ассортимента.
2. Назначение ответственных за практическую реализацию запланированных мероприятий, а также контроль их выполнения.

Все мероприятия, составляющие основу управленческого решения, должны привести к увеличению товарооборота. Насколько увеличится товарооборот определили эксперты специально созданной группы, в которую вошли руководители других аптек сети и специалисты изучаемой аптеки. Эксперты считают, что после реализации запланированных мероприятий товарооборот может увеличиться не меньше чем на 13,0%. После этого был запланирован товарооборот аптеки на 2025 год. Он составит более 24 млн. руб., что больше, чем в 2024 году на 2 млн.772 тыс. руб., то есть предлагаемые мероприятия эффективны.

Таким образом, авторы считают, что экономический анализ показателей торговой деятельности на основе изучения факторов внешней и внутренней среды нужно проводить не только в целом по сети аптек, а в каждой аптеке для того, чтобы принимать эффективные решения по управлению продажами и повышению показателей деятельности организации.

Библиографический список

1. Федеральный закон «Об основах государственного регулирования торговой деятельности в Российской Федерации» от 28.12.2009 № 381 (ред. от 25.12.2023) // СПС «Консультант-плюс».
2. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 11.06.2021) // СПС «Консультант-плюс».
3. ГОСТ Р 51303-2023 «Торговля. Термины и определения» // СПС «Консультант-плюс».
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» // СПС «Консультант-плюс».
5. Саидова Д. А. Разработка методик экономического анализа для принятия управленческих решений «Экономика и социум» №4 (71) 2020 С. 847-848.
6. Типы продавцов. URL: <https://pavel-samuta.livejournal.com/58831> (дата обращения 25.04.2025).

Об авторах

Худайбердиева Айгуль

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, hudaiberdieva.aigul@yandex.ru

Киселева Лариса Георгиевна

кандидат фармацевтических наук, доцент, Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, semerada@mail.ru

About the authors

Khudaiberdieva Aigul

student, Perm State University, 614068, 15, Bukireva, Perm, hudaiberdieva.aigul@yandex.ru

Kiseleva Larisa Georgievna

Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, Perm State University,
614068, 15, Bukireva, Perm, semerada@mail.ru

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ НОВЫХ СУЛЬФОНОГИДРАЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-2-ОНА

Чаплыгина М.Г., Скопцова А.А., Шихалиев Х.С.

Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Разработан эффективный двустадийный метод получения новых гибридных молекул, в которых фрагмент пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она сочетается с салициловыми альдегидами через сульфогидразидный линкер. Показано, что получение пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфогидразида достигается взаимодействием соответствующих сульфонилхлорида с гидразин гидратом, последующее взаимодействие с салициловыми альдегидами приводит к образованию целевых гибридных молекул.

Ключевые слова: пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он, сульфогидразид, салициловый альдегид.

DESIGN AND SYNTHESIS OF NEW SULFONOHYDRAZIDE DERIVATIVES OF PYRROLO[3,2,1-*ij*]QUINOLINE-2-ONE

Chaplygina M.G., Skoptsova A.A., Shikhaliev Kh.S.

Voronezh State University, Voronezh, Russia

An effective two-stage method has been developed for the preparation of new hybrid molecules in which the pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-2-one fragment is combined with salicylic aldehydes through a sulfonohydrazide linker. It has been shown that the production of pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-8-sulfonohydrazide is achieved by the interaction of the corresponding sulfonyl chloride with hydrazine hydrate, the subsequent interaction with salicylic aldehydes leads to the formation of target hybrid molecules.

Keywords: pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-2-one, sulfonohydrazide, salicylic aldehyde.

