



SOUTH KAZAKHSTAN  
**MEDICAL  
ACADEMY**



«ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ»

# ХАБАРШЫСЫ

«ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»

# ВЕСТНИК

OF THE SOUTH-KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY

# VESTNIK

№4(94), 2021

*ТОМ I*

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ  
ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

REPUBLICAN  
SCIENTIFIC JOURNAL

ОҢТУСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫНЫҢ ХАБАРШЫСЫ

№ 4 (94), 2021, ТОМ I

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
“VESTNIK”

of the South-Kazakhstan medicina academy  
REPUBLICAN SCIENTIFIC JOURNAL

Основан с мая 1998 г.

Учредитель:  
АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»

Журнал перерегистрирован Министерством информации и коммуникаций Республики Казахстан Регистрационное свидетельство №17199-ж от 04.07.2018 года.  
ISSN 1562-2967

«Вестник ЮКМА» зарегистрирован в Международном центре по регистрации сериальных изданий ISSN(ЮНЕСКО, г.Париж,Франция), присвоен международный номер ISSN 2306-6822

Журнал индексируется в КазБЦ; в международной базе данных Information Service, for Physics, Electronics and Computing (InspecDirect)

Адрес редакции:  
160019 Республика Казахстан,  
г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1  
Тел.: 8(725-2) 40-22-08, 40-82-22(5113)  
Факс: 40-82-19  
www.ukgfa.kz, ukgma.kz  
E-Mail: medacadem@rambler.ru,  
raihan\_ukgfa@mail.ru

Тираж 20 экз. Журнал отпечатан в типографии ИП «Қанағат», г. Шымкент.

**Главный редактор**

Рысбеков М.М., доктор мед. наук., профессор

**Заместитель главного редактора**

Нурмашев Б.К., кандидат медицинских наук, профессор

**Редактор научного журнала**

Шаймерденова Р.А., член Союза журналистов Казахстана

**Редакционная коллегия:**

Абдурахманов Б.А., кандидат мед.н., доцент  
Абуова Г.Н., кандидат мед.н., доцент  
Анартаева М.У., доктор мед.наук, доцент  
Кауызбай Ж.А., кандидат мед.н., доцент  
Ордабаева С.К., доктор фарм. наук, профессор  
Орманов Н.Ж., доктор мед.наук, профессор  
Сагиндыкова Б.А., доктор фарм.наук, профессор

Сисабеков. К.Е., доктор мед. наук, профессор  
Шертаева К.Д., доктор фарм.наук, профессор

**Редакционный совет:**

Бачек Т., асс.профессор(г.Гданьск, Республика Польша)  
Gasparyan Armen Y., MD, PhD, FESC, Associated Professor (Dudley, UK)  
Георгиянц В.А., д.фарм.н., профессор (г.Харьков, Украина)  
Дроздова И.Л., д.фарм.н., профессор (г.Курск, Россия)  
Корчевский А. Phd, Doctor of Science (г.Колумбия, США)  
Раменская Г.В., д.фарм.н., профессор (г.Москва, Россия)  
Халиуллин Ф.А., д.фарм.н., профессор (г.Уфа, Россия)  
Иоханна Хейкиля, (Университет JAMK, Финляндия)  
Хеннеле Титтанен, (Университет LAMK, Финляндия)  
Шнитовска М., Prof., Phd., M.Pharm (г.Гданьск, Республика Польша)



*Қазақстан Тәуелсіздігінің 30 жылдығына және Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасының құрылғанына 40 жыл толуына арналған «Фармацевтикалық ғылым мен білім беруді дамытудың заманауи үрдістері» атты Халықаралық ғылыми-практикалық конференция материалдары, 4 қараша 2021 жыл, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы*

*Материалы международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития фармацевтической науки и образования», посвященной 30-летию Независимости Казахстана и 40-летию со дня образования кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии, 4 ноября 2021 года, г.Шымкент, Республика Казахстан*

*Materials of the International scientific and practical conference "Modern developments of pharmaceutical science and education" dedicated to the 30th anniversary of Kazakhstan's Independence and the 40th anniversary of the establishment of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of the South Kazakhstan Medical Academy, November 4th 2021, Shymkent, Republic of Kazakhstan*

*Ұйымдастырушылар: ОҚМА, фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы, кафедра меңгерушісі, фарм.ғ.д., профессор Сауле Кутымовна Ордабаева  
Организаторы: ЮКМА, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав.кафедрой, д.фарм.наук, профессор Сауле Кутымовна Ордабаева  
Organizers: SKMA, Department of pharmaceutical and toxicological chemistry, head of the Department, Doctor of pharmaceutical sciences, professor Saule Ordabayeva.*

**ПРИГЛАШЕННЫЕ СПИКЕРИ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ ГОСТИ**



**Рысбеков Мырзабек Мырзашевич** - ректор ЮКМА, д.м.н., профессор, академик Академии наук клинической и фундаментальной медицины, ЮКМА, Шымкент, Республика Казахстан



**Тегисбаев Есболган Тегисбаевич** - к.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой Фармации Казахстанско-Российского Медицинского Университета, Алматы, Республика Казахстан



**Арыстанова Танагуль Акимбаевна** – д.фарм.н., Лауреат Государственной премии РК, профессор кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан



**Арыстанов Жалгаскали Мерғалиевич** - д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан



**Ордабаева Сауле Кутымовна** - д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии, Шымкент, Республика Казахстан



**Раменская Галина Владиславовна** - д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, директор Института фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация



**Картамышев Илья Игоревич** - магистр фармацевтической и радиофармацевтической химии Национального исследовательского ядерного университета МИФИ, Москва, Российская Федерация



**Халиуллин Феркат Адельзянович** - д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация



**Дианов Валерий Михайлович** – д.фарм.н., доцент, профессор кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация



**Шарипов Ирик Мунирович** – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация



**Маматов Жекшен Касенович** – преподаватель кафедры фармакогнозии и химии лекарственных средств Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан



**Бевз Наталья Юрьевна** – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета, Харьков, Украина



**Farshad Hosseini Shirazi** - PhD, professor, President of Pharmaceutical Research Center, Director of pharmacy school of Medical University Shahid Beheshti, Tehran, Iran



**Golrokh Farnam** - Doctor of Pharmacy, PhD, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



**Ёрмамадова Саврибегим Гулмамадовна** - к.х.н., доцент кафедры прикладной химии Таджикского национального университета, Душанбе, Республика Таджикистан



**Наврузода Ганджина Фуркат** – к.фарм.н., заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино, Душанбе, Республика Таджикистан



**Мураталиева Анарбу Джапаровна** - к.фарм.н., доцент, заведующая кафедрой фармакогнозии и химии лекарственных средств Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан



**Жакыпова Диана** – ординатор кафедры фармакогнозии и химии лекарственных средств Кыргызской Государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан



**Смирнов Валерий Валерьевич** - д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация



**Берилло Дмитрий Александрович** – PhD, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии фармакогнозии и ботаники КазМНУ им С.Д. Асфендиярова, заместитель руководителя НИИ фундаментальной и прикладной медицины им Атчабарова, Алматы, Казахстан



**Клен Елена Эдмундовна** - д.фарм.н., профессор, и.о. заведующего кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация



**Розит Галина Анатольевна** - старший преподаватель кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация



**Шукирбекова Алма Боранбековна** - д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан



**Миррахимова Танзила Ахроровна** – д.фарм.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической химии Ташкентского фармацевтического института, Ташкент, Республика Узбекистан



**Josef Jampilek** - PhD, professor, Faculty of Natural Sciences, Comenius University, Bratislava, Slovakia  
Czech Advanced Technology and Research Institute, Palacky University, Olomouc, Czech Republic



**Шепилова Светлана Олеговна** - аспирант 4 года обучения кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация



**Усманилиева Зумрад Уктамовна** – к.фарм.н., доцент, заведующая кафедрой токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института, Ташкент, Республика Узбекистан



**Зулфикариева Дилноза Алишеровна** - д.фарм.н., доцент кафедры токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института, Ташкент, Республика Узбекистан



**Исмоилова Гузалой Мухутдиновна** - к.х.н., доцент кафедры организации фармацевтического производства и менеджмента качества Ташкентского фармацевтического института, Ташкент, Республика Узбекистан



**Зупарова Зулфия Ахрор кизи** - докторант кафедры промышленной технологии лекарственных средств Ташкентского фармацевтического института, Ташкент, Республика Узбекистан



**Юнусходжаева Нодира Абдулхамитовна** - д.фарм.н., доцент кафедры организации фармацевтического производства и менеджмента качества Ташкентского фармацевтического института, Ташкент, Республика Узбекистан



**Никитина Ирина Леонидовна** - д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация



**Никитина Екатерина Андреевна** - студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация



**Гайсина Гульнара Галиевна** – ассистент, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация



**Самадов Баходиржон Шарипович** - ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Республика Узбекистан



**Жалилов Фазлиддин Содикович** - PhD, доцент кафедры организации фармацевтического производства и менеджмента качества Ташкентского фармацевтического института, Ташкент, Республика Узбекистан



**Назарова Хуморби Давламадовна** - к.хим.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино, Душанбе, Республика Таджикистан



**Свотин Артём Александрович** - студент 4 курса Института Фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского Государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация



**Терехов Роман Петрович** - к.фарм.н., старший преподаватель кафедры химии Первого Московского Государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация



**Селиванова Ирина Анатольевна** - д.фарм.н., профессор кафедры химии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация



**Воронин Константин Сергеевич** - ассистент кафедры химии Первого Московского Государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация



**Серикбаева Айгуль Джумадуллаевна** - к.фарм.н., и.о. доцента кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии, Шымкент, Республика Казахстан



**Махова Елена Геннадьевна** – старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии, Шымкент, Республика Казахстан

## “MOMORDICA CHARANTIA L” - ВЫРАЩИВАННОГО В УСЛОВИЯХ БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

<sup>1</sup>Самадов Б.Ш., <sup>1</sup>Жалилова Ф.С., <sup>2</sup>Жалилов Ф.С.

<sup>1</sup>Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, г. Бухара, <sup>2</sup>Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент, Узбекистан

### Резюме

Как нам всем известно *Momordica charantia L.* уже несколько годы используются в народной медицине и в науке разных государств как лекарственное растения обладающими полезными свойствами для человеческого организма. Наука сегодняшнего дня старается ещё открыть полезные свойства растения и в нашем Узбекистане тоже. Мы основывая на гипополидемического свойства растения изложили материалы в данной статье имея результаты собственного опыта.

**Ключевые слово.** Момордика харанция, Бухарская область, выращивание, химический состав, гипополидемическая активность.

**Вступление.** в статье описывается изучаемое лекарственное растения *Momordica charantia L.* Характеристика данного лекарственного растения из источников уже нам известно. На сегодняшний день мы, собирая информации о растения, выращивали его в условиях как оно произрастает, классическая характеристика момордики и его сырья, приведены как произошло её выращивания в течение прошлого года от засева перед прошлогоднего семени до получения “нового” семени которые образовались в прошлом году после созревания плоды. А также для глубокого изучения наблюдали за выращиванием растения в этом году тоже. Результаты приведенные ниже полученные после изучения химического состава.

**Цель исследования.** Наша цель в данном исследовании является подробно описать характеристику и пользу растения для человеческого организма, исходя из литературных данных и сделанных работ в течение прошлого и текущего года с этим лекарственным растениям. Описать выращивания за наблюдениями в течение два года. Анализировать химический состав плода как сырьё для дальнейшего получения лекарственных средств от этого сырья.

**Материалы и методы.** Чтобы выращивать момордику в домашних условиях мы выбрали семян перед прошлогодним спелым плодом лекарственного растения и способы выращивания из разных источников, а также с собственным опытом. Для изучения химического состава плоды момордики взвешивали 0,0500-0,5000 г. точную навеску семян момордики в аналитических весах проводя опыт на приборе индуктивно связанной плазмы масс-спектрометрии. Для изучения фармакологического свойства сырья лекарственного растения подбирая семени растения добывали некоторые лекарственные формы.

**Результаты и обсуждение.** Момордика харанция (лат. *Momordica charantia L*) - вьющиеся лекарственное растение, родиной которого является Индия и Юго-Восточные регионы Азии. От других культур, который входит к тыквенным он отличается более крупными листьями, тонкими и длинными стеблями, в нашем исследовании она достигла до высоты три метра и до конца осени прошлого гоа она не отстала от разрастания. Цветения у этого растения можно сказать идёт круглый год, учитывая с образованием стебля после два-три месяца и до конца осени, пока не наступает холодная погода. Цветки ярко-желтого цвета со своим специфическим запахом, похоже на запах жасмина, на длинных ножках [1]. Женские цветки немножко меньше чем мужских, появились после цветения мужских цветков. Как только опылется завязи начинают быстро развиваться. Образовавшие бородавчатые плоды покрыты соскообразными выступами, похоже на кожу крокодила, имеют удлинённо-овальную форму с заостренным кончиком длиной до 20 см и диаметром до 10 см и ещё больше с условий произрастания. Образовавшиеся плоды постепенно начинают переходить на желтый, затем на оранжевый цвет [2]. Плоды богаты витаминами С, А, Е, В, РР, F, содержат микроэлементы и вещества, важные для организма человека (пищевые волокна, лютеин, бета каротин и др.) [5].

Изучаемые нами растения чтобы вырастить мы выбрали семену перед прошлогоднего спелого плода, которые имеют ярко желтый, подобе красно-бурый цвет, внутри семени как семечка имеет ярко желтый цвет на смотр. Семени выбрали в конце января, начало 2020 года и рассеяли в землю в конце марта, в этого же года тоже самое при температуре с учетом колебания 20 С при глубине 5-8 см. Измерили температуру почти два месяца, темпетатура поднялся до 24 С с учетом колебания в дневных условиях. При таком температуре растения почти не выросли. Значить, мы имеем вывод что март месяц не является оптимальным условием для посева семян момордики в землю [4].

Некоторыми авторами описано, что красивая вьющаяся растения с густыми зелеными листьями и солнечным цветом довольно быстро растёт. Посадив её около забора или сетки, можно получить великолепную живую изгород. Основывая на это мы ещё раз посадили нашу семену в конце мая прошлого года, в таком же месте по глубине 5-8 см, места где в дневное время солнце светит хорошо и тепло. В таких

условиях растения выросли за 20 дней очень быстро и ихняя высота достигло 35-40 см. До конца июнь месяца растения получили рост до метра, затем образовались ещё крупные листья и начали этап цветения [4]. В этом году погода в начале июля погода резко потеплело. Днём температуры погоды поднялся до 50 С и растения перестали расти, кажется они не любит совсем сильную жаркую погоду. В конец июль месяца и в начале августа температуры погоды снизился и растения начали набрать высокий рост и плоды тоже начали образоваться.

После 50 дней засеянные растения начали образовывать плоды, за 10-15 дней плоды уже набрали свой цвет (в начале августа), вес и количество. А некоторые плоды при созревании раскрылись треснуя из разных частей. Собирали плоды и подсушили в тёмном месте на кортонные коробки, где не попадает солнечные лучи прям на плоды. Раскрыли семени от ихни оболочки, подсушили вместе с оболочками плода.

После того как плоды были подсушенные измельчили их в электонном миксере (блендере) до получения однородного порошка. Для маскировки неприятного запаха сырья добавили в соотношении 1:5 семени измельченного фенхеля.



Подсушенные плоды уже готовы для изучения химического состава. Проводили опыт для изучения химического состава с вышеуказанным методом и получили результат, в нём написано химический состав плоды растения, приведены в *Таблице №1* [3].

Таблица 1 - Химический состав плоды Momordica charantia L.

№	Элементы	Кол. сод. в мг/г		№	Элементы	Кол. сод. в мг/г	
		плоды				плоды	
1	Калий, К	8965,854		9	Мед, Cu	6,190	
2	Кальций, Са	3677,771		10	Никель, Ni	0,923	
3	Магний, Mg	3079,176		11	Железо, Fe	154,120	
4	Натрий, Na	2310,421		12	Галлий, Ga	0,207	
5	Фосфор, P	979669,845		13	Хром, Cr	2,181	
6	Алюминий, Al	175,455		14	Литий, Li	1989	
7	Кобальт, Со	0,081		15	Барий, Ва	4,969	
8	Марганец, Mn	6,749		16	Мышьяк, As	0,018	

Конечно, при изучении плоды лекарственного растения сталкивались с неожиданными результатами, во время созревания некоторые плоды начали желтеть и гнить. А некоторые плоды так как в середине осени температуры погоды снизится, остались пока что зелеными, переход к зрелому цвету постепенно начинается. И уже вот конец октября плоды созрели и получили оранжевый цвет. Может это связано с потеплением погоды в Бухарской области в некоторые дни в середине октября. Ихнее количество не высока, но всё равно они тоже в каком то степени помогают для изучения жизни растения, и помогли нам в данном исследовании.

Из вышеуказанных данных имеем информацию, что лекарственное растение можно вырастить, изучить, наблюдать образования действующего вещества, определить в нём содержания макро и микроэлементов, а почему невозможно готовить из него полезные лекарственные формы? Обращались авторам, которые пишут об этом растении и способы приготовления экстрактов плоды растения.

В исследованиях приводятся данные о содержании минерало-активных веществ в плодах момордики. По сколько исследования авторов содержат сведения о разных сортах растения, выращенные в разных регионах, в разное время, то они не поддаются сравнению. В нашем исследовании мы считаем целесообразным сравнить содержание активных минералов у плоды момордики. Активные ингредиенты, то есть минералы не мало важно, они играют тоже определённую функцию для человеческого организма. Фармакологические свойства и преимущество минералов из литературных источников нам всем известно.

Приготовление экстракта растения относится к фармацевтической промышленности. Способы приготовления экстракта из *Momordica charantia L* включают в себе следующие этапы: приготовления сырого сока из толченых и измельчённых незрелых свежих плодов момордики, в которой периодически добавляют воду, для получения отфильтрованного сока необходимо надо отфильтровать его. Показатель pH среды изменяют путем добавления органической кислоты и оставляют для стабилизации. Реакцию нейтрализации стабилизированного сока можно проводить с добавлением органической кислоты. Препарат из сухого экстракта *Momordica charantia L*, полученным вышеописанным способом, обладает длительным сроком хранения, является эффективным при диабете.

**Выводы.** В заключение можно сказать, что для того, чтобы хорошо расти и получать сырьё лекарственного растения, необходимо иметь хорошее состояние и температуру окружающей среды выше 25°C на стадиях роста и формирования плодов растения. В составе плодов момордики, выращенных в условиях Бухарской области, выявлено достаточное количество микро- и макроэлементов для организма человека. В дальнейшем исследовании мы будем изучать экстракты и продукты фармацевтической промышленности растения в эксперименте в качестве гипополипидемического средства при диабете, насколько это возможно, конечно, это также требует точности исследования.

#### Список литературы

1. Б.Ш. Самадов, Ф.С. Жалилова, Ф.С. Жалилов, Н.А. Муродова., Фармакологическая свойства и химический состав лекарственного растительного сырья “*Momordica Charantia L*”. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції. Харків, НФаУ, 2020. С. 426-430.
2. Самадов Б.Ш., Жалилова Ф.С., Жалилов Ф.С., Муродова Н.А., Фармакологическая свойства и химический состав лекарственного растительного сырья “*Momordica Charantia L*”. Новый день в медицине. Научно-реферативный, духовно-просветительский журнал. 1 (29) 2020 январь-март, С. 379-381.
3. Pharmacological properties and chemical composition “*Momordica Charantia L*”. Samadov B.Sh., Jalilova F.S., Ziyaeva D.A., Sharipova D.S., Ozodova N.X., Norova H.U., Jalilov F.S., Dubinina N.V., Kudina O.V., New day in Medicine. 2 (30) 2020, P. 234-236.
4. Самадов Баходиржон Шарипович, Жалилов Фазлиддин Содикович, Жалилова Феруза Содиковна. Выращивание лекарственного растения “*Momordica Charantia L*” в условиях Бухарской области// Вестник науки и образования. 2020. №21-1 (99).
5. Перспективы использования лекарственного сырья момордика харанция для создания новых лекарственных средств. Дубинина Н.В., Самадов Б.Ш., Тищенко И.Ю. Харків, НФаУ, 2020. С. 92.

Сведение об авторах:

Самадов Баходиржон Шарипович – ассистент кафедры Фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино. 200118, Узбекистан, г. Бухара, ул. А.Навои, 1, [baxodir\\_samadov@mail.ru](mailto:baxodir_samadov@mail.ru)

Жалилова Феруза Содиковна – ассистент кафедры Фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино. 200118, Узбекистан, г. Бухара, ул. А.Навои, 1, [feruzajahfar@gmail.com](mailto:feruzajahfar@gmail.com)

Жалилов Фазлиддин Содикович – PhD, доцент, заведующий кафедрой технологии лекарственных средств и менеджмент качества Ташкентского фармацевтического института. 100015, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Ойбек, 45, [dr.fazliddin@gmail.com](mailto:dr.fazliddin@gmail.com)

Арыстанов Ж.М., Абдрахманова Г.М.  
НАО «Медицинский университет Астана», г.Нур-Султан, Республика Казахстан.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ И УРОВНЕЙ ГОТОВНОСТИ МАГИСТРАНТА К ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

### Резюме

В статье даны определения понятий «критерии», «показатели», «готовность», «готовность к преподавательской деятельности», рассмотрены модель подготовки формирования готовности магистрантов по специальности «Фармация» к преподавательской деятельности.

**Ключевые слова:** магистратура, высшее послевузовское образование, образовательные программы, магистерская подготовка, готовность магистранта к преподавательской деятельности.

**Актуальность проблемы.** Государственные общеобязательные стандарты образования высшего профессионального образования по специальности «Фармация» второго поколения закрепили подготовку магистров по специальности «Фармация».

Целью магистерского образования является подготовка квалифицированных компетентных специалистов, готовых как к профессиональной, так и к научно-исследовательской и педагогической деятельности.

Магистранты получили возможность готовиться к педагогической деятельности в сфере фармацевтического образования, как к одному из основных видов деятельности, позволяющей дальнейшего профессионального развития.

Таким образом, подготовка в магистратуре по специальности «Фармация» стала основой для профессионального становления магистра, готового к решению задач в педагогической деятельности делающих осознанный выбор своего профессионального пути и дальнейшего развития.

При этом, целью и результатом качественной подготовки магистрантов должна быть готовность к педагогической деятельности.

С точки зрения философии готовность можно рассматривать как проявление диалектического единства сущности (деятельности) и формы (определенного уровня готовности к ее осуществлению); постоянства и изменчивости (переход от постоянного состояния к росту уровня готовности в результате целенаправленного влияния обучения и воспитания); необходимости (необходимость быть готовым для осуществления определенного вида деятельности) и возможности (проявление разного уровня готовности к осуществлению деятельности). Философы определяют готовность личности к деятельности как определенное состояние ее сознания – «любая деятельность программируется и направляется сознанием, которое выступает в качестве причины человеческих действий» [1].

На наш взгляд, сложность научного анализа данного понятия заключается с взаимосвязанностью с такими категориями, как компетентность и профессионализм. Поэтому достаточно разработанную в науке категорию готовности необходимо сузить с учетом специфики преподавательской деятельности магистра.

В научных трудах ученых психологов, педагогов имеются ряд определений категории готовности, сущность которых варьируется в зависимости от отрасли знания и точек зрения ученых, под которым рассматривается данное понятие.

В трудах ученых психологов, готовность трактуется как психологическая установка (Д.Н. Узнадзе), как проявление определенного уровня способностей (Б.Г. Ананьев, С.Л. Рубинштейн), как морально-психологическая (К.М. Дурай-Новакова), мотивационная (Д.Е.Томас), собственно психологическая готовность (В.А. Моляко).

В трудах ученых педагогов готовность рассматривается как многокомпонентная система (А.Г. Мороз, В.А. Сластенин), как комплекс свойств и качеств личности (В.А. Крутецкий).

Кроме того, выделяется термин как профессиональная готовность, готовность к определенному виду профессиональной деятельности (А.А. Дубасенюк, А.Г. Мороз, С.А. Сысоева, В.А. Сластенин и др.), готовность педагога к осуществлению профессиональной деятельности (А.И. Капская, О.Г. Ярошенко), моральная готовность будущего педагога к деятельности (Л.В. Кондрашова).

Проведенный анализ научных источников дает возможность утверждать, что понятие профессиональной готовности употребляется в нескольких значениях и часто отождествляется с профессиональной подготовкой.

Анализ словарных толкований термина «подготовка» показывает, что подготовка к профессии есть формирование готовности к профессии, т.е. профессиональная готовность как условие эффективной реализации возможностей каждой личности к деятельности.

Ведущими компонентами педагогической деятельности являются конструктивные, организаторские, коммуникативные и гностические компоненты и каждый из них требует от педагога специальных знаний, умений и навыков [2].

Нами рассматривается готовность магистрантов к преподавательской деятельности на основе деятельностного подхода, как результат подготовки к этому виду деятельности и как составную часть их профессиональной подготовки. Важно отметить, что готовность к преподавательской деятельности не только проявляется в профессионально-педагогической деятельности, а также в ней формируется и развивается.

Развивающие виды профессиональной подготовки должны включать развитие и стимулирование потребности в самообразовании и владение новыми информационными технологиями [3].

**Цель исследования.** Определение критериев и уровней готовности магистрантов к преподавательской деятельности.

**Материалы и методы исследования.** В основу исследования готовности магистрантов к преподавательской деятельности нами взяты положения профессиографическо-креативного направления. При определении готовности магистрантов по специальности «Фармация» к преподавательской деятельности, мы будем исходить из профессиограммы и функциональных обязанностей магистра.

Готовность к преподавательской деятельности магистрантов рассматривается нами как сложное, многоуровневое, многокомпонентное образование, которое имеет динамическую структуру и включает профессионально-преподавательскую направленность, развитые педагогические способности, систему научных знаний, умений, навыков и компетенций.

Однако целенаправленных научных исследований по диагностике, анализу и оценке качества преподавательской деятельности не проводились.

Исходя этого, определяя готовность магистрантов по специальности «Фармация» к преподавательской деятельности как сложное динамическое личностное образование, которое включает многоплановую систему качеств и свойств, позволяющих в своей совокупности успешно выполнять разнообразные виды преподавательской деятельности, нами выделяется следующее основные ее компоненты: мотивационно-ценностный, когнитивный, деятельностный, интегративно-творческий коммуникативный и результативно-продуктивный.

**Результаты и обсуждение.** Для установления соответствия выпускника магистратуры по специальности «Фармация» научно-педагогического направления современным требованиям и определения его уровня готовности к преподавательской деятельности необходимо выделить основные критерии.

При определении критериев готовности магистрантов к преподавательской деятельности исходили из того, что критерии выражает сущностный признак объекта, на основе которого можно наблюдать его состояние, уровень сформированности и развития. Нами определены следующие критерии готовности магистрантов к преподавательской деятельности: аксиологический, информационно-технологический, деятельностно-практический, креативно-личностный, и результативный.

Анализ научной литературы, дает возможность утверждать, что для характеристики готовности магистрантов к преподавательской деятельности, качественные характеристики должны сочетаться с количественными. Поэтому нами было выделено четыре уровня готовности магистрантов по специальности «Фармация» к педагогической деятельности: (репродуктивный, репродуктивно-конструктивный, творческо-поисковый, творческий).

Репродуктивный уровень (низкий) характеризуется отсутствием или недостаточным интереса будущего магистра к преподавательской деятельности, усвоением элементов педагогических знаний, практическое значение которых не осознается (знания применяются лишь в стандартных ситуациях); недостаточным обладанием профессиональными умениями и навыками; отсутствием или недостаточным осознанием целей преподавательской деятельности; безразличием к собственному профессионально-педагогическому росту, к собственному самосовершенствованию, т.е. не владеет способами диагностики, самодиагностики, самообучения.

Репродуктивно-поисковый (средний) уровень характеризуется репродуктивным действием (копированием) путем самостоятельного воссоздания и применения информации раньше усвоенного для выполнения известного действия в типичной ситуации или эпизодическим проявлением интереса к преподавательской деятельности, позитивным отношением к педагогической науке; усвоением отдельных концепций, положений педагогической теории, применением их в стандартных ситуациях, стремлением к самостоятельности, потребностью в самосовершенствовании при возникновении трудностей. На этом уровне будущие магистры способны решать задания, которые предусматривают взаимное рецензирование и планирование педагогической деятельности, прогнозирования ее последствий, но без учета специфики педагогической деятельности. Будущий магистр владеет элементарными способами диагностики и саморазвития.

Творческо-поисковый (достаточный) уровень характеризуется позитивным отношением к преподавательской деятельности, развитой субъектной позицией, которая проявляется в осознании своих

возможностей и поступков, стремлении к внесению изменений в учебно-воспитательный процесс, убеждением в необходимости внедрения инновационных технологий, будущий магистр владеет специальными и психолого-педагогическими знаниями на уровне требований программы, Государственного стандарта образования; способен оценить себя в преподавательской деятельности; владеет методами контроля и самоконтроля, диагностики, самодиагностики и саморазвития.

Творческий (высокий) уровень характеризуется глубоким осознанием ценности преподавательской деятельности, заинтересованным отношением к педагогической науке и желанием овладеть современными психолого-педагогическими концепциями, технологиями, интерактивными методами обучения, различными нестандартными формами обучения, систематическими, системными знаниями концептуальных принципов, теории и методологии педагогического образования. Творческий уровень предусматривает изобретательность и нестандартность решения учебно-воспитательных задач, альтернативность решений, прогнозирование своих действий; объективное оценивание своих и студенческих возможностей, высокий уровень культуры общения, педагогический такт.

**Выводы.** Определены критерии и уровни готовности магистранта по специальности «Фармация» к преподавательской деятельности. Безусловно, невозможно говорить об абсолютно идеальном измерении готовности магистрантов - будущих магистров по специальности «Фармация» к преподавательской деятельности учитывая, что сфера деятельности преподавателя высшей школы сложна и многогранна, однако разработанные нами критерии и уровни готовности могут служить определенным ориентиром в оценке качества подготовки магистров в системе высшего фармацевтического образования.

#### Список литературы

1. Философско-психологические проблемы развития образования / [под ред. В. В. Давыдова]. – М. : Педагогика, 1981. – 176 с.
2. Кузьмина Н.В. Понятие «педагогическая система» и критерии ее оценки // Методы системного педагогического исследования; под ред. Н.В. Кузьминой. – 2-е изд. – М.: Народное образование, 2002. –С.7-52
3. Атлягузова Е.И. Компетентностная модель специалиста технического профиля // Вектор науки ТГУ, Серия: Педагогика и психология. № 1 (8). – 2012. – С. 43-47. 12

#### Summary

**Arystanov J.M., Abdrahmanova G.M.**

NpJSG "Astana Medical University", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

#### DEFINITION OF CRITERIA AND LEVELS OF MASTER'S PREPAREDNESS FOR TEACHING

**Resume:** The article gives the definitions of the concepts of "criteria", "indicators", "readiness", "readiness for teaching", considered a model of preparation for the formation of readiness of undergraduates in the specialty "Pharmacy" for teaching.

**Keywords:** master's degree, higher postgraduate education, educational programs, master's training, readiness of a master's student for teaching.

#### Сведения об авторах:

**Арыстанов Жалгаскали Мергалиевич**, д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана». Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Сарыарка 33.

**Абдрахманова Гулден Мухтаровна**, магистрант II года обучения научно-педагогического направления кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана». Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Сарыарка 33, gulden1885@mail.ru

Арыстанов Ж.М., Молжигит Д.Т.

НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

## ОСНОВНЫЕ ТРУДОВЫЕ ФУНКЦИИ СПЕЦИАЛИСТА ПО УПРАВЛЕНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

**Резюме.** В статье рассматривается вопрос соответствия компетенций фармацевтических специалистов к реальным потребностям рынка труда. Определяется роль профессионального стандарта в отраслевой системе квалификации в области здравоохранения Республики Казахстан. Проводится обоснование актуальности разработки профессионального стандарта специалиста по управлению фармацевтической деятельности. Сформулирован вид профессиональной деятельности специалиста по управлению фармацевтической деятельностью и определены его основные трудовые функции.

**Ключевые слова.** Отраслевая система квалификации, профессиональный стандарт, трудовые функции, управление фармацевтической деятельностью, вид профессиональной деятельности.

**Актуальность.** Интенсивное развитие рынка труда в системе здравоохранения в целом и фармацевтической сфере в частности, требуют создания условий для непрерывного обеспечения сферы обращения лекарственных средств необходимым количеством специалистов с соответствующим уровнем квалификации и объемом компетенций. Для этого необходимо обеспечить своевременность и объективность планирования и прогнозирования потребности в фармацевтических кадрах, развитие системы подготовки, оценки профессиональной подготовленности и непрерывного профессионального развития фармацевтических работников. [Приказ Министра здравоохранения РК от 24 мая 2019 года №243 «Об утверждении Концептуальных подходов развития человеческого капитала в здравоохранении Казахстана до 2025 года» [1].

В связи с этим особую актуальность приобретает обеспечение соответствия компетенций фармацевтических специалистов к реальным потребностям сферы обращения лекарственных средств и четкого разграничения компетенций специалистов по уровням квалификации.

