

REFERENCES

1. OFS.1.4.2.0018 «Rastvorenie dlya rezinok zhevatel'nykh lekarstvennykh» (*Dissolution for chewing gum medicinal products*) // Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XV izd. 2023; 1. [Electronic resource] URL <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-rezinok-zhevatel'nykh-lekarstvennykh/> (Accessed: 21.12.2023). (In Russ.)
2. Sheikh [et al.] S. Role of topical drugs in treatment of oral mucosal diseases. A literature review. N Y State Dent J. 2013; 79(6): 58-64. (in Engl)
3. Gittings S. [et al.] Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms. Journal of Controlled Release. 2014; 173: 32-42. (in Engl)
4. Schipper, R.G., Silletti E., Vingerhods M.H. Saliva as research material: biochemical, physicochemical and practical aspects. Arch. Oral Biol. 2007; 52: 1114–1135. (in Engl)
5. Katayama, T. In Vivo Drug Dissolution in Human Oral Cavity from Orally Disintegrating Tablet and Comparability with in Vitro Testing. Chem Pharm Bull. 2018; 66(10): 999-1005. (in Engl)

УДК 547.853.1, 57.052.2, 57.053.4

© А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, А.В. Самородов, 2024

А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, А.В. Самородов
СКРИНИНГ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ
АКТИВНОСТИ N1-ГИДРАЗОНОПРОПИЛПРОИЗВОДНЫХ
ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В последнее время в медицине и фармакологии все чаще находят применение производные пиридина, проявляющие высокую активность при лечении различных заболеваний: болезни Альцгеймера, вирусных инфекций, микотических и микробных поражений, злокачественных опухолей, патологий раневого заживления различной этиологии.

Цель. Синтез новых тиетансодержащих гидразонпропилпроизводных пиридиновых оснований и анализ их ранозаживляющей активности.

Материал и методы. Новые гидразонпроизводные получали взаимодействием тиетан, оксо- и диоксотиетансодержащего 6-метилпиридин-2,4(1H,3H)-диона с 1-хлорпропан-2-оном с последующей конденсацией с гидразидом изоникотиновой кислоты. Структура и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены данными ядерного магнитного резонанса и инфракрасных спектров, тонкослойной хроматографии, элементного анализа и определением температуры плавления. Предварительный прогноз острой токсичности новых соединений проводили *in silico* с использованием веб-сервиса pkCSM и *in vivo* по стандартной методике Litchfield J. и Wilcoxon F. в модификации В.Б. Прозоровского.

Предварительный прогноз ранозаживляющей активности новых гидразонпропилпроизводных 6-метилпиридин-2,4(1H,3H)-диона осуществляли с помощью интегрированной онлайн-платформы Way2Drag.

Определение ранозаживляющего эффекта наиболее активного гидразонпроизводного осуществляли *in vivo* в условиях модели линейных ран на лабораторных мышах.

Результаты. Предварительный скрининг ранозаживляющей активности синтезированных гидразонпроизводных позволил выявить новые активные стимуляторы процессов ранозаживления и выделить некоторые качественные и количественные закономерности «структура-активность», в том числе с помощью ADMET Prediction Service.

Выводы. В результате проведенного исследования были получены новые N¹-гидразонпроизводные тиетансодержащего 6-метилурацила, выявлены новые биологически активные молекулы, проявляющие эффект стимуляции заживления ран.

Ключевые слова: 6-метилурацил, тиетан, гидразоны, ранозаживляющая активность.

A.S. Melnikov, S.A. Meshcheryakova, A.V. Samorodov
SCREENING OF WOUND-HEALING ACTIVITY OF N1-HYDRAZONOPROPYL
DERIVATIVES OF TIETHANE-CONTAINING 6-METHYLURACIL

Recently, pyrimidine derivatives are increasingly being used in medicine and pharmacology, showing high activity in the treatment of various diseases: Alzheimer's disease, viral infections, mycotic and microbial lesions, malignant tumors, wound healing pathologies of various etiologies.

Aim. Synthesis of new thietane-containing hydrazonepropyl derivatives of pyrimidine bases and analysis of their wound healing activity.

Material and methods. New hydrazone derivatives were obtained by reacting thietan, oxo- and dioxothietane-containing 6-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione with 1-chloropropan-2-one, followed by condensation with isonicotinic acid hydrazide. The structure and identity of the synthesized compounds were confirmed by nuclear magnetic resonance and infrared spectra, thin layer chromatography, elemental analysis and melting point determination. Preliminary prediction of acute toxicity was carried out *in silico* using the pkCSM web service and *in vivo* according to the standard method (Litchfield J. and Wilcoxon F.) modified by V.B. Prozorovsky.

Results. A preliminary prediction of the wound-healing activity of new hydrazonepropyl derivatives of 6-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione was carried out using the integrated online platform Way2Drag.

Determination of the wound healing effect of the most active hydrazone derivative was carried out *in vivo* under a linear wound model on laboratory mice.

Preliminary screening of the wound-healing activity of the synthesized hydrazone derivatives made it possible to identify new active stimulators of wound-healing processes and identify some qualitative and quantitative structure-activity patterns, also with the help of the ADMET Prediction Service.

Conclusions. As a result of the study, new N1-hydrazone derivatives of thietane-containing 6-methyluracil were obtained, new biologically active molecules were identified that exhibited the effect of stimulating wound healing.

Key words: 6-methyluracil, thietane, hydrazones, wound healing activity.

Одним из направлений современной фармации является разработка новых биологически активных веществ, обладающих ранозаживляющим и регенерирующим действием. Длительно заживающие послеоперационные раны, бытовые и производственные

травмы вызывают дискомфорт, ухудшают качество жизни пациентов. В современной медицине для улучшения процесса регенерации ран используются метилурацил, солкосерил, концентрированные суспензