

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.015:616-001.4-085.2
© Коллектив авторов, 2024

А.М. Галимова¹, Н.Е. Сельский¹, Н.С. Ахмадиев², В.Р. Ахметова², Р.А. Галимова¹ **PD-СОДЕРЖАЩЕЕ АЗОЛОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ**

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО АГЕНТА В СТОМАТОЛОГИИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Минздрава России г. Уфа

²Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского
центра Российской академии наук, г. Уфа

Расширение арсенала препаратов с противомикробными и ранозаживляющими свойствами актуально в связи с проблемой резистентности патогенных микроорганизмов к лекарственным средствам. Осуществлен синтез гетероциклического комплекса палладия со связями S-Pd-S с бис-(сульфанилметилазолил)этановым лигандом, для которого ранее были установлены низкая токсичность и гепатопротекторные свойства. Биологические испытания ранозаживляющего действия показали перспективность комплексного соединения палладия, обладающего регенеративными свойствами, в терапии челюстно-лицевой области.

Цель. Разработка нового ранозаживляющего средства, с перспективой применения в стоматологической практике в качестве репаративного препарата, обладающего высокой эффективностью, безопасностью за счет широкого спектра противовоспалительных, противомикробных, антиоксидантных и гепатопротекторных свойств.

Материал и методы. Синтез целевого соединения основан на мультикомпонентной реакции тиометилирования ацетилацетона смесью «формальдегид – 1,2-этанedithiol», гетероциклизации с гидразином с последующей реакцией комплексобразования с PdCl₂. Для биоиспытаний использованы лабораторные животные (нелинейные мыши и крысы обоего пола, половозрелые), специальное оборудование для проведения операции в стерильных условиях, гистологический комплекс MICROM (Karl Zeiss, Germany), приборы, реактивы и оборудование для проведения доклинических экспериментальных исследований.

Результаты. На модели экспериментальных ран у лабораторных животных выявлено новое ранозаживляющее средство, превосходящее по репаративным свойствам актовегин и декспантенол. У нового азолового соединения Pd мультикомпонентное фармакологическое действие. Ранее доказано его гепатопротективное действие, превосходящее эффект адemetионина. Соединение палладия не оказывает негативного влияния на показатели общего и биохимического анализов крови. Результаты определения острой токсичности по Литчфилду–Вилкоксона и подострой токсичности по Лин К.К. свидетельствуют о безопасности перспективного ранозаживляющего азолового соединения палладия.

Заключение. Выявлено новое высокоэффективное азоловое соединение палладия, проявившее ранозаживляющее свойство и обладающее мультикомпонентным действием.

Ключевые слова: комплекс палладия(II), азолы, ранозаживляющие свойства, стоматология, репаративные агенты.

А.М. Galimova, N.E. Selsky, N.S. Akhmadiev, V.R. Akhmetova, R.A. Galimova **Pd-CONTAINING AZOLE COMPOUND: PROSPECTS FOR USE AS A WOUND HEALING AGENT IN DENTISTRY**

Expanding the arsenal of drugs with antimicrobial and wound-healing properties is important in connection with the problem of resistance of pathogenic microorganisms to drugs. A heterocyclic palladium complex with S-Pd-S bonds with a bis-(sulfanylmethylazoly)ethane ligand was synthesized, for which low toxicity and hepatoprotective properties were previously established. Biological tests of wound-healing effects have shown the promise of a palladium complex compound with regenerative properties for therapy in the maxillofacial area.

Purpose of the study. Development of a new wound healing agent, which in the future will be used in dental practice as a reparative drug with high efficacy, safety and a wide range of pharmacological effects: anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant and hepatoprotective properties.

Material and methods. The synthesis of the target compound is based on a multicomponent reaction of thiomethylation of acetylacetone with a mixture of formaldehyde – 1,2-ethanedithiol, heterocyclization with hydrazine, followed by a complexation reaction with PdCl₂. Laboratory animals (non-linear mice and rats of both sexes, sexually mature), special equipment for performing surgery under sterile conditions, histological complex MICROM (Karl Zeiss, Germany), devices, reagents and equipment for pre-clinical experimental studies were used for biotesting.

Results. A highly effective wound healing agent has been identified, superior in reparative properties to actovegin and dexpanthenol, based on a model of experimental wounds in laboratory animals. The new azole compound Pd has a multicomponent pharmacological effect. Its hepatoprotective effect has been previously proven to be superior to the effect of ademetionin. The palladium compound does not have a negative effect on the indicators of general and biochemical blood tests. The results of the determination of acute toxicity by Litchfield-Wilcoxon and subacute toxicity by Lin K.K. indicate the safety of a promising wound-healing azole compound palladium.

Conclusion. A new highly effective palladium azole compound has been identified, which has shown wound healing properties and has a multicomponent effect.

Key words: palladium(II) complex, azoles, wound healing properties, dentistry, reparative agents.

Лекарственные средства (ЛС), обладающие репаративными свойствами, широко применяются в стоматологии. Для репаративных агентов при стоматологическом лечении важна

многофункциональность. Лекарственные средства должны обладать противомикробными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами в комплексе с другими [1]. Распространенная устойчивость к антимикробным препаратам является одной из острых проблем современной медицины. В связи с этим поиск новых агентов для борьбы с патогенными микроорганизмами, локализующимися в полости рта, являются актуальной задачей.

В настоящее время широко применяются актовегин (солкосерил), декспантенол и аминокислоты. Малоизученным является класс металлосодержащих комплексов в качестве ранозаживляющих. Так, для местного назначения используется сульфадиазин серебра под торговой маркой Silvadene, способствующий подавлению инфекции и заживлению поврежденных участков кожи. Нитрат серебра при разведении 1:1000 уничтожает большинство микроорганизмов, проявляя вяжущее и противовоспалительное действие. Палладий-, золото- и платиносодержащие соединения ранее не были изучены в качестве репаративных средств.

С учетом доступности палладия в России (80% мирового запаса) [2] перспективным является изучение соединений палладия, у которых установлены уникальные цитотоксические свойства, проявляющие высокую противоопухолевую активность [3], антимикробное и антифунгицидное действие [12].

Весьма перспективными и биосовместимыми могут оказаться серосодержащие азолы в комплексе с драгметаллами. Азоловые соединения палладия подавляют развитие патогенных микроорганизмов [4], а атомы серы придают молекулам антиоксидантные свойства. Для серосодержащих азолов методом молекулярного докинга доказана противовоспалительная активность за счет ингибирования циклооксигеназ-1 и -2 [5].

Мы предположили, что конструирование молекул, содержащих фармакофорные азоловые циклы, атомы сульфидной серы и

атомы палладия, приведет к получению перспективных ранозаживляющих агентов. Нами предложен эффективный синтез целевой молекулы, в которой азоловые циклы могут варьировать в виде изоксазольных или пиразольных фрагментов, а анионы при атоме палладия – в виде хлоридов или ацетатов (рис. 1).

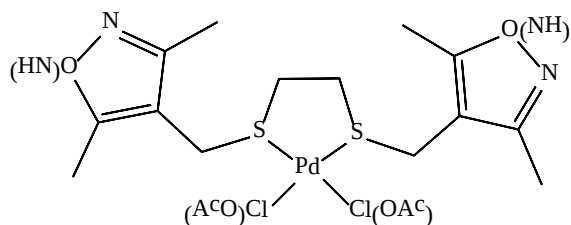


Рис. 1. Структура гетероциклических комплексов палладия (II) с бис(сульфанилметилизоксазолил)этановым лигандом

Важным фактором является использование разработанной нами методологии «зеленого синтеза» исходных лигандов – 1,2-бис(((3,5-диметилизоксазол (пиразол)-4-ил)метил)сульфанил)этана [6], являющихся универсальными полидентатными лигандами для реакций комплексообразования. К числу «зеленых» процессов относятся мультикомпонентные реакции (МКР), позволяющие в режиме one-pot проводить многостадийные реакции без выделения и очистки интермедиатов, снижая химические отходы, ресурсы, энергозатраты [6,7].

Цель исследования – изучение репаративных свойств палладий-содержащего соединения при экспериментальных повреждениях и сравнение с препаратами актовегин и декспантенол.

Материал и методы

Новые палладиевые соединения синтезированы в Институте нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Получение целевого комплекса проведено согласно ранее описанной методике (рис. 2). Спектральные характеристики комплекса палладия (II) соответствовали данным, приведенным в работе [9,10].

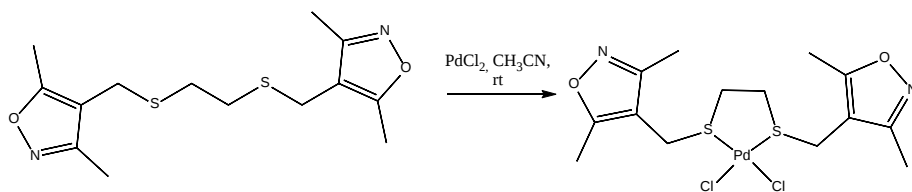


Рис. 2. Реакция комплексообразования бис(сульфанилметилизоксазолил)этана с PdCl_2

Доклинические экспериментальные исследования проводились согласно требованиям Руководства по проведению доклинических исследований ЛС [8] в Центральной научно-

исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Эксперименты на животных выполнялись с соблюдением стерильности и правил

работы с экспериментальными животными с учетом положений Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (Ст. 27), а также требований и рекомендаций «Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных» («Guide for the Care and Use of Laboratory Animals», National Academy Press, USA, 2011). Экспериментально-морфологические исследования были проведены с использованием половозрелых крыс обоего пола ($n=180$) с массой 250–300 г и мышей ($n=100$), масса 20–25 г.

Гематологические исследования и гистологическую оценку ран проводили в 1-е, 3-и, 7-е, 11-е и 21-е сутки эксперимента. Кровь животных получали путем декапитации в пробирки с ЭДТА (BD Vacutainer®, K2 EDTA 3,6 мг). Уровень эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов определяли на автоматическом гематологическом анализаторе (Sysmex KX-21N, Япония) в соответствии с инструкциями производителя. В эксперименте забор лоскута кожи с подлежащими тканями у животных осуществлялся на 3-и, 7-е, 10- и 14-е сутки. Фрагменты кожного покрова с подлежащими тканями животных фиксировались в 10% забуференном нейтральном формалине с последующей вырезкой материала. Далее выполняли стандартную гистологическую обработку. Препараты изучались с помощью светового микроскопа Zeiss Axiostar plus.

Изучение и фотографирование гистологических препаратов проводили с использованием микроскопа Leica DMD 108 со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения.

Окраска проводилась гематоксилином и эозином по общепринятым методикам на гистологическом комплексе MICROM («Карл Цейс»). Определяли индекс гистологической активности (ИГА).

Ранозаживляющие свойства нового соединения палладия изучались на моделях экспериментальных механических повреждений: линейные раны различной глубины на области спины и прямой линии живота. Контролем служили группы сравнения, получавшие препараты актовегин и декспантенол местно на область раны. В условиях общей анестезии после подготовки операционного поля (бритье и асептическая обработка) наносили по трафарету рану при помощи скальпеля и ножниц посередине выстриженного участка. Площадь единого трафарета составляла 210,5 мм². Далее

все животные были разделены на 3 опытные группы (по 10 животных в каждой): лечащие 10% мазью соединения Pd, получавшие актовегин - 10% мазь и получавшие декспантенол - 5% мазь. Группа сравнения была представлена животными рану которых обрабатывали физиологическим раствором. Группа интактных животных включена в эксперимент для проведения сравнительной оценки состояния и поведения подопытных животных. Рану обрабатывали один раз в день в один и тот же временной период (11–12 часов дня) на протяжении 14 суток. Наблюдение за опытными группами проводилось в течение 21 суток.

Площадь раны оценивали ежедневно с помощью программного комплекса «Image J» (Research Services Branch of the National Institute of Mental Health) для обработки изображений после фотографирования [13]. Используя эти измерения, рассчитали процент общего закрытия раны (% TWC) как: $[(WA_0 - WA_T) / WA_0] \times 100\%$, где WA_0 = площадь раны в день нанесения и WA_T = площадь раны в соответствующий день.

Для статистической обработки результатов применяли статистический пакет Statistica 10,0 (Stat Soft, США) для обработки результатов исследования. Критерий Шапиро-Уилка использовался для проверки на нормальность распределения фактических данных. Критерий Краскела–Уоллиса служил для проведения дисперсионного анализа. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Пути целенаправленного синтеза создано Pd-содержащее азоловое соединение, у которого ранее нами выявлена гепатопротекторная активность и низкая токсичность [9,11]. С учетом наличия в молекуле нескольких фармакофорных групп. Азоловые циклы обладают противовоспалительными и фунгицидными свойствами [4, 5], атомы серы – антиоксидантными, а комплексы палладия – антимикробными [12]. Доклинические исследования азолового комплекса палладия (II) показали безопасность и отсутствие негативных отдаленных проявлений [9]. Перспективно изучение ранозаживляющего свойства данного комплекса, уникального в плане комбинированного многогранного механизма действия.

Результаты оценки ранозаживляющего эффекта Pd-содержащего соединения в сравнении с актовегином и декспантенолом в условиях модели линейных ран на лабораторных животных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика уменьшения площади ран у лабораторных животных

Группа животных	Показатели	День исследования			
		1-й	3-й	7-й	11-й
Контроль (физиораствор)	S, мм ²	211,4±15,3	195,4±14,7	157,5±12,5	125,7±15,0
	% заживления	-	9,2	25,5	40,6
Pd-содержащее соединение	S, мм ²	217,8±14,1	118,1±15,9	131,4±12,5	69,2±5,5 *
	% заживления	-	14,4±1,5	40,0±1,7 *	68,3±4,8 *
Актовегин	S, мм ²	218,1±15,7	200,5±4,9	155,4±12,1	94,5±12,7
	% заживления	-	9,1±0,8	20,9±1,5 *	57,0±5,1 *
Декспантенол	S, мм ²	211,5±15,5	192,4±17,2	156,7±16,1	110,4±15,7
	% заживления	-	11,4±0,9	28,7±1,1 *	50,2±4,9 *

Примечание. S – площадь раны. Уровень статистической достоверности показателей между сутками $p < 0,05$; * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой (физиологический раствор).

Из данных табл. 1 следует, что в первые трое суток наблюдения площадь линейных ран была сопоставимой. С 7-х суток лечения регистрируется достоверное увеличение площади заживления ран при применении 10% мази соединения Pd. Четко прослеживается преимущество испытуемого Pd-содержащего соединения в плане репаративного действия перед эффектами актовегина и декспантенола. Так, на 11-й день наблюдения процент заживления экспериментальных ран выглядит сле-

дующим образом: у группы животных, получавших Pd-содержащий комплекс составил $68,3 \pm 4,8$, актовегин – $57,7 \pm 5,5$, декспантенол – $50,2 \pm 4,9$. Таким образом, установлено, что заживление экспериментальных линейных ран наиболее эффективно происходило в группах животных, получавших производное Pd.

Изучен эффект терапии механического повреждения кожного покрова у лабораторных животных на 21-й день наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительные эффекты лечения механических повреждений кожного покрова у лабораторных животных производным палладия, актовегином и декспантенолом на 21-й день

Критерий оценки	Контроль (физиораствор)	Декспантенол	Актовегин	Соединение палладия
Площадь исходной поверхности раны, см ²	0,49	0,6±0,15	0,5±0,05	0,45±0,07
Площадь эпителизации, см	0,35	0,58±0,06	0,48±0,04	0,45±0,05
Коэффициент регенерации*	0,7	0,96	0,96	1,0

*Коэффициент регенерации = Площадь эпителизации/Общая площадь повреждения.

Из данных табл. 2 следует, что практически полное заживление экспериментальных ран наблюдается во всех опытных группах с некоторым преимуществом соединения палладия.

Результаты гистологического исследования показали, что изучаемое нами соединение палладия преимущественно стимулирует фазу регенерации. На гистологических срезах тканей (кожи, подкожной клетчатки) явно прослеживается рост образования грануляционной ткани начиная с 3-7-х суток наблюдения. Поскольку раны стерильные, заживление

линейных ран идет первичным натяжением, наблюдается ровная эпителизация с полным закрытием раны к 14-21 дню.

Лабораторные анализы. Общие анализы крови свидетельствуют о том, что показатели оставались на функциональном уровне, за исключением недостоверного повышения лейкоцитов на 3-и – 4-е сутки после операции. Данные биохимического анализа крови не выявили существенных нарушений со стороны показателей под влиянием Pd-соединения и препаратов сравнения (табл. 3).

Таблица 3

Влияние палладийсодержащего соединения на показатели углеводного, липидного и азотного обмена на 14-й день лечения линейных ран животных в сравнении с актовегином и декспантенолом

Группа животных	Общий белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л
Соединение палладия	63,1±2,1	4,15±0,3	1,39±0,13	3,35±0,59	4,75±0,35
Актовегин	60,31±2,9	4,5±0,19	1,38±0,38	4,03±0,81	4,94±0,33
Декспантенол	62,2±3,1	4,4±0,21	1,29±0,19	3,91±0,72	4,88±0,29

Примечание. Статистически достоверных различий в группах нет, за исключением уровня общего белка ($p = 0,05$).

Заключение. В условии экспериментальной раны синтезировано новое высокоэффективное ранозаживляющее средство – азоловое соединение палладия. Преимущества соединения палладия – сокращение времени заживления ран в 1,5-2 раза по сравнению с актовегином и декспантенолом. Коэффициент заживле-

ния экспериментальных ран на 11-й день наблюдения составил $68,3 \pm 4,8\%$; $57,0 \pm 5,1\%$; $50,2 \pm 4,9\%$ (соответственно – соединение Pd, актовегин, декспантенол). Заживление линейных ран происходит за счет ровной эпителизации. Полное заживление экспериментальных ран к $14 \pm 2,5$ дню, у группы животных, полу-

чавших соединение Pd, получавших актовегин – к $17 \pm 3,3$ дню, получавших декспантенол – к $18 \pm 4,1$ дню. Соединение Pd стимулирует фазу регенерации, с 3-7-х суток наблюдения начинается образование грануляционной ткани. Гематологические показатели у мышей (общий анализ, биохимический анализ) не регистрировали статистически значимых отклонений от референтных значений нормы как в опытной, так и в группах сравнения.

Весомым преимуществом нового соединения палладия, проявившего выраженные ранозаживляющие свойства, является его доказанная гепатопротекторная активность, превосходящая таковую у адеметионина [9,10,11]. Стоматологические больные хирургического профиля часто нуждаются именно в активации антитоксической и стимулирующей синтез белка функции печени. Таких лечебных препаратов комбинированного фармакологического действия практически нет.

Потенциальный ранозаживляющий гепатопротектор имеет синтетическое происхождение в отличие от «стандартного» актовегина. Последний является, как известно, дериватом крови молочных телят. В ряде европейских стран (Швейцария) от него отказались по этическим, экономическим, экологическим причинам.

Проведенные исследования показали, что дальнейший биоскрининг нового Pd-содержащего соединения целесообразен для создания отечественного ЛС широкого спектра действия.

В настоящее время имеется множество ЛС, созданных для применения в хирургической стоматологической практике. Однако на сегодняшний день совершенного лекарственного препарата, обладающего многогранным механизмом действия, способствующего регенерации, практически нетоксичного, дополнительно укрепляющего гепатоциты нет. Предварительные испытания показали, что Pd-содержащее азоловое соединение, имеющее атомы серы в молекулах, может использоваться без антисептиков, антибиотиков, так как обладает собственными противомикробными свойствами, наряду с противовоспалительными. Атом палладия не проявляет негативных токсичных свойств в хелатном комплексе. Соединения Pd относятся к люминафорам. Перспективно изучать фотохромные свойства с целью создания флуоресцентно-люминовых гелей для визуального отслеживания динамики заживления ран в стоматологии.

Работа выполнена в рамках проектной части государственных заданий FMRS-2022-0074 и FMRS-2022-0079.

Сведения об авторах статьи:

Галимова Альбина Мидхатовна – аспирант кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: Alba-May@mail.ru.

Сельский Натан Евсеевич – д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: info@doctorselskiy.ru.

Ахмадиев Наиль Салаватович – к.х.н., старший научный сотрудник ИНК УФИЦ РАН. Адрес: 450075, Уфа, пр. Октября, 141. E-mail: nail-ahmadiev@mail.ru.

Ахметова Внира Рахимовна – д.х.н., профессор ИНК УФИЦ РАН. Адрес: 450075, г. Уфа, пр. Октября, 141. E-mail: vnirara@mail.ru.

Галимова Розалия Акрамовна – к.м.н., доцент кафедры гигиены ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Rosalie.Galim@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов, С.В. Распространенность травматических поражений слизистой полости рта при ортодонтическом лечении / С.В. Аверьянов, К.А. Хайрзаманова, М.А. Казакова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – №2. – С. 76-79.
2. Буслаева, Т.М. Актуальные направления развития химии и технологии платиновых металлов / Т.М. Буслаева // Вестник МИТХТ. – 2007. – Т.2, №3. – С. 5-14.
3. Synthesis, crystal structure, and in vitro evaluation of the anticancer activity of new Pt(Pd) complexes with 1-[(dimethylamino)methyl]-2-naphthol ligand / V.R. Akhmetova [et al.] // Metallomics. – 2021. – Vol. 13, №11. – P. mfab063.
4. Nickel-catalyzed multicomponent heterocyclization of 2,4-pentanedione to sulfanylmethyl-1H-pyrazoles / N.S. Akhmadiev [et al.] // Chem. Heterocycl. Comp. – 2018. – 54. – P. 344-350.
5. Synthesis, crystal structure and docking studies as potential anti-inflammatory agents of novel antipyrine sulfanyl derivatives / N.S. Akhmadiev [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2021. – Vol. 1228. – P. 129734.
6. Ахмадиев Н.С. Каталитическое тиометилирование 1,3-дикарбонильных соединений с участием альдегидов и SH-кислот: автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Уфа, 2015. – 24 с.
7. Catalytic multicomponent thiomethylation of aliphatic 1, 3-diketones as efficient one-pot synthesis of novel bis(1,3-diketone-2-ylmethylsulfonyl) alkanes / V.R. Akhmetova [et al.] // Tetrahedron. – 2015. – Vol. 71, №40. – P. 7722-7728.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2013. – 944 с.
9. Synthesis of bis(isoxazol-4-ylmethylsulfonyl)alkanes and some metal complexes as a hepatoprotective agents / V.R. Akhmetova [et al.] // Advanced Pharmaceutical Bulletin. – 2018. – Vol. 8(2). – P. 267-275.
10. Molecular docking and preclinical study of five-membered S,S- palladaheterocycle as hepatoprotective agent / N.S. Akhmadiev [et al.] // Advanced Pharmaceutical Bulletin. – 2019. – Vol. 9(4). – P. 674-684.
11. Хелатный дис-S,S-комплекс дихлорид-1,6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,5-дигидропалладия(II), проявляющий гепатопротекторную активность: патент 2612131 Рос. Федерация; заявл. 09.11.2015; опубл. 02.03.2017. Бюл. № 7. 8 с.
12. Синтез, антимикробная и антифунгицидная активность комплексов платины (II) и палладия (II) / О.В. Салищева [и др.] // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2021. – 11(4). – С. 651-662.

13. Chen, L. The murine excisional wound model: Contraction revisited/ L.Chen [et al.]/ Wound Repair Regen. – 2015. – 23(6). : – C.874–877.

REFERENCES

1. Averyanov S.V., Khairzamanova K.A., Kazakova M.A. Prevalence of traumatic lesions of the oral mucosa during orthodontic treatment. Pediatric dentistry and prevention. 2017; 2: 76-79. (in Russ)
2. Buslaeva T.M. The actual directions in the chemistry and technology of platinum metals. Fine Chemical Technologies. 2007; 2(3): 5-14. (in Russ)
3. Akhmetova V.R., Bikbulatova E.M., Mescheryakova E.S., Gil'manova E.N., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A. Synthesis, crystal structure, and in vitro evaluation of the anticancer activity of new Pt(Pd) complexes with 1-[(dimethylamino)methyl]-2-naphthol ligand. Metallomics. 2021; 13(11): mfab063. (in Engl.). Doi: 10.1093/mtomcs/mfab063.
4. Akhmadiev N.S., Akhmetova V.R., Boiko T.F., Ibragimov A.G. Nickel-catalyzed multicomponent heterocyclization of 2,4-pentanedione to sulfanylmethyl-1H-pyrazoles. Chem. Heterocycl. Comp. 2018; 54: 344-350. (in Engl.). Doi: 10.1007/s10593-018-2271-5.
5. Akhmadiev N.S., Mescheryakova E.S., Khairullina V.R., Akhmetova V.R., Khalilov L.M., Ibragimov A.G. Synthesis, crystal structure and docking studies as potential anti-inflammatory agents of novel antipyrine sulfanyl derivatives. J. Mol. Struct. 2021; 1228: 129734. (in Engl.). Doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129734.
6. Akhmadiev N.S. Kataliticheskoe tiometilirovanie 1,3-dikarbonil'nykh soedineniy s uchastiem al'degidov i SH-kislot (*Catalytic thiomethylation of 1,3-dicarbonyl compounds with the participation of aldehydes and SH-acids*): avtoreferat dis.... kand. chim. nauk. Ufa, 2015:24. (in Russ)
7. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Starikova Z.A., Tulyabaev A.R., Mescheryakova E.S., Ibragimov A.G. Catalytic multicomponent thiomethylation of aliphatic 1, 3-diketones as efficient one-pot synthesis of novel bis(1,3-diketone-2-ylmethylsulphanyl) alkanes. Tetrahedron. 2015; 71, 40: 7722-7728. (in Engl.). Doi: 10.1016/j.tet.2015.07.055.
8. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast'pervaya (*Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part 1*). Moskva: Grif i K, 2013:944. (in Russ).
9. Akhmetova V.R., Galimova R.A., Akhmadiev N.S., Galimova A.M., Khisamutdinov R.A., Nurtidinova G.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A. Synthesis of bis(isoxazol-4-ylmethylsulfanyl)alkanes and some metal complexes as a hepatoprotective agents. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2018; Vol. 8(2): 267-275. (in Engl.). Doi: 10.15171/apb.2018.031.
10. Akhmadiev N.S., Galimova A.M., Akhmetova V.R., Khairullina V.R., Galimova R.A., Agletdinov E.F., Ibragimov A.G., Kataev V.A. Molecular docking and preclinical study of five-membered S,S- palladaheterocycle as hepatoprotective agent. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2019; 9(4): 674-684. (in Engl.). Doi: 10.15171/apb.2019.079.
11. Helatnyj cis-S,S-kompleks dihlorid-1,6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-2,5-ditiageksan palladija(II), proyavljajushhij gepatoprotektornuju aktivnost' (*Hepatoprotective chelate cis-S,S-complex of dichloro-di-1,6-(3,5-dimethylisoxazole-4-yl)-2,5-dithiohexane of palladium (II)*): patent 2612131 Ross. Federation; zajavl. 09.11.2015; opubl. 02.03.2017. Bjul. № 7:8. (in Russ.)
12. Salishcheva O.V., Prosekov A.Yu., Moldagulova N.E., Pugachev V.M. Platinum (II) and palladium (II) complexes: synthesis, antimicrobial and antifungal activity. Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology. 2021; 11(4): 651-662. (in Russ.) Doi: 10.21285/2227-2925-2021-11-4-651-662.
13. Chen L, Mirza R, Kwon Y, DiPietro LA, Koh TJ. The murine excisional wound model: Contraction revisited. Wound Repair Regen. 2015;23(6):874. (in Engl.).

УДК 615.072

© Коллектив авторов, 2024

С.В. Кривошеков, Д.А. Исаков, А.В. Зыкова, М.В. Белоусов СТАНДАРТИЗАЦИЯ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ α (1,2)-L-РАМНО- α (1,4)-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИЛУРОНАНА ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

Целью работы являлась стандартизация фармацевтической субстанции α (1,2)-L-рамно- α (1,4)-D-галактопиранозилуранана и разработка проекта спецификации.

Материал и методы. Объект исследования – фармацевтическая субстанция α (1,2)-L-рамно- α (1,4)-D-галактопиранозилуранана *Acorus calamus* L. Подлинность устанавливалась методом инфракрасной спектроскопии. Количественное содержание определяли спектрофотометрически. Валидность методик устанавливали в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств и Государственной Фармакопеей РФ.

Результаты. Субстанция представляет собой белый с кремовым оттенком порошок без запаха, медленно растворимый в воде, окраска 5%-го водного раствора бледнее эталона ВУ5. В спектре содержится несколько характерных областей поглощения, отличающихся от аналогов углеводородной природы. Методика количественного определения линейна в диапазоне концентраций 0,01–0,50 мг/мл, аналитическая область – 40–240%. При оценке повторяемости методики, значения относительного стандартного отклонения находились в диапазоне 0,70–1,10%. При определении правильности процент восстановления составил 98,5–101,5%. Правильность методики определения молекулярно-массового распределения составила 4,09–4,84% (линейная модель регрессии). Содержание белка составляет менее 1,55%, тяжелых металлов и мышьяка – менее 0,0001%. Потеря в массе при высушивании составляет 2,11% для серии 011122 и 1,68% для серии 031119, pH 1% раствора – 3,05 для серии 011122 и 3,08 для серии 031119.

Выводы. Субстанция α (1,2)-L-рамно- α (1,4)-D-галактопиранозилуранана *Acorus calamus* L. стандартизована по заявленным показателям, разработан проект спецификации.

Ключевые слова: водорастворимые полисахариды, валидация, метрологическое сопровождение методик.

S.V. Krivoshechekov, D.A. Isakov, A.V. Zyкова, M.V. Belousov STANDARDIZATION OF THE ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE α (1,2)-L-RAMNO- α (1,4)-D-GALACTOPYRANOSYLURONANE

The aim of the research was the standardization of the pharmaceutical substance α (1,2)-L-rhamno- α (1,4)-D-galactopyranosyluronane and the development of a draft specification.