Как известно, в мировой практике установка четких требований к качеству труда специалистов, знаниям и умениям кадров в каждой конкретной области профессиональной деятельности/специальности обеспечивается через разработку профессиональных стандартов. Именно профессиональные стандарты, разрабатываемые с участием всех ключевых стейкхолдеров (представителей органов государственного управления, работодателей, работников, академической сферы, потребителей услуг) обеспечивают сближение сферы труда, сферы подготовки кадров, потребностей всех заинтересованных сторон на которых направлены результаты профессиональной деятельности [2].

С учетом важности проблемы несовершенства ОСК в области здравоохранения в Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» были включены нормы и компетенции, связанные с развитием ОСК [3].

ОСК в области здравоохранения определяется как совокупность механизмов правового и институционального регулирования спроса на квалификации работников здравоохранения со стороны рынка труда и предложения квалификаций со стороны системы образования в области здравоохранения.

Ключевыми компонентами ОСК определены:

- 1) отраслевая рамка квалификаций (ОРК) в области здравоохранения;
- 2) профессиональные стандарты в области здравоохранения;
- 3) государственные общеобязательные стандарты образования в области здравоохранения;
- 4) система сертификации специалистов в области здравоохранения;
- 5) система непрерывного профессионального развития работников здравоохранения.

Профессиональный стандарт в области здравоохранения разрабатывается по медицинским и фармацевтическим специальностям и иным специальностям работников здравоохранения, утвержденным в отраслевой номенклатуре специальностей.

Порядок разработки и оформления профессиональных стандартов в РК регламентирован в Методических рекомендациях, утвержденных приказом Министра труда и социальной защиты населения РК от 31.01.2019 года № 46. Вместе с тем, учитывая специфику фармацевтической сферы, связанную с делением профессий фармацевтических работников, в рамках которых фармацевтические специалисты выполняют разные профессиональные задачи разработка профессиональных стандартов в фармации имеет свои особенности. Профессиональные стандарты в сфере фармации разрабатываются не на вид экономической деятельности, как это установлено в методологии, утвержденной МТиСЗ РК, а по фармацевтическим специальностям.

В соответствии с Кодексом РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» фармацевтическая деятельность включает следующих видов деятельности:

- производство лекарственных средств;
- производство медицинских изделий;
- изготовление лекарственных препаратов;
- изготовление медицинских изделий;
- оптовая реализация лекарственных средств;
- оптовая реализация медицинских изделий;
- розничная реализация лекарственных средств;
- розничная реализация медицинских изделий.

С учетом видов фармацевтической деятельности Кодексом РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» и проектом отраслевой рамки квалификаций «Здравоохранение» предложено деление отрасли на следующие профессиональные группы (производство и изготовление лекарственных средств и медицинских изделий, оптовая и розничная реализация лекарственных средств и медицинских изделий, деятельность в сфере обращения лекарственных средств) и подгруппы (специалисты по производству и изготовлению лекарственных средств и медицинских изделий, специалисты по оптовой и розничной реализации лекарственных средств и медицинских изделий, специалисты в области обращения лекарственных средств и медицинских средств и фармакологического надзора).

Профессиональные стандарты в сфере фармации разрабатываются в качестве основы для оценки, аттестации, сертификации и подтверждения квалификации, подготовки и непрерывного профессионального развития фармацевтических кадров.

В системе здравоохранения РК в целом, и в фармацевтической сфере профессиональные стандарты как таковые до недавнего времени отсутствовали вообще и лишь в 2018 году был утвержден первый профессиональный стандарт «Фармацевтическая деятельность» разработанный Ассоциацией ОИП и ЮЛ «Национальная палата здравоохранения» [4].

Разработка данного профессионального стандарта «Фармацевтическая деятельность» безусловно является положительным опытом.

Однако, несмотря на положительный опыт, на наш взгляд, данный профессиональный стандарт необходимо дополнить.

В профессиональном стандарте «Фармацевтическая специальность» согласно с Национальному классификатору занятий (НКЗ), относящихся к отрасли здравоохранение не все специалисты в области обращения лекарственных средств (фармацевт (провизор) по управлению и экономике фармации; фармацевт (провизор)-информатор; фармацевт (провизор)-маркетолог; фармацевт (провизор)-менеджер; фармацевт (провизор)-технолог; фармацевт (провизор)-товаровед; фармацевт организатор (провизор организатор) охвачены в карточке профессий. Поэтому в стандарте не описаны наименования должности и видов деятельности специалистов по управлению фармацевтической деятельностью, указаны только общие трудовые функции фармацевта (провизора)-менеджера.

Учитывая что, профессиональные стандарты являются фундаментальными документами ОСК разработка профессиональных стандартов по всем имеющимся в сфере фармации РК специальностям и видам деятельности приобретает особую актуальность, включая специалистов по управлению фармацевтической деятельностью.

**Цель исследования.** Определение основных трудовых функции для разработки проекта профессионального стандарта специалиста по управлению фармацевтической деятельностью.

**Материалы и методы исследования.** Анализ отечественных и зарубежных литературных источников показал, что специалисты в области фармации занимаются разнообразными [видами деятельности](#), связанными с обращением лекарственных средств, которые можно условно разделить на три основных направления: «Аптечная фармация», «Госпитальная фармация» и «Промышленная фармация», в зависимости от основных целей и задач профессиональной деятельности.

В Республике Казахстан выпускник фармацевтического факультета начинает свою работу в аптечной организации с должности фармацевта/провизора или фармацевта-технолога/провизора-технолога. В последующем, т.е. через 3 и более лет фармацевтический специалист занимает должности заместителя руководителя/ руководителя структурного подразделения, заместителя руководителя/ руководителя аптеки. В фармацевтической организации оптовой торговли это могут быть должности заместителя руководителя/ руководителя оптово-розничной фармацевтической фирмы, аптечным складом/ руководителя структурного подразделения.

При осуществлении организационно-управленческой деятельности на уровне руководителя структурного подразделения, специалист выполняет трудовые функции по организации, обеспечению и руководству основными работами по отпуску и розничной торговле лекарственными средствами и медицинскими изделиями, а также работами по изготовлению и контролю качества и лекарственных препаратов в условиях аптечных организаций, работами по хранению лекарственных средств и медицинских изделий, работами по оптовой торговле лекарственными средствами и по перевозке лекарственных средств. На должности руководителя фармацевтической организации специалист выполняет

функции, связанные с планированием, управлением и контролем всех видов работ, составляющих фармацевтическую деятельность, которые также можно отнести к организационно-управленческой деятельности.

Проект профессионального стандарта специалиста по управлению фармацевтической деятельностью включает трудовые функции и действия, характерные для руководителей организаций, осуществляющих фармацевтическую деятельность, под которой согласно Кодексу РК «О здоровье народа и системе здравоохранения», включающая в себя оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранение, перевозку и (или) розничную торговлю лекарственными препаратами, их отпуск, хранение, перевозку, изготовление лекарственных препаратов. Данное определение нами было взято за основу формулировки вида профессиональной деятельности специалиста по управлению фармацевтической деятельностью.

Соответственно, основной целью сформулированного вида профессиональной деятельности специалиста по управлению фармацевтической деятельностью является управление работами по обеспечению населения и медицинских организаций безопасными, эффективными и качественными лекарственными препаратами.

**Результаты и обсуждение.** Исходя из сформулированного вида и цели профессиональной деятельности специалиста по управлению фармацевтической деятельностью и структуры выполняемых действий определена обобщенная трудовая функция, связанная с организацией и руководством деятельностью по реализации и отпуску лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники.

К общей трудовой функции включено следующее трудовые функций:

- планирование деятельности фармацевтической организации;
- организация ресурсного обеспечения фармацевтической организации;
- организация работы персонала фармацевтической организации;
- управление и контроль результатов и качества текущей деятельности фармацевтической организации;
- организация информационной и консультационной помощи для населения и медицинских работников;
- управление бюджетом фармацевтической организации;
- управление системой обеспечения качества в аптечной практике.

Профессиональный стандарт «Специалист по управлению фармацевтической деятельностью» будет применяться в отношении лиц, занимающих соответствующую должность, осуществляющих организацию фармацевтической деятельности в сфере обращения лекарственных средств и руководство ею.

К данным лицам относятся:

- руководители служб по снабжению, распространению лекарственных средств, медицинских изделий;
- руководители в розничной и оптовой торговле.

Относительно конкретных наименований возможных должностей для этих лиц также содержат в себе указание на руководящие функции:

- руководитель (заведующий, начальник) аптечной организации;
- заместитель руководителя (заведующего, начальника) аптечной организации;
- заведующий аптечным складом организации оптовой торговли лекарственными средствами;
- заместитель заведующего аптечным складом организации оптовой торговли лекарственными средствами;
- заведующий (начальник) структурного подразделения (отдела) аптечной организации.

Обобщенная трудовая функция специалиста по управлению фармацевтической деятельностью будет включать в себя такие трудовые функции, как планирование деятельности фармацевтической организации, управление ее финансово-экономической деятельностью, организация ее ресурсного обеспечения, работы персонала аптечной организации. Кроме того, важной функцией специалиста по управлению фармацевтической деятельностью является организация информационной и консультационной помощи для населения и медицинских работников.

Специалист по управлению фармацевтической деятельностью для получения специальных знаний должен пройти обучение по охране труда, пожарной безопасности и подготовке в области защиты от чрезвычайных ситуаций.

**Выводы.** Определены основные трудовые функции специалиста по управлению фармацевтической деятельностью, необходимые для разработки проекта профессионального стандарта.

### Литература

1. Приказ Министра труда и социальной защиты населения Республики Казахстан от 31 января 2019 года № 46 «Об утверждении Методических рекомендаций по разработке и оформлению профессиональных стандартов»
2. Готтинг В.В., Смирнова Г.М., Курымбаева С.Г. Условия взаимодействия образования, науки и производства в Республике Казахстан // Современные наукоемкие технологии. – 2016. – № 3-1. – С. 111-115; 2]
3. Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 7 июля 2020 года № 360-VI
4. Профессиональный стандарт «Фармацевтическая деятельность» Национальная палата предпринимателей РК «Атамекен» (<https://atameken.kz/ru/services/16-professionalnyestandarty-i-tsentry-sertifikatsii-nsk>)

### SUMMARY

Arystanov Zh.M., Molzhigit D.T.

NpJSG "Astana Medical University", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

### MAIN LABOR FUNCTIONS OF THE SPECIALIST IN THE MANAGEMENT OF PHARMACEUTICAL ACTIVITIES

**Resume.** The article discusses the issue of the correspondence of the competencies of pharmaceutical specialists to the real needs of the labor market. The role of the professional standard in the sectoral qualification system in the field of healthcare of the Republic of Kazakhstan is determined. The substantiation of the relevance of the development of a professional standard for a specialist in the management of pharmaceutical activities is carried out. The type of professional activity of a specialist in the management of pharmaceutical activities is formulated and his main labor functions are determined.

**Keywords:** Industry qualification system, professional standard, labor functions, pharmaceutical activity management, type of professional activity.

### Сведения об авторах:

**Арыстанов Жалгаскали Мерғалиевич**, д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана». Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Сарыарка 33.

**Молжигит Динара Турсынбекқызы**, магистрант II года обучения научно-педагогического направления кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана». Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Сарыарка 33, dikosh41@mail.ru

Арыстанова Т.А., Омари А.М.

НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СТАНДАРТИЗАЦИИ КОРНЯ СОЛОДКИ И ЕГО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

#### Резюме

К природным соединениям, представляющим большую ценность для медицины в качестве основы для получения новых высокоэффективных лекарственных средств для лечения и профилактики вирусных инфекций и иммунодефицитов различной этиологии относится тритерпеноид экстракта корня солодки - глицирризиновая кислота (ГК). В связи с этим актуальны исследования по стандартизации комбинированных лекарственных препаратов, содержащих компоненты корня солодки. Данный литературный обзор посвящен исследованию стандартизации комбинированных лекарственных препаратов корня солодки.

**Ключевые слова:** глицирризиновая кислота, корни солодки, стандартизация, глицирретовая кислота, аскорбиновая кислота

Современная терапия вирусных заболеваний сопровождается трудностями, связанными с общей токсичностью и гепатотоксичностью, формируемой вирусной инфекцией и лекарственными средствами, обладающими побочными реакциями, понижением иммунного статуса организма человека, мутацией вирусов по отношению к синтетическим противовирусным препаратам. Поэтому в последнее время наблюдается тенденция к сочетанному применению противовирусных и иммуностимулирующих средств,

позволяющих уменьшить дозировки используемых препаратов, а, следовательно, уменьшить их побочные реакции.

Особенно перспективным представляется применение препаратов, имеющих широкий спектр действия и сочетание фитопрепаратов с лекарственными средствами синтетического происхождения, в большинстве случаев обладающих нежелательными побочными реакциями.

К таким природным соединениям, представляющим большую ценность для медицины в качестве основы для получения новых высокоэффективных лекарственных средств для лечения и профилактики вирусных инфекций и иммунодефицитов различной этиологии относится тритерпеноид экстракта корня солодки - глицирризиновая кислота (ГК) [1].

В связи с этим актуальны исследования по контролю качества и стандартизации лекарственных препаратов, содержащих компоненты корня солодки. Весьма актуальным является унификация методов контроля качества сырья солодки, субстанций и препаратов из них по содержанию глицирризиновой кислоты.

Солодка содержит целый ряд комплексов биологически активных веществ (БАВ), а также сотни индивидуальных природных соединений, отнесенных к различным химическим классам веществ с разнообразными фармакотерапевтическими свойствами. В корнях и корневищах солодки содержатся такие группы биологически активных веществ, как сапонины (глицирризин в виде калиевых и кальциевых солей глицирризиновой кислоты), флавоноиды, халконы (изоликвиритигенин, изоликвиритин, ликуразид и др.) [1-4,7]. Особую ценность среди компонентов солодки представляют глицирризиновая кислота (ГК) и ее производные, которые обладают широким спектром действия: противовоспалительным, иммуномодулирующим, гепатопротекторным, антиоксидантным, антитоксическим и др. [1,5-7]. Поэтому методики контроля качества основаны на анализе ГК в составе препаратов солодки.

*Глицирризиновая кислота ГК* (20 $\beta$ -карбоксо-11-оксо-30-норолеоан-12-ен-3 $\beta$ -ил-2-О- $\beta$ -D-глюкопирануронозил- $\alpha$ -D-глюкопиранозидуронозная кислота) – основной фармакологически активный компонент корня солодки, содержание которого может достигать 25% от массы сухого материала. Общее содержание экстрактивных веществ может достигать 40% [5]. Температура плавления (Т пл.) – ГК (220 $^{\circ}$ C). УФ-спектр глицирризиновой кислоты показывает, что максимальный пик ее поглощения находится в области 254 нм [9-12]. Агликоном ГК является одноосновная  $\beta$  – глицирретиновая (глицирретовая) кислота с характерной для нее кетогруппой, которая находится в 11 положении. Ее сахаристая часть представляет собой 2 молекулы глюкуроновой кислоты. Кроме  $\beta$ -формы в корнях солодки голой присутствуют следы  $\alpha$ -формы глицирретиновой кислоты, однако она не обладает фармакологической активностью [18].

В корнях солодки ГК находится в виде смешанных калиево-кальциево- магниевых солей ГК, а также образует органические соли с металлами и аммонием. Самая распространенная ее соль: глицирризинат аммония – глицирам [2]. Соли щелочных металлов растворимы в воде, а соли тяжелых металлов нерастворимы и легко разлагаются сероводородом с образованием свободной глицирризиновой кислоты и это свойство используется часто при очистке ГК [19].

#### **Сравнительный анализ фармакопейных методов стандартизации лекарственного сырья солодки.**

Качество корня солодки регламентируется ведущими фармакопеями мира, которые включают в себя солодку обыкновенную (*G. glabra*) и солодку уральскую *G. uralensis* [9-16]. Ссылки идут беспорядочно

Для оценки соответствия действующей нормативной документации на корни солодки современным требованиям мы сравнили отечественную монографию «Солодки корни» и доступную зарубежную нормативную документацию, регламентирующую качество корней солодки. Были проанализированы фармакопейные статьи на корни солодки, входящие в Европейскую Фармакопею 7.0 и 8.0, Государственную Фармакопею Республики Беларусь 1 и 2 издания [16], Британскую фармакопею [17], Государственную Фармакопею Японии XVII [13], Китайскую Государственную Фармакопею 2005 и 2010 [11], Американскую Фармакопею [12], Государственную Фармакопею Российской Федерации ГФ РФ XIV (Россия) 2018 г [15]. Кроме корней солодки голой и солодки уральской, в ряде стран допускается также заготовка корней солодки вздутой (*Glycyrrhiza inflata* Vat.).

Как указано в таблице 1, процентное содержание ГК в корне солодке варьируется от 2,0% (Фармакопея Китай) до 6,0% (ГФ СССР X, ныне ГФ РФ XIV). Такое низкое содержание в фармакопее КНР можно пояснить наличием солодки вздутой, а также тем, что китайские виды *G. uralensis* и *G. glabra* содержат ГК 2,1-6,1% [11]. Фармакопеи USP (США) [12] и Японии [13] разрешают, также как ГФ РФ - только солодку голую и солодку уральскую, при этом в ГФ РФ нормируемое содержание ГК 6% (СФ в УФ-области) на аналогичные виды солодки, что на 40% выше, чем в других странах. Фармакопеи Республик Казахстан и Беларусь [16] гармонизированы с Европейской Фармакопеей и предел содержания ГК установлен на уровне 4%. (ВЭЖХ).

Помимо солодки голой (*G. glabra*) и солодки уральской (*G. uralensis*), государственные фармакопеи ЕС [10], Казахстана [9], Китая [11] и Великобритании [17] включают в себя солодку вздутую (*Glycyrrhiza inflata* Bat.)

Фармакопея Великобритании, кроме указанных в таблице 1 видов солодки, также содержит отдельные монографии на аммониевую соль глицирризиновой кислоты (*Ammonium Glycyrrhizinate*), сухой экстракт солодки с содержанием ГК от 5% до 7% (*Liquorice Dry Extract for Flavouring Purposes*), жидкий экстракт солодки (*Liquorice Liquid Extract*), корень используемый в традиционной китайской медицине (ТКМ) (*Liquorice Root for use in THM*), обработанный корень солодки для использования в ТКМ 2% и стандартизированный жидкий спиртовой экстракт 3-5% (*Standardised Liquorice Ethanolic Liquid Extract*)

Все перечисленные фармакопеи при определении количественного содержания ГК используют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ); только ГФ РФ XIV [15], рекомендует использовать метод спектрофотометрии в УФ области.

Основные условия методов хроматографирования, указанные в фармакопеях Европейского Союза, США, Китая и Японии свидетельствуют, что длина волны, при которой определяется ГК составляет 254 нм – ЕС, США, Япония; 250 нм – Китай; 258 нм – РФ методом СФМ

Таблица 1 - Методы количественного определения ГК по фармакопеям ведущих стран мира

	ГФ РФ XIV (Россия). 2018 г	ГФ РК, 2 том (Казахстан) 2008 г.	Европейская Фармакопея ЕС EP 8.0 2014 г.	Фармакопея КНР	Фармакопея США USP 38 2015 г.	Фармакопея Япония XV 2007 г.	Фармакопея Великобритании
Виды солодки	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>Glycyrrhiza uralensis</i> F., <i>Glycyrrhiza inflata</i> Bat.	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>Glycyrrhiza uralensis</i> F., <i>Glycyrrhiza inflata</i> Bat.	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>Glycyrrhiza uralensis</i> F., <i>Glycyrrhiza inflata</i> Bat.	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>Glycyrrhiza uralensis</i> F., <i>Glycyrrhiza inflata</i> Bat.
Метод контроля	СФ в УФ области	ВЭЖХ	ВЭЖХ	ВЭЖХ	ВЭЖХ	ВЭЖХ	ВЭЖХ
Концентрация глицирризиновой кислоты, %	не менее 6%	не менее 4%	не менее. 4%	не менее 2%	не менее 2,5%	не менее 2,5%	не менее 4%
Длина волны	258 нм	254 нм	254 нм	250 нм	254 нм	254 нм	254 нм

Для определения подлинности ГК в образцах солодки обыкновенной (*G. glabra*) и солодки уральской *G. uralensis* согласно приведенным в таблице 2 фармакопейным методикам используют метод тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Как показал сравнительный анализ фармакопейных методик идентификации ГК и определения посторонних примесей методом ТСХ, хроматографирование проводится в системах полярных растворителей нейтрального и основного характера [9-16]. В качестве детектирующего устройства используют УФ-спектр, позволяющий идентифицировать с высокой чувствительностью как активные компоненты, так и их примеси. В качестве раствора сравнения используют кислоту глицирретиную и тимол [9]. Зоны проявляются в УФ-свете в виде соответствующих фиолетовых пятен кислоты глицирретовой, красных пятен тимол и желтых пятен примеси изоликвиридиногена. Допускается при этом присутствие других зон [9-17]. Значение Rf для ГК в пределах  $0,3 \pm 0,02$  [9].

Таблица 2 - Идентификация ГК в корнях солодки методом тонкослойной хроматографии по фармакопеям ведущих стран мира

Фармакопея	Метод идентификации	Система растворителей	Детектирование
ГФ РФ XIV 2018 г.	ТСХ водно-этанольного извлечения на силикагеле F 254	н-бутанол-ледяная уксусная кислота – вода (7:1:2)	При длине волны 254 нм
Фармакопея ЕС EP 8.0	ТСХ эфирного извлечения из водного гидролизата на силикагеле F 254	аммиака р-р, вода, этанол 96%, этилацетат (1:9:25:65)	После обработки р-ром анисового альдегида при 254 нм.
Фармакопея США USP 38	ТСХ водно-этанольного извлечения. на силикагеле F 254	н-бутанол-ледяная уксусная кислота – вода (7:1:2)	При длине волны 254 нм
Фармакопея Великобритании ВР	ТСХ эфирного извлечения из водного гидролизата на силикагеле F 254	Ледяная уксусная кислота, безводная муравьиная кислота, вода, этилацетат (1:1:2:15)	После обработки р-ром анисового альдегида при 254 нм.
Фармакопея Японии XV	ТСХ водно-этанольного извлечения. на силикагеле F 254	н-бутанол-ледяная уксусная кислота – вода (7:1:2)	При длине волны 254 нм
ГФ РБ	ТСХ эфирного извлечения из водного гидролизата на силикагеле F 254	аммиака р-р, вода, этанол 96%, этилацетат (1:9:25:65)	После обработки р-ром анисового альдегида при 254 нм.
ГФ РК	ТСХ эфирного извлечения из водного гидролизата на силикагеле F 254	аммиака р-р, вода, этанол 96%, этилацетат (1:9:25:65)	После обработки р-ром анисового альдегида при 254 нм.
Фармакопея КНР	ТСХ н-бутанольного экстракта из метанольного извлечения на силикагеле F 254	этилацетат, муравьиная кислота, ледяная уксусная кислота, вода (15:1:1:2).	После обработки 1% раствором серной кислоты в этаноле.

Номенклатура показателей качества на примеси идентичны во всех фармакопеях (влажность, зола общая и зола нерастворимая в хлористоводородной кислоте). Однако раздел «Посторонние примеси» приведен не во всех статьях, а только в ГФ РБ и ГФ РФ, подробно описан в ГФ XIV. Следует отметить, что только в European Pharmacopoeia 7.0 [10] (и гармонизированной с ней ГФ РБ) нормируется содержание охратоксина (не более 20 мкг/кг). Статьи Ф ЕС, ГФ РБ и ГФ РК гармонизированы. Практически идентичны фармакопейные статьи на корни солодки Ф Японии [13] и Ф США [12].

Для оценки соответствия действующей нормативной документации на корни солодки современным требованиям было проведено сравнение отечественной монографии на «Солодки корни» с доступной зарубежной нормативной документацией, регламентирующую качество корней солодки. Сравнительный анализ показал, корни солодки входят практически во все ведущие мировые фармакопеи. Фармакопейные методики стандартизации сырья корней солодки в некоторых странах отличаются и отсутствует нормативная документация на отдельные препараты

солодки. Монография ГФ РК на «Солодки корни» отвечает современным требованиям по полноте и качеству испытаний.

### Стандартизации лекарственных препаратов солодки

Растительные материалы, используемые в биологически активных добавках, обычно идентифицируются с помощью макроскопических и микроскопических исследований, выполняемых на сырье, с последующим применением химических методов идентификации, обычно выполняемых на сырых экстрактах. Такие химические методы включают тонкослойную хроматографию (ТСХ) или высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) в сочетании с УФ- или масс-спектрометрическим детектированием. Эти методы идентификации могут быть дополнены методами штрих-кодирования ДНК, которые предпочтительно выполняются на растительном сырье, поскольку экстракты и высоко обработанные растительные материалы обычно имеют низкое качество ДНК, непригодное для точной идентификации ДНК [20,21]. Контроль качества пищевых добавок также требует количественного измерения химических компонентов в исходном материале и в готовом продукте.

В случае солодки для измерения химических компонентов в сырых экстрактах, но редко в сложных растительных пищевых добавках, использовались различные аналитические методы, такие как электрофорез в капиллярной зоне [22], ВЭЖХ-УФ 18-22, ядерный магнитный резонанс (ЯМР) [23], ВЭЖХ–масс–спектрометрия (МС) [24], и ВЭЖХ-танDEMная масс-спектрометрия (МС/МС) [25,26]. В случае солодки для измерения химических компонентов в сырых экстрактах использовались различные аналитические методы, такие как ВЭЖХ-УФ, [27-31] ядерный магнитный резонанс (ЯМР) [23], ВЭЖХ-масс-спектрометрия (МС/МС). Метод ВЭЖХ-МС/МС более оказался более специфичен, чувствителен и позволяет проводить более быстрое разделение ГК, чем методы ВЭЖХ-УФ в растительных пищевых добавках [32].

Гель для местного применения с алоэ вера и экстрактом солодки используют в качестве ранозаживляющего, антибактериального и противовоспалительное средство. Физико-химические методы стандартизации позволяют анализировать каждый компонент при совместном присутствии при низких концентрациях [33]. Уровень поглощения определенного количества порошка экстракта солодки после процесса соединения измеряли с помощью спектрофотометра при 640 нм [33]. Результаты показали  $7,36 \pm 0,1\%$  ГК на каждый грамм порошка экстракта солодки [33].

В работе Егорова М. В. [34] для количественного содержания ГК был исследован ряд различных лекарственных препаратов солодки голой (сухой, густой экстракт) методом спектрофотометрии. Оптическую плотность определяли при длине волны 258 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм в качестве раствора сравнения использовали стандартный образец (СО) глицирама [34]. Содержание ГК в сырье было определено в пределах 10,51% до 15,24 в сухом экстракте от 18,35% до 21,80%, в густом экстракте 7,08% до 13,92% и 0,25% до 0,73% в сиропе.

В работе Ш. М. Халед [35] подобраны оптимальные условия экстракции шрота корня солодки этанолом, позволяющие дополнительно получить 4,66% флавоноидов и 0,88% глицирризиновой кислоты и определен качественный состав веществ, извлекаемых из шрота этанолом.

Для одновременного определения глицирризиновой кислоты и глицирретиновой кислоты из экстракта корня *Glycyrrhiza glabra* используется метод разделения ВЭЖХ с обращенной фазой на фотодиодном матричном детекторе (RPLC-PDA) [36]. Разработанный метод был апробирован в соответствии с Международной конференцией по гармонизации. Метод продемонстрировал хорошую линейность ( $r^2 > 0,9989$ ) с высокой точностью и достиг хорошей точности от 97,5 до 101,3 % количественных результатов. Метод является более чувствительным и быстрым (решается в течение десяти минут), чем ранее разработанные методы с использованием обычных ЖК-колонок [36].

В работе [37] теоретически и экспериментально подтверждены технология и стандартизация дермальной мази, состоящей из густого экстракта корня солодки и эфирных масел ромашки и чайного дерева, предназначенных для лечения атопического дерматита. Количественное определение ГК в мази заключалось в экстрактивном выделении ГА из

препарата, получении его аммонийной соли и измерении оптической плотности этого раствора при  $258 \pm 2$  нм. Содержание ГК в грамме мази рассчитывали с использованием стандартного образца глицирама в шести параллельных определениях. Содержание ГА на грамм мази должно составлять 0,0028 г в пересчете на глицирам. ГК в мази идентифицировали параллельно с ее спектрофотометрическим определением с использованием ТСХ и ультрафиолетового света с длиной волны 254 нм (желтое пятно с  $R_f \sim 0,3$  на уровне стандарта глицирама). [37]

Для доказательства подлинности экстракта корня солодки в суппозиториях оптимальным решением является система хлороформ-метанол-вода (26:14:3). Установлено, что основные активные соединения экстракта корня солодки имели значения  $R_f$  для глицирризиновой кислоты около 0,3; для ликуразида – около 0,5. Проведенные исследования количественного определения глицирризиновой кислоты показали, что ее содержание в одном суппозитории составляет не менее 0,035 г в пересчете на глицирам [38].

Анализ Аювердческих препаратов [39] на основе компонентов солодки проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с обратной фазой оптимизирован для одновременного выделения глицирризина, глабридина и 18 $\beta$ -глицирретиновой кислоты при времени удерживания 6,6, 8,1 и 10,2 мин соответственно. Сырье, его отвар и остатки, образовавшиеся на стадиях приготовления, экстрагировали в метаноле, в то время как липидные композиции экстрагировали с использованием бинарной системы растворителей метанола и н-гексана. Разделение проводили на колонке Nupersil gold при температуре 40 °С, с использованием 0,2% ортофосфорной кислоты с рН 3,5 в воде и ацетонитрила в качестве подвижной фазы. Соединения были обнаружены при длинах волн 230 (глабридин) и 254 (глицирризин и 18 $\beta$ -глицирретиновая кислота) нм. Метод позволил разделить деглицированные готовые продукты, содержащие глабридин и 18 $\beta$ -глицирретиновую кислоту, обладающие лекарственной ценностью [39].

Таким образом, проведение информационно-аналитического исследования методов анализа по фармакопеям ведущих стран мира и других литературных источников показал, что для идентификации и количественного определения биологически активных веществ корня солодки используются современные инструментальные методы как ВЭЖХ, СФ в УФ и ИК- областях и ТСХ.

#### Список литературы

1. Baltina LA. (2003) Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine // *Current Medicinal Chemistry*, 10, –P. 155-177.
2. Толстикова Г.А., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстикова Т.Г. Солодка. Неиспользуемые возможности здравоохранения России. // *Химия в интересах устойчивого развития.*- 1997.- No 5.- с.57-73.
3. Glycyrrhiza glabra Linn. collected locally. *Ind. J. Chem.*, 19, 128. Esaki, S., Konishi, F. & Kamiya, S. (1978). Synthesis and taste of some glycosides of glycyrrhetic acid. *Agric. Biol. Chem.*, 42, 1599-600.
4. Jatav VS., Singh SK., Sharma AK. Recent Pharmacological trends in Glycyrrhiza glabra. *International Journal of Pharmaceutical Frontier Research* 2011. –№1– P. 170-85.
5. Lakshmi T., Geetha RV. Glycyrrhiza glabra commonly known as licorice- a therapeutic review // *International Journal of Pharmaceutics & Pharmaceutical Sciences* 2011; 3: 20-25.
6. Монография ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в новых независимых государствах (ННГ) [Электронный ресурс]. – ВОЗ, 2010. – 464 с.
7. Ковалев В. Н. Практикум по фармакогнозии: учеб. Пособие для ВУЗов/ В., Н.В. Попова, В.С. Кисличенко. – Харьков: Золотые страницы: 2003. – 512 с.
8. А.С. Рыбальченко. Исследование экстракции солодкового корня /А.С. Рыбальченко, В.П. Голицын, Л.Ф. Комарова // *Химия растительного сырья*. 2002. – No4. – С. 55–59
9. Государственная Фармакопея Республики Казахстан, том II. – 2008. – 653 с.
10. *European Pharmacopoeia* 7th edition: Licorice root - Liquiritiae radix 01/2010: 0277 (under minor revision).
11. *Pharmacopoeia of the people's republic of China*. Vol.1, 2005. P.207-2009.
12. *Pharmacopoeia – National Form USP* 29-NF. P.2263-4.

13. The Japanese Pharmacopoeia, 14<sup>th</sup> edition. Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo, Japan Part 2, 2002. P.932-933.
14. Государственная Фармакопея РФ XIII изд. Москва, 2016.
15. Государственная Фармакопея РФ XIV изд. Москва, 2018.
16. Государственная Фармакопея Республики Беларусь 2016 г. Т. 2
17. British Pharmacopoeia, Volume I, II, London 2009. \
18. Claude B, Morin P, Lafosse M, Belmont AS, Haupt K. Selective solid-phase extraction of a triterpene acid from a plant extract by molecularly imprinted polymer. *Talanta* 2008, Vol.75. P.344–350.
19. Бровченко Б.В. Совершенствование методов контроля качества измельченного сырья и препаратов солодки: дис. на соиск. канд. фарм. наук. Моск. гос. мед. университет им. Сеченова, Москва, 2020.
20. Tehen N. et al. DNA barcoding of medicinal plant material for identification // *Current opinion in Biotechnology*. – 2014. – Т. 25. – С. 103-110.
21. De Boer, H. J.; Ichim, M. C.; Newmaster, S. G. DNA barcoding and pharmacovigilance of herbal medicines. *Drug Saf.* 2015, 38, 611– 620.
22. Rauchensteiner, F.; Matsumura, Y.; Yamamoto, Y.; Yamaji, S.; Tani, T. Analysis and comparison of Radix Glycyrrhizae (licorice) from Europe and China by capillary-zone electrophoresis (CZE). *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005, 38, 594–600.
23. Simmler, C.; Anderson, J. R.; Gauthier, L.; Lankin, D. C.; McAlpine, J. B.; Chen, S.-N.; Pauli, G. F. Metabolite profiling and classification of DNA-authenticated licorice botanicals. *J. Nat. Prod.* 2015, 78, 2007–2022.
24. Farag, M. A.; Porzel, A.; Wessjohann, L. A. Comparative metabolite profiling and fingerprinting of medicinal licorice roots using a multiplex approach of GC-MS, LC-MS and 1D NMR techniques. *Phytochemistry* 2012, 76, 60–72.
25. Tao, W.; Duan, J.; Zhao, R.; Li, X.; Yan, H.; Li, J.; Guo, S.; Yang, N.; Tang, Y. Comparison of three officinal Chinese pharmacopoeia species of Glycyrrhiza based on separation and quantification of triterpene saponins and chemometrics analysis. *Food Chem.* 2013, 141, 1681–1689.
26. Xie J. et al. Identification and simultaneous determination of glycyrrhizin, formononetin, glycyrrhetic acid, liquiritin, isoliquiritigenin, and licochalcone A in licorice by LC-MS/MS // *Acta Chromatographica*. – 2014. – Т. 26. – №. 3. – С. 507-516.
27. Kondo K. et al. Constituent properties of licorices derived from Glycyrrhiza uralensis, G. glabra, or G. inflata identified by genetic information // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2007. – Т. 30. – №. 7. – С. 1271-1277.
28. Liao W. C. et al. Identification of two licorice species, Glycyrrhiza uralensis and Glycyrrhiza glabra, based on separation and identification of their bioactive components // *Food chemistry*. – 2012. – Т. 132. – №. 4. – С. 2188-2193.
29. Simmler C. et al. Species-specific standardisation of licorice by metabolomic profiling of flavanones and chalcones // *Phytochemical Analysis*. – 2014. – Т. 25. – №. 4. – С. 378-388.
30. Zhou S. et al. Simultaneous Determination of Five Bioactive Components in Radix Glycyrrhizae by Pressurised Liquid Extraction Combined with UPLC–PDA and UPLC/ESI–QTOF–MS Confirmation // *Phytochemical Analysis*. – 2013. – Т. 24. – №. 6. – С. 527-533.
31. Wei S. S. et al. Simultaneous determination and assignment of 13 major flavonoids and glycyrrhizic acid in licorices by HPLC-DAD and Orbirap mass spectrometry analyses // *Chin. J. Nat. Med.* – 2015. – Т. 13. – С. 232-240.
32. Habib A. A. M., El-Sebakhy N. A., Kadry H. A. New and simple methylene blue colorimetric assay for glycyrrhizin in pharmaceuticals // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 1979. – Т. 68. – №. 10. – С. 1221-1223.
33. Ahmadi F., Rezaee S., Alipour S. Formulation and evaluation of an Aloe vera-Licorice combination topical gel: a potential choice for wound healing // *Trends in Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Т. 3. – №. 2. – С. 105-112.
34. Егоров М.В. Стандартизация сырья и препаратов солодки: дис.... канд. фарм. наук:15.00.02 / Егоров Максим Валерьевич. – Пермь, 2005. – 145 с.

35. Халед Ш. М. Состав и свойства биологически активных веществ шрота *Glycyrrhizae radices* : дис. – Халед Шади Мунир.–Казань, 2017.–150 с.: ил, 2017.
36. Gupta S. et al. Chromolithic method development, validation and system suitability analysis of ultra-sound assisted extraction of glycyrrhizic acid and glycyrrhetic acid from *Glycyrrhiza glabra* //Natural product communications. – 2012. – Т. 7. – №. 8. – С. 1934578X1200700808.
37. Yarnykh T. G., Garkavtseva O. A., Chushenko V. N. Development and standardization of dermalic ointment //Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2012. – Т. 45. – №. 12. – С. 750-753
38. Yarnykh T., Rukhmakova O. THE ASPECTS OF DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF CHILDREN'S SUPPOSITORIES WITH EXTRACT OF LICORICE ROOT //Technology transfer: innovative solutions in medicine. – 2018. – С. 49-51.
39. Kumbhalkar B. et al. Simultaneous identification and estimation of glycyrrhizin, glabridin, and 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid in de-glycyrrhized Ayurvedic lipid-based formulation of *Glycyrrhiza glabra* using dual wavelength reverse phase-high-performance liquid chromatography //Separation Science Plus. – 2020. – Т. 3. – №. 10. – С. 460-471.

### Summary

**Arystanova T.A, Omari A.M.**

NJSC “Astana Medical University”. Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

### STANDARDIZATION OF COMBINED MEDICINES BASED ON LICORICE ROOT COMPONENTS

Natural compounds that are of great value to medicine as a basis for obtaining new highly effective medicines for the treatment and prevention of viral infections and immunodeficiency of various etiologies include the triterpenoid extract of licorice root - glycyrrhizic acid (GC). In this regard, research on standardization of combined medicines containing licorice root components is relevant. This literature review is devoted to the study of standardization of combined licorice root medicines.

**Keywords:** glycyrrhizic acid, licorice roots, standardization, glycyrrhetic acid, ascorbic acid

Сведения об авторах:

**Арыстанова Танагуль Акимбаевна** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинский университет Астана»

**Омари Азиза Мукатайкызы** – магистрант группы 7М10104 – «Фармация», НАО «Медицинский университет Астана»

МРНТИ 61.45.31

Никитина Е.А., Гайсина Г.Г.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Республика Башкортостан

## ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-ЗАМЕЩЕННОГО ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДА В ТЕСТАХ С АНТАГОНИСТАМИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СЕРТОНИНОВЫХ И АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

### Резюме

3-этокситиетан-1,1-диоксид (соединение I) – новая перспективная молекула, продемонстрировавшая выраженные антидепрессивные свойства в наших предыдущих исследованиях. В данном исследовании мы изучали механизм действия соединения I (2 мг/кг) на белых мышках-самцах, используя тесты с антагонистами 5HT<sub>1A</sub>- (WAY100635, 0,1 мг/кг), 5HT<sub>2A/2C</sub>- (кетансерин, 5 мг/кг), 5HT<sub>3</sub>- (ондансетрон, 1 мг/кг) и  $\alpha$ 2-рецепторов (йохимбин, 1 мг/кг). Кетансерин потенцировал эффект соединения I, WAY100635 и йохимбин противодействовали ему, а эффект ондансетрона снижался под влиянием молекулы. Полученные результаты позволяют заключить, что соединение I реализует свои антидепрессивные свойства через 5HT<sub>1A</sub>-, 5HT<sub>3</sub>-рецепторы и  $\alpha$ 2-адренорецепторы.

**Ключевые слова:** 3-замещенный тиетан-1,1-диоксид, WAY100635, кетансерин, ондансетрон, йохимбин

**Цель исследования:** изучить механизм действия соединения I, проявляющего антидепрессивные свойства [1], с помощью тестов нейрофармакологического взаимодействия с антагонистами центральных серотонинергических и адренергических рецепторов.

**Материалы и методы:** о механизме антидепрессивного действия соединения I судили на основании изменения длительности иммобилизации (ДИМ) в тестах «подвешивание за хвост» (tail suspension test - TST [2]) и «принудительное плавание» (forced swimming test - FST [3]), а также индекса депрессивности (ИД) в FST на фоне введения антагонистов серотониновых и адренергических рецепторов. За основу были взяты методы, описанные в работах A.R.S. Colla [4] и соавт. и N. Karim и соавт. [5]. Соединение I (2 мг/кг) и антагонисты серотониновых 5HT<sub>1A</sub>-, 5HT<sub>2A/2C</sub>- и 5HT<sub>3</sub>- рецепторов (WAY100635, 0,1 мг/кг, кетансерин, 5 мг/кг и ондансетрон, 1 мг/кг соответственно) и  $\alpha$ 2-адренорецепторов (йохимбин, 1 мг/кг) вводили однократно внутривентриально белым неинбредным мышам-самцам (рис. 1). Статистическую обработку проводили, используя методы описательной статистики (медиана, межквартильный интервал) и непараметрические критерии Краскелла-Уоллиса и Манна-Уитни.

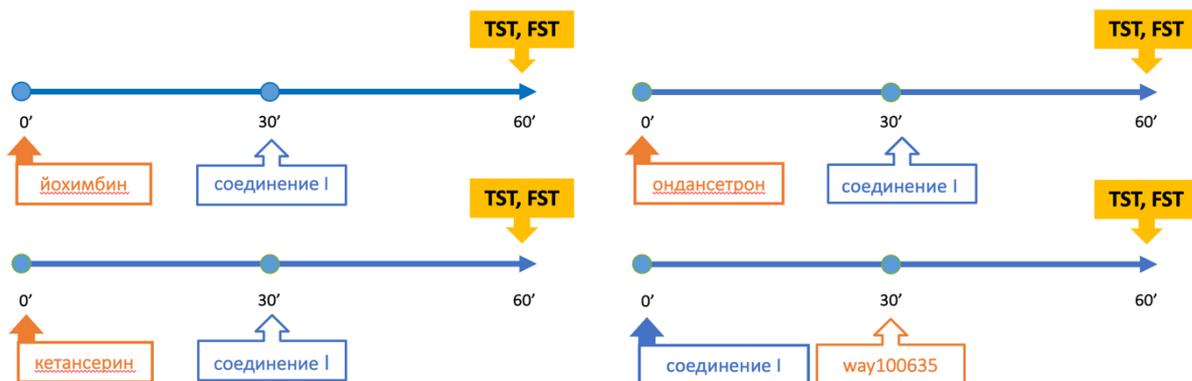


Рисунок 1. Дизайн эксперимента.

Примечание: TST – тест принудительного плавания (tail suspension test), FST – тест подвешивания за хвост (forced swimming test)

**Результаты и обсуждение:** соединение I оказывало антидепрессивно-подобное действие в FST (снижало ДИМ FST на 49% ( $p=0,001$ ) и ИД на 25% ( $p<0,001$ ) по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор, рис. 2), и не проявляло активности в TST.

WAY100635 (5HT<sub>1A</sub>-антагонист) препятствовал антидепрессивному действию соединения I в FST: ИД комбинации превосходил ИД в группе соединения I на 27% ( $p=0,001$ ), и был сопоставим с контрольной группой ( $p=0,284$ , рис. 2), следовательно, 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы могут быть вовлечены в механизм действия исследуемой молекулы.

Йохимбин ( $\alpha$ 2-антагонист) также противодействовал антидепрессивному эффекту молекулы в FST, что свидетельствует о влиянии соединения I на  $\alpha$ 2-адренорецепторы: ДИМ FST в группе «соединение I + йохимбин» была вдвое выше по сравнению с группой соединения I ( $p=0,014$ ) и не изменялась по сравнению с йохимбином (рис. 2).

Кетансерин (5HT<sub>2A/2C</sub>-антагонист), напротив, потенцировал действие соединения I, снижая ИД на 36% ( $p=0,037$ ) по сравнению с группой соединения I и на 34% ( $p=0,036$ ) по сравнению с группой кетансерина. Полученные данные позволяют сделать вывод, что антидепрессивно-подобное действие исследуемой молекулы в FST, вероятнее всего, не связано с влиянием на 5HT<sub>2A/2C</sub>-рецепторы, что, однако, не позволяет полностью исключить их вовлеченность в механизм действия соединения I.

Ондансетрон (5HT<sub>3</sub>-антагонист) не влиял на вызванные соединением I изменения показателей FST, однако эффект комбинации уступал эффекту ондансетрона по ИД ( $p=0,002$ , рис. 2), следовательно, 5HT<sub>3</sub>-рецепторы также могут быть вовлечены в механизм действия исследуемого соединения.

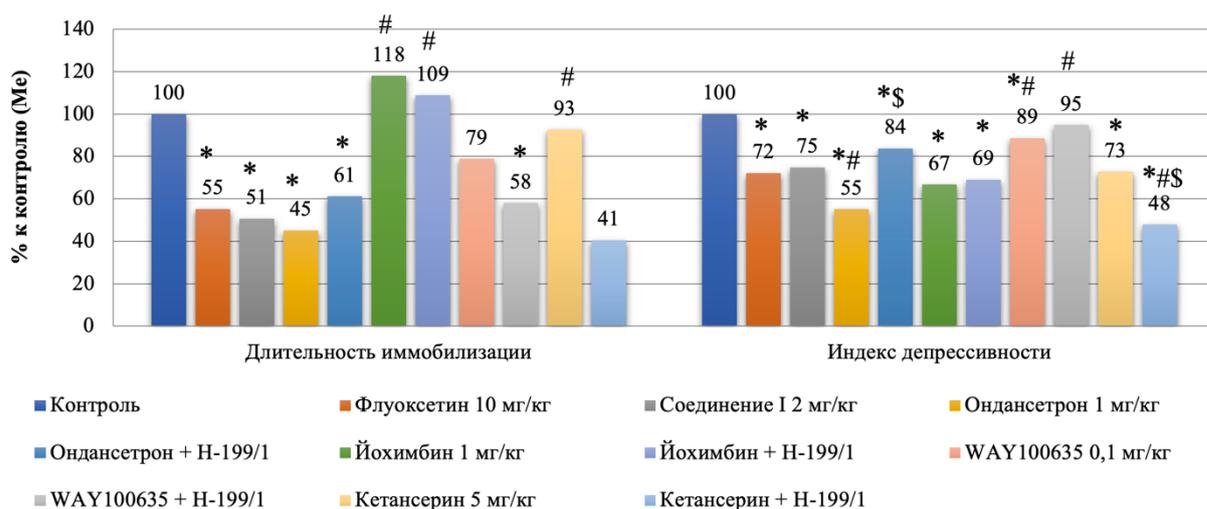


Рисунок 2. Влияние соединения I на показатели теста «принудительное плавание» при совместном введении с антагонистами серотониновых и адренергических рецепторов.

Примечания: на графиках представлены медианы (Me) групп, выраженные в процентах по отношению к медиане контрольной группы. Уровень  $p<0,05$  для критерия Манна-Уитни обозначен символами «\*» (по сравнению с контролем), «#» (по сравнению с соединением I) и «\$» (по сравнению с антагонистом).

**Выводы:** на основании полученных данных можно предположить, что соединение I проявляет антидепрессивные свойства, вероятно, благодаря влиянию на 5HT<sub>1A</sub>-, 5HT<sub>3</sub>-рецепторы и  $\alpha$ 2-адренорецепторы.

### Литература

1. Халиуллин Ф.А. и др. Синтез, антидепрессивная активность и прогноз токсических рисков 3-алкокси(сульфанил)тиетан-1,1-диоксидов // Химико-Фармацевтический Журнал. 2019. Т. 53, № 12. С. 8–15.
2. Steru L. et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice // Psychopharmacology (Berl). 1985. Vol. 85, № 3. P. 367–370.
3. Щетинин Е.В. и др. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели "депрессивного" состояния // Журнал Высшей Нервной Деятельности им. И.П. Павлова. 1989. Т. 39, № 5. С. 958–964.
4. Colla A.R.S. et al. Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae) in the tail suspension test in mice // J Ethnopharmacol. 2012. Vol. 143, № 2. P. 720–731.
5. Karim N. et al. Antidepressant potential of novel flavonoids derivatives from sweet violet (*Viola odorata* L): Pharmacological, biochemical and computational evidences for possible involvement of serotonergic mechanism // Fitoterapia. 2018. Vol. 128. P. 148–161.

### Summary

Nikitina E.A., Gaisina G.G.

Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan

### STUDY OF THE MECHANISM OF ANTIDEPRESSANT ACTION OF A NEW 3-SUBSTITUTED THIETANE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVE IN TESTS WITH ANTAGONISTS OF CENTRAL SEROTONIN AND ADRENERGIC RECEPTORS

3-ethoxythietane-1,1-dioxide (compound I) is a promising new molecule that has demonstrated pronounced antidepressant properties in our previous studies. In this study, we investigated the mechanism of action of compound I (2 mg/kg) in white male mice using tests with antagonists 5HT<sub>1A</sub>- (WAY100635, 0.1 mg/kg), 5HT<sub>2A/2C</sub>- (ketanserin, 5 mg/kg), 5HT<sub>3</sub>- (ondansetron, 1 mg/kg) and  $\alpha$ <sub>2</sub>-receptors (yohimbine, 1 mg/kg). Ketanserin potentiated the effect of compound I, WAY100635 and yohimbine antagonized it, and the effect of ondansetron was reduced by compound I. The results obtained allow us to conclude that compound I causes antidepressant effect via 5HT<sub>1A</sub>-, 5HT<sub>3</sub>-receptors and  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenergic receptors.

**Key words:** 3-substituted thietane-1,1-dioxide, WAY100635, ketanserin, ondansetron, yohimbine

### Сведения об авторах:

Никитина Екатерина Андреевна, студент 4 курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3, [katnixand@gmail.com](mailto:katnixand@gmail.com)

Гайсина Гульнара Галиевна, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Башкирского государственного медицинского университета, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3, [gugaisy@gmail.com](mailto:gugaisy@gmail.com)

ГРНТИ: 31.19.29

Дианов В. М., Валиева А. Р., Сухарева А. А.  
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Республика Башкортостан,  
Российская Федерация

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ В СУБСТАНЦИИ 3-ЦИКЛОГЕКСИЛАМИНОМЕТИЛТИАЗОЛО[3,2-а]БЕНЗИМИДАЗОЛА МЕТОДОМ ВЭЖХ

#### Резюме

Синтезирована новая биологически активная субстанция. Для контроля технологических примесей в хлористоводородной соли 3-циклогексиламинометилтиазоло[3,2-а]бензимидазола наиболее актуальна высокоэффективная жидкостная хроматография. Анализ произведен в обращенно-фазовой системе с использованием сорбента Discovery и подвижной фазы: ацетонитрил - раствор фосфорной кислоты (6:4). Хроматографические исследования субстанции в виде основания и хлористоводородной соли проводили при аналитической длине волны 269 нм, которая установлена на основании изучения УФ спектров синтезированных соединений. При указанных условиях найдены времена удерживания: субстанции - 12 мин, идентифицированной примеси - 32 мин, не идентифицированных примесей - 16 мин и 4 мин. Разработанная методика может быть рекомендована для установления чистоты субстанции, определения ее состава и количества.

**Ключевые слова:** синтез, субстанция, тиазоло[3,2-а]бензимидазол, примеси, ВЭЖХ.

Поиску новых оригинальных отечественных лекарственных средств для лечения и профилактики различных заболеваний на данном этапе развития фармацевтической индустрии уделяется особое внимание. Производные тиазоло[3,2-а]бензимидазола - перспективные биологически активные соединения с широким спектром фармакологических свойств [1, 2].

Дигидрохлорид 3-циклогексиламинометилтиазоло[3,2-а]бензимидазола – новая биологически активная субстанция, проявляющая иммуностропные и антиагрегантные свойства [3]. Перспективность применения в медицинской практике новой биологически активной субстанции влечет за собой необходимость исследования контроля качества субстанции при ее производстве. В фармацевтических субстанциях примеси контролируются (исходные вещества, промежуточные продукты, продукты побочных реакций) в основном хроматографическими методами.

Синтез субстанции - дигидрохлорид 3-циклогексиламинометилтиазоло[3,2-а]бензимидазола является многостадийным. Исходным соединением служит 3-хлорметилтиазоло[3,2-а]бензимидазол (рис. 1), который синтезирован в две стадии [4]. Далее при взаимодействии хлорметильного производного (1) с циклогексиламином получено основание субстанции (2). Хлористоводородную соль (3) субстанции получали обработкой соединения (2) сухим хлористым водородом в этилацетате. Наиболее вероятной технологической примесью в полученной субстанции может быть ключевое исходное соединение (1).

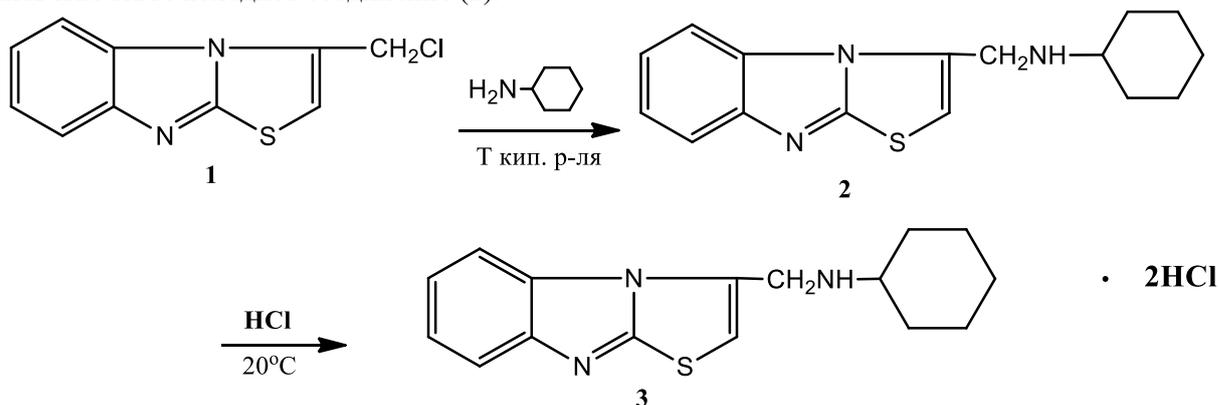


Рис. 1. Схема получения биологически активной субстанции

Цель настоящего исследования — разработка методики определения примесей в биологически активной субстанции. Самым информативным и точным методом определения технологических примесей в фармацевтических субстанциях является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В нашем исследовании предлагается метод ВЭЖХ в обращенно-фазовом варианте. Используются колонки, заполненные сорбентом Discovery® C18. В качестве подвижной фазы применяли смесь ацетонитрила и раствора фосфорной кислоты. Скорость потока подвижной фазы – 1,0 мл/мин. Режим элюирования – изократический. Перед каждым анализом проб колонка промывалась элюентом в течение 20 мин. Метод детектирования – УФ-спектрофотометрический.

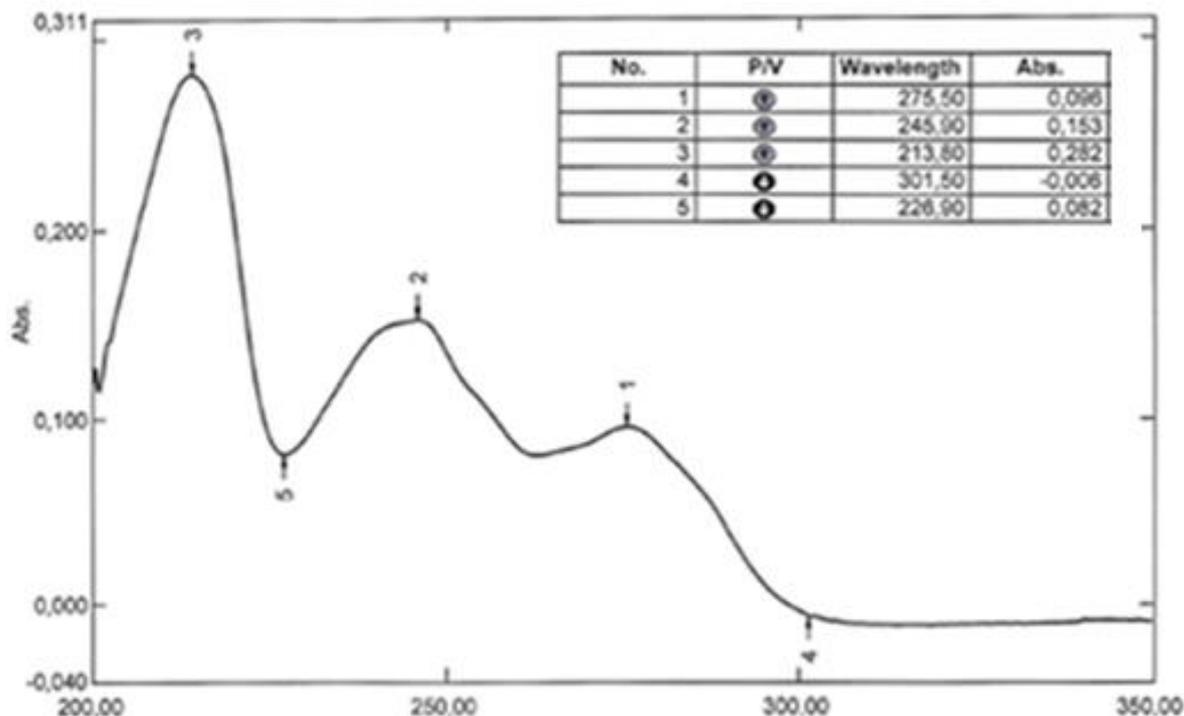


Рис. 2. УФ спектр субстанции – 3-циклогексиламинометилтиазоло[3,2-а]бензимидазола

Хроматографические исследования субстанции в виде основания и хлористоводородной соли проводили при аналитической длине волны 269 нм, которая установлена на основании изучения УФ спектров синтезированных соединений (рис. 2). В качестве эталона сравнения возможной примеси использовали синтезированное нами соединение, структура и индивидуальность которого доказана с помощью ИК, масс-, ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии. По результатам хроматографирования в разных условиях оптимальным составом подвижной фазы установлена смесь ацетонитрила и 0,125% водного раствора фосфорной кислоты в объемном соотношении 6:4. На полученных хроматограммах анализируемых образцов (рис. 3) кроме пика 3-циклогексиламинометилтиазоло[3,2-а]бензимидазола (1) с абсолютным временем удерживания 12,7 мин и площадью около 100%, присутствует примесь – 3-хлорметилтиазоло[3,2-а]бензимидазола (3) с абсолютным временем удерживания 32,0 мин, площадью 0,25% и 0,044%. Также наблюдаются не идентифицированные пики посторонних примесей (2) с временами удерживания 4,8 мин, площадью 0,16% и 16,5 мин, площадью 0,013% которые могут быть отнесены уже к другим исходным или промежуточным продуктам синтеза.

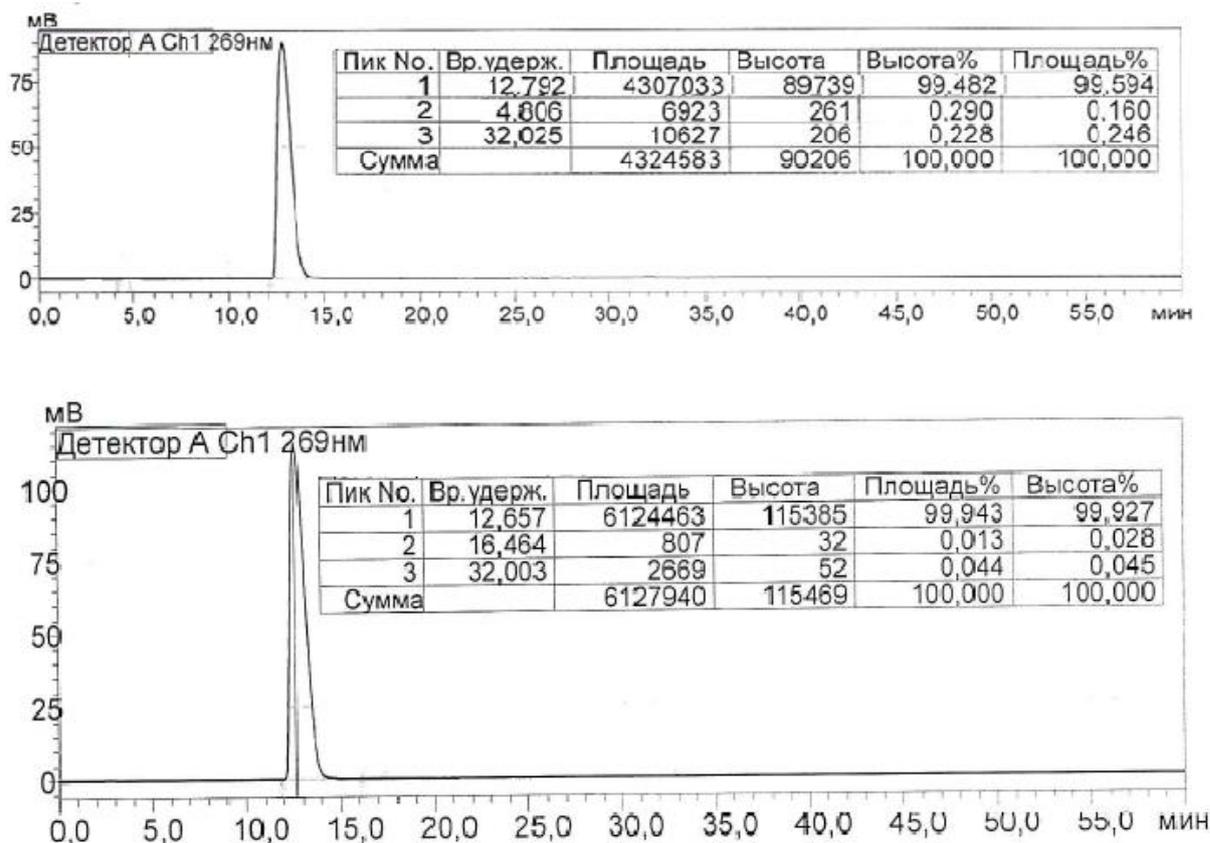


Рис. 3. Хроматограммы испытуемых образцов субстанции – 3-циклогексиламинометилтиазоло[3,2-а]бензимидазола и ее соли

Таким образом, предлагаемая методика для определения посторонних и родственных примесей в биологически активной субстанции после проведения валидации может быть рекомендована для определения чистоты субстанции, а также проведения качественного и количественного анализа.

### Литература

1. Dawood, K.M., Recent advances on the synthesis of azoles, azines and azepines fused to benzimidazole / K. M. Dawood, N. M. Elwan, B. F. Abdel-Wahab. // Arkivoc. - 2011, (I), P. 111-195.
2. Synthesis of New Thiazolo[3,2-a]benzimidazole Derivatives. Ahmad M. Farag and Hatem A. Abdel-Aziz", Saarbrucken, Germany, LAP Lambert Academic Publishing, -2012, 200 p.
3. Дианов В. М. Дигидрохлорид 3-циклогексиламинометилтиазоло[3,2-а]бензимидазола, проявляющий иммуотропную и антиагрегационную активность: пат. 2405788 Рос. Федерация / Дианов В. М., Сибиряк С. В., Алехин Е. К. - Заявл. 14.07.2009; опубл. 10.12.2010. Бюл. № 34.
4. Синтез и иммуотропная активность производных тиазоло[3,2-а]бензимидазола / В. М. Дианов, С. В. Сибиряк, Ю. В. Строкин и др. // Химико-фармацевтический журнал. - 1991. - Т. 25, № 1. - С. 40-42.

### Summary

V.M. Dianov, A.R. Valieva, A.A. Sukhareva

DETERMINATION OF IMPURITIES IN THE SUBSTANCE 3-CYCLOHEXYLAMINOMETHYLTHIAZOLO[3,2-a]BENZIMIDAZOLE BY HPLC

A new biologically active substance has been synthesized. For the control of technological impurities in the hydrochloric salt of 3-cyclohexylaminomethylthiazolo[3,2-a]benzimidazole, high-performance liquid chromatography is most relevant. The analysis was performed in a reversed-phase system using a Discovery sorbent and a mobile phase: acetonitrile solution of phosphoric acid (6:4).

Chromatographic studies of the substance in the form of a base and a hydrochloric salt were carried out at an analytical wavelength of 269 nm, which was established based on the study of UV spectra of synthesized compounds. Under these conditions, retention times were found: substance - 12 min, identified impurity - 32 min, unidentified impurities - 16 min and 4 min. The developed technique can be recommended for establishing the purity of the substance, determining its composition and quantity.

**Keywords:** synthesis, substance, thiazolo[3,2-a]benzimidazole, impurities, HPLC.

#### Сведения об авторах

**В. М. Дианов, А. Р. Валиева, А. А. Сухарева.** Авторы статьи «Определение примесей в субстанции 3-циклогексиламинометилтиазоло[3,2-а]бензимидазола методом ВЭЖХ». Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. 7 (347) 272-41-73. Кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии.

**Дианов Валерий Михайлович**, профессор кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, доктор фармацевтических наук, доцент, [dianov@inbox.ru](mailto:dianov@inbox.ru).

**Валиева Анфиса Рифовна**, менеджер по продажам лабораторного оборудования отдела физико-химического анализа компании Миллаб кандидат фармацевтических наук, г. Москва, Дмитровское шоссе, 100, стр. 2. БЦ «North House». [enfisfarm@mail.ru](mailto:enfisfarm@mail.ru).

**Сухарева Анна Алексеевна**, химик-эксперт судебно-химического отделения Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, 450112, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Цветочная, 2. [alecseevna@mail.ru](mailto:alecseevna@mail.ru).

Исенбаева А.М., Шукирбекова А.Б., Искакова Р.М.  
НАО «Медицинский университет Астана, г.Нур-султан, Республика Казахстан

## ОБНАРУЖЕНИЕ ТРАМАДОЛА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ БИОМАТЕРИАЛА

### Резюме

Разработаны методики идентификации трамадола, выделенного из биологического материала с помощью цветных и осадительных реакций, а также реакций на функциональные группы. Для идентификации трамадола были использованы: реактив Марки (1 капля формалина в 1,0 мл концентрированной серной кислоты), реактив Манделина (0,01 г ванадата аммония, растворенного в 2,0 мл концентрированной серной кислоты), концентрированная серная кислота, реактив Драгендорфа (раствор йодида висмута в йодиде калия), реактив Бушарда-Вагнера (раствор йода в йодиде калия). Для данных реакций были определены значения предела обнаружения трамадола.

**Ключевые слова:** трамадол, качественный анализ, цветные реакции, осадительные реакции.

**Актуальность.** Во всем мире от последствий употребления наркотиков умирает около полу миллиона человек. В последние годы имеются данные о возросшем злоупотреблении лекарственными средствами производных опия, приводящие к передозировке и летальным исходам. Стоит учесть, что случаи передозировки опиоидными препаратами, приводящие к летальным исходам встречаются значительно реже [1].

К опиоидам относятся сильнодействующие препараты с обезболивающим эффектом, получаемые из семян опийного мака, а также полусинтетические и синтетические вещества со схожими свойствами. Трамадол синтетический опиоидный анальгетик центрального действия с двойным механизмом, выступает в качестве агониста-антагониста опиатных рецепторов, что снижает риск возникновения зависимости и привыкания. Эффективность трамадола объясняется частичным сродством к рецептору мю-опиатов и его ингибированием обратного захвата норэпинефрина и серотонина, вследствие чего усиливаются психотропные действия. Применяется для купирования умеренного и сильного болевого синдрома различного генеза [2,3,4].

Трамадол является производным циклогексана. В своем составе содержит третичный атом азота, а также метоксигруппу – по этим группам в организме он интенсивно метаболизируется с последовательным отщеплением метильной группы от атомов О и N. Наиболее важным является продукт О-деметилирования — О-ТРМ, который имеет большее сродство к опиатным рецепторам, чем трамадол. Третичный атом азота обуславливает его основные свойства [5].

В доступной литературе имеются сведения о немедицинском применении трамадола у людей с наркотической зависимостью с целью получения эйфории [6]. Применение трамадола в дозах, значительно превышающих терапевтические, нередко приводит к острым отравлениям и летальному исходу.

**Цель.** Разработка методик качественного анализа для идентификации трамадола, выделенного из биологического материала с помощью химических методов.

**Материалы и методы.** Для идентификации трамадола нами были использованы:

- раствор трамадола 50 мг в 1 мл (2%);
- для цветных реакций: реактив Марки, реактив Манделина, концентрированная серная кислота;
- для осадительных реакций: реактив Драгендорфа, реактив Бушарда-Вагнера;
- изолирование из биологического материала проведено по методу Васильевой [7].

**Результаты и обсуждения.**

**Цветные реакции.** Выпаривали стандартный раствор трамадола, затем на сухой остаток наносили необходимые реактивы.

Наиболее специфичная и интенсивная окраска продуктов взаимодействия изученных реагентов с трамадолом возникает после обработки реактивом Марки - образование буро-коричневого пятна, реактивом Манделина - серо-зеленое окрашивание и с концентрированной

серной кислотой наблюдали фиолетовую окраску. Для данных реагентов были определены значения предела обнаружения трамадола, представленные в табл.1

Таблица 1

Реактив	Эффект реакции	Чувствительность, мкг в пробе
Реактив Марки	буро-коричневое окрашивание	15
Реактив Манделина	серо-зеленое окрашивание	2
Концентрированная серная кислота	фиолетовое окрашивание	0,1

Осадительные реакции. Для выполнения осадительных реакций был использован стандартный набор алкалоидных реактивов. Каплю стандартного раствора трамадола наносили на предметное стекло и выпаривали. Сухой остаток на стекле растворяли в 1-2 каплях C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH.

Затем на стекло наносили каплю реактива Драгендорфа и соединяли капли с помощью стеклянной палочки. Появился осадок оранжевого цвета.

При добавлении капли реактива Бушарда – Вагнера наблюдался осадок оранжево – коричневого цвета. Для данных реагентов были определены значения предела обнаружения трамадола, представленные в табл.2

Таблица 2

Реактив	Эффект реакции	Чувствительность, мкг в пробе
Реактив Драгендорфа	осадок оранжевого цвета	2
Реактив Бушарда-Вагнера	осадок оранжево – коричневого цвета	0,007

В ходе исследования были рассмотрены реакции на функциональные группы. Реакции на спиртовый гидроксил не проявили должного эффекта и не могут быть использованы для качественного анализа трамадола. Дает положительную реакцию на хлориды.

**Вывод.** Среди проведенных нами реакций для идентификации трамадола наиболее чувствительными оказались реакция с серной кислотой (0,1 мкг), а также реакция с реактивом Бушарда-Вагнера (0,007 мкг).

Разработанные нами методики цветных, осадочных реакций и реакций на функциональные группы трамадола являются малочувствительными и неспецифическими, поэтому они могут быть использованы только в качестве предварительных проб на наличие трамадола, выделенного из биологического материала.

### Литература

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose> - официальный сайт ВОЗ, передозировка опиоидов
2. Ананьева Л.П. Анальгетик центрального действия трамадола гидрохлорид (Трамал) / Информационное письмо, Москва 2003
3. Муравьев Ю. В ., Евсикова М . М . // Клин. фармакология и терапия. 2005. № 14. С. 83.
4. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. Karen Miotto, MD, Arthur K. Cho, PhD, Mohamed A. Khalil, MD, Kirsten Blanco, BS, Jun D. Sasaki, MD and Richard Rawson, PhD
5. «Методы исследования морфина и трамадола в судебно-химическом анализе» Заикин К.С.
6. «Особенности зависимости при злоупотреблении трамადолом» Мамедов П.П., Асадов Б.М.
7. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989

### SUMMARY

Issenbayeva A.M., Shukirbekova A.B., Iskakova R.M.

№JSG "Astana Medical University", Nur-sultan, Republic of Kazakhstan

#### DETECTION OF TRAMADOL ISOLATED FROM BIOMATERIAL

**Resume.** Methods of identification of tramadol isolated from biological material have been developed by using color and sedimentary reactions, reactions to functional groups. Tramadol was identified by using: Marki reagent (1 drop of formalin in 1.0 ml of concentrated sulfuric acid), Mandelin reagent (0.01 g of ammonium vanadate dissolved in 2.0 ml of concentrated sulfuric acid), concentrated sulfuric acid, Dragendorf reagent (solution of bismuth iodide in potassium iodide), Bouchard-Wagner reagent (solution of iodine in potassium iodide). Tramadol detection limit values were determined for these reactions.

**Keywords:** tramadol, qualitative analysis, color reactions, sedimentary reactions.

#### Сведения об авторах:

**Шукирбекова Алма Боранбековна** д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана», г.Нур-султан, Республика Казахстан, ул.Сарыарка 33, [shukirbekova.a@amu.kz](mailto:shukirbekova.a@amu.kz)

**Исенбаева Анара Муратхановна** магистрант 2 года обучения научно-педагогического направления кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана», г.Нур-султан, Республика Казахстан, ул.Сарыарка 33, [isenbaeva17@mail.ru](mailto:isenbaeva17@mail.ru)

**Искакова Раушан Мирановна** магистр медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана», г.Нур-султан, Республика Казахстан, ул.Сарыарка 33, [raushan07@mail.ru](mailto:raushan07@mail.ru)

## HYDROGELS AND CRYOGELS BASED ON FMOC-PHEPHE NANOTUBES AS EFFICIENT CARRIER OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT

**Berillo Dmitriy** <https://orcid.org/0000-0003-2534-9367>

Department of Pharmaceutical and Toxicological chemistry, Pharmacognosy and botany School of Pharmacy at Asfendiyarov Kazakh National Medical University

**E-mail for correspondence:** berillo.d@kaznmu.kz

The drug delivery systems(DDS) fabricated via self-assembly of biocompatible nonalergic components is of great importance for treatment of chronic wounds and diseases. The benefit of the DDS composed of short sequence peptide derivative compare to polymeric DDS is absence of immunogenic response, formation of the hydrogel based on nanofibers quickly upon injection of solution of pharmaceutical active ingredient to a low molecular weight gelator with pH changing, Fmoc(Phe)<sub>3</sub> hydrogels and other hydrogels were used for delivery of Desamethsone [1-5].

In this study inclusion of biologically active substances during the hydrogel formation via self-assembly of Fmoc(Phe)<sub>2</sub> *in situ* was studied. We have shown that novel hydrazides and corresponding hydrazones containing piperidine or harmine heterocycle are very perspective pharmaceutical substances[6-7].

Cryogels and hydrogels via self-organization Fmoc-(Phe)<sub>2</sub> were prepared [5]. The kinetics of desorption of the substance a 3,4-dihydroxy-benzylidenhydrazide 2-methyl-3-(N-piperidinyl)propionic acid in 0.01M phosphate buffer was examined using UV spectrophotometry.

Thus, the maximum concentration of the biologically active substance was achieved within 5 hours at pH 5.8 and 7 and were equaled to 1.6 and 1.9 x 10<sup>-5</sup> Mol/L, respectively. DDS of cryogels Fmoc(Phe)<sub>2</sub> revealed the equilibrium concentration of desorbed substance of 3.11 and 3.47 x 10<sup>-5</sup> Mol/L at pH 5.8 and 7.0, respectively. Three-fold increase of the 3,4-dihydroxy-benzylidenhydrazide 2-methyl-3-(N-piperidinyl)propionic acid desorption from cryogel compare to the hydrogel with the same loading capacity of the drug can be attributed to high porosity of the scaffold.

The cryogel has a large surface area, from which the desorption of the substance takes place faster. It can be concluded that DDS of Fmoc(Phe)<sub>2</sub>, or other peptides can be loaded with various concentration of drug and one can also modulated the rate of release by change of morphology. Usage of circular dichroism allows to estimate the mechanism of self-organization upon addition of the drug and to evaluate a relative fraction of the drug that was not entrapped to the gel structure.

### References:

1. Raymond, D. M., Abraham, B. L., Fujita, T., Watrous, M. J., Toriki, E. S., Takano, T., & Nilsson, B. L. (2019). Low-molecular-weight supramolecular hydrogels for sustained and localized in vivo drug delivery. *ACS applied bio materials*, 2(5), 2116-2124.
2. Abraham, B. L., Toriki, E. S., N'Dea, J. T., & Nilsson, B. L. (2020). Electrostatic interactions regulate the release of small molecules from supramolecular hydrogels. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(30), 6366-6377.
3. Chronopoulou, L., Margheritelli, S., Toumia, Y., Paradossi, G., Bordi, F., Sennato, S., & Palocci, C. (2015). Biosynthesis and characterization of cross-linked Fmoc peptide-based hydrogels for drug delivery applications. *Gels*, 1(2), 179-193.
4. Yu, Z., Xu, Q., Dong, C., Lee, S. S., Gao, L., Li, Y., ... & Wu, J. (2015). Self-assembling peptide nanofibrous hydrogel as a versatile drug delivery platform. *Current pharmaceutical design*, 21(29), 4342-4354.
4. Berillo D., A. Yeskendir, Zh. Zharkinbekov, K. Raziyeva, and A. Saparov, Peptide-Based Drug Delivery Systems Review *Medinica* 2021
5. Berillo, D., Mattiasson, B., Galaev, I. Y., & Kirsebom, H. (2012). Formation of macroporous self-assembled hydrogels through cryogelation of Fmoc-Phe-Phe. *Journal of colloid and interface science*, 368(1), 226-230.
6. Berillo A. D, Dyusebaeva A. M. Antimicrobial and spazmolitic activity of hydazides of heterocyclic amines *Saudi Pharmaceutical Journal* 2021
7. R.B. Seidakhmetova, A. Amanzhan, E.E. Schultz, K.V. Goldaeva, D. Berillo, S.M. Adekenov Analgesic and antidepressant activity of Harmine hydrazone derivatives *Journal of Asian Natural Products Research* 2021

Хамметова А.Е., Шукирбекова А.Б., Искакова Р.М., Бекмуратова К.К.  
НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

## КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЦИКЛОПЕНТОЛАТА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

**Резюме.** Разработаны методики обнаружения циклопентолата, выделенного из биологического материала, с помощью химических реакций. При проведении цветных, осадочных реакций и реакций на функциональные группы были использованы реактивы Драгендорфа, Марки, Манделлина, Бушарда—Вагнера и концентрированная серная кислота. Для данных реактивов были определены и рассчитаны пределы обнаружения циклопентолата.

**Ключевые слова:** циклопентолат, идентификация, цветные реакции, осадительные реакции.

**Актуальность.** За последние годы актуальной стала проблема злоупотребления различными психоактивными веществами, в том числе холинолитиками- атропиноподобными лекарственными препаратами [1, 2]. В терапевтических дозах холиноблокаторы оказывают слабое влияние на ЦНС, однако, при употреблении высоких доз возможно развитие «холинолитического синдрома», характеризующийся сильным беспокойством, двигательным и психическим возбуждением, судорогами, галлюцинациями и другими нежелательными эффектами [3].

Циклопентолат (капли «Цикломед») - синтетический антихолинэргический препарат, вызывающий мидриаз и циклоплегию. Используется в офтальмологической практике для диагностики в виде капель для расширения зрачка.

В немедицинских целях цикломед применяется интраназально с превышением терапевтической дозы в несколько раз с целью развития зрительных и слуховых галлюцинаций, изменения эмоционального состояния. Его выраженные побочные действия проявляются в дезориентации в пространстве, искажении речи и зрения, провалах в памяти, характерные для передозировки препарата [4]. Известны случаи развития анафилактического шока при использовании циклопентолата в педиатрической практике [5, 6].

Широкое медицинское применение циклопентолата, употребление его наркозависимыми людьми и случаи отравления данным веществом обуславливают необходимость изучения его химико-токсикологических свойств и разработки методик его обнаружения.

**Цель исследования.** Разработка методик обнаружения циклопентолата, выделенного из биологического материала с помощью осадочных, цветных реакций, реакций на функциональные группы и определение их предела обнаружения.

**Материалы и методы.** В качестве реагентов при разработке реакций идентификации циклопентолата, нами были использованы:

- для проведения исследований использовали раствор циклопентолата с концентрацией 10 мг/мл (1%);
- для цветных реакций были использованы: концентрированная серная кислота, реактивы Марки, Манделина;
- для выполнения осадочных реакций был использован стандартный набор алкалоидных реактивов: реактив Драгендорфа, реактив Вагнера-Бушарда;
- для реакций на функциональные группы были использованы нитрат серебра, раствор аммиака.

Изолирование циклопентолата из биологического материала проводили методом А. А. Васильевой [7].

**Результаты и обсуждение.** *Цветные реакции.* В основе цветных реакций лежат обезвоживание, окисление, конденсация. Для проведения цветных реакций использовали раствор циклопентолата концентрацией 10 мг/мл.

Наблюдали взаимодействие циклопентолата с растворами концентрированной серной кислоты, с реактивами Марки и Манделина.

Каплю стандартного раствора циклопентолата внесли в фарфоровые чашки или в углубления на фарфоровых пластинках и выпаривали. На сухие остатки наносят по капле соответствующих реактивов.

При взаимодействии циклопентолата с реактивом Марки появился бурый цвет. Предел обнаружения 10 мкг в 1 мл пробы.

Сухой остаток циклопентолата с концентрированной серной кислотой наблюдали слабо-желтое окрашивание, при последующем нагревании наблюдали коричневое окрашивание. Предел обнаружения 10 мкг в 1 мл пробы.

При добавлении реактива Манделина наблюдали коричневое окрашивание. Предел обнаружения 5 мкг в 1 мл пробы.

*Осадочные реакции.* Осадочные реакции являются общими для гетероциклических и изоциклических основ содержащие третичный атом азота. Поэтому эти реакции могут быть применены в качестве предварительных проб на наличие циклопентолата, который выделен из биологического материала.

Каплю стандартного раствора циклопентолата наносили на предметное стекло и выпаривали. Сухой остаток на стекле растворяли в 1-2 каплях  $C_2H_5OH$ .

Затем на предметное стекло наносили каплю реактива Драгендорфа и соединяли капли при помощи стеклянной палочки. Наблюдали осадок оранжевого цвета. Предел обнаружения 0,3 мкг в 1 мл пробы.

Сухой остаток циклопентолата с каплей реактива Бушарда-Вагнера появился осадок оранжево-коричневого цвета. Предел обнаружения 0,3 мкг в 1 мл пробы

*Реакции на функциональные группы.*

1. Реакция с нитратом серебра (на хлорид-ион). Хлорид-ионы идентифицируют по реакции с серебром нитратом и образованию белого творожистого осадка, растворимого в аммиаке. Предел обнаружения: 1000 мкг на 1 мл пробы.

**Выводы.** В ходе выполнения цветных реакций наибольшую чувствительность циклопентолат проявил с реактивами Драгендорфа и Бушарда-Вагнера (0,3 мкг на 1 мл пробы).

По результатам проведенного исследования качественного определения циклопентолата для идентификации определяемого вещества с помощью осадительных и цветных реакций, а также реакций на функциональные группы, можно сделать заключение, что данные реакции малочувствительны и неспецифичны и могут быть использованы в качестве предварительного анализа циклопентолата.

## Литература

- 1 Мохначев С.О., Рохлина М.Л., Усманова Н.Н. О злоупотреблении циклопентолатом (цикломедом). // Наркология 2010; 10: 40–44.
2. Порсева Н.Ю., Солонина А.В., Дворская О.Н., Карпенко Ю.Н., Тумилович Е.Ю. Применение холинолитиков в немедицинских целях. // Фармация. - 2012. - №2. - с. 51-53
3. Тумилович Е.Ю. Разработка методик определения дицикловерина гидрохлорида и тропикамида в моче для целей химико-токсикологического анализа.
4. Федоров Д.Б., Киреева А.В., Чихватова Ю.К., Куклин В.Н. Химико-токсикологическое исследование препарата цикломед.
5. Bhatia, S.S., Vidyashankar, C., Sharma, R. K., & Dubey, A. K. (2000). Systemic toxicity with cyclopentolate eye drops. Indian Pediatrics, 37, 329-331 .
6. Calisaneller T, Ozdemir O, Sonmez E, Altinors N. Acute progressive midbrain hemorrhage after topical ocular cyclopentolate administration. Neurology India. 2008;56(1):88-89.
7. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989

## SUMMARY

**Khammetova A.E., Shukirbekova A.B., Iskakova R.M., Bekmuratova K.K.**  
NpJSG "Astana Medical University", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

### IDENTIFICATION OF CYCLOPENTOLATE ISOLATED FROM BIOLOGICAL MATERIAL

**Resume.** Methods of detection of cyclopentolate isolated from biological material have been developed by chemical reactions. Dragendorf, Marki, Mandelin, Wagner reagents and concentrated sulfuric acid reagent were used in color, sedimentary reactions and reactions to functional groups. The detection limits of cyclopentolate were determined and calculated for these reagents.

**Keywords:** cyclopentolate, identification, color reactions, sedimentary reactions.

#### Сведения об авторах:

**Шукирбекова Алма Боранбековна**, д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана». Республика Казахстан, г.Нур-Султан, ул. Сарыарка 33, [shukirbekova.a@amu.kz](mailto:shukirbekova.a@amu.kz)

**Хамметова Айнура Ерболатовна**, магистрант II года обучения научно-педагогического направления кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана». Республика Казахстан, г.Нур-Султан, ул. Сарыарка 33, [ainura\\_97-2@mail.ru](mailto:ainura_97-2@mail.ru)

**Искакова Раушан Мирановна**, магистр медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана». Республика Казахстан, г.Нур-Султан, ул. Сарыарка 33, [raushan07@mail.ru](mailto:raushan07@mail.ru)

**Бекмуратова Кымбат Куанышевна**, старший преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинского университета Астана». Республика Казахстан, г.Нур-Султан, ул. Сарыарка 33, [bekmuratova.k@amu.kz](mailto:bekmuratova.k@amu.kz)

МРНТИ: 31.21.27

С.О. Шепилова, Е.Э. Клен

ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, РБ, Россия

ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3-ДИГИДРОПИРАЗОЛО[5,1-*b*]ТИАЗОЛОВ

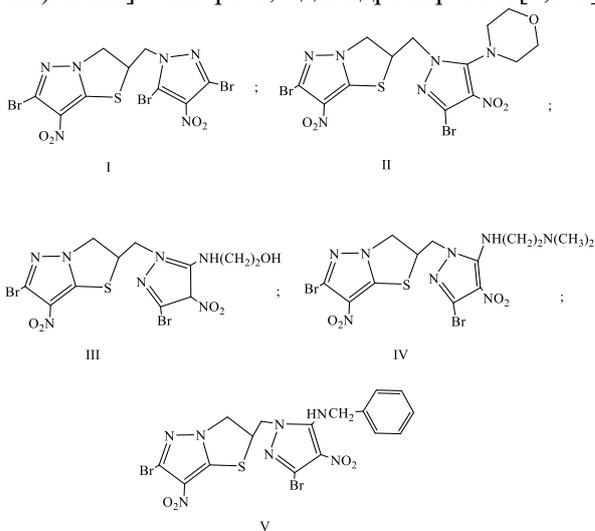
**Резюме**

Прогноз биологической активности производных 2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]тиазолов в программе PASS показал, что с вероятностью от 0,5 до 0,9 могут обладать антигипертензивной, противовоспалительной активностью, а также использоваться для лечения аутоиммунных заболеваний и регулировать уровень кальция. Соединения I, II, IV с вероятностью от 0,4 до 0,6 могут использоваться для лечения синдрома раздраженного кишечника, а нейролептическую активность с вероятностью 0,6 может проявлять только соединение I. Они являются потенциально не токсичными веществами, то есть не должны оказывать мутагенного, онкогенного, местно-раздражающего действия и характеризоваться репродуктивной токсичностью. Значение площади молекулярной полярной поверхности у соединений I, II, IV, V не более 167,9 Å<sup>2</sup> предполагает наличие удовлетворительной проникающей способности через клеточные мембраны.

**Ключевые слова:** 2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]тиазол, прогноз биологической активности, «правило пяти» Липинского.

На сегодняшний день одной из важных задач в фармации остается поиск новых биологически активных веществ. Одним из перспективных и широко изучаемых классов гетероциклических соединений остаются производные пиразола, обладающие широким спектром фармакологического действия. В медицине применяются такие лекарственные препараты как целекоксиб [1], аликсабан [2], риоцигуат [3] и кризотиниб [4].

На кафедре фармацевтической химии Башкирского государственного медицинского университета проводятся исследования по изучению реакций азотсодержащих гетероциклов с 2-хлорметилтираном, получение производных конденсированных дигидротиазолоазолов, обладающих разнообразной биологической активностью. Целью нашего исследования является прогноз биологической активности и токсических рисков производных 6-бром-2-[(3-бром-4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)метил]-7-нитро-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]тиазолов.



**Материалы и методы.** 6-Бром-2-[(3,5-дибром-4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)-метил]-7-нитро-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]тиазол (I) получается в результате реакции 3,5-дибром-4-нитропиразола с тиранилметилпиразолом по методике [5] с выходом 33 – 37,5%. Структура синтезированного соединения подтверждена данными ИК – и ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектров.

Прогноз биологической активности проводили для соединений I-V в программе PASS online [6].

Прогноз токсических рисков для производных 2,3-дигидро-пиразоло[5,1-b]тиазола проводили в программе «Osiris DataWarrior».

Результаты и обсуждение. Результат прогноза биологической активности в программе PASS показал, что соединения I-V с вероятностью от 0,5 до 0,9 могут обладать антигипертензивной, противовоспалительной активностью, могут использоваться для лечения аутоиммунных заболеваний и регулировать кальций. Соединения I, II, IV с вероятностью от 0,4 до 0,6 могут использоваться для лечения синдрома раздраженного кишечника. Нейролептическую активность с вероятностью 0,6 может проявлять только соединение I (табл. 1).

Таблица 1  
Прогноз биологической активности производных 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]тиазола I-V

№	Активность, Pa/Pi					
	Antihypertensive	Anti-inflammatory	Autoimmune disorders treatment	Calcium regulator	Antipsychotic	Irritable Bowel syndrome treatment
I	0,975/ 0,003	0,892/ 0,004	0,867/ 0,004	0,704/ 0,003	0,696/ 0,007	0,666/ 0,004
II	0,921/ 0,004	0,840/ 0,005	0,808/ 0,005	0,603/ 0,005	-	0,625/ 0,004
III	0,777/ 0,005	0,707/ 0,015	0,718/ 0,005	0,562/ 0,007	-	-
IV	0,800/ 0,005	0,587/ 0,035	0,618/ 0,011	0,549/ 0,008	-	0,426/ 0,005
V	0,754/ 0,005	0,684/ 0,018	0,663/ 0,008	0,544/ 0,008	-	-

Примечание: Pa= вероятность наличия активности; Pi= вероятность отсутствия активности.

Прогноз токсических рисков и показателя «drug-likeness» для соединений I-V проводили на соответствие «правилу пяти» Липинского [7] (табл. 2).

Таблица 2

Прогноз токсичности, «drug-likeness», и соответствие «правилу пяти» Липинского соединений I-V в программе «Osiris DataWarrior»

Соединение	Токсические риски	clog P	Mol weight	TPSA, A2	nOH	nOHNH	Drug-likeness
I	(-)	0,36	533	152,5	10	0	-5,59
II	(-)	-0,44	539	165,1	12	0	-4,08
III	(-)	-0,98	513	184,8	12	2	-3,80
IV	(-)	-0,76	540	167,9	12	1	-1,70
V	(-)	0,96	559	164,6	11	1	-3,80

Примечание: Токсические риски: мутагенность, онкогенность, раздражающий эффект, влияние на репродуктивную функцию. logP – коэффициент липофильности; nOH - число акцепторов водорода; nOHNH - число доноров водорода; TPSA - площадь молекулярной полярной поверхности.

Прогноз показал, что производные 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]тиазолов является потенциально не токсичными веществами, т.е. не должны оказывать мутагенного, онкогенного, местно-раздражающего действия и характеризоваться репродуктивной токсичностью. Соединения I-V правилу пяти Липинского не удовлетворяют по количеству акцепторов водорода (nOH не более 10) и молекулярной массе (Mm, более 500). Хотя, как повышение числа акцепторов водорода у исследуемых соединений, так и Mm (более 500) у исследуемых молекул не является критичным и часто встречается у применяемых в медицине лекарственных средств.

Таким образом прогноз биологической активности производных 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]тиазолов показал, что с вероятностью от 0,5 до 0,9 могут обладать антигипертензивной, противовоспалительной активностью, а также использоваться для лечения аутоиммунных заболеваний и регулировать уровень кальция. Соединения I, II, IV с вероятностью от 0,4 до 0,6 могут использоваться для лечения синдрома раздраженного кишечника, а нейролептическую активность с вероятностью 0,6 может проявлять только соединение I. Производные 2,3-дигидропиразоло[5,1-b]тиазолов являются потенциально не токсичными веществами, т.е. не должны оказывать мутагенного, онкогенного, местно-раздражающего действия и характеризоваться репродуктивной токсичностью.

### Литература

- [1] M. Krasselt, C. Baerwald. Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis// Expert Opin Pharmacother. 2019. – Т. 20(14). – С. 1689-1702.
- [2] M. Proietti, I. Romanazzi, G. F. Romiti, A. Farcomeni Real world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis// Stroke: A journal of cerebral circulation. 2018. - Т. 49(1). - С. 98 – 106.
- [3] A. K. Toxvig, M. Wehland, D. Grimm, M. Infanger, M. Krüger. A Focus on Riociguat in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension//Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2019. – Т.123№3. С.1-13.
- [4] D. F Heigener, M. Reck. Crizotinib//Small Molecules in Oncology. 2018. - Т. 211. - С. 57 - 65.
- [5] Ф.А. Халиуллин, Е.Э. Клен, С.О. Шепилова. Реакции тиранов с NH-гетероциклами. 1. Исследование реакции 2-хлорметилтиирана с 3,5-дибром-4-нитропиразолом. Синтез 1,2,4-

- триазол-3-онов и пиразола, содержащих тиазаноксидный цикл //Химия гетероциклических соединений. 2020.- Т. 59№9. – С. 1213-121
- [6] D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, Glorizova. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource //Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014.-Т. 50№3. – С. 444-457.
- [7] C. A. Lipinsky, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings// Adv Drug Deliv Rev. 2001. – Т. 46№3. – С.3-26.

**S.O. Shepilova, E.E. Klen**

Bashkir State Medical University, Ufa, R.B., Russia

**PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2,3-DIHYDROPIRAZOLO[5,1-b]THIAZOLE DERIVATIVES**

Abstract: The prediction of the biological activity of 2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]thiazole derivatives in the PASS program showed that with a probability of 0,5 to 0,9 they can have antihypertensive, anti-inflammatory activity, as well as be used to treat autoimmune diseases an

J. Jampilek<sup>1,2</sup>, T. Strharsky<sup>2</sup>, D. Pindjakova<sup>1</sup>, S. Mascaretti<sup>2</sup>, H. Michnova<sup>2</sup>, L. Vrablova<sup>1</sup>,  
J. Hosek<sup>2,3</sup>, J. Kos<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Natural Sciences, Comenius University in Bratislava, Slovakia

<sup>2</sup>Czech Advanced Technology and Research Institute, Palacky University Olomouc, Czech Republic

<sup>3</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Veterinary Research Institute Brno, Czech Republic

<sup>4</sup>Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

## CINNAMANILIDES AS MULTI-TARGET AGENTS

**Summary:** Multi-target drug discovery represents an innovative approach of medicinal chemistry to overcome the crisis in drug design. This vision is useful in the designing compounds with particular antimicrobial, antineoplastic, and anti-inflammatory activity, because it is advantageous if the drug have other supportive effects. Cinnamic acid derivatives are known to have a variety of biological effects and can be considered as a typical representative of the above-mentioned approach. This contribution focuses on the investigation of new ring-substituted cinnamanilides with estimated anti-microbial and anti-inflammatory activity.

**Keywords:** anti-inflammatory agents, anti-invasive agents, cinnamic acid, multi-target agents

### Introduction

Multi-target drug discovery represents an innovative approach of medicinal chemistry to overcoming a crisis in drug design, especially of anti-invasive drugs, reflected in the small number of newly approved drugs. This approach is based on the concepts of privileged scaffolds, polypharmacology, and multifactorial diseases [1–6]. This vision is very useful in the design of compounds with antimicrobial, antineoplastic, and anti-inflammatory activity, because it is advantageous when drugs have other supportive activities. From pharmacoeconomic and patients' comfort points of view, it seems favorable to treat both a cause and a consequence (e.g., bacterial infection and inflammation) at one time by one active agent. Cinnamic acid ((2*E*)-3-phenylprop-2-enoic acid) [7] and its ring-substituted derivatives have been widely investigated with respect to their significant and varied biological effects, such as anti-inflammatory, antioxidant, hepatoprotective, antidiabetic, antidepressant, anxiolytic, antifungal, antibacterial, antiviral, and anticancer [8–10]. In the light of the above-mentioned facts, anilides of cinnamic acid were designed as multi-target compounds, synthesized using a modern microwave-assisted method and screened against a battery of bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. In addition, anti-inflammatory activity and cytotoxicity were tested. The structure-activity relationships were investigated [11–16].

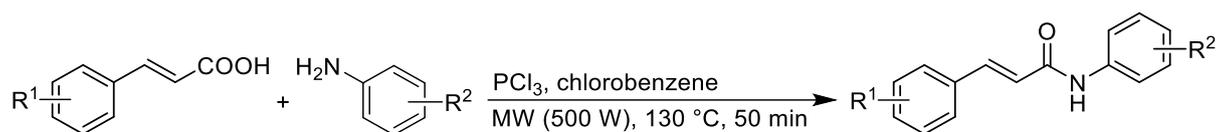
### Materials and Methods

The synthesis and characterization of all discussed compounds was described previously [11,13,14,16].

Methodologies for testing biological activities were described previously [11–15].

### Results and Discussion

All compounds were synthesized from cinnamic acid in a microwave reactor: the carboxyl group was converted with phosphorus trichloride to acyl chloride, which then reacted with an appropriately substituted aniline to give the desired product [11,13–15], see Scheme 1.



**Scheme 1.** Synthesis of ring-substituted (*2E*)-*N*-aryl-3-phenylprop-2-enamides [11,13,14,16].

Several investigated compounds showed antibacterial, antimycobacterial and antifungal activities, as well as anti-inflammatory potential comparable to or higher than those of clinically used drugs [11–14,16]. Selected biological effects of several investigated compounds are discussed below.

The cinnamic acid derivatives with the highest antistaphylococcal activity are presented in Table 1. Although the activity of cinnamic acid derivatives is known for a long time, the exact mechanism of action is still unknown. The most reported mechanism of action is interaction with plasmatic membrane. The compounds can cause disruption of the membrane, damage the membrane proteins, etc. [17–20]. There are also specific targets for cinnamic acid derivatives [20]. Nevertheless, it is possible that the wide spectrum of effects to cells is caused by the primary activity of the compounds, which is membrane destabilization [20].

**Table 1.** Selected ring-substituted (*2E*)-*N*-aryl-3-arylprop-2-enamides and their *in vitro* antistaphylococcal activities expressed as minimum inhibitory concentrations (MICs) compared to standard ampicillin (AMP).

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MIC [μM (μg/mL)]			
			SA	MRSA 63718	MRSA 630	SA 3202
<b>I</b>	H	3-CF <sub>3</sub>	27.5 (8)	27.5 (8)	27.5 (8)	27.5 (8)
<b>II</b>	H	3,5-CF <sub>3</sub>	22.3 (8)	22.3 (8)	22.3 (8)	22.3 (8)
<b>III</b>	H	3-F-4-CF <sub>3</sub>	25.9 (8)	25.9 (8)	12.9 (8)	12.9 (8)
<b>IV</b>	3,4-Cl	3-CF <sub>3</sub>	1.39 (0.50)	0.69 (0.25)	1.39 (0.50)	1.39 (0.50)
<b>V</b>	3,4-Cl	4-CF <sub>3</sub>	0.69 (0.25)	0.35 (0.13)	0.35 (0.13)	0.69 (0.25)
<b>AMP</b>	–	–	5.72 (2)	45.8 (16)	45.8 (16)	45.8 (16)

SA = *Staphylococcus aureus* ATCC 29213; MRSA = clinical isolates of methicillin-resistant *S. aureus* 63718, SA 630, and SA 3202 (National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic) [21]

The 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay can be used to assess cell growth by measuring respiration. The MTT measured viability of bacterial cells less than 70% [22] after the exposure to the MIC values of tested compound is considered as a positive result of this assay, because this low level of cell viability indicates the inhibition of cell growth by the inhibition of respiration [23]. It can be concluded that compound **III** showed a significant decrease in viability to 13.4%, which is far below the limit of 70% viability of *S. aureus* ATCC 29213 at the tested concentration equal to MIC (i.e., 25.9 μM (8 μg/mL) [14].

Compounds **I** and **II** were tested for their ability of synergic activity with clinically used antibacterial drugs, such as tetracycline, ciprofloxacin, and vancomycin. Both compounds showed additivity with vancomycin against MRSA SA 630 and SA 3202 [11]. Compound **II** had synergistic effect with ciprofloxacin against both tested strains. The effect of derivative **II** was also synergistic with tetracycline against MRSA SA 3202. The rest combinations with compound **II** had additive effect. Whereas compound **II** had a potential to increase the activity of all tested antibiotics, which have different mechanisms of actions and to which bacteria develop different resistance mechanisms, it can be expected that compound **II** acts by its own mechanism of action or increases the availability of the antibiotics by interaction with the membrane [11]. The dynamics of antibacterial activity was also evaluated against *S.*

*aureus* ATCC 29213. Within the pre-test subcultivation aliquots on agar, compounds **I–III** showed bactericidal activity, i.e., minimal bactericidal concentrations were  $\leq 4 \times$  MIC. These facts were verified using the time-kill curve assay. Also in the case of compounds **I** and **III**, the antibacterial activity was concentration-dependent very close to the bactericidal level [11,12,14]. The compounds were also able to inhibit the formation of a bacterial biofilm formed by *S. aureus* ATCC 29213. The lowest concentration of compound **I**, which inhibited  $\geq 80\%$  of the biofilm formation, was 8  $\mu\text{g/mL}$  [11,12].

The selection of the most active compounds against *Mycobacterium tuberculosis* ATCC 25177/H37Ra [24] is in Table 2. Some of the compounds were also subjected to a standard MTT test (measuring the viability of *M. tuberculosis* H37Ra) [25] and showed less than 70% viability of *M. tuberculosis* H37Ra at the tested concentration equal to MICs [11]. Thus, it may be hypothesized that the mechanism of action of these ring-substituted cinnamanilides could be connected with the affection of mycobacterial energy metabolism [25,26], nevertheless, another possible site of action of the studied compounds in the mycobacteria cannot be excluded [27–30].

The overall results of this anti-infective screening indicate that derivatives substituted in positions  $C_{(3)'}$ ,  $C_{(3,4)'}$ ,  $C_{(3,5)'}$  showed an increasing trend of activity. A bilinear dependence of activity on  $\sigma_{Ar}$  (electronic properties of anilide ring) can be observed. The activity increases with the increasing electron-withdrawing effect to optimum  $\sigma_{Ar}$  ca. 1 and then decreases with increasing values of the electron-withdrawing parameter [11,12,14].

**Table 2.** *In vitro* antitubercular activity (MICs) against *M. tuberculosis* H37Ra compared to isoniazid (INH).

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MIC [ $\mu\text{M}$ ]
<b>I</b>	H	3-CF <sub>3</sub>	27.47
<b>II</b>	H	3,5-CF <sub>3</sub>	22.27
<b>IV</b>	3,4-Cl	3-CF <sub>3</sub>	5.56
<b>VI</b>	H	3,4-Cl	27.38
<b>VII</b>	H	3,5-Cl	27.38
<b>VIII</b>	3,4-Cl	3,5-CF <sub>3</sub>	2.34
<b>INH</b>	–	–	36.55

The preliminary *in vitro* screening of the antiproliferative activity of the antimicrobially most effective on the phenyl ring unsubstituted cinnamic acid derivatives was performed using a Water Soluble Tetrazolium salts-1 (WST-1) assay kit [31] and the human monocytic leukemia THP-1 cell line. Almost all the tested compounds showed insignificant cytotoxic effect ( $\text{IC}_{50} > 20 \mu\text{M}$ ) [11,13,14].

The anti-inflammatory potential of the compounds to modulate the activity of pro-inflammatory transcription nuclear factor (NF)- $\kappa\text{B}$  was evaluated on THP1-Blue™ NF- $\kappa\text{B}$  cells stimulated with lipopolysaccharide (LPS). Most anilides significantly attenuate the LPS-induced NF- $\kappa\text{B}$  activation and were more active than pattern cinnamic acid. (2*E*)-*N*-[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-phenylprop-2-enamide (**IX**) showed the highest inhibitory effect, comparable with prednisone. Nuclear translocation of NF- $\kappa\text{B}$  after LPS stimulation affected by compound **IX** is visible in fluorescence microscope photographs. It is in agreement with observed inhibition of NF- $\kappa\text{B}$  activity and it can delineate the possible mechanisms of action [13,14]. As the activity of NF- $\kappa\text{B}$  is driven by the level of its inhibitor I $\kappa\text{B}$  and by the activity of several mitogen-activated protein kinases (MAPKs) [32], influence of compounds **IX**, (2*E*)-*N*-(2,5-dichlorophenyl)-3-phenylprop-2-enamide (**X**) and cinnamic acid on NF- $\kappa\text{B}$  and MAPKs expression was tested. Unfortunately, no effect on the I $\kappa\text{B}\alpha$  levels and MAPKs activity was observed [13,14]. This discrepancy could be explained by a different mode of action. The tested anilides might act either via the inhibition of the nuclear translocation of NF- $\kappa\text{B}$ , or influence its binding to DNA, or act by epigenetic regulation (or a combination of more mechanism of actions) [33–35].

The overall results of anti-inflammatory potential indicate that monosubstituted anilides demonstrated lower inhibitory effect than the disubstituted ones. The position of the substituents on the anilide ring, lipophilicity, and bulkiness significantly affect the activity of the compounds. Disubstitutions

of the C<sub>(2,5)</sub>' or C<sub>(2,6)</sub>' positions with bulky substituents are preferred. The electron-withdrawing properties of the anilide substituents appear to be more advantageous [13,14].

It should be also noted that the prepared compounds were additionally tested for their activity against plant pathogenic fungi *Fusarium avenaceum* (Fr.) Sacc. IMI 319947 and *Bipolaris sorokiniana* (Sacc.) Shoemaker H-299. The most effective antifungal agents did not show any *in vivo* plant toxicity performed on the leaves of *Nicotiana tabacum* var. Samsun [11].

### Conclusions

A series of cinnamanilides as multi-target agents was designed and synthesized using a modern microwave-assisted method. Some compounds showed higher antimicrobial efficacy than clinically used drugs and demonstrated the ability to increase the effect of clinically used antibiotics. The compounds expressed bactericidal activity at concentrations close to the MICs and also inhibited the growth of staphylococcal biofilm and disrupted mature biofilm at concentrations close to the MICs. A significant decrease of bacterial cell metabolism (*S. aureus* viability) and mycobacterial cell metabolism (*M. tuberculosis* viability) was observed. Most tested compounds significantly attenuated LPS-induced NF-κB activation. Several compounds demonstrated activity comparable to prednisone. The mode of action is under investigation (nuclear translocation of NF-κB inhibition/DNA binding/epigenetic regulation or combinations). The design of a multi-target compounds combining antimicrobial and anti-inflammatory effects is a great challenge. Based on the results, it can be stated that for antimicrobial activity, substitution of the anilide ring in *meta* positions (optionally in combination with *para*) is preferred, while anti-inflammatory activity was observed for derivatives having an anilide ring substituted in *ortho* positions (optionally in combination with *meta*).

### Acknowledgement

*This study was supported by the Slovak Research and Development Agency (APVV-17-0373).*

### References

- [1] Morphy, J.R. *The Challenges of Multi-target Lead Optimization. Designing Multi-Target Drugs*. Royal Society of Chemistry, London, 2012.
- [2] Talevi, A. Multi-target pharmacology: possibilities and limitations of the “skeleton key approach” from a medicinal chemist perspective. *Front. Pharmacol.* **2015**, *6*, 205.
- [3] Yang, T.; Sui, X.; Yu, B.; Shen, Y.; Cong, H. Recent advances in the rational drug design based on multi-target ligands. *Curr. Med. Chem.* **2020**, *27*, 4720–4740.
- [4] Costantino, L.; Barlocco, D. Challenges in the design of multitarget drugs against multifactorial pathologies: a new life for medicinal chemistry? *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 5–7.
- [5] Li, K.; Schurig-Briccio, L.A.; Feng, X.; Upadhyay, A.; Pujari, V.; Lechartier, B.; Fontes, F.L.; Yang, H.; Rao, G.; Zhu, W.; Gulati, A.; No, J.H.; Cintra, G.; Bogue, S.; Liu, Y.L.; Molohon, K.; Orlean, P.; Mitchell, D.A.; Freitas-Junior, L.; Ren, F.; Sun, H.; Jiang, T.; Li, Y.; Guo, R.T.; Cole, S.T.; Gennis, R.B.; Crick, D.C.; Oldfield, E. Multitarget drug discovery for tuberculosis and other infectious diseases. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3126–3139.
- [6] Ramsay, R.R.; Popovic-Nikolic, M.R.; Nikolic, K.; Uliassi, E.; Bolognesi, M.L. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clin. Transl. Med.* **2018**, *7*, 3.
- [7] Dewick, P.M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3rd Ed. John Wiley & Sons, 2009.
- [8] Gaikwad, N.; Nanduri, S.; Madhavi, Y.V. Cinnamamide: An insight into the pharmacological advances and structure-activity relationships. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *181*, 111561.
- [9] Sharma, P. Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 403–423.
- [10] Kos, J.; Strharsky, T.; Stepankova, S.; Svrckova, K.; Oravec, M.; Hosek, J.; Imramovsky, A.; Jampilek, J. Trimethoxycinnamates and their cholinesterase inhibitory activity. *Appl. Sci.* **2021**, *11*, 4691.
- [11] Pospisilova, S.; Kos, J.; Michnova, H.; Kapustikova, I.; Strharsky, T.; Oravec, M.; Moricz, A.M.; Bakonyi, J.; Kauerova, T.; Kollar, P.; Cizek, A.; Jampilek, J. Synthesis and spectrum of biological activities of novel *N*-arylcinnamamides. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 2318.

- [12] Pospisilova, S.; Kos, J.; Michnova, H.; Strharsky, T.; Cizek, A.; Jampilek, J. *N*-Arylcinnamamides as Antistaphylococcal Agents. In *Proceedings of the 4th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC-4)*, 2018, 5576, <https://sciforum.net/manuscripts/5576/slides.pdf> (accessed on 06 October 2021).
- [13] Hosek, J.; Kos, J.; Strharsky, T.; Cerna, L.; Starha, P.; Vanco, J.; Travnicek, Z.; Devinsky, F.; Jampilek, J. Investigation of anti-inflammatory potential of *N*-arylcinnamamide derivatives. *Molecules* **2019**, *24*, 4531.
- [14] Kos, J.; Bak, A.; Kozik, V.; Jankech, T.; Strharsky, T.; Swietlicka, A.; Michnova, H.; Hosek, J.; Smolinski, A.; Oravec, M.; Devinsky, F.; Hutta, M.; Jampilek, J. Biological activities and ADMET-related properties of novel set of cinnamanilides. *Molecules* **2020**, *25*, 4121.
- [15] Michnova, H.; Strharsky, T.; Kos, J.; Cizek, A.; Jampilek, J. Antistaphylococcal activity of polychlorinated *N*-arylcinnamamides. *Proceedings: The 6<sup>th</sup> International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC-6)*, November 1–30, 2020, 7403, <https://sciforum.net/paper/view/conference/7403> (accessed on 06 October 2021).
- [16] Pindjakova, D.; Strharsky, T.; Kos, J.; Vrablova, L.; Hutta, M.; Jampilek, J. Study of ADMET descriptors of novel chlorinated *N*-arylcinnamamides. *Chem. Proc.* **2021**, *3*, 121.
- [17] Helander, I.M.; Alakomi, H.L.; Latva-Kala, K.; Mattila-Sandholm, T.; Pol, I.; Smid, E.J.; Gorris, L.G.M.; von Wright, A. Characterization of the action of selected essential oil components on gram negative bacteria. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 3590–3595.
- [18] Ultee, A.; Bennik, M.H.J.; Moezelaar, R. The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, *68*, 1561–1568.
- [19] Gill, A.O.; Holley, R.A. Inhibition of membrane bound ATPases of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* by plant oil aromatics. *Int. J. Food Microbiol.* **2006**, *3*, 170–174.
- [20] Langeveld, W.T.; Veldhuizen, E.J.; Burt, S.A. Synergy between essential oil components and antibiotics: A review. *Crit. Rev. Microbiol.* **2014**, *40*, 76–94.
- [21] Zadrazilova, I.; Pospisilova, S.; Masarikova, M.; Imramovsky, A.; Ferriz, J.M.; Vinsova, J.; Cizek, A.; Jampilek, J. Salicylanilide carbamates: Promising antibacterial agents with high *in vitro* activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Eur. J. Pharm. Sci.* **2015**, *77*, 197–207.
- [22] International Organization for Standardization. *ISO 10993-5:2009 Biological Evaluation of Medical Devices Part 5: Tests for in Vitro Cytotoxicity*; International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland, 2009; last revision 2017.
- [23] Grela, E.; Kozłowska, J.; Grabowiecka, A. Current methodology of MTT assay in bacteria—A review. *Acta Histochem.* **2018**, *120*, 303–311.
- [24] Zheng, H.; Lu, L.; Wang, B.; Pu, S.; Zhang, X.; Zhu, G.; Shi, W.; Zhang, L.; Wang, H.; Wang, S.; et al. Genetic basis of virulence attenuation revealed by comparative genomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Ra versus H37Rv. *PLoS ONE* **2008**, *3*, e2375.
- [25] Bueno, J. Antitubercular *in vitro* drug discovery: Tools for begin the search. In *Understanding Tuberculosis-New Approaches to Fighting against Drug Resistance*, Cardona, P.J., Ed.; InTech: Rijeka, Croatia, 2012; pp. 147–168.
- [26] Zumla, A.; Nahid, P.; Cole, S.T. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 388–404.
- [27] Chen, Y.L.; Huang, S.T.; Sun, F.M.; Chiang, Y.L.; Chiang, C.J.; Tsai, C.M.; Weng, C.J. Transformation of cinnamic acid from trans- to cis-form raises a notable bactericidal and synergistic activity against multiple-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2011**, *43*, 188–194.
- [28] De, P.; Koumba, Y.G.; Constant, P.; Bedos-Belval, F.; Duran, H.; Saffon, N.; Daffe, M.; Baltas, M. Design, synthesis, and biological evaluation of new cinnamic derivatives as antituberculosis agents. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1449–1461.
- [29] De, P.; Veau, D.; Bedos-Belval, F.; Chassaing, S.; Baltas, M. Cinnamic derivatives in tuberculosis. In *Understanding Tuberculosis-New Approaches to Fighting against Drug Resistance*; Cardona, P.J., Ed.; InTech: Rijeka, Croatia, 2012; pp. 337–362.

- [30] Adeniji, S.E.; Uba, S.; Uzairu, A. Quantitative structure–activity relationship and molecular docking of 4-alkoxy-cinnamic analogues as anti-mycobacterium tuberculosis. *J. King Saud Uni. Sci.* **2020**, *32*, 67–74.
- [31] ROCHE, 2021. Cell proliferation reagent WST-1. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany. Available online: <https://www.sigmaldrich.com/content/dam/sigmaldrich/docs/Roche/Bulletin/1/cellprorobul.pdf> (accessed on 06 October 2021).
- [32] Hoesel, B.; Schmid, J.A. The complexity of NF-kappa B signaling in inflammation and cancer. *Mol. Cancer* **2013**, *12*, 86.
- [33] D'Acquisto, F.; May, M.J.; Ghosh, S. Inhibition of nuclear factor kappa B (NF-kB): An emerging theme in anti-inflammatory therapies. *Mol. Interv.* **2002**, *2*, 22–35.
- [34] Liu, T.; Zhang, L.Y.; Joo, D.; Sun, S.C. NF-kappa B signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target Ther.* **2017**, *2*, 17023.
- [35] Wierda, R.J.; Geutskens, S.B.; Jukema, J.W.; Quax, P.H.A.; van den Elsen, P.J. Epigenetics in atherosclerosis and inflammation. *J. Cell. Mol. Med.* **2010**, *14*, 1225–1240.

МРНТИ: 76.31.35

В. М. Дианов, Е.Э. Клен, И.М. Шарипов  
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Республика Башкортостан,  
Российская Федерация

## **НИР ОБУЧАЮЩИХСЯ КАК ФОРМА ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ С КУРСАМИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ БГМУ**

### **Резюме**

Научно-исследовательская работа (НИР) является обязательной составляющей образовательной программы подготовки специалиста и направлена на формирование профессиональных компетенций в соответствии с требованиями ФГОС ВО по специальности 33.05.01 Фармация. НИР представляет собой самостоятельную исследовательскую работу, выполняемую обучающимися под руководством научного руководителя. Целью НИР является закрепление, углубление и систематизация теоретических знаний по дисциплине, развитие профессионального мышления, приобретение навыков в самостоятельной научно-исследовательской и практической деятельности, а также умения давать объективную оценку научной информации и осуществлять научный поиск, применения научных знаний в профессиональной деятельности.

**Ключевые слова:** фармацевтическое образование, научно-исследовательская работа, фармацевтическая химия, токсикологическая химия.

Индивидуализация обучения – важный принцип дидактики (греч. *didakticos* - поучающий), от которого зависит уровень подготовки высококвалифицированного специалиста в высшей школе. К научно-исследовательской работе обучающиеся фармацевтического факультета Башкирского государственного медицинского университета начинают привлекаться с первого курса обучения в качестве участников научных кружков (ранее в СНО, теперь в МНО - молодежное научное общество). Однако активно начинают вовлекаться в научную работу с момента их прихода на выпускающую кафедру, когда профильные кафедры начинают читать дисциплины по выбранной студентами специальности. При этом объем отдельных видов научно-исследовательской работы обучающихся и степень их сложности растут по мере становления будущего специалиста - от изучения общеметодологической дисциплины, в задачи которой входят, например, формирование научного способа мышления, приобретение навыков проведения научного эксперимента и обработки его результатов и до подготовки, написания и защиты научной работы [1,2].

При изучении фармацевтической и токсикологической химии в соответствии с рабочей программой дисциплины исследовательский подход, безусловно, присутствует при самостоятельном выполнении лабораторных исследований, в части синтеза новых потенциально биологически активных веществ и решения экспертной задачи по выявлению неизвестного токсического вещества в биообъекте. Но наиболее сложным видом исследовательской работы является выполнение научно-исследовательской работы, как завершающего этапа прохождения производственной практики по профильной дисциплине (ФГОС ВО от 2018 г.). Выполнение обучающимися научно-исследовательских работ предполагает высокую степень проблемности, которая является главной диалектической категорией развития субъекта (обучающегося).

Темы научно-исследовательских работ обучающихся 5 курса утверждаются на заседании кафедры в начале учебного года. Помимо общих задач, предусмотренных программой практики, каждый студент согласно своей специальности и выбранной темы исследования решает научную задачу. Собранные во время производственной практики материалы обучающиеся используют для подготовки научных работ. НИР выполняется как в отведенное расписанием время занятий, так и в свободное время обучающегося под руководством научного руководителя. Для проведения учебно-исследовательской работы созданы научно-синтетическая и научно-аналитическая лаборатории, оснащенные необходимыми устройствами и материалами. Научно-исследовательские

работы являются экспериментальными, тематика которых связаны с научными направлениями кафедры. Такой подход способствует повышению чувства ответственности обучающегося, а также облегчает работу руководителя, так как исследования проходят в одном ключе с научной тематикой кафедры.

Основные цели НИР - формирование у обучающегося углубленных профессиональных знаний и умений, расширение профессионального кругозора, систематизация в области фармацевтической и токсикологической химии, приобретение практического и аналитического опыта при проведении научных исследований в рамках получаемого образования.

Основные задачи НИР - формирование умений и навыков самостоятельной научно-исследовательской деятельности, которая включает изучение патентных и литературных источников по разрабатываемой теме, систематизацию и обобщение научной информации по теме исследований, развитие навыков профессионального общения, закрепление опыта самостоятельной работы, включающего овладение методиками теоретического и экспериментального исследования, методами статистической обработки результатов эксперимента и их практической оценки, умение обобщать и представлять результаты исследований в виде научных статей, выступать с докладом, вести дискуссию и отстаивать принятые решения.

В образовательном процессе велика роль руководителя НИР на всех этапах ее выполнения, так как ему необходимо сформулировать тему работы, которая должна быть как минимум целесообразной, как максимум актуальной; помогает в составлении плана, библиографического списка, обучает специальным методикам эксперимента, помогает анализировать полученные данные, обобщать результаты литературного поиска и экспериментальной части.

Кульминацией НИР является организация заключительного этапа - публичное представление результатов собственного исследования обучающимся. Защита приравнена к экзамену, который принимает государственная экзаменационная комиссия во главе с председателем. Публичный характер защиты придает ей необходимую значительность, заставляет студента отнестись с большой ответственностью к процедуре защиты – тщательно подготовить доклад, спрогнозировать вопросы оппонентов – членов комиссии. Представленная научно-исследовательская работа подвергается комиссионной оценке и отображается в зачетной книжке в листке прохождения производственной практики по пяти балльной системе.

В заключение можно сказать, что относительно небольшой имеющийся у нас опыт позволяет сделать вывод о том, что выполнение НИР, как заключительного этапа прохождения производственной практики позволяет индивидуализировать процесс обучения, который отражается на среднем балле выпускников, активизировать творческую и учебно-познавательную деятельности обучающихся в непростое время распространения пандемии COVID-19, способствует к стремлению улучшить свои знания даже «средним студентам», расширяет возможность МНО в плане проведения ежегодных итоговых конференций с насыщенной и интересной программой выступления студентов, мотивирует студентов младших курсов активно участвовать в научных кружках.

## Литература

1. Акимова, Маргарита Константиновна. Индивидуальность учащегося и индивидуальный подход / М. К. Акимова, В. Т. Козлова. - М. : Знание, 1992. – 77 с.
2. Новоселова О. Ю., Фирсова С. П. Научно исследовательская деятельность студентов как фактор повышения конкурентоспособности будущих специалистов // Вестник высшей школы № 11, - 2012, С. 34-39.

### Summary

V.M. Dianov, E.E. Klen, I.M. Sharipov  
Bashkir State Medical University

#### RESEARCH WORK OF STUDENTS AS AN INDIVIDUALIZATION FORM OF THE EDUCATIONAL PROCESS AT THE DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY WITH COURSES OF ANALYTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY OF BSMU

The research work is a mandatory component of the educational program for training a specialist. It is aimed at the formation of professional competencies in accordance with the requirements of the Federal State Educational Standard in the specialty 33.05.01 Pharmacy. Research work is an independent student work under the direction of a scientific supervisor. The purpose of research is to consolidate, deepen and systematize theoretical knowledge in the discipline, develop professional thinking, acquire skills in independent research and practical activities, as well as the ability to give an objective assessment of scientific information and carry out scientific research, the application of scientific knowledge in professional activities.

**Keywords:** pharmaceutical education, research work, pharmaceutical chemistry, toxicological chemistry.

#### Сведения об авторах

1. В. М. Дианов, Е.Э. Клен, И.М. Шарипов. НИР обучающихся как форма индивидуализации образовательного процесса на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ. Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,+7 (347) 272-41-73 Кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии
2. Дианов Валерий Михайлович, профессор кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, доктор фармацевтических наук, доцент, [dianov@inbox.ru](mailto:dianov@inbox.ru)
3. Клен Елена Эдмундовна, исполняющий обязанности заведующего кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, доктор фармацевтических наук, доцент, [klen\\_elena@yahoo.com](mailto:klen_elena@yahoo.com)
4. Шарипов Ирик Мунирович, доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, кандидат фармацевтических наук, [ishar85@yandex.ru](mailto:ishar85@yandex.ru)

МРНТИ: 31.23.39

Свотин А. А., Терехов Р. П., Селиванова И. А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет),  
Москва, Российская Федерация

### ЯМР $^1\text{H}$ -СПЕКТРОСКОПИЯ ПЛЕНОК ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И L-ЛИЗИНА

**Резюме:** Методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  исследованы пленки дигидрокверцетин (ДКВ)—L-лизин. Установлено, что их образование сопровождается формированием водородных связей между кислотными (гидроксильные группы дигидрокверцетина) и основными (аминогруппы L-лизина) центрами молекул.

**Ключевые слова:** дигидрокверцетин; лизин; пленки; спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$ ; композиция.

**Цель исследования.** Исследовать пленки дигидрокверцетин-L-лизин методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ .

**Материалы и методы.** В работе использовали дигидрокверцетин (АО «Аметис», Благовещенск, Россия), лизин («AppliChem», Германия) и пленки ДКВ — лизин в мольном соотношении компонентов 1:2.

Для формирования механической смеси к ДКВ добавляли L-лизин в мольном соотношении 1:2, перемешивали и растирали в ступке на протяжении 15-25 минут.

Для получения пленок механическую смесь растворяли в воде дистиллированной, наносили на твердую полиэтиленовую подложку и выдерживали в сушильном шкафу в течении 10-15 минут при температуре 65°C. После успешного завершения отжига удаляли полиэтиленовую подложку.

Для проведения ЯМР-анализа анализируемые объекты растворяли в ДМСО- $d_6$ . Спектроскопию ЯМР  $^1\text{H}$  осуществляли на спектрометре Bruker AM-300 с рабочей частотой 300,13 МГц, при температуре 25°C. Величину химического сдвига определяли по внешнему стандарту, в качестве которого служил тетраметилсилан (ТМС).

**Результаты и обсуждение.** Полученный спектр исходной фармацевтической субстанции ДКВ (рис. 1, спектр А) хорошо согласуется с литературными данными [1, 2].

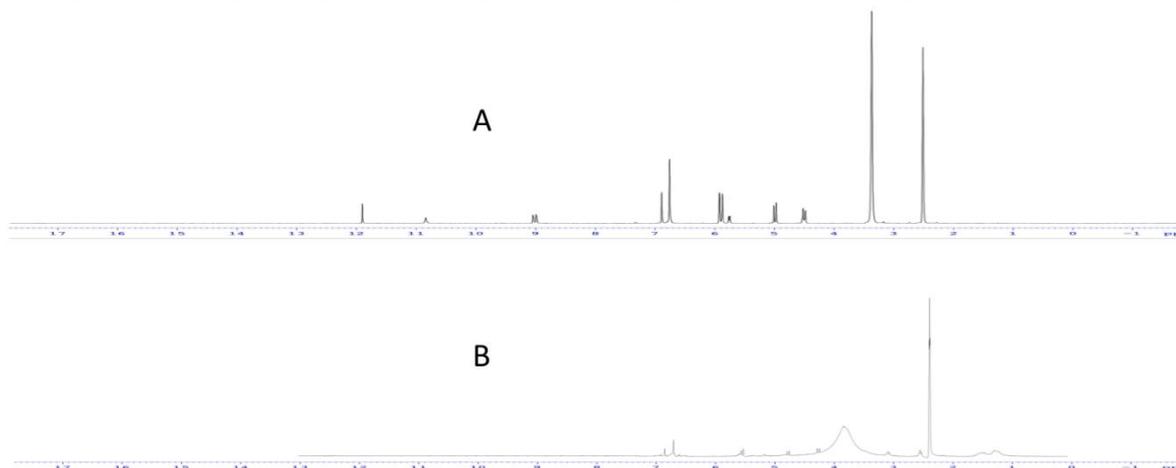


Рис. 1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ : А -ДКВ, В – пленки ДКВ-лизин

Таблица 1. Соотнесение сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  со структурой компонентов

Источник сигнала		Величина химического сдвига, $\delta$ , м.д.		Мультиплетность сигнала
Молекула	Протон	Исходная субстанция	Пленки	
ДКВ	-ОН 5	11,9	-	синглет
	-ОН 7	10,8	-	синглет
	-ОН 4'	9,05	-	синглет
	-ОН 3'	9,0	-	синглет
	-Н 2'	6,9	6,9	синглет
	-Н 5', -Н 6'	6,75	6,7	синглет
	-Н 6	5,9	5,7	дублет
	-ОН 3	5,75	-	дублет
	-Н 2	5,0	4,7	дублет
	-Н 3	4,5	4,35	дублет
Лизин	-Н 2	3,4	3,1	мультиплет
	-Н 6	2,9	2,65	триплет
	-Н 3, -Н 5	1,7	1,55	мультиплет
	-Н 4	1,4	1,3	мультиплет

Спектральные данные (табл. 1) позволяют сделать вывод, что при формировании пленок происходит ионизация всех гидроксильных групп дигидрокверцетина, о чем свидетельствует отсутствие сигналов в районе 11,9; 10,8; 9,05; 9,0; 5,75 м.д. (рис. 1, спектр В). Также в спектре пленок наблюдается широкий синглет в районе 3,9 м.д. (рис. 1, спектр В).

**Выводы.** В ходе проведенного исследования методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  было установлено, что при формировании пленчатой композиции ДКВ-Л-лизин происходит образование водородных связей между гидроксильными группами дигидрокверцетина (кислотные центры) и аминогруппами L-лизина (основные центры). Целесообразно продолжить исследование продукта методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  в твердой фазе.

#### Литература

- 1) Mabry, T. J. The Systematic Identification of Flavonoids / T. J. Mabry, K. R. Markham, M. B. Thomas. – New York : Springer-Verlag, 1970. – 350 p.
- 2) Tjukavkina, N. A. Diquertin – a new bioflavonoid product obtained from plant raw materials / N. A. Tyukavkina, V. V. Naumov, Yu. A. Kolesnik, I. A. Rulenko // Polyphenols Communications 96 / ed. by J. Vercauteren, C. Chéze, M. C. Dumon, J. F. Weber. – Bordeaux : Groupe Polyphénols, 1996. – P. 101–102.

#### Summary

Artem Svotin, Roman Terekhov, Irina Selivanova  
Sechenov First Moscow State Medical University

#### NMR $^1\text{H}$ SPECTROSCOPY OF DIHYDROQUERCETIN AND L-LYSINE FILMS

Films of dihydroquercetin (DHQ) —L-lysine were studied by NMR  $^1\text{H}$  spectroscopy. It was found that films generation is associated with the formation of hydrogen bonds between acidic (hydroxyl groups of DHQ) and basic (amino groups of L-lysine) centers of molecules.

**Key words:** dihydroquercetin; lysine; films; NMR  $^1\text{H}$  spectroscopy; composition.

**Сведения об авторах:**

Свотин Артем Александрович, студент 4 курса Института Фармации им. А. П. Нелюбина, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, [svotin\\_a\\_a@student.sechenov.ru](mailto:svotin_a_a@student.sechenov.ru)  
Терехов Роман Петрович, к. фарм. н., старший преподаватель кафедры химии, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, [terekhov\\_r\\_p@staff.sechenov.ru](mailto:terekhov_r_p@staff.sechenov.ru)  
Селиванова Ирина Анатольевна, д. фарм. н., профессор, профессор кафедры химии, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2 [selivanova\\_i\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:selivanova_i_a@staff.sechenov.ru)

МРНТИ 31.21.27

Г. А. Розит, Е. Э. Клен

ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан

### СИНТЕЗ, ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И РАСЧЕТ ТОКСИЧЕСКИХ РИСКОВ 2-[5-БРОМ-2,4-ДИГИДРО-3-ОКСО-(1-ОКСОТИЕТАНИЛ-3)-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-4] УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

#### Резюме

Производные 1,2,4-триазола проявляют различные виды фармакологической активности [1]. Среди них найдены соединения, обладающие высокой антидепрессивной активностью [2]. Кроме того, производные 1,2,4-триазола проявляют антиагрегационную и гемореологическую активности [3]. С целью получения потенциально новых биологически активных веществ нами исследована реакция гидролиза этилового эфира 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-(1-оксотиетанил-3)-1,2,4-триазолил-4]уксусной кислоты. Прогноз биологической активности в компьютерной программе PASS [4], показал вероятность наличия у синтезированной кислоты гемореологической, антидепрессивной и противопаркинсонической активностей, а также полученное соединение соответствует «правилу пяти» Липинского.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, тиетан, уксусная кислота, PASS, биологическая активность.

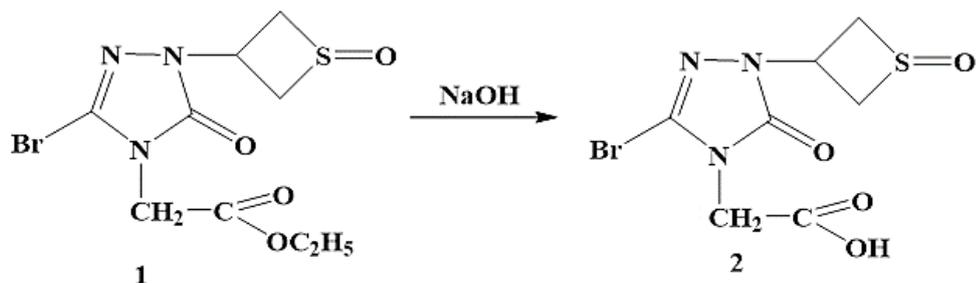
**Цель исследования:** Разработка метода синтеза, прогноз биологической активности и расчет токсических рисков 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-(1-оксотиетанил-3)-1,2,4-триазолил-4]уксусной кислоты.

**Материалы и методы:** Температура плавления измерена на приборе SMP 30. ТСХ проводили на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-УФ» в системе растворителей: хлороформ - этанол 96% в соотношении (9:1). Камеру с парами йода использовали для проявления пятен. В качестве исходного соединения использовали этиловый эфир 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-(1-оксотиетанил-3)-1,2,4-триазолил-4]уксусной кислоты [5], полученный ранее. Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице 1.

**Результаты и обсуждение:** В продолжение исследований по поиску новых биологически активных веществ среди тиетансодержащих 1,2,4-триазол-3-онов нами исследована реакция гидролиза этилового эфира 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-(1-оксотиетанил-3)-1,2,4-триазолил-4]уксусной кислоты.

Установлено, что в ходе реакции эфира **1** с 2-кратным мольным избытком гидроксида натрия в водной среде при комнатной температуре после обработки хлористоводородной кислотой образуется соответствующая кислота **2** с выходом 64%. При кипячении с раствором хлористоводородной кислоты целевой продукт не был получен (рис. 1).

Рисунок 1 - Схема синтеза 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-(1-оксотиетанил-3)-1,2,4-триазолил-4]уксусной кислоты



Результаты предварительной теоретической оценки возможного фармакологического действия синтезированных соединений, полученные на основании данных прогноза

биологической активности исходного эфира **1** и синтезированного соединения **2** в компьютерной программы PASS, показали вероятность наличия у них гемореологической, антидепрессивной и противопаркинсонической активностей (диаграмма 1).

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	T <sub>пл.</sub> , °C	Rf	Выход, %
1	87-89	0,66*	81
2	182,3-185,5	0,95*	64

Примечание: \*хроматография в системе хлороформ:этанол (9:1)

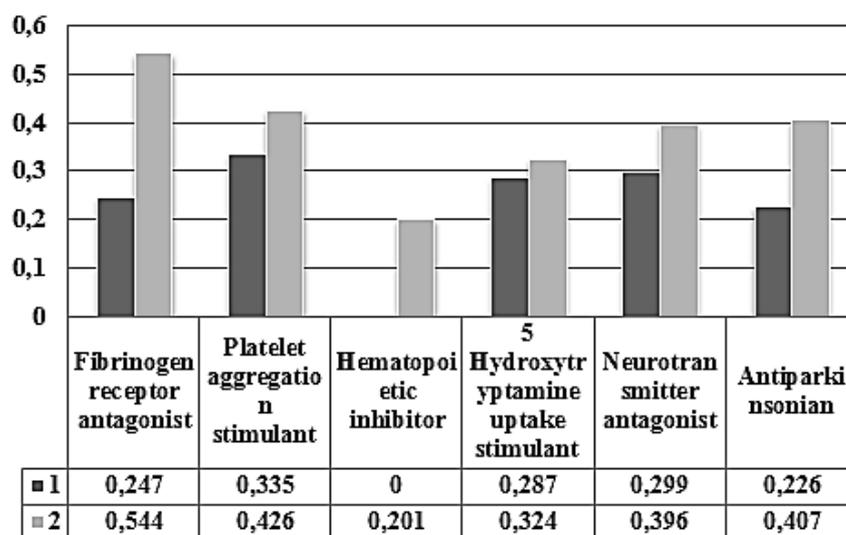


Диаграмма1- Прогноз биологической активности соединений 1,2

С целью выявления соединений, способных после тестирования *in vivo* дать «лекарственный кандидат», новое соединение проанализировано на соответствие «правилу пяти» Липинского, наличия токсических рисков и показателя «drug-likeness» в программе «Osiris property explorer» [6].

Таблица 2 - Прогноз токсичности, «drug-likeness», соответствие «правилу пяти» Липинского синтезированных соединений в программе «Osiris DataWarrior»

Соединение	Токсические риски*	logP	Drug-likeness**	Mol weight	TPSA	nOH (число акцепторов водорода)	nOHNH (число доноров водорода)
1	-	-0,78	-3,88	338,18	98,49	7	0
2	-	-1,61	-4,37	310,13	109,49	7	1

Примечание: \*Токсические риски: мутагенность, онкогенность, раздражающий эффект, влияние на репродуктивную функцию. (-) – риск отсутствует; (±) – средняя степень риска; (+) – высокая степень риска; \*\*-степень подобия лекарству.

Установлено, что синтезированная кислота **2** является потенциально нетоксичным веществом, т.е. не должна оказывать мутагенного, онкогенного, местно-раздражающего действия и характеризоваться репродуктивной токсичностью (таблица 2).

**Выводы:** Таким образом, разработан метод синтеза 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-(1-оксотетанил-3)-1,2,4-триазолил-4]уксусной кислоты. Проведенный прогноз биологической активности в компьютерной системе PASS Online показал высокую вероятность наличия у синтезированной кислоты гемореологической, антидепрессивной и противопаркинсонической активностей, а также полученное соединение удовлетворяет «правилу пяти» Липинского.

#### Литература

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства // М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2008. – 1152с.
2. К.Г. Гуревич, А.Л. Ураков, Г.А. Розит, Е.Э. Клен, А.В. Самородов, Ф.А. Халиуллин, Хим.-фарм.журн., (2021), 55 (5).
3. Е. Э. Клен, И. Л. Никитина; А. Г. Гильманова; А. Ф. Мифтахова; О. А. Иванова; Ф. А. Халиуллин; Е. К. Алехин. Пат.2459818, (2021), № 2011118399/04.
4. Филимонов Д. А., Лагунин А. А., Глориозова Т. А., Рудик А. В., Дружиловский Д. С., Погодин П. В., Пороиков В. В. (2014). Прогнозирование спектров биологической активности органических соединений с использованием веб-ресурса PASS online. *Химия гетероциклических соединений*, 50 (3), 444-457.
5. Гильманова А. Г. Синтез биологически активных тиетансодержащих 1,2,4-триазол-3-онов : дис. ... кандидата фармацевтических наук : 14.04.02 / Гильманова Айгуль Гумеровна; [Место защиты: Всерос. науч.-исслед. ин-т лекарствен. и ароматич. растений (ВИЛАР) РАСХН]. - Москва, 2013
6. Lipinsky, C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability // *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. – 2000. – Vol.44. – P. 235-249.

#### Summary

##### G.A.Rozit, E. E. Klen

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Republic of Bashkortostan  
Department of Pharmaceutical Chemistry with courses of analytical and toxicological Chemistry

#### SYNTHESIS, PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY AND CALCULATION OF TOXIC RISKS OF 2-[5-BROMO-2,4-DIHYDRO-3-OXO-(1-OXOTHETANYL-3)-1,2,4-TRIAZOLYL-4]ACETIC ACID.

1,2,4-triazole derivatives shows various types of pharmacological activity [1]. Among them, compounds with high antidepressant activity were found [2]. Derivatives of 1,2,4-triazole shows antiaggregation and hemorheological activity [3]. We studied the hydrolysis reaction of ethyl ester of 2- [5-bromo-2,4-dihydro-3-oxo-(1- oxothietanyl-3)-1,2,4-triazolyl-4]acetic acid to obtain potentially new biologically active substances. Prediction of biological activity in the PASS computer program [4] shows the likelihood of the presence of hemorheological, antidepressant and antiparkinsonian activities. All the compounds meet to Lipinsky's "rule of five".

Keywords: 1,2,4-triazole, thietane, acetic acid, PASS, biological activity.

- [1] Chen, Y.L.; Huang, S.T.; Sun, F.M.; Chiang, Y.L.; Chiang, C.J.; Tsai, C.M.; Weng, C.J. Transformation of cinnamic acid from trans- to cis-form raises a notable bactericidal and synergistic activity against multiple-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2011**, *43*, 188–194.
- [2] De, P.; Koumba, Y.G.; Constant, P.; Bedos-Belval, F.; Duran, H.; Saffon, N.; Daffe, M.; Baltas, M. Design, synthesis, and biological evaluation of new cinnamic derivatives as antituberculosis agents. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1449–1461.
- [3] De, P.; Veau, D.; Bedos-Belval, F.; Chassaing, S.; Baltas, M. Cinnamic derivatives in tuberculosis. In *Understanding Tuberculosis-New Approaches to Fighting against Drug Resistance*; Cardona, P.J., Ed.; InTech: Rijeka, Croatia, 2012; pp. 337–362.

- [4] Adeniji, S.E.; Uba, S.; Uzairu, A. Quantitative structure–activity relationship and molecular docking of 4-alkoxy-cinnamic analogues as anti-mycobacterium tuberculosis. *J. King Saud Uni. Sci.* **2020**, *32*, 67–74.
- [5] ROCHE, 2021. Cell proliferation reagent WST-1. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany. Available online: <https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/docs/Roche/Bulletin/1/cellprorobul.pdf> (accessed on 06 October 2021).
- [6] Hoesel, B.; Schmid, J.A. The complexity of NF-kappa B signaling in inflammation and cancer. *Mol. Cancer* **2013**, *12*, 86.
- [7] D'Acquisto, F.; May, M.J.; Ghosh, S. Inhibition of nuclear factor kappa B (NF-kB): An emerging theme in anti-inflammatory therapies. *Mol. Interv.* **2002**, *2*, 22–35.
- [8] Liu, T.; Zhang, L.Y.; Joo, D.; Sun, S.C. NF-kappa B signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target Ther.* **2017**, *2*, 17023.
- [9] Wierda, R.J.; Geutskens, S.B.; Jukema, J.W.; Quax, P.H.A.; van den Elsen, P.J. Epigenetics in atherosclerosis and inflammation. *J. Cell. Mol. Med.* **2010**, *14*, 1225–1240.

**Сведения об авторах:**

**Клен Елена Эдмундовна**, доктор фармацевтических наук, доцент, исполняющий обязанности заведующего кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, 450008, г.Уфа, ул.Ленина, д.3

**Розит Галина Анатольевна**, старший преподаватель и аспирант очной формы обучения 2 года кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, 450008, г.Уфа, ул.Ленина, д.3, rozit1993@mail.ru

МРНТИ 76.31.35

К.С. Воронин, И.А. Селиванова  
 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),  
 Москва, Россия

## ЛИГНАНЫ СУЧКОВОЙ ЗОНЫ ДРЕВЕСИНЫ ЛИСТВЕННИЦЫ

### Резюме

Исследован компонентный состав лигнановой фракции полифенольного экстракта сучковой зоны древесины лиственницы даурской *Larix dahurica* Turcz. методом хромато-масс-спектрометрии. Установлено, что ее основным компонентом является секоизоларицирезинол. В качестве минорного компонента выявлен изоларицирезинол.

**Ключевые слова:** полифенолы, секоизоларицирезинол, сучковая зона древесины лиственницы, хромато-масс спектрометрия.

Древесина лиственницы даурской *Larix dahurica* Turcz. является богатым источником природных полифенольных соединений. На базе экстрактивных веществ комлевой зоны древесины лиственницы был разработан Диквертин, состоящий более чем на 90% из флавоноида (2*R*,3*R*)-дигидрокверцетина. Известно, что в составе древесины лиственницы даурской были найдены лигнаны, однако в комлевой зоне древесины лиственницы они не обнаружены [1].

**Цель исследования.** Установить компонентный состав лигнановой фракции полифенольного экстракта сучковой зоны древесины лиственницы даурской *Larix dahurica* Turcz. методом хромато-масс-спектрометрии.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служил полифенольный экстракт сучковой зоны древесины лиственницы («Аметис», г. Благовещенск). Компоненты экстракта разделяли методом ВЭЖХ. В работе использовали хроматограф ACQUITY UPLC (Waters) с диодно-матричным детектором и тандемным квадрупольным масс-спектрометром Xevo TQD (Waters). Условия хроматографирования (условия): колонка ACQUITY UPLC BEH Phenyl 1,7мкм (2,1x100 мм) (Waters); подвижные фазы: А – 0,5% водный раствор муравьиной кислоты, В – 0,5% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле; градиентный режим элюирования: 0 мин – 100% А, 5 мин – 85% А, 7,5 мин – 75% А, 10 мин – 62,5% А, 15 мин – 100% В; скорость потока 0,2 мл/мин. Рабочие параметры масс-спектрометра: режим ионизации - отрицательный электроспрей; напряжение на капилляре – 3 кВ, напряжение на конусе – 30 В, напряжение в столкновительной ячейке - 20 В, температура газа-осушителя – 320 °С, скорость потока газа-осушителя – 700 л/ч, поток на конусе 50 л/ч, температура источника 150 °С.

**Результаты и обсуждение.** Оптимизацию условий хроматографического разделения проводили по параметрам пригодности системы: разрешение, число теоретических тарелок, фактор асимметрии пика. Были испытаны разные варианты состава подвижной фазы, неподвижной фазы, режимы элюирования, режимы ионизации. Оптимальные условия разделения компонентов экстракта сучковой зоны древесины лиственницы представлены в разделе «Материалы и метод». Идентификацию пиков на хроматограмме проводили путем сопоставительного анализа хроматографических и спектральных характеристик компонентов экстракта с аутентичными образцами и литературными данными. Данные УФ- и масс-спектрометрии идентифицированных компонентов представлены в таблице.

Таблица - Компоненты лигнановой фракции экстракта сучковой зоны древесины лиственницы по данным хромато-масс спектрометрии

Идентифицированный компонент	ВУ, мин	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм	[М-Н]	MS <sup>2</sup> (пик с относительной интенсивностью 100%)
Изоларицирезинол	7,53	280	359	344
Секоизоларицирезинол	8,37	280	361	165

В масс-спектре мажорного компонента лигнановой фракции исследуемого экстракта, идентифицированного как секоизоларицирезинол, наблюдается серия пиков, связанных с потерей: метильного радикала ( $m/z$  346), гидроксиметильной группы в виде формальдегида ( $m/z$  331), с одновременной потерей формальдегида и воды ( $m/z$  313); и пики образующиеся при бета-распаде молекулы секоизоларицирезинола, с одновременной потерей метильного радикала ( $m/z$  165 и  $m/z$  179) (рис.).

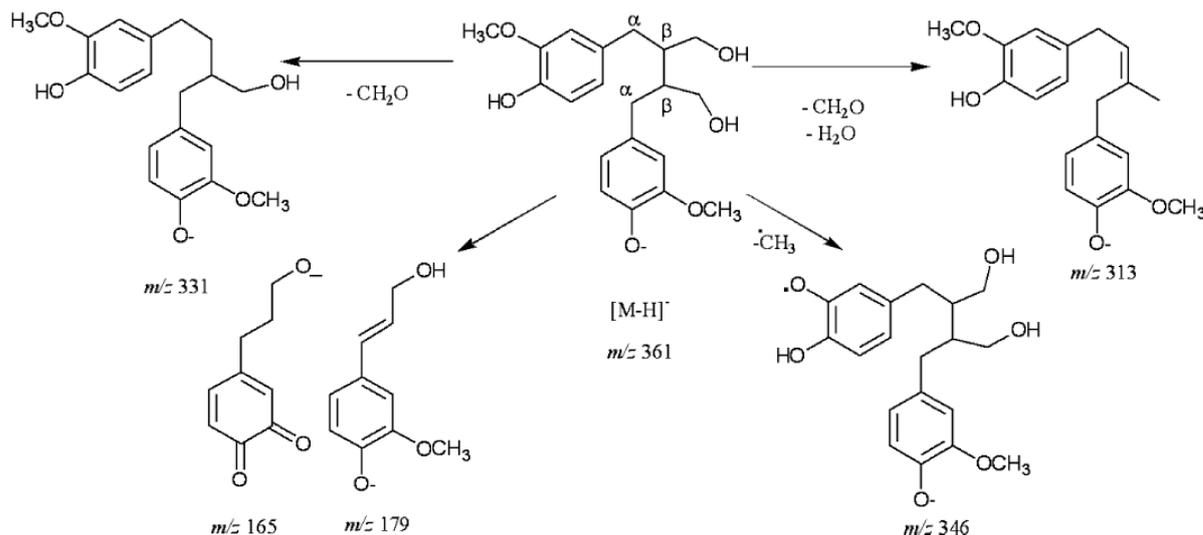


Рис. Основные пути фрагментации секоизоларицирезинола.

Компонент с ВУ 7,53 мин отличается от секоизоларицирезинола на две единицы массы ( $m/z$  359) и характеризуется схожим УФ-спектром, что может соответствовать ларицирезинолу или изоларицирезинолу. Для ларицирезинола характерно образование интенсивного пика  $m/z$  329, обусловленного потерей одной гидроксиметильной группы в виде формальдегида, а для изоларицирезинола – пиков  $m/z$  344 и  $m/z$  313, образование которых связано с потерей метильного радикала и одновременной потерей метильного и метоксильного радикалов соответственно [2]. В масс-спектре исследуемого компонента обнаруживаются пики  $m/z$  344 и  $m/z$  313, но отсутствует пик  $m/z$  329, что соответствует профилю фрагментации изоларицирезинола.

**Выводы.** По результатам хромато-масс-спектрометрии установлено, что мажорным компонентом лигнановой фракции полифенольного экстракта сучковой зоны древесины лиственницы секоизоларицирезинол, а минорным – изоларицирезинол.

#### Список литературы

1. Тюкавкина, Н.А., Медведева, С.А., Иванова, С.З., Луцкий, В.И. Лигнанные соединения хвой некоторых видов семейства Pinaceae. Химия древесины. – 1977. – №. 6. – С. 94-96.
2. Eklund P. C. et al. Identification of lignans by liquid chromatography-electrospray ionization ion-trap mass spectrometry //Journal of mass spectrometry. – 2008. – Т. 43. – №. 1. – С. 97-107.

#### Summary

K.S. Voronin, I.A. Selivanova

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

#### LIGNANS OF LARCH KNOTWOOD

The component composition of the lignan fraction of the polyphenolic extract of the knot zone of the wood of the *Larix dahurica* Turcz was studied by HPLC-DAD/ESI-MS/MS. It was found that its main component is secoisolariciresinol. Isolariciresinol was identified as minor components.

**Key words:** *Larix*, polyphenols, knotwood, HPLC-DAD/ESI-MS/MS.

МРНТИ 14.01.11; 34.47.01; 31.01.45

В. М. Дианов, Г. А. Розит, М. А. Уразбаев  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа,  
Республика Башкортостан

## **«ЭКСПЕРТНАЯ ЗАДАЧА» В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ КАК ИМИТАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ПРОИЗВОДСТВА СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ**

### **Резюме**

Способность у обучающихся при изучении токсикологической химии к самостоятельному решению проблемы в сфере производства судебно-химической экспертизы могут развить активные формы обучения, обеспечивающие высокий уровень личностного включения обучающегося в процесс познания. Имитационная модель «экспертной задачи» позволяет перенести практику производства судебно-химической экспертизы в стены вуза, в которой деятельность участников приобретает черты будущей профессии. «Экспертная задача» как имитационная модель производства судебно-химической экспертизы является эффективным инструментом формирования профессиональных компетенций, способствует эффективному усвоению учебного материала и овладению навыками, повышает уровень подготовки специалистов по судебной химии, определяет их готовность к успешной профессиональной деятельности в будущем.

**Ключевые слова:** «экспертная задача», имитационная модель, токсикологическая химия, судебно-химическая экспертиза.

**Цель исследования.** Попытка найти альтернативу традиционной модели обучения, в которой вместо усвоения обучающимися готовых знаний предлагается модель воспроизведения в условиях обучения производственных процессов судебно-химической экспертизы – предельно обобщенный вариант предстоящей профессиональной деятельности.

**Материалы и методы.** Объекты исследования - имитация трупного материала, токсические соединения (классы опасности III, IV), реактивы и растворы, оборудование и устройства для определения состава и количественного содержания токсических веществ; классические методы выделения (изолирование) токсикантов из биообъектов, химические и физико-химические методы обнаружения и количественного определения токсикантов.

**Результаты и обсуждение.** Новые задачи реализации компетентностного подхода в профессиональном образовании требуют замены пассивной информации на интенсивное обучение активными формами – деловые и ролевые игры, учебные дебаты, олимпиады и др., призванные развивать у обучающихся способность к самостоятельному решению проблем в разных сферах учебной деятельности.

Формирование системы профессиональных знаний, умений и навыков по токсикологической химии обеспечиваются комплексной организацией образовательного процесса, органическим единством различных форм обучения, включая лекции, практически и семинарские занятия.

Лекции призваны раскрывать общетеоретические вопросы, связанные с биохимией токсиканта, пробоподготовкой объекта, адаптацией пробы к выбранным методам предварительного и подтверждающего анализа, количественного определения токсического вещества. На семинарских занятиях проверяются и закрепляются знания, полученные на лекциях и при самостоятельной работе обучающихся с учебной литературой. Обучающиеся учатся логически осмысливать вопросы биохимической, аналитической токсикологии и применять эти знания для решения профессиональных задач в режиме коллективного обсуждения тем. На практических занятиях отрабатываются навыки применения полученных знаний в лабораторном исследовании.

На кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета при изучении дисциплины токсикологической химии обучающиеся IV курса много лет выполняют в качестве

учебно-исследовательского задания «экспертную задачу», направленную на самостоятельный поиск в объекте биологического происхождения неизвестного токсического вещества [1]. Решение «экспертной задачи» распадается на последовательный ряд частных подзадач, направленных на извлечение токсического вещества из биообъекта (пробоподготовка), проведение предварительного (ТСХ-скрининг) и подтверждающего анализа токсиканта, определение его количества (химические и инструментальные методы), оценку полученных результатов. Заключительной стадией эксперимента является публичная защита полученных результатов на контрольном занятии, где подгруппа из двух участников делает доклад по проделанной ими работе и озвучивает экспертное заключение. После ответов на вопросы, которые могут возникнуть у слушателей во время доклада и небольшой коллективной дискуссии исследовательская подгруппа получает итоговую оценку за самостоятельную работу.

Рабочей программой предусмотрено выполнение трех «экспертных задач» по наиболее важным в химико-токсикологическом отношении групп веществ: ядовитые и сильнодействующие вещества, изолируемые водой и органическими растворителями («нелетучие яды»), перегонкой с водяным паром («летучие яды») и минерализацией («металлические яды»). При составлении «экспертных задач» в отношении материальной обеспеченности проблем не возникает: данные группы токсических веществ довольно многочисленны, многие химические вещества из этих групп доступны. В эксперименте не используются опасные для здоровья и не разрешенные для применения в учебном процессе химические вещества. В качестве биообъекта студентам предоставляется его имитация, «затравленная» тем или иным токсическим веществом. Методики анализа токсических веществ, набор инструментальных и химических методов оптимизированы.

Таким образом, исследовательская группа, состоящая из двух обучающихся, самостоятельно выполняет «экспертную задачу», руководствуясь учебно-методической литературой и консультируясь с преподавателем при возникновении затруднений в решении поставленной задачи. Учебно-исследовательское задание, имеющее характер полного химико-токсикологического анализа не может быть выполнено в рамках одного практического занятия и рассчитано на все практические занятия изучаемого раздела. За это время обучающиеся изучают проблему всестороннее и углубленно, используя время, отведенное на аудиторную и внеаудиторную самоподготовку.

Выводы. В заключении следует отметить, что данная форма самостоятельной работы - «экспертная задача» как имитационная модель производства судебно-химической экспертизы является эффективным инструментом формирования профессиональных компетенций, способствует повышению уровня качества подготовки специалистов по судебной химии, определяет их готовность к успешной профессиональной деятельности в будущем.

### Литература

1. Дианов В. М. Учебно-исследовательское задание как форма самостоятельной работы студентов по токсикологической химии // Материалы Всероссийской научно-пед. конф. Оренбург, 2017. -С. 602-604.

V. M. Dianov, G. A. Rozit, M. A. Urazbaev  
Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Republic of  
Bashkortostan

Department of Pharmaceutical Chemistry with courses of analytical and toxicological Chemistry

"EXPERT PROBLEM" IN THE LEARNING PROCESS AT STUDYING TOXICOLOGICAL CHEMISTRY AS SIMULATING MODEL FOR PRODUCING FORENSIC CHEMICAL EXPERTISE

Summary: the ability of students in the study of toxicological chemistry to independently solve a problem in the field of forensic chemical examination can develop active forms of training that provide a high level of personal inclusion of the student in the process of cognition. The simulation model of the "expert task" allows you to transfer the practice of forensic chemical examination to the walls of the university, in which the activities of the participants acquire the features of a future profession. The "expert task" as an imitation model of the production of forensic chemical expertise is an effective tool for the formation of

professional competencies, contributes to the effective assimilation of educational material and mastering skills, increases the level of training of forensic chemistry specialists, determines their readiness for successful professional activity in the future.

### Сведения об авторах

Дианов Валерий Михайлович, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, dianov@inbox.ru.

Розит Галина Анатольевна, старший преподаватель и аспирант очной формы обучения 2 года кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, [rozit1993@mail.ru](mailto:rozit1993@mail.ru)

Уразбаев Максат Азатович, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

Константин Сергеевич Воронин, ассистент кафедры химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, voronin\_k\_s@staff.sechenov.ru (crowk92@yahoo.com)

Ирина Анатольевна Селиванова, д.фарм.н., профессор, профессор кафедры химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, selivanova\_i\_a@staff.sechenov.ru

З.А. Зупарова, Г.М. Исмоилова, У.Ж. Ишимов  
Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент, Узбекистан  
Кафедра организация фармацевтического производства и менеджмент качества

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОГО ИНГРИДИЕНТА В КАПСУЛАХ НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ

### Резюме

Разработан состав капсул на основе сухого экстракта эхинацеи пурпурной с иммуномодулирующим действием. Разработана методика определения количественного содержания активного ингредиента в капсулах методом ВЭЖХ.

**Ключевые слова:** капсула, эхинацея пурпурная, иммуномодулятор, иммуностимулятор, активный ингредиент.

**Введение.** Необходимость создания препаратов с иммуномодулирующим и иммуностимулирующим действием стало весьма актуальным во время пандемии коронавируса. Имунная система, сохраняя уникальность каждого человека, защищает его организм от проникновения микробных, вирусных и паразитных белков. Способностью усиливать иммунные реакции обладают многие растительные и биогенные препараты. Эти средства, а также витамины и микроэлементы часто объединяют в группу адаптогенов. Так, эхинацея активирует фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, стимулирует продукцию ИЛ. Способствует трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки, улучшает функцию Т-хелперов. Как

средство растительного происхождения, содержащее инулин, бетаин и другие компоненты, улучшает обменные процессы, особенно в печени и почках [1-2].

**Цель** настоящего исследования – количественное определение активного вещества в капсулах на основе сухого экстракта эхинацеи пурпурной с иммуномодулирующим действием

**Материалы и методы.** Количественное определение активного вещества в капсулах проводили на приборе «Agilent Technologies 1200», укомплектованный дегазатором «G1379A» и спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны «VWD G1314». Колонка «Agilent C18 5 мкм», (4,6x250мм), с размером частиц 5 мкм, (УФ - детектор, колонка и предколонка производства «Agilent Technologies Inc.», USA).

**Экспериментальная часть:** на основе сухого экстракта эхинацеи пурпурной разработан состав, технология получения капсул и определены его некоторые физико-химические показатели. Состав на 1 капсулу - сухой экстракт травы эхинацеи пурпурной 300 мг, микрокристаллическая целлюлоза 46,5 мг, магния стеарата или кальция стеарата 3,5 мг, средняя масса содержимого капсул 350 мг.

Капсулы твёрдые желатиновые размером № 0 корпус, крышечка белого цвета, содержимое капсул порошок желтовато – бурого цвета со легким специфическим запахом. Для количественного определения активного вещества содержимое 10 капсул смешивали в сухой чашке и точную навеску около 5,0 г, растворяли в 50 мл 70% этилового спирта и тщательно перемешивали до полного растворения порошка (раствор А). Затем полученный раствор профильтровывали через ватный фильтр в колбу емкостью 100 мл. Полученный фильтрат центрифугировали. Из полученного центрифугата отбирали 2 мкл раствора и вводили в спрей камеру жидкостного хроматографа. Элюирование проводили в изократическом режиме, в качестве подвижной фазы использовали смесь 0,1% трифторуксусной кислоты и ацетонитрила, в соотношении (85:15). Объемная скорость потока элюента 1 мл/мин, температура колонки комнатная (20°C), давление в стартовых условиях градиента от 90 бар до 140 бар. Детектирование пиков проводили при длине волны 330 нм. Объем инъекции на колонку - 10 мкл (рис.1-2).

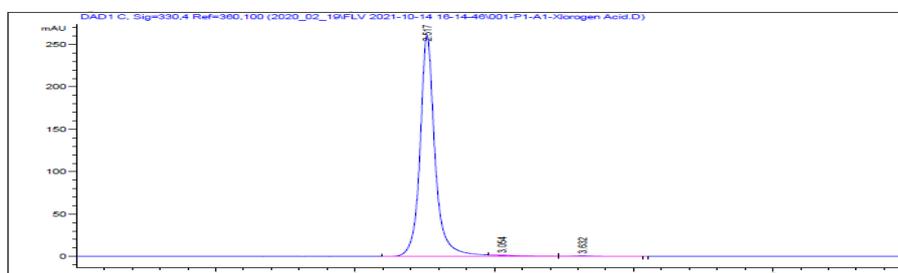


Рис.1. Хроматограмма стандартного образца вещества свидетеля (СОВС)

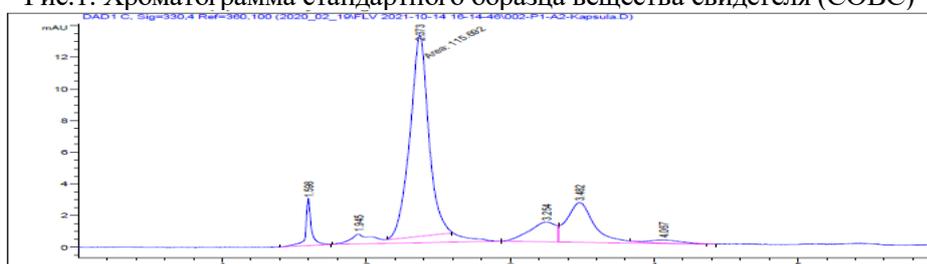


Рис.2. Хроматограмма содержимого в капсулах хлорогеновой кислоты

Содержание хлорогеновой кислоты вычисляют по формуле:

$$x = \frac{S_1 \times 0,2 \times 5000 \times 1000}{S_0 \times 10 \times 50000}$$

$S_1$ - площадь пика испытуемого раствора;

$S_0$ - площадь пика раствора СОВС хлорогеновой кислоты;

0,2- масса навески СОВС хлорогеновой кислоты в мг;

5000 - масса навески испытуемого образца, в мг;

10 – объем вводимого образца в ВЭЖХ, в мкл;

50000 – объем растворителя, в мкл [3].

**Выводы:** Разработан состав капсул на основе сухого экстракта эхинацеи пурпурной. Определены такие показатели как внешний вид и количественное содержание активного вещества в капсулах. Содержание хлорогеновой кислоты в активном ингредиенте составил не менее 1,0 %.

#### Литература

1. Лазарева Д.Н. Растения, стимулирующие иммунитет/ Д.Н. Лазарев, В.В. Плечев, Т.В. Моругова, Л.И. Самигуллина // Уфа: 2005. -- 96 с.
2. Бизунок Н.А. Фармакологические свойства эхинацеи / Н.А. Бизунок // Рецепт. - 2008. - №5. - С.42-49.
3. С.В. Грецкий, Л.А. Павлова, А.Е. Коваленко, Д.А. Кардонский, А.А. Еганов / Разработка методики ВЭЖХ для оценки содержания действующих веществ в сухом экстракте родиолы розовой// “Новые химико-фармацевтические технологии-2012” г. Казань. *Бутлеровские сообщения*. Т.32. №11. 2012 С. 85-88.

Г.М.Исмоилова, З.А.Зупарова, Н.А.Юнусходжаева  
Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент, Узбекистан  
Кафедра организации фармацевтического производства и менеджмента качества

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ СУППОЗИТОРИЙ НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ

#### Резюме

Разработан состав суппозиторий на основе сухого экстракта эхинацеи пурпурной. Определены такие показатели качества суппозиторий, как внешний вид, средняя масса, подлинность, время полной деформации.

**Ключевые слова:** суппозитории, сухой экстракт эхинацеи, внешний вид, средняя масса, подлинность, время полной деформации, температура плавления, кислотное число, микробиологическая чистота.

**Введение.** Иммунная система путем распознавания в организме человека чужеродных веществ выполняет важную функцию по сохранению баланса внутренней среды организма, как возникающих в результате различных патогенных состояний, так и - проникающих в организм из вне. Лекарственные препараты восстанавливающие иммунитет по своей природе подразделяются на синтетические, биотехнологические и природные- на основе лекарственно растительного сырья [1]. Особый интерес представляют малотоксичные, мягкодействующие препараты из лекарственно растительного сырья эхинацеи пурпурной повышающие иммунитет за счёт активации неспецифических факторов защиты организма человека [2].

**Цель** настоящего исследования стандартизация суппозиторий на основе сухого экстракта эхинацеи пурпурной с иммуномодулирующим действием

**Экспериментальная часть:** На основе сухого экстракта эхинацеи пурпурной разработан состав, технология получения и определены его некоторые физико-химические показатели суппозиторий. Состав на одну суппозиторию- сухого экстракта эхинацеи пурпурной 0,004 г, суппозиторной основы до 1,5 г, жировой основы Witepsol марки Н, суппорина-М. Полученные суппозитории светло кофейного цвета со слабым желтоватым оттенком, торпедо видной формы однородной консистенции. Средняя масса суппозитория в пределах 1,5 г, отклонения от средней массы  $1,5 \pm 5\%$ .

Подлинность активного вещества в суппозиториях определяли предварительно приготовив спиртовое извлечение измельчая и помещая одну свечу в колбу вместимостью 50 мл и добавляя 5мл 70%-ного этилового спирта при этом нагревая его на водяной бане до полного растворения. Колбу с содержимым перемешивали в течение 3 минут, охлаждая и фильтруя. Извлечение

повторяли еще одной порцией растворителя в объеме 5мл с последующим объединением обоих фильтратов.

1) В одну порцию раствора добавляли 2 капли спиртового раствора железа (III) окисного хлорида, появлялось коричневое окрашивание (реакция на фенольные гидроксилы).

2) Гидроксикоричные кислоты определяли спектрофотометрическим методом по положению максимума при  $328 \pm 2,0$  нм и перегиба в области 300-310 нм в УФ-спектре поглощения в 0.1 моль/л растворе соляной кислоты. Подтверждение полученных максимумов (наличие фенолокислот) по отношению спектрам поглощения образца хлорогеновой кислоты, присутствующей в траве эхинацеи пурпурной находилось на одинаковом уровне. Время полной деформации суппозиторий составило 13-14 мин. Температура плавления не превышало  $37^{\circ}\text{C}$  [3].

Для определения кислотного числа около 1,0 г (точная навеска) препарата помещали в колбу вместимостью 250 мл и растворяли в 50 мл смеси равных объемов 96% спирта и эфира, предварительно нейтрализованной по фенолфталеину 0,1 моль/л раствором натра едкого. Прибавляли 1мл раствора фенолфталеина и титровали при постоянном помешивании 0,1 моль/л раствором натра едкого до появления розового окрашивания, не исчезающего в течение 30сек. Для вещества с небольшим кислотным числом (до 1), титрование проводили из микробюретки.

Кислотное число (К.ч.) вычисляли по формуле:

$$К.ч. = \frac{a \cdot 5,61}{b},$$

где: а – количество миллиграммов 0,1 моль/л раствора натра едкого, израсходованного на титрование; b – навеска вещества, в граммах; 5,61 – количество миллиграммов кали едкого соответствующее 1мл 0,1 моль/л раствора натра едкого. Кислотное число составило 0,7.

Около 1,0 г (точная навеска) препарата помещали в колбу вместимостью 250 мл и растворяли в 50 мл смеси равных объемов 96% спирта и эфира, предварительно нейтрализованной по фенолфталеину 0,1 моль/л раствором натра едкого, если необходимо нагревать с обратным холодильником на водяной бане до полного растворения. Прибавляли 1мл раствора фенолфталеина и титровали при постоянном помешивании 0,1 моль/л раствором натра едкого до появления розового окрашивания, не исчезающего в течение 30сек. Для вещества с небольшим кислотным числом (до 1), титрование проводят из микробюретки.

Кислотное число (К.ч.) вычисляют по формуле:

$$К.ч. = \frac{a \cdot 5,61}{b},$$

Где: а – количество миллиграммов 0,1 моль/л раствора натра едкого, израсходованного на титрование;

b – навеска вещества, в граммах;

5,61 – количество миллиграммов кали едкого соответствующее 1мл 0,1 моль/л раствора натра едкого.

При определении микробиологической чистоты препарат выдерживал требования, указанные в фармакопее и Изменения №2 от 12.10.2005 г., категория 2. Испытание проводили как для препарата, не обладающего антимикробной активностью в условиях испытания.

В 1г препарата допускалось наличие не более  $10^2$  общего числа аэробных бактерий и грибов, не более  $10^1$  энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

**Выводы.** Разработан состав суппозиторий на основе сухого экстракта эхинацеи пурпурной. Определены такие показатели суппозиторий, как внешний вид, средняя масса, подлинность, время полной деформации, температура плавления, кислотное число, микробиологическая чистота.

#### Литература

1. Хаитов Р.М, Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. №1. С.9-16.
2. Брыкалов А.В., Головкина Е.М., Белик Е.В., Бостанова Ф.А. Исследование физиологически активных соединений в препарате из эхинацеи пурпурной. Химия растительного сырья. 2008. №3 С. 89-91.
3. ГФ XI, вып. 2, с. 193.

Миррахимова Т.А.

Ташкентский фармацевтический институт, город Ташкент, Республика Узбекистан  
Кафедра фармацевтической химии

## ПОЛИСАХАРИДНЫЙ СОСТАВ СУХОГО ЭКСТРАКТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНОГО СЫРЬЯ

В водном экстракте на основе эхинацеи пурпурной выращиваемой в Узбекистане изучен полисахаридный состав. В гидролизате полисахарида выявлены такие моносахариды, как уроновые кислоты, галактоза, незначительное количество глюкозы, арабинозы, ксилозы, из кетосахаров – сахарозы. Основными моносахаридами являются уроновые кислоты и арабиноза.

**Ключевые слова:** эхинацея пурпурная, сухой экстракт, полисахариды, моносахариды, кетосахара.

**Введение.** Синтетические и природные гепатопротекторы, относясь к различным классам химических соединений, тем не менее, обладают одним общим свойством - способностью восстанавливать клетки печени. Но в плане характера воздействия на организм, лекарственные средства растительного происхождения имеют ряд преимуществ перед синтетическими аналогами.

Мягкий и, в ряде случаев, выраженный терапевтический эффект созданных на основе лекарственно-растительного сырья объясняется тем, что в них, наряду с основными биологически активными соединениями, содержатся сопутствующие вещества, которые могут обогащать, усиливать или пролонгировать фармакологическое действие и в дополнение к этому понижать токсичность используемых лекарственных препаратов. Лечебное действие лекарственных растений обусловлено комплексным действием различных по химической природе биологически активных соединений. Растительные препараты выгодно отличаются от синтетических аналогов малой токсичностью, широким спектром действия, хорошей переносимостью в терапевтических дозах [1,2].

Благодаря богатому составу полезных элементов в эхинацеи пурпурной, применение лекарственных средств на её основе способствует быстрому и эффективному лечению многочисленных болезней и патологических состояний. Препараты из эхинацеи пурпурной обладают мощным иммуномодулирующим, противовирусным, противовоспалительным, противоаллергическим и антиканцерогенным эффектом.

Сухой экстракт на основе эхинацеи пурпурной выращиваемой в Узбекистане, разработанной в Ташкентском фармацевтическом институте, обладающий выраженным иммуномодулирующим действием благодаря содержанию биологически активных веществ, стимулирующих неспецифическую иммунную систему, которые усиливают защитные силы организма. [3].

**Целью данного исследования** является изучение полисахаридного состава лиофильно высушенного водного экстракта эхинацеи пурпурной выращиваемой в Узбекистане.

**Методы и объекты исследования.** Объектами исследования служил лиофильно высушенный водный экстракт эхинацеи пурпурной. Состав полисахаридов в экстракте после гидролиза анализировали бумажной хроматографией используя Filtrak-FN16.11.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение полисахаридного состава сухого водного экстракта эхинацеи пурпурной проводили следующим образом. Точную навеску (4,15г) сухого экстракта эхинацеи растворяли в 20 мл очищенной воды и осаждали этиловым спиртом в соотношении 1:3. Осадок отделяли центрифугированием, промывали 80<sup>0</sup> спиртом дважды, затем сушили 96<sup>0</sup> спиртом. Выход полисахаридов – 0,3 г или 7,2%. Хроматографию проводили нисходящим методом, использовали систему растворителей бутанол-пиридин-вода (6:4:3). Время хроматографирования 16-18 часов. По истечении времени хроматограммы извлекали из колонки и высушивали. Для анализа использовали две полосы, на одну наносили такие моносахариды, как глюкоза и галактоза, на другую наносили в качестве свидетелей (метчиков) кетосахара, т.е. фруктозу и сахарозу.

Первую хроматограмму опрыскивали анилинфталат кислым и высушивали при этом проявилось коричневое пятно - глюкоза.

Вторую хроматограмму опрыскивали 5% спиртовым раствором мочевины после высушивания проявились синие пятна. В гидролизате полисахарида выявлены такие моносахариды, как уроновые кислоты, галактоза незначительное количества глюкозы, арабинозы, ксилозы. Основными моносахаридами являются уроновые кислоты и арабиноза.

Водорастворимые полисахариды исследовали следующим образом: 20 мг сухого экстракта растворяли в 0,5 мл воды и гидролизовали 1Н серной кислотой при 100<sup>0</sup>С в течение 12 часов. Гидролизат нейтрализовали ВаСО<sub>3</sub>, отфильтровывали и деионизировали катионитом КУ-2(Н<sup>+</sup>), упаривали и хроматографировали в системе растворителей бутанол-пиридин-вода (6:4:3). Время хроматографирования 18 часов.

Хроматограмму высушивали и обрабатывали кислым анилин фталатом, выявили наличие следующих моносахаридов незначительное количества глюкозы, из кетосахаров – сахарозу.

**Выводы.** В гидролизате полисахарида выявлены такие моносахариды, как уроновые кислоты, галактоза незначительное количество глюкозы, арабинозы, ксилозы, из кетосахаров – сахарозы. Основными моносахаридами являются уроновые кислоты и арабиноза.

#### *Литература*

1.Брыкалов А.В., Головкина Е.М., Белик Е.В.,Бостанова Ф.А. Исследование физиологически активных соединений в препарате из эхинацеи пурпурной // *Химия растительного сырья*. 2008. №3 С. 89-91.

2. Бизунок Н.А. Фармакологические свойства эхинацеи // *Рецепт*. 2008. №5. С.42-49.

3.Миррахимова Т.А., Юнусходжаев А.Н. Артишок колючий-перспективное лекарственное растение. -Т.: Чултан, 2015.- 205 с.

Солиева Г.В., Юнусходжаева Н.А., Исмоилов Ш.Т.  
Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

## ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И УСТАНОВЛЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ ТАБЛЕТОК МАКСАЦ+Ц

### Резюме

Одним из основных критериев определяющее качество и безопасность лекарственных средств является ее стабильность. На основании результатов исследования стабильности устанавливают срок годности и условия хранения. Для изучения стабильности и сроков годности таблеток «Максац-Ц» использовали метод ускоренного старения.

**Ключевые слова.** *Стабильность, таблетки максац + Ц, ускоренное старение, сроки годности.*

Метод «ускоренного старения» заключается в выдерживании испытуемого лекарственного средства при температурах, превышающих температуру его хранения. При повышенных температурах, как правило, ускоряются протекающие в лекарственных средствах физико-химические процессы, приводящие со временем к нежелательным изменениям качества. Таким образом, при повышенной температуре промежутки времени, в течение которого контролируемые показатели качества лекарственного средства сохраняются в допустимых пределах (экспериментальный срок годности), искусственно сокращаются в сравнении со сроком годности при температуре хранения. Это позволяет значительно сократить время, необходимое для установления срока годности. По результатам, полученным в процессе «ускоренного старения» лекарственного средства, можно решить также обратную задачу, т.е. установить температуру хранения, обеспечивающую какой-либо заданный срок годности.

**Целью** настоящего исследования является установление срока годности таблеток «Максац-Ц».

**Материалы и методы.** Исследования проводили в 5 сериях таблеток «Максац-Ц». Определяли соответствие по показателям качества, указанные в соответствующей нормативной документации. В ходе исследований использовали термостат, ВЭЖХ анализ проводили на жидкостном хроматографе «Agilent Technologies 1200».

Метод «ускоренного старения», основанный на законе Вант-Гоффа, устанавливает зависимость между сроком годности вещества и температурой хранения экспериментальной серии:

$$C = K \times C_{\text{э}},$$

где коэффициент соответствия

$$K = A^{\frac{t_{\text{э}} - t_{\text{хр.}}}{10}}$$

A – температурный коэффициент скорости химической реакции при увеличении температуры на 10 °С (принят равным 2).

**Результаты и обсуждение.** Исследования проводили на 5-х сериях таблеток «Максац-Ц» при температуре экспериментального хранения, равной 60°C. Образцы помещали в склянки темного стекла с притертыми пробками. Контроль качества проводили через временные промежутки (11,5 дней), эквивалентные 6 месяцам хранения в естественных условиях по показателям, приведенным в табл. 1.

Таблица 1 - Нормы качества таблеток «Максац-Ц» контролируемые при установлении срока годности

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуально Органолептически ГФ РУз, ч.I	Шипучие таблетки белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с легким цитрусовым запахом; восстановленный раствор - бесцветный прозрачный с легким цитрусовым запахом.
Подлинность	ВЭЖХ	Соответствие времени удерживания исследуемых образцов времени удерживания стандартных образцов;
Количественное содержание	ВЭЖХ Йодометрическое титрование	Аскорбиновая кислота: не менее 57 мг и не более 63 мг Витамин В <sub>6</sub> : не менее 0,95 мг и не более 1,05 мг Ацетилцистеин: не менее 190 мг и не более 210 мг в одной таблетке.

Результаты эксперимента показали, что таблетки «Максац-Ц» остаются стабильной в течение 69 суток экспериментального хранения, что соответствует 1104 суткам хранения в естественных условиях, рассчитанных по правилу Вант-Гоффа, что составляет 3 года.

Температура хранения, позволяющая обеспечить установленный срок годности, составляет 25°C.

Таким образом, в результате проведенных исследований методом «ускоренного старения» установлен срок годности и температурный режим хранения таблеток «Максац-Ц».

**Выводы:** стабильность и срок годности исследуемых таблеток, установленные методом «ускоренного старения» при температуре 60°C, составляют не менее 3-х лет, а температурный режим хранения – от 20 до 26°C. Испытания по исследованию стабильности продолжаются.

#### Литература

1. Хаитов Р.М, Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. №1. С.9-16.
2. Брыкалов А.В., Головкина Е.М., Белик Е.В., Бостанова Ф.А. Исследование физиологически активных соединений в препарате из эхинацеи пурпурной. Химия растительного сырья. 2008. №3 С. 89-91.
3. ГФ XI, вып. 2, с. 193.

МРНТИ 615.454.1:615.261.2

М.В. Панчишна<sup>1</sup>, Е.В. Бевз<sup>1</sup>, Л.А. Ковпак<sup>2</sup>, В.В. Гриненко<sup>1</sup>, Н.Ю. Бевз<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup> Учебно-научный институт прикладной фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И НАТРИЯ АСКОРБАТА ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ

### Резюме

Аскорбиновая кислота и натрия аскорбат являются активными формами витамина С и совместное присутствие в экспериментальной серии таблеток предотвращает побочный эффект аскорбиновой кислоты (раздражение желудочно-кишечного тракта, повышение кислотности) и может назначаться пациентам с гиперацидными состояниями. Для внедрения в практику комплексного препарата витамина С, разработаны методики количественного титриметрического определения каждого из компонентов смеси. Предлагаемые методы контроля качества – экспрессные, не требуют реактивов, загрязняющих окружающую среду, и могут использоваться в лабораториях разного уровня оснащения.

**Ключевые слова:** аскорбиновая кислота, натрия аскорбат, объёмный анализ, количественное определение, таблетки.

Аскорбиновая кислота (витамин С) относится к водорастворимым витаминам, поддерживающих жизненно важные функции организма, является антиоксидантом и коферментом многих биохимических процессов. Натриевая соль аскорбиновой кислоты является активной формой витамина С, преимуществом которого является нейтральное рН и возможность применения людям с повышенной кислотностью желудка, не усвоением кислых продуктов и как дополнительный источник натрия.

Совместный прием аскорбиновой кислоты и аскорбата натрия приводит к улучшению усвоения витамина С и препятствует раздражение стенок желудочно-кишечного тракта. Для внедрения в практику нового комплексного препарата в форме таблеток, как источника витамина С, необходимо разработать методики контроля качества, учитывая физико-химические свойства двух активных фармацевтических ингредиентов и наличие вспомогательных веществ.

*Цель исследования.* Разработать экспрессную методику количественного определения аскорбиновой кислоты и натрия аскорбата при совместном присутствии в лекарственной форме - таблетки.

*Материалы и методы.* Все исследования проводились с использованием посуды класса А и реактивов, соответствующих фармакопейным требованиям.

Исследования осуществляли с использованием экспериментальной партии таблеток, содержащих 200 мг аскорбиновой кислоты и 337 мг натрия аскорбата. Модельные смеси и растворы стандартных образцов готовили из субстанций аскорбиновая кислота (чистота 99,5%) и натрия аскорбата (чистота 99,8%).

Методика количественного определения. 0,500 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 50 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствором натрия гидроксида соответствует 0,0176 г аскорбиновой кислоты (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>).

К оттитрованной жидкости прибавляют 20 мл серной кислоты разведенной, 1 мл раствора крахмала и титруют 0,05 М раствором йода до стойкого сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 0,0099 г натрия аскорбата (C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NaO<sub>6</sub>).

Содержание кислоты аскорбиновой, в граммах, считая на среднюю массу таблетки рассчитывают по формуле:

$$x, \text{ г} = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot K \cdot T_{\text{NaOH по аскорб. кислоте}} \cdot m_{\text{ср. табл}}}{m_{\text{н}}}$$

Содержание натрия аскорбата, в граммах, считая на среднюю массу таблетки рассчитывают по формуле:

$$x, \text{г} = \frac{(V_{I_2} \cdot K_{I_2} - V_{NaOH} \cdot K_{NaOH}) \cdot T_{I_2 \text{ по натрию аскорбату}} \cdot m_{\text{ср.табл}}}{m_n}$$

*Результаты и обсуждение.* Титриметрический метод в фармакопейном анализе является основным прямым методом количественного определения субстанций и готовых лекарственных средств, позволяющий проводить количественную оценку в лабораториях разного уровня оснащения.

Выраженные кислотные свойства аскорбиновой кислоты позволили для количественного определения вещества использовать метод кислотно-основного титрования. В результате титрования навески аскорбиновой кислоты титрованным раствором натрия гидроксида получили содержание активного фармацевтического ингредиента 99,56%, что соответствует спецификации на субстанцию, используемую для приготовления лекарственной формы. в лекарственной форме –, что соответствует прописанному содержанию и нормам отклонения ( $\pm 5\%$ ).

Согласно требованиям ведущих фармакопей мира [1,2] количественное определение аскорбиновой кислоты и натрия аскорбата проводят аналогично, методом окислительно-восстановительного титрования. Титруют раствором йода в среде серной кислоты, устанавливая конец титрования при помощи раствора крахмала. Именно эта методика была использована нами для количественной оценки суммы двух активных компонентов в таблетках. При этом в навеске порошка растертых таблеток сначала определяли содержание аскорбиновой кислоты, а после подкисления реакционной смеси сумму оттитровывали раствором йода. Установили, что в таблетках содержится  $206,9 \pm 2,5$  мг аскорбиновой кислоты и  $349,6 \pm 4,07$  мг натрия аскорбата, что соответствует прописанному содержанию и нормам отклонения ( $\pm 5\%$ ).

Точность и воспроизводимость результатов анализа подтверждена на 6 сериях исследуемых таблетках и метрологически аттестована [3,4].

*Выводы.* Предложены титриметрические методы для количественного определения аскорбиновой кислоты и аскорбата натрия при совместном присутствии в таблетках экспериментальной серии. Предлагаемые методики являются экспрессными, удовлетворяют фармакопейным требованиям и могут быть использованы в рутинном анализе.

### Литература

1. USP 41 – NF 36. – The United States Pharmacopeia and National Formulary 2018. – United States Pharmacopoeial Convention Inc., USA, November 2017. – 8200 p.
2. British Pharmacopoeia / The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, 2021. – <https://www.pharmacopoeia.com/BP2021>.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.
4. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб. – Харьков : Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2016. – 396 с.

### Summary

Ascorbic acid and sodium ascorbate are active forms of vitamin C and the joint presence in the experimental series of tablets prevents the side effect of ascorbic acid (irritation of the gastrointestinal tract, increased acidity) and can be prescribed to patients with hyperacid conditions. For the introduction into practice of a complex preparation of vitamin C, methods of quantitative titrimetric determination of each of the components of the mixture have been developed. The proposed quality control methods are express, do not require reagents that pollute the environment, and can be used in laboratories of different equipment levels.

Key words: ascorbic acid, sodium ascorbate, volumetric analysis, quantitative determination, tablets.

**Сведения об авторах:**

М.В. Панчишна, Национальный фармацевтический университет, 61002, Украина, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, +380506769434, студентка 5 курса, специальность «Фармация, промышленная фармация», [marisshka.pankratova75@gmail.com](mailto:marisshka.pankratova75@gmail.com)

Е.В. Бевз, Национальный фармацевтический университет, 61002, Украина, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, +380508420601, К.ф.н., ассистент кафедры медицинской химии, [bevz.helen@gmail.com](mailto:bevz.helen@gmail.com)

Л.А. Ковпак, Учебно-научный институт прикладной фармации Национального фармацевтического университета, 61002, Украина, г. Харьков, ул. Куликовская, 12, ведущий специалист учебно-научной тренинговой лаборатории химико-технологических исследований, [labcq@ukr.net](mailto:labcq@ukr.net)

В.В. Гриненко, Национальный фармацевтический университет, 61002, Украина, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, +380503030905, К.ф.н., доцент кафедры фармацевтической химии, [grynenko77@gmail.com](mailto:grynenko77@gmail.com)

Н.Ю. Бевз, Национальный фармацевтический университет, 61002, Украина, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, +380506195099, К.ф.н., доцент кафедры фармацевтической химии, [nata.bevz.60@gmail.com](mailto:nata.bevz.60@gmail.com)

МПК: А61К9/52

Назарова Х.Д., Юсупова Ф.Х., Бободжонов В.А.

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»,  
г. Душанбе, Таджикистан

## ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА СО СТРЕПТОЦИДОМ

### Резюме

При увеличении рН растворов в исследуемой системе постепенно формируются различные по составу, устойчивости и областям доминирования координационные частицы.

**Ключевые слова:** цинк, стрептоцид, координационные соединения.

Согласно теории метода оксредметрии анализ зависимостей окислительного потенциала  $\varphi$  от рН позволяет определить приблизительную область существования координационных соединений цинка по шкале рН. Кроме того, по числу угловых коэффициентов можно определить общее число лигандов в комплексах. Эти зависимости могут дать качественную характеристику о влиянии температуры и ионной силы на реакции комплексообразования в растворах окислительно-восстановительных систем.

**Актуальность.** Для нормального развития живых организмов требуются микроколичества различных металлов, так называемых "металлов жизни". Помимо широко распространенных элементов как натрий, калий, магний, кальций и железо, к ним относятся так называемые микроэлементы: цинк, молибден, кобальт, марганец, медь, хром и некоторые другие. Все они находятся в организме в виде катионов, связанных в координационные соединения. В этих соединениях в качестве лигандов выступают не только обычные органические и неорганические вещества, но и аминокислоты и азотистые гетероциклы. Можно сказать, что способность образовывать прочные комплексы с металлами, как бы запрограммирована в самой структуре гетероциклических соединений.

Одной из важнейших проблем современной координационной химии является исследование реакций, сопровождающихся образованием не только моноядерных, но гомовалентных координационных соединений. Изучение этих процессов позволяет моделировать механизм биологического окисления в живых организмах, получить препараты, которые являются донорами микроэлементов и широко применяются в растениеводстве, ветеринарии и фармакологии.

**Целью данной работы является** синтез и исследование процессов образования моно-, поли- и гетероядерных, гомо- и гетеровалентных координационных соединений цинка со стрептоцидом, определение оптимальных условий выделения, определение их биологической активности и испытание полученных веществ в лабораторных условиях.

**Методы исследования.** Метод оксредметрии предусматривает измерение экспериментальных зависимостей окислительного потенциала,  $\varphi$  от следующих концентрационных переменных: рН,  $p_{C_L}$ ,  $p_{C_{Ox}}$ , где:  $C_L$  и  $C_{Ox}$  – общие концентрации стрептоцида и ионов цинка, соответственно. Согласно теории метода оксредметрии анализ зависимостей окислительного потенциала  $\varphi$  от рН позволяет определить приблизительную область существования координационных соединений цинка по шкале рН. Кроме того, по числу угловых коэффициентов можно определить общее число лигандов в комплексах. Эти зависимости могут дать качественную характеристику о влиянии температуры и ионной силы на реакции комплексообразования в растворах окислительно-восстановительных систем. Когда состав образующихся координационных соединений будет установлен, кривые зависимости окислительного потенциала от рН можно использовать для расчета констант образования комплексов и построения их диаграмм распределения.

**Результаты и их обсуждение.** Экспериментальные зависимости  $\varphi$ -рН при ионной силе 0,1 и температуре 318К приведены на рис. 1. Из этой зависимости видно, что окислительный потенциал уменьшается в пределах рН 2,0÷4,2, что является первым условием наличия окислительно-восстановительного равновесия в изучаемой системе.

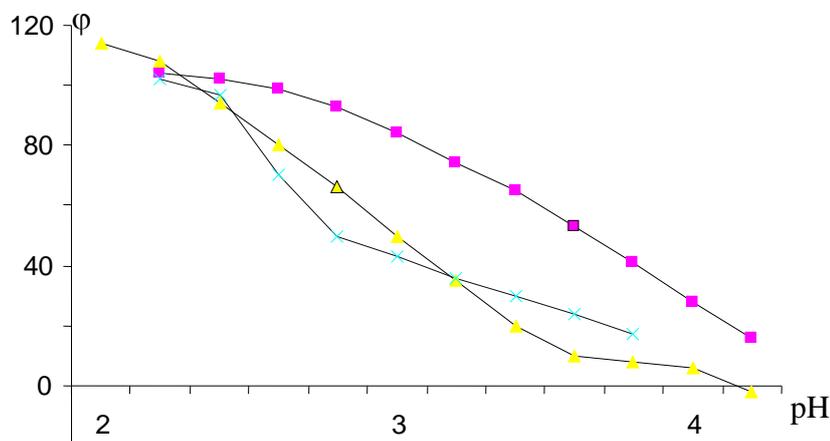


Рис.1. Зависимость окислительного потенциала  $\varphi$  от рН в системе: Zn(II)-Str. T=318K, J=0.1, C<sub>Zn(II)</sub> = 1·10<sup>-3</sup>, C<sub>Str</sub>=2.10<sup>-2</sup>(1), 3.10<sup>-2</sup> (2) и 4.10<sup>-2</sup> моль/л (3).

Из приведенного рисунка следует, что зависимость окислительного потенциала от рН состоит из нескольких прямолинейных участков, которые соответствуют условиям доминирования того или иного координационного соединения. На зависимостях  $\varphi$ -рН кривые проведены по экспериментально измеренным значениям окислительного потенциала, а точки рассчитаны с помощью теоретической окислительной функции. Прямолинейные участки проведены с целью нахождения угловых коэффициентов зависимостей окислительного потенциала от рН.

Согласно теории метода окислительного потенциала, частный дифференциал этой зависимости выражается уравнением:

$$[\partial\varphi/\partial\text{pH}]_{\text{pCZn(II)}, \text{pCStr}} = \nu/2[(u + \nu)/p - (x + y)/q] \quad (1)$$

где  $u$  и  $\nu$  - число лигандов и гидроксильных групп,  
 $x$  и  $y$  – число лигандов, координируемых Zn(II).

На всех зависимостях  $\varphi$ -рН при всех концентрациях стрептоцида можно выделить формирование прямолинейных участков с угловыми коэффициентами, равными: 0,  $-\nu/2$ ,  $-\nu$ ,  $-3/2\nu$ ,  $-2\nu$ ,  $-3/2\nu$ ,  $-\nu/2$ ,  $-3/2\nu$ .

Сравнение экспериментально полученных угловых коэффициентов и теоретически рассчитанных согласно уравнению (1) позволяет определить предположительный состав комплексов. Например, если взять биядерный комплекс, то имеем следующее:  $[\partial\varphi/\partial\text{pH}]_{\text{pCZn(II)}, \text{pCStr}} = -\nu/2[(x + y)/q] = -\nu/2[(4 + 2)/2] = -3/2\nu$ , т.е.  $x = 4$ ,  $y = 2$  и  $q = 2$ , следовательно, комплекс имеет следующий состав:  $\text{Zn(II)}_2(\text{HL})_4(\text{OH})_2^{2+}$ .

При увеличении рН растворов в исследуемой системе постепенно формируются различные по составу, устойчивости и областям доминирования координационные частицы. Так, например комплексная частица  $[\text{Zn(II)}_2(\text{HL})_4(\text{OH})_2]^{2+}$  формируется в интервале рН 2,6÷3,4, а максимальное ее содержание приходится на рН 3,0 и т.д.

**Вывод.** Таким образом, установлен приблизительный состав моноядерных координационных соединений, которые были определены из зависимостей  $\varphi$ -рН. Из результатов значения угловых коэффициентов зависимости  $\varphi$ -рН и состава комплексных частиц следует, что при выбранных нами условиях эксперимента при рН>4,2 протекает вторая ступень гидролиза

цинка(II), где  $Zn(OH)_2$  выпадает в осадок. В исследованной системе координационных частиц, наибольшую область существования имеют соединения:  $[ZnHLOH]^+$  (2,2÷4,2),  $[Zn(HL)_3]^{2+}$  (2,6÷4,2) и  $[Zn_2(HL)_4(OH)_2]^{2+}$  (2,6÷3,4), с максимальным содержанием 54%, 40% и 21%, соответственно.

#### Литература

1. Раджабов У.Р., Назарова Х.Д., Юсупов З.Н., Имомов Р.Б., Турдиев Ш.А. Координационные соединения, образующиеся в системе Fe(II)-Fe(III)-бензимидазол-вода. // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней животных в современных условиях», посвящ. 60-летию ТаджНИВИ. – Душанбе, 2003. –С.145-147.
2. Раджабов У.Р., Назарова Х.Д., Юсупов З.Н., Имомов Р.Б. Комплексообразования железа (III) - железа (II) с бензимидазолом. // Координационные соединения и аспекты их применения. – Душанбе: Эр-Граф, 2002, выпуск 4. – С.107-111.
3. Юсупов З.Н. Применение оксрeдметрии и изучению гетеровалентного и гетероядерного комплексообразования.// Координационные соединения и аспекты их применения. –Душанбе: ТГНУ. 1999. -С.65.
4. Якубов.Х.М. Применение оксрeдметрии к изучению комплексообразования. –Душанбе: Дониш, 1966. -121 с.

#### Резюме

**Назарова Х.Д., Юсупова Ф.Х., Бободжонов В.А.**

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»,  
г.Душанбе, Таджикистан

#### ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА СО СТРЕПТОЦИДОМ

При увеличении pH растворов в исследуемой системе постепенно формируются различные по составу, устойчивости и областям доминирования координационные частицы.

**Ключевые слова:** цинк, стрептоцид, координационные соединения.

#### Summary

**Nazarova Kh.D., Yusupova F.H., Bobojonov V.A.**

GOU "Tajik State Medical University2 named after Abuali ibni Sino ", Dushanbe, Tajikistan

#### RESEARCH AND APPLICATION OF ZINC COORDINATION COMPOUNDS WITH STREPTOCID

With an increase in the pH of solutions in the system under study, coordination particles of different composition, stability, and regions of dominance are gradually formed.

Key words: zinc, streptocide, coordination compounds.

#### Сведения об авторах:

Назарова Хуморби Давламадовна, к.х.н. доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе проспект Рудаки 139 ул. Шукуфон-58, E-mail, [rodina-76@mail.ru](mailto:rodina-76@mail.ru). 919199275

**Юсупова Фируза Хамзаевна**- кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе проспект Рудаки 139 ул. Шукуфон-58, E-mail, [firuzabonu@gmail.com](mailto:firuzabonu@gmail.com). 918258681

**Бободжонов Ватан Алиджонович** – соискатель кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе проспект Рудаки 139 ул. Шукуфон-58, E-mail, [rodina-76@mail.ru](mailto:rodina-76@mail.ru). 934455353

**Golrokh Farnam, Sahar Barzegari Banadkoki, and Farshad H Shirazi**  
Pharmaceutical Sciences Research Center Shahid Beheshti University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

## APPLICATION OF FTIR BIOSPECTROSCOPY FOR THE STUDY OF TISSUE DEVELOPMENT AND TERATOLOGY

### Summary

The use of FTIR in the analysis of biological samples has received much attention for many years. Teratology is the study of gross structural malformations that are observable before or after birth and can be caused by variable reason. In this study, we observed biochemical changes in the mouse brain during the pregnancy so the normal pattern is obtained by which tissue changes can be examined (1, 2).

**Keywords:** FTIR, fetus, teratology, embryology, mouse

**Purpose of study:** In this study, we have examined the potential of FTIR biospectroscopy for the teratology toxicity tests with the study of spectroscopic pattern changes classification possibility of the brain during the mouse pregnancy.

**Material and methods:** Mouse embryos were used in 11 to 15 embryonic days. The embryos were fixed, paraffin blocks were prepared, and then spectroscopy was performed using FTIR. The data were analyzed with Principal component analysis (PCA) after preprocessing process (3).

**Results and discussion:** PCA results in figure 1 showed that the spectroscopic pattern of mouse brain tissue alterations can be discriminated during the 11th to 15th days of pregnancy.

These results indicate that a normal pattern of brain tissue can be obtained by FTIR. Such finding might be a very useful tool to study the biological development of mouse brain, and to test the event of biochemical changes in the brain during the embryonic period exposure to teratogens, as a novel potential test protocol.

**Conclusion:** FTIR biospectroscopy is a simple and suitable tool for examination of biological samples and tissues development.

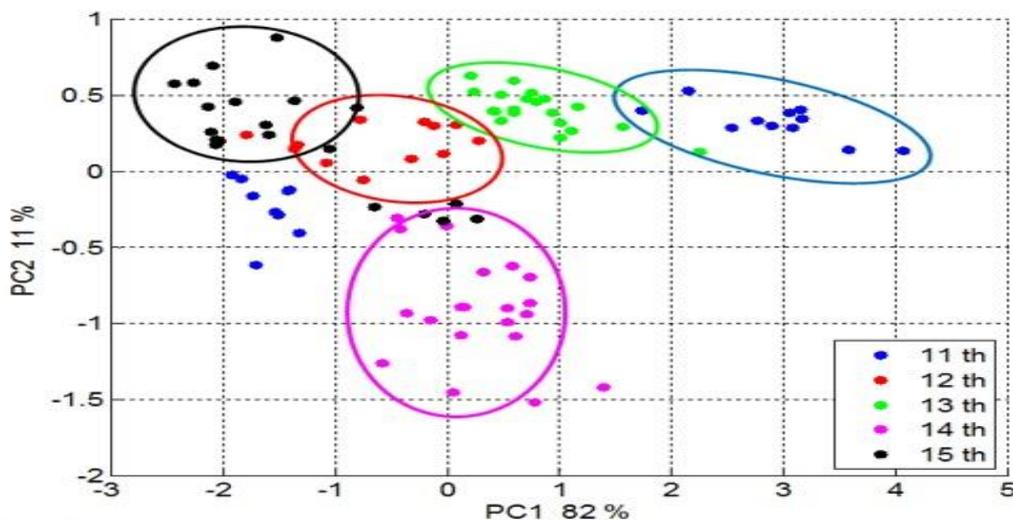


Figure 1- PCA plot showing separation different day's formation of the brain

**References:**

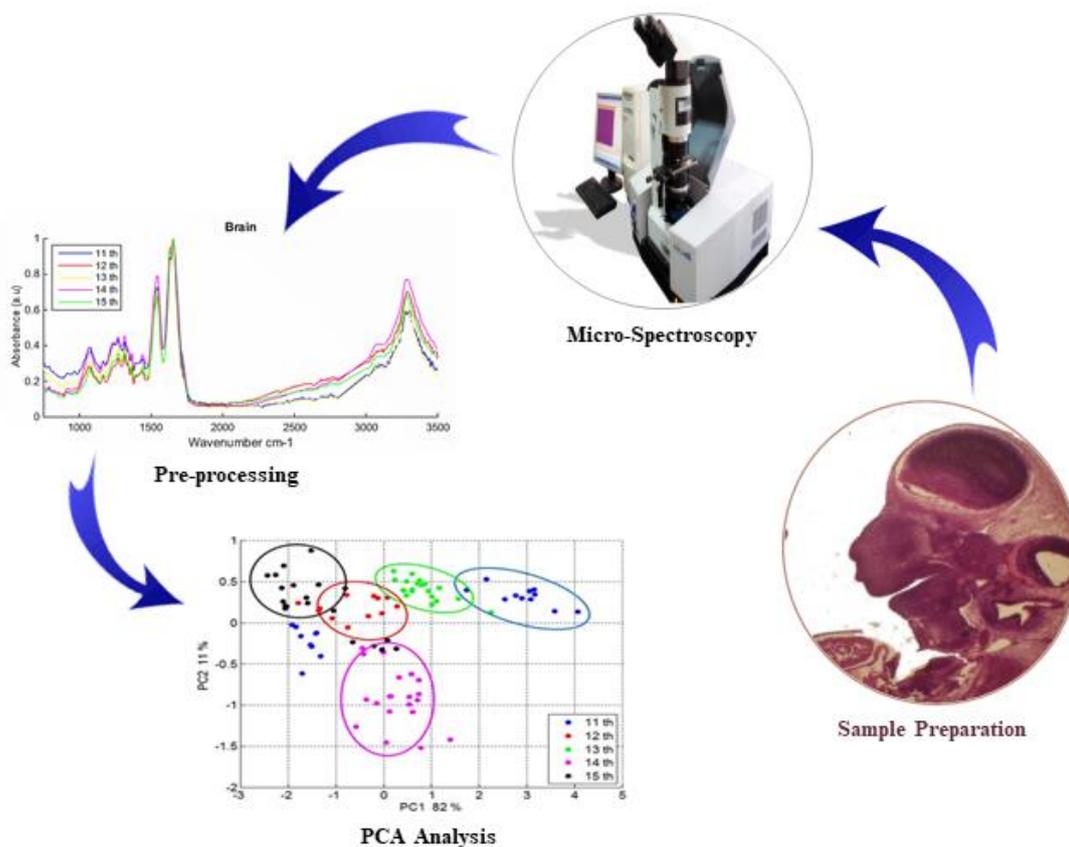
1. Lopes CdCA, Limirio PHJO, Novais VR, Dechichi P. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) application chemical characterization of enamel, dentin and bone. *Applied Spectroscopy Reviews*. 2018;53(9):747-69.
2. Calado AM, dos Anjos Pires M. An Overview of teratology. *Teratogenicity Testing*. 2018:3-32.
3. Shakya BR, Shrestha P, Teppo H-R, Rieppo L. The use of Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy in skin cancer research: a systematic review. *Applied Spectroscopy Reviews*. 2021;56(5):347-79.

МПК: А61Р39/06

**Ёрмамадова<sup>1</sup> С.Г., Навруззода<sup>2</sup> Г.Ф.**

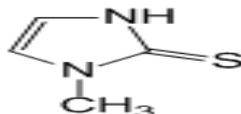
Таджикский национальный университет<sup>1</sup>, г. Душанбе, Таджикистан  
ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет<sup>2</sup> им. Абуали ибни Сино»,  
г. Душанбе, Таджикистан

**ЦИМЕРК, ПРОЯВЛЯЮЩИЙ ЭНДОКРИННУЮ АКТИВНОСТЬ**

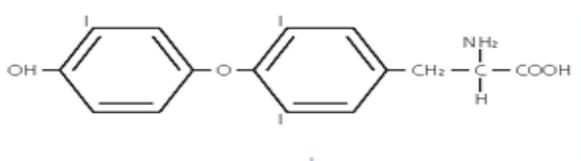


**Актуальность.** Цимерк - средство, нормализующее метаболические процессы при эндокринных болезнях.

Известно синтезированное вещество Мерказолил (1-метил-2-меркаптоимिдазол)  $C_4H_6N_2S$  [1], механизм действия которого обусловлен торможением синтеза тироксина в щитовидной железе, что приводит к нормализации метаболических процессов, графическая формула которого представлена ниже:



Наиболее близким по технической сущности прототипом может стать синтезированное вещество L-Тироксин  $C_{15}H_{11}I_4NO_4$  [2] :



Вещество активно участвует в обмене углеводов, белков, жиров, относится к регуляторам сердечно-сосудистой деятельности, иммунитета, мышечного тонуса, работы центральной нервной системы.

Недостатками является то, что его способ технологического получения более сложен и при передозировке препарата наблюдаются *симптомы*, характерные для тиреотоксикоза: сердцебиение, нарушение ритма сердца, боли в сердце, беспокойство, тремор, нарушение сна, повышенная потливость, повышение аппетита, снижение массы тела, диарея.

**Цель данной работы** является изыскание новых, более эффективных и недорогих средств, проявляющих эндокринную активность, полученный на основе более безвредных веществ и являющийся менее токсичным, чем выше указанный аналог и более экономически рентабельным.

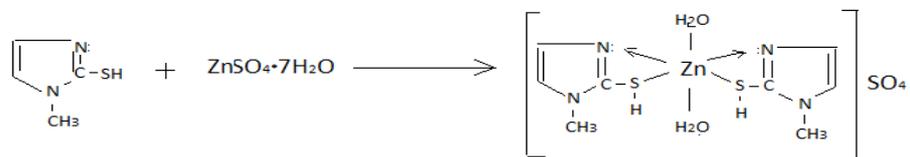
**Методы исследования.** Синтезированы координационные соединения цинка с дибазолом. При этом, для нахождения оптимальных условий выделения комплексов с заранее заданными физико-химическими и биологическими свойствами, были использованы результаты окредметрических исследований комплексообразования металлов в водных растворах азолов. Сущность метода окредметрии заключается в совместном анализе теоретических и экспериментальных зависимостей окислительного потенциала от концентрационных переменных: pH,  $pC_{NH_4}$ ,  $pC_{O_2}$ ,  $pC_{I^-}$  показателей обратного логарифма концентраций кислоты, окисленной и восстановленной форм цинка, соответственно. Активность воды для исследованных растворов является величиной постоянной.

ИК-спектроскопия является основным методом в испытаниях лекарственных веществ на подлинность. УФ-спектрофотометрия применяется для оценки качества, как лекарственных веществ, так и изготовленных из них препаратов по показателям подлинность, доброкачественность и количественное содержание.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные впервые сведения о составе, константах образования координационных соединений цинка с мерказолилом пополняют имеющийся пробел в справочной литературе.

Мерказолил является синтетическим анти tireоидным (тиростатическим) веществом. Как и другие вещества этой группы, вызывает уменьшение синтеза тироксина в щитовидной железе, благодаря чему оказывает специфическое лечебное действие при ее гиперфункции. Подобно другим анти tireоидным веществам также понижает основной обмен. Препарат ускоряет выведение из щитовидной железы йодидов, угнетает активность ферментных систем, участвующих в окислении йодидов в йод, что приводит к торможению йодирования тиреоглобулина и задержке превращения дийодтирозина в тироксин. Кроме того, нарушение синтеза тироксина может зависеть от реакции метилтиоурацила со свободным йодом, образующимся в щитовидной железе из йодидов. Применяют при диффузном токсическом зобе (легкой, средней и тяжелой формах).

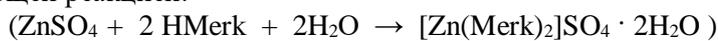
Поставленная цель достигается тем, что применяется новое координационное соединение, химическое название которого Цимерк [3], согласно номенклатуре координационных соединений ЮПАК – диаквади (1-метил-2-меркаптоимидазол) цинк(II) сульфат  $[ZnL_2(H_2O)_2]SO_4$ , где, L - обозначение 1-метил-2-меркаптоимидазол, графическая формула которого представлена ниже:



Данное соединение синтезируется взаимодействием сульфата цинка с 1-метил-2-меркаптоимидазолом, в 95% этиловом спирте и обладает эндокринной активностью.

Синтез Цимерка проводили на кипящей водяной бане. В 5 мл воды растворяли 1,14г 1-метил-2-меркаптоимидазола (0,01 моль), при интенсивном перемешивании прибавляли раствор 1,44г (0,005 моль)  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  в 5 мл воды. Мольное соотношение реагирующих компонентов системы составляло 1:2. Реакционную смесь нагревали на водяной бани в течении 4 часов до изменения цвета раствора и выпадения осадка. Выпавший осадок белого цвета отфильтровывали, промывали этанолом (25мл), ацетоном (20 мл), эфиром (30 мл) и высушивали в вакуум-эксикаторе над твёрдым КОН до постоянной массы. Полученное соединение хорошо растворяется в воде, ДМСО и плохо растворяется в этаноле, в ДМФА и ацетоне не растворяется. Выход составляет 90%. Найдено, %: Zn-31,5; S-29; (N- 5,6;)  $H_2O$ – 3,33. Для комплекса  $[Zn(HL)_2(H_2O)_2]^{2+}$ ; вычислено, %: Zn - 13,80; S - 6,79; N- 5,940;  $H_2O$ – 7,64.

Образование координационного соединения цинка в водно-этанольной среде описывается следующей реакцией:



Координационное соединение цинка с мерказолилом является кристаллическим веществом и представляет собой соединение белого цвета без запаха. Растворимость координационных соединений приведена в таблице 1.

Таблица 1 - Растворимость координационного соединения цинка с мерказолилом

Растворитель	Растворимость	Цвет раствора
Диметилформамид	не растворим	белый прозрачный
Ацетон	не растворим	белый мутный
этиловый спирт 96%	мало растворим	белый прозрачный
Вода	хорошо растворим	белый непрозрачный
Диметилсульфоксид	хорошо растворим	бесцветный, прозрачный

Исследование по определению токсичности [4] нового соединения проводили в трех сериях на подопытных кроликах породы шиншилла (массой 2,5-2,7кг n=5). В результате опытов установлено, что максимальная переносимая доза (МПД) получаемого состава для кроликов равно  $LD_{00}=1г/кг$ ,  $LD_{50}= 1,5г/кг$ ,  $LD_{100}=3,0г/кг$ .

Внутреннее введение испытуемого соединения кроликам в течение 14 дней в дозе 0,009г/кг живой массы не вызывало каких-либо отклонений от физиологической нормы. При патолого-анатомическом вскрытии вынужденно убитых животных макроскопических изменений в паренхиматозных органах, мышцах и лимфатических узлах не зарегистрировано. При падеже хотя бы одного животного, наличии местной или общей отрицательной реакции проверку проводят на удвоенном количестве животных (таблица 2).

Результаты испытаний острой токсичности препарата цинка с мерказолилом

Таблица 2

Доза вещества, г/кг веса лабораторных животных	Фактический эффект	LD (%)
0,05	0/6	00
0,1	0/6	00
0,4	1/6	14,6
0,6	2/6	30,3
1,2	3/6	50
1,6	6/6	100

Примечание: цифра в числителе - количество погибших животных;  
цифра в знаменателе - количество животных в группе.

**Выводы.** Таким образом, на основе синтезированного координационного соединения цинка разработано новое вещество Цимерк. Результаты исследования показали, что разработанное соединение безвредно и является малотоксичным.

### Литература

1. Скударнова И.М., Соболева Н.В., Мычка Н.В; Гормоны щитовидной железы: пособие для врачей, ЗАО «Вектор-Бест». – Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест», 2006. – 32 с.
2. Машковский М. Д., //Лекарственные средства В 2т. Т.1., Т.2.-М -: ООО «Издательства новая волна» -2012,с. 543 - 608.
3. Ёрмамадова С.Г, Камолова И.У., Раджабов У. Координационное соединение цинка (II) с мерказолилом., материалы международной научной конференции: «Вопросы физической и координационной химии», посвященной памяти докторов химических наук, профессоров Якубова Хаида Мухсимовича и Юсуфова Зуъуриддина Нуриддиновича ., Душанбе-2019.С100-102
4. Кузьмин А.А. // Антигельминтики в ветеринарной медицине. - М.: «Аквариум ЛТД». 2001-144 с.

### Резюме

Ёрмамадова<sup>1</sup> С.Г., Навруззода<sup>2</sup> Г.Ф.

Таджикский национальный университет<sup>1</sup>, г. Душанбе, Таджикистан  
ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет<sup>2</sup> им. Абуали ибни Сино»,  
г. Душанбе, Таджикистан

### ЦИМЕРК ПРОЯВЛЯЮЩИЙ ЭНДОКРИННОЙ АКТИВНОСТИ

Синтезированы и изучена безвредность координационных соединений цинка с мерказолилом. Полученное вещество может быть использовано в будущем в качестве лекарственного препарата в ветеринарии.

**Ключевые слова:** координационные соединения, цинк, синтез, мерказолил, токсичность.

### Summary

Yormamadova<sup>1</sup> S.G., Navruzzoda<sup>2</sup> G.F.

Tajik National University<sup>1</sup>, Dushanbe, Tajikistan  
GOU "Tajik State Medical University<sup>2</sup> named after Abuali ibni Sino ", Dushanbe, Tajikistan

### CYMERK DEVELOPING ENDOCRINE ACTIVITY

The harmless coordination compounds of zinc with mercosolyl were synthesized and studied. The resulting drug can be used in the future as a medicine in veterinary medicine.

Key words: coordination compounds, zinc, synthesis, mercazolil, toxicity.

**Сведения об авторах:**

Ёрмамадова Саврибегим Гулмамадовна, к.х.н. доцент кафедры прикладной химии Таджикского национального Университета Адрес: 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17, E-mail, [ermamadova2015@mail.ru](mailto:ermamadova2015@mail.ru). Телефон: 935037659

Наврузода Ганджина Фуркат, к.фарм.н, доцент, зав. Кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе проспект Рудаки 139 ул. Шукуфон-58, [ganga-tj@mail.ru](mailto:ganga-tj@mail.ru)

**Информационное сообщение**

**Р.А. Шаймерденова**, редактор научного журнала  
«Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии», член Союза журналистов Казахстана

**УЧЕБНАЯ АУДИТОРИЯ ИМЕНИ ЕСБОЛГАНА ТЕГИСБАЕВА, ПЕРВОГО РЕКТОРА ЧФ  
АГМИ, ОТКРЫЛАСЬ В ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ.  
А ТАКЖЕ О ТОМ, КАК НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ОБЪЕДИНИЛА ВЕДУЩИХ УЧЕНЫХ КАЗАХСТАНА,  
РОССИИ, ИРАНА, КЫРГЫЗСТАНА, УЗБЕКИСТАНА И ТАДЖИКИСТАНА В ОБСУЖДЕНИИ  
СОВРЕМЕННЫХ ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ**

В рамках проведения международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития фармацевтической науки и образования», посвященной 40-летию со дня основания кафедры фармацевтической и токсикологической химии и 30-летию Независимости Казахстана в Южно-Казахстанской медицинской академии появилась новая учебная аудитория имени Есболгана Тегисбаева.



- В те далекие годы поступить в Чимкентский филиал Алмаатинского государственного университета считалось незабываемым событием. Сегодня мы отдаем дань талантливому руководителю, организатору фармацевтической науки и образования Казахстана, первому ректору вуза, профессору Есболгану Тегисбаеву, - подчеркнул, разрезая алую ленту, учредитель АО «ЮКМА», депутат областного маслихата С.С.Сейтжанов. –Уверен знаковое событие отразится на уровне подготовки специалистов фармацевтического и медицинского профиля. Не буду скрывать, у нас грандиозные замыслы - это не только строительство многопрофильной больницы, но и фармацевтических заводов на юге Казахстана.



Ректор, профессор М.М.Рысбеков отметил, что профессорско-преподавательский состав трудится, как одна большая команда единомышленников. Первый выпускник Альжигит Туйгынбек пожелал новых побед на образовательном пространстве.



Заведующая кафедрой технологии лекарств, доктор фармацевтических наук, профессор Б.А. Сагиндыкова, проработавшая вместе с Е.Т.Тегисбаевым около 10 лет, оценила масштабность взглядов ученого и в третьем тысячелетии.



Организатор научно-практической конференции – заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, доктор фармацевтических наук, профессор С.К.Ордабаева, отметила важность исторического мероприятия в сохранении уникального детища Есболгана Тегисбаева.



В торжественной церемонии открытия принимали участие первые выпускники, ветераны, стоявшие у истоков создания вуза и кафедры, студенческая молодежь.

*Во второй половине дня в он-лайн формате на площадке ZOOM состоялось выступление спикеров с докладами на научно-практической конференции.*

*Предлагаем пролистать страницы конференции, благодаря размещенной на сайте академии информации.*

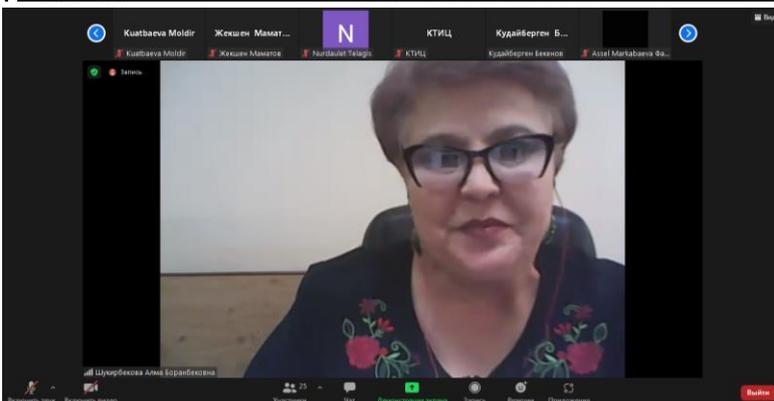
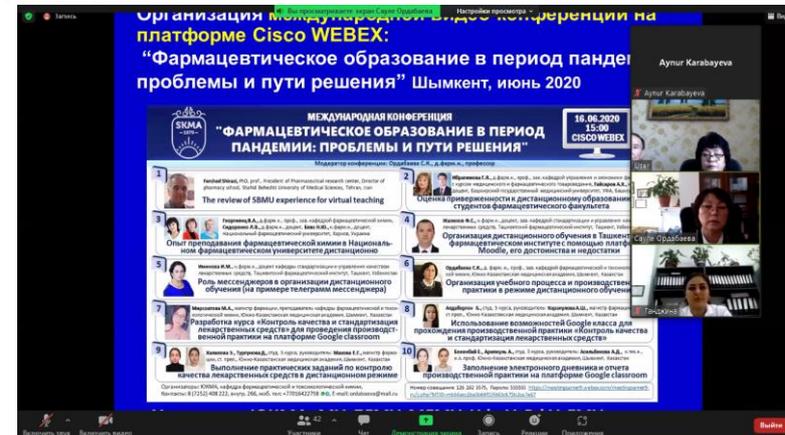
После приветственного слова ректора ЮКМА, профессора М.М. Рысбекова, был представлен документальный фильм об истории создания, становления и развития кафедры.



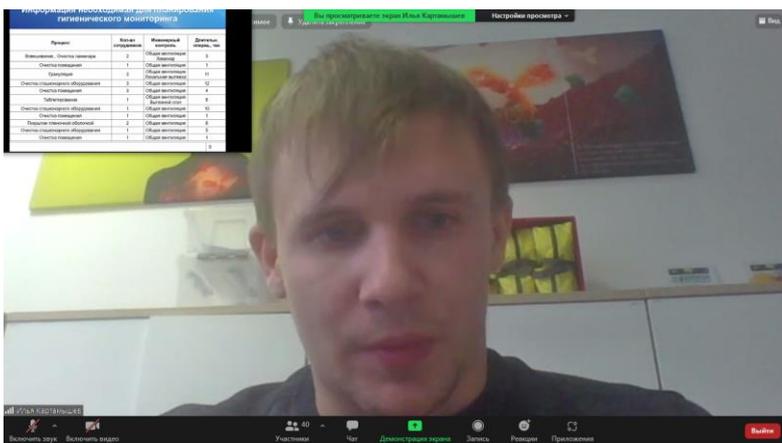
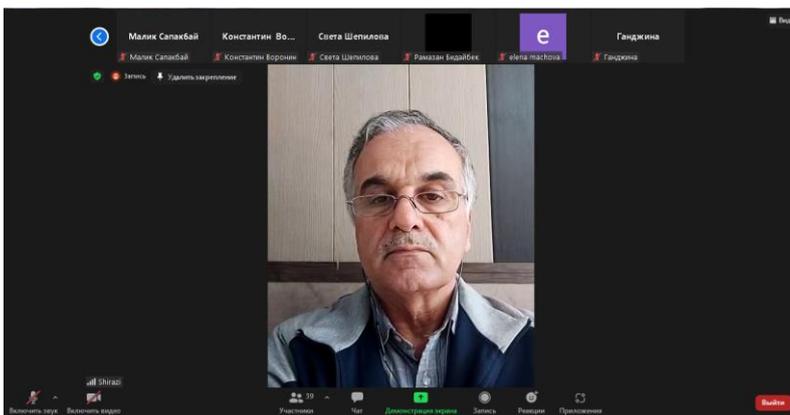
Далее участников конференции приветствовал первый ректор ЮКМА (ЧФ АГМИ), первый заведующий кафедрой фармацевтической химии, профессор Е.Т. Тегисбаев.

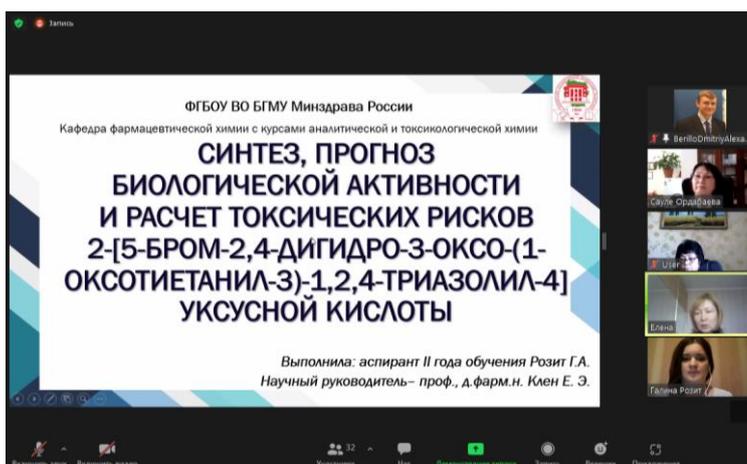


Профессор Медицинского университета «Астана» Т.А. Арыстанова, заведующая кафедрой МУА А.Б.Шукирбекова, проработавшие в ЮКМА не один десяток лет, отметили весомый вклад сотрудников кафедры в развитие фармацевтической науки и фармацевтического образования Казахстана.



Директор Института фармации Сеченовского университета профессор Г.В. Раменская, директор Школы фармации медицинского университета им. Ш.Бехешти Ф.Ширази, заведующая кафедрой фармацевтической химии с курсом токсикологической и аналитической химии Башкирского государственного медицинского университета Е.Э. Клен, заведующая кафедрой фармакогнозии и химии лекарственных средств Кыргызской государственной медицинской академии Мурадалиева А.Д., заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино Наврузода Г.Ф. в приветственных пожеланиях отметили результаты сотрудничества с ЮКМА.





Заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, д.фарм.н., профессор С.К.Ордабаева поделилась прошлым, настоящим и будущим структурного подразделения академии, отметила достижения в области учебно-методической и научно-исследовательской работы, ознакомила участников с результатами международного сотрудничества.

На конференции были озвучены более 40 докладов по результатам исследований - разработке новых лекарственных препаратов синтетического и природного происхождения, определению спецификации их качества и стандартизации, таргетных исследованиях с использованием FTIR-спектроскопии, гигиенического мониторинга рабочей зоны в фармацевтических предприятиях.

Выступления ведущих ученых вузов Казахстана, России, Ирана, Кыргызстана, Узбекистана, Таджикистана, использование современных организационных технологий явились залогом и основой успешного проведения конференции.

Научный форум придал новый импульс сотрудничеству между вузами из разных стран, если одни представители вузов-партнеров ЮКМА отмечали результаты плодотворного сотрудничества, другие выдвигали новые планы коллаборации по научному исследованию в области фармации.

Всем участникам международной научно-практической конференции были вручены сертификаты.

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Материалы международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития фармацевтической науки и образования», посвященной 30-летию Независимости Казахстана и 40-летию со дня образования кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии, 4 ноября 2021 года, город Шымкент, Республика Казахстан</i>	
ПРИГЛАШЕННЫЕ СПИКЕРЫ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ ГОСТИ	3
“MOMORDICA CHARANTIA L” - ВЫРАЩИВАННОГО В УСЛОВИЯХ БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН Самадов Б.Ш., Жалилова Ф.С., Жалилов Ф.С.	15
ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ И УРОВНЕЙ ГОТОВНОСТИ МАГИСТРАНТА К ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ Арыстанов Ж.М., Абдрахманова Г.М.	18
ОСНОВНЫЕ ТРУДОВЫЕ ФУНКЦИИ СПЕЦИАЛИСТА ПО УПРАВЛЕНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ Арыстанов Ж.М., Молжигит Д.Т.	21
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СТАНДАРТИЗАЦИИ КОРНЯ СОЛОДКИ И ЕГО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ Арыстанова Т.А., Омари А.М.	24
Никитина Е.А., Гайсина Г.Г. ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-ЗАМЕЩЕННОГО ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДА В ТЕСТАХ С АНТАГОНИСТАМИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СЕРОТОНИНОВЫХ И АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ	32
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ В СУБСТАНЦИИ 3-ЦИКЛОГЕКСИЛАМИНОМЕТИЛТИАЗОЛО[3,2-а]БЕНЗИМИДАЗОЛА МЕТОДОМ ВЭЖХ Дианов В. М., Валиева А. Р., Сухарева А. А.	35
ОБНАРУЖЕНИЕ ТРАМАДОЛА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ БИОМАТЕРИАЛА Исенбаева А.М., Шукирбекова А.Б., Исакова Р.М.	39
Verillo Dmitriy HYDROGELS AND CRYOGELS BASED ON FMOC-PHEPHE NANOTUBES AS EFFICIENT CARRIER OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT	42
КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЦИКЛОПЕНТОЛАТА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА Хамметова А.Е., Шукирбекова А.Б., Исакова Р.М., Бекмуратова К.К.	43
ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3-ДИГИДРОПИРАЗОЛО[5,1-б]ТИАЗОЛОВ С.О. Шепилова, Е.Э. Клен	46
CINNAMANILIDES AS MULTI-TARGET AGENTS J.Jampilek, T. Strharsky, D. Pindjakova, S. Mascaretti, H. Michnova, L. Vrablova, J. Hosek, J. Kos.	50
НИР ОБУЧАЮЩИХСЯ КАК ФОРМА ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ С КУРСАМИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ БГМУ В. М. Дианов, Е.Э. Клен, И.М. Шарипов	56
ЯМР <sup>1</sup> H-СПЕКТРОСКОПИЯ ПЛЕНОК ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И L-ЛИЗИНА Свотин А. А., Терехов Р. П., Селиванова И. А.	59
СИНТЕЗ, ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И РАСЧЕТ ТОКСИЧЕСКИХ РИСКОВ 2-[5-БРОМ-2,4-ДИГИДРО-3-ОКСО-(1-ОКСОТИЕТАНИЛ-3)-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-4]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ Г. А. Розит, Е. Э. Клен	62

ЛИГНАНЫ СУЧКОВОЙ ЗОНЫ ДРЕВЕСИНЫ ЛИСТВЕННИЦЫ К.С. Воронин, И.А. Селиванова	66
«ЭКСПЕРТНАЯ ЗАДАЧА» В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ КАК ИМИТАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ПРОИЗВОДСТВА СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В. М. Дианов, Г. А. Розит, М. А. Уразбаев	68
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОГО ИНГРИДИЕНТА В КАПСУЛАХ НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ З.А.Зупарова, Г.М.Исмоилова, У.Ж.Ишимов	70
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ СУППОЗИТОРИЙ НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ Г.М.Исмоилова, З.А.Зупарова, Н.А.Юнусходжаева	72
ПОЛИСАХАРИДНЫЙ СОСТАВ СУХОГО ЭКСТРАКТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНОГО СЫРЬЯ Миррахимова Т.А.	74
ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И УСТАНОВЛЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ ТАБЛЕТОК МАКСАЦ+Ц Солиева Г.В., Юнусходжаева Н.А., Исмоилов Ш.Т.	76
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И НАТРИЯ АСКОРБАТА ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ М.В. Панчишна, Е.В. Бевз, Л.А. Ковпак, В.В. Гриненко, Н.Ю. Бевз	78
ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА СО СТРЕПТОЦИДОМ Назарова Х.Д., Юсупова Ф.Х., Бободжонов В.А.	81
APPLICATION OF FTIR BIOSPECTROSCOPY FOR THE STUDY OF TISSUE DEVELOPMENT AND TETRALOGY Golrokh Farnam, Sahar Barzegari Banadkoki, Farshad H Shirazi	84
ЦИМЕРК, ПРОЯВЛЯЮЩИЙ ЭНДОКРИННУЮ АКТИВНОСТЬ Ёрмамадова С.Г., Наврузода Г.Ф.	85
Информационное сообщение Р.А. Шаймерденова, редактор научного журнала «Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии», член Союза журналистов Казахстана УЧЕБНАЯ АУДИТОРИЯ ИМЕНИ ЕСБОЛГАНА ТЕГИСБАЕВА, ПЕРВОГО РЕКТОРА ЧФ АГМИ, ОТКРЫЛАСЬ В ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ. А ТАКЖЕ О ТОМ, КАК НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ОБЪЕДИНИЛА ВЕДУЩИХ УЧЕНЫХ КАЗАХСТАНА, РОССИИ, ИРАНА, КЫРГЫЗСТАНА, УЗБЕКИСТАНА И ТАДЖИКИСТАНА В ОБСУЖДЕНИИ СОВРЕМЕННЫХ ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ	90