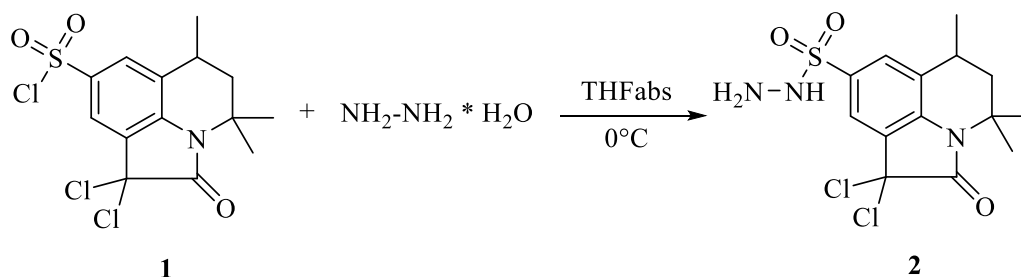
Известно, что молекулы с фрагментом гидразида сульфоновой кислоты способны проявлять ряд фармацевтически значимых свойств. У данных производных была обнаружена антибактериальная [1,2], противоопухолевая [3] и противовоспалительная [4] активности, поэтому введение сульфонилгидразидного фрагмента в структуру разнообразных веществ активно исследуется в рамках получения новых гетероциклических соединений с высокой биологической значимостью.

В свою очередь, нашей основной целью является развитие химии таких трициклических соединений, как пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны, которые представляют собой удобные субстраты для построения новых гибридных молекул с широким спектром биологической активности. Так у ряда функциональных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она были обнаружены наиболее перспективные для дальнейшего изучения свойства, такие как способность ингибировать ряд протеинкиназ [5], клеточную линию лимфомы [6], а также факторы свертывания крови [7,8].

В нашем исследовании представлен эффективный метод получения новых гибридных молекул, в которых ядро пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она сочетается с салициловыми альдегидами через сульфогидразидный линкер. Введение производных салицилового альдегида в молекулу, в свою очередь, является описанным подходом к синтезу веществ с противовоспалительной [9,10] активностью.

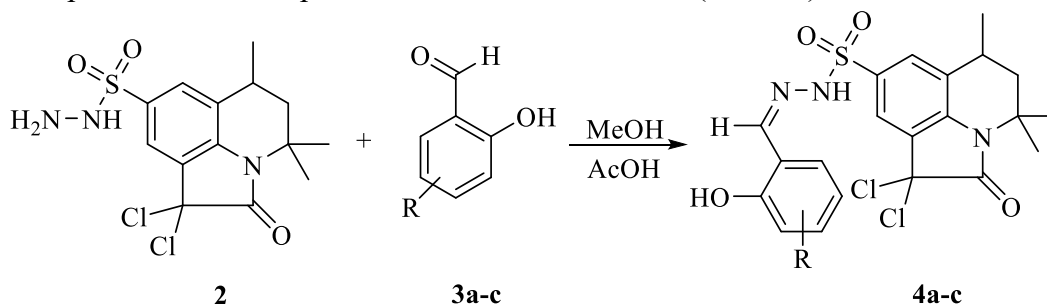
В качестве исходного субстрата нами был выбран высоко реакционноспособный 1,1-дихлоро-4,4,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-

сульфонилхлорид **1**. Для получения сульфогидазида **2** в реакцию с исходным соединением **1** вводился гидразин гидрат (схема 1). Наилучшие результаты были достигнуты при использовании абсолютного тетрагидрофурана в качестве растворителя при 0°C. Было установлено, что полная конверсия реагентов достигается в течение 1-2 минут при использовании четырехкратного избытка гидразин гидрата. Также подобранные условия позволили избежать протекания конкурирующих процессов и получать целевой продукт реакции **2** с высокими выходами (до 87%). Полученный 1,1-дихлоро-4,4,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфогидазид **2** представляет собой белое порошкообразное вещество легкорастворимое в полярных органических растворителях.



Полученное сульфогидазидное производное **2** также представляет интерес с точки зрения его дальнейшей функционализации с целью расширения перечня потенциальных биологически активных веществ. Наличие активной аминогруппы позволяет вводить соединений **2** в реакции с различными электрофильными агентами. Опираясь на литературные данные [9,10], в качестве электрофильного агента был выбран салициловый альдегид.

Взаимодействие сульфогидазида **2** с салициловыми альдегидами **3а-с** проводили в стандартных условиях взаимодействия аминов с карбонильными соединениями. Так при кипячении исходных реагентов в метаноле в условиях кислотного катализа (с добавлением 1-2 мл уксусной кислоты) в течение 1-2 часов происходит образование целевых N'-(2-арилиден)-4,4,6-триметил-2-оксо-1,1-дихлор-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфогидазидов **4а-с** с хорошими выходами – 75-81% (схема 2).



R= H (a); 3-MeO (b); 4-OH (c)

Синтезированные соединения **2** и **4** на данный момент проходят фармакологические исследования ингибирующей активности в отношении факторов свертывания Ха и XIa, а также противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2.

Библиографический список

1. New bioactive silver (I) complexes: Synthesis, characterization, anticancer, antibacterial and anticarbonic anhydrase II activities / U.O. Ozdemir [et al.]. // Journal of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1138. – P. 55-63.
2. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-Acyl-2-sulfanilyhydrazine and 1-Acyl-2-(4-amino-1-naphthylsulfonyl) hydrazine / T. Tsuji [et al.]. // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1962. – Vol. 10, №. 3. – P. 210-219.

3. Discovery of benzoylsulfonohydrazides as potent inhibitors of the histone acetyltransferase KAT6A / D. J. Leaver [et al.]. // *Journal of medicinal chemistry*. – 2019. – Vol. 62, №. 15. – P. 7146-7159.
4. Hit-to-lead optimization of phenylsulfonyl hydrazides for a potent suppressor of PGE2 production: Synthesis, biological activity, and molecular docking study / M. Kim [et al.]. // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2016. – Vol. 26, №. 1. – P. 94-99.
5. Синтез 4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, содержащих фрагмент пиперазина, и исследование их ингибирующих свойств по отношению к протеинкиназам / Н. П. Новичихина [и др.] // *Известия Академии наук. Серия химическая* – 2020. – Т. 4. – С. 787-792.
6. Synthesis and anti-leukaemic activity of pyrrolo[3,2,1-*hi*]indole-1,2-diones, pyrrolo [3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-diones and other polycyclic isatin derivatives / L. Matesic [et al.]. // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68, №. 34. – P. 6810-6819.
7. Design, synthesis, and evaluation of new hybrid derivatives of 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-one as potential dual inhibitors of blood coagulation factors Xa and XIa / A.A. Skoptsova [et al.]. // *Molecules*. – 2024 – Vol. 29, №. 2. – P. 373.
8. Synthesis, docking, and in vitro anticoagulant activity assay of hybrid derivatives of pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-one as new inhibitors of factor Xa and factor XIa / N. Novichikhina [et al.]. // *Molecules*. – 2020 – Vol. 25, №. 8. – P. 1889.
9. Anti-diabetic, anti-inflammatory and molecular docking studies of benzofuran derivatives as potential α -glucosidase and lipoxygenase inhibitors / E.N.Agbo [et al.]. // *Results in Chemistry*. – 2025. – P. 102102.
10. Design, synthesis, and anti-inflammatory evaluation in vitro and in silico of novel flavone derivatives / E.Fraj [et al.]. // *ChemistrySelect*. – 2025. – Vol. 10, №. 9. – P. e202405663.

Об авторах

Чаплыгина Мария Геннадьевна
студент, Воронежский государственный университет,
394018, г. Воронеж, Университетская площадь, 1, chaplygina-mashulya@inbox.ru

Скопцова Анна Александровна
аспирант, Воронежский государственный университет,
394018, г. Воронеж, Университетская площадь, 1, annk0611@mail.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович
доктор химических наук, профессор, Воронежский государственный университет, 394018,
г. Воронеж, Университетская площадь, 1, shikh1961@yandex.ru

About the authors

Chaplygina Mariia Gennadievna
student, Voronezh State University, 394018, 1, University Square, Voronezh,
chaplygina-mashulya@inbox.ru

Skoptsova Anna Alexandrovna
postgraduate student, Voronezh State University, 394018, 1, University Square, Voronezh,
annk0611@mail.ru

Shikhaliev Khidmet Safarovich
doctor of chemical sciences, professor, Voronezh State University,
394018, 1, University Square, Voronezh, shikh1961@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ pH СРЕДЫ НА КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В БОДЯКА РАЗНОЛИСТНОГО ЛИСТЬЯХ

Шавлидзе Л.О.^{1,2}, Одегова М.В.², Касьянов З.В.², Зыкова С.С.¹

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Для изучения потенциального лекарственного растения *Cirsium heterophyllum* разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-О-глюкозид в листьях. Однако данные, которые касаются изучения влияния кислотности среды на комплексообразование флавоноидов представлены поверхностно. В данной статье изучается влияние концентраций и объемов уксусной кислоты на значение оптической плотности растворов.

Ключевые слова: *Cirsium heterophyllum*, количественное определение, лютеолин-7-О-глюкозид, дифференциальная спектрофотометрия, флавоноиды.

THE EFFECT OF pH ON FLAVONOID'S COMPLEX FORMATION IN THE LEAVES OF THE CIRSIUM HETEROPHYLLUM

Shavlidze L.O.^{1,2}, Odegova M.V.², Kasyanov Z.V.², Zyкова S.S.¹

¹Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

²Perm State University, Perm, Russia

In order to study the potential medicinal plant *Cirsium heterophyllum* the methodology was developed quantitative determination of the amount of flavonoids in terms of luteolin-7-O-glucoside in the leaves. However, the data concerning the study of the influence of acidity of the medium on the complexation of flavonoids are presented superficially. In this paper, the effect of concentrations and volumes of acetic acid on the optical density value of the solutions.

Keywords: *Cirsium heterophyllum*, quantification, luteolin-7-O-glucoside, differential spectrophotometry, flavonoids.

Лекарственные растения играют важную роль медицине. Они являются источником различных биологически активных веществ, в частности фенольных соединений, флавоноидов. В особенности представляют интерес растения, не имеющие статуса официальных в РФ. [1,2].

Бодяк разнолистный (*Cirsium heterophyllum* (L.) Hill) семейства Астровые (*Asteraceae*) – многолетнее травянистое растение 40-150 см высотой, имеет удлиненное корневище. Данное растение распространено в Европе, в частности в Пермском крае [3].

Бодяк разнолистный также используется в народной медицине. Настои используют от головной боли, при эпилепсии, заболеваниях желудка, заболеваниях бронхо-легочной, сердечно-сосудистой, гинекологической систем. Наружно при кожных заболеваниях в качестве кровоостанавливающего, антисептического, противовоспалительного, ранозаживляющего средства [4]. Химический состав бодяка разнолистного мало изучен. В работах Огурцовой Л.Н. и Сюезовой З.Ф. присутствуют отдельные данные о наличии групп БАВ, в частности флавоноидов. Не смотря на актуальность этих исследований говорить об изученности химического состава не представляется возможным. Также, учеными ПГНИУ ранее была разработана и валидирована методика определения суммы флавоноидов в бодяка разнолистного листьях. Однако имеются поверхностные данные про влияние уксусной кислоты на реакцию комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом [5]. Поэтому

представляется интерес к изучению влияния кислотности среды на образование комплексов флавоноидов с алюминия хлоридом.

В настоящей работе использовали образец листьев бодяка разнолистного, заготовленный летом 2024 года в период массового цветения в окрестностях г. Перми (ж/д станция «30 км»). Местом сбора растения являлся заливной луг. Сырье было собрано с помощью секатора, упаковано в мешки и доставлено к месту сушки. Далее сырье было выложено тонким слоем в 1-2 см, сушилось при комнатной температуре, при достаточном проветривании, без прямого воздействия солнечных лучей, хранилось отдельно от других видов сырья.

Количественное определение флавоноидов в пересчёте на лютеолин-7-О-глюкозид проводили по следующей, разработанной ранее, методике: аналитическую пробу сырья измельчали до величины частиц, проходящих сквозь сито 1 мм. Около 0,5 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в колбу со шлифом вместимостью 250 мл. Прибавляли 100 мл этилового спирта 70%. Колбу присоединяли к обратному холодильнику, нагревали на кипящей водяной бане в течение 45 минут, периодически встряхивая для смывания частиц сырья со стенок. Затем колбу с содержимым охлаждали до комнатной температуры. Извлечение фильтровали через бумажный складчатый фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. При необходимости доводили до метки этиловым спиртом 70% и перемешивали (раствор А).

Далее добавляли 2,0 мл раствора А в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 7,0 мл алюминия хлорида раствора 2% и затем добавляли разные объёмы уксусной кислоты с разными концентрациями, доводили объем до метки этиловым спиртом 95%, перемешивали и оставляли на 45 минут (раствор Б).

Одновременно с этим готовили раствор сравнения. Для этого 2,0 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли соответствующие объёмы и концентрации уксусной кислоты, доводили объем до метки этиловым спиртом 95%, перемешивали и оставляли на 45 минут (раствор сравнения). Оптическую плотность раствора Б измеряли через 45 минут на спектрофотометре (СФ-2000, ОКБ Спектр, г. Санкт-Петербург, Россия) при длине волны 396 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя раствор сравнения. Также параллельно измеряли рН раствор на лабораторном Мультитесте ИПЛ-111-1 (ООО НПП «Семика», г. Новосибирск, Россия).

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-О-глюкозид в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{345 \cdot a \cdot 2,0 \cdot (100 - W)}$$

где А – оптическая плотность раствора Б;

345 – удельный показатель поглощения лютеолин-7-О-глюкозида с алюминия хлоридом при длине волны 396 нм;

а – навеска сырья, г;

W – влажность сырья, %.

Оптимальным объемом добавленной уксусной кислоты и оптимальной концентрацией уксусной кислоты судили по самому большому значению оптической плотности исследуемого раствора.

Полученные данные по влиянию кислотности среды на комплексообразование представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние кислотности среды на комплексообразование

Концентрация CH ₃ COOH, %	Объем CH ₃ COOH, мл	Значение pH	Оптическая плотность, А	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-О-глюкозид и абсолютно сухое сырье, %
1%	1,00	3,789	0,1442	1,09±0,03
3%	1,00	3,754	0,1502	1,15±0,04
5%	1,00	3,721	0,1958	1,49±0,02
10%	1,00	3,689	0,1701	1,30±0,01
30%	1,00	3,671	0,1519	1,16±0,03
99,9%	0,10	3,654	0,3242	2,47±0,03
99,9%	0,20	3,632	0,3512	2,68±0,01

Исходя из данных таблицы, видно, что оптимальным объемом уксусной кислоты является 0,20 мл, оптимальная концентрация уксусной кислоты составляет 99,9% (ледяная) при pH = 3,632.

Проведено изучение влияния кислотности среды на комплексообразование флавоноидов с алюминия хлоридом. Определен оптимальный объем уксусной кислоты, нужная концентрация уксусной кислоты. Полученные данные будут использованы для получения водно-спиртовых извлечений с максимальным содержанием суммы флавоноидов, а также для планирования дальнейших исследований

Библиографический список

1. The Application of Medicinal Plants in Traditional and Modern Medicine: A Review of *Thymus vulgaris* / S. Hosseinzadeh, A. Jafarikukhdan, A. Hosseini, R. Armand // International Journal of Clinical Medicine. 2015. Vol. 6. P. 635-642. DOI: 10.4236/ijcm.2015.69084.
2. Salmerón-Manzano, E. Worldwide Research Trends on Medicinal Plants / E. Salmerón-Manzano, J.A. Garrido-Cardenas, F. Manzano-Agugliaro // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. Vol. 17. 3376. DOI: 10.3390/ijerph17103376.
3. *Cirsium heterophyllum* (L.) Hill — Бодяк разнолистный // Иллюстрированный определитель растений Средней России : в 3 т. / И.А. Губанов, К.В. Киселёва, В.С. Новиков, В.Н. Тихомиров. М.: Товарищество науч. изд. КМК : Ин-т технол. исслед., 2004. Т. 3: Покрытосеменные (двудольные: спайнолепестные). С. 375-520.
4. Изучение противовоспалительной активности водного экстракта листьев *Cirsium heterophyllum* Hill. / З.В. Касьянов, К.Е. Якушина, Т.А. Утушкина, Д.Ю. Апушкин, А.И. Андреев, Е.А. Непогодина, Е.А. Ахременко, И.И. Коваленко // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2022. Т. 24, вып. 10. С. 37-44. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-10-37-44>.
5. Разработка и валидация методики количественного определения содержания флавоноидов в листьях *Cirsium heterophyllum* / Е. В. Воронина, З. В. Касьянов, Ю. Б. Ельчищева, М. В. Дмитриев // Современные аспекты химии : материалы VIII молодежной школы-конференции, Пермь, 13–15 мая 2021 года. – Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет, 2021. – С. 141-146. – EDN GIUJKX.

Об авторах

Шавлидзе Лери Омариевич

ассистент кафедры фармакологии и фармации, Пермский государственный национальный
исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
Аспирант 2 курса обучения кафедры фармакологии, Пермская государственная
фармацевтическая академия, 614081, Пермь, ул. Полевая 2
mistercredo2009@mail.ru

Одегова Мария Владимировна

студент, Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, odegovamar@gmail.com

Касьянов Захар Вячеславович

кандидат фармацевтических наук, доцент, Пермский государственный национальный
исследовательский университет, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15, zaharyuga@gmail.com

Зыкова Светлана Сергеевна

доктор биологических наук, доцент,
Пермская государственная фармацевтическая академия, 614081, Пермь, ул. Полевая 2
zykova.sv@rambler.ru

About the authors

Shavlidze Leri Omarievich

Assistant, Department of Pharmacology and Pharmacy, Perm State University,
614068, Perm, Bukireva Street, 15,
Second-year graduate student in the Department of Pharmacology, Perm State Pharmaceutical
Academy, 614081, Perm, Polevaya St. 2, mistercredo2009@mail.ru

Odegova Maria Vladimirovna

Student, Perm State University, 614068, Perm, Bukireva St., 15,
odegovamar@gmail.com

Kasyanov Zakhar Vyacheslavovich

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Perm State University,
614068, Perm, Bukireva St., 15, zaharyuga@gmail.com

Zykov Svetlana Sergeevna

Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Perm State Pharmaceutical Academy,
614081, Perm, Polevaya St., 2, zykova.sv@rambler.ru

Научное издание

Химические науки – 2025

Материалы Всероссийской научной конференции,
посвященной 150-летию Ю. С. Залькинда,
основателя кафедры органической химии Пермского университета

(г. Пермь, ПГНИУ, 3–6 июня 2025 г.)

Издается в авторской редакции
Компьютерная верстка: *А. О. Деревнина*

Объем данных 6,49 Мб
Подписано к использованию 23.12.2025

Размещено в открытом доступе
на сайте www.psu.ru
в разделе НАУКА / Электронные публикации
и в электронной мультимедийной библиотеке ELiS

Управление издательской деятельности
Пермского государственного
национального исследовательского университета
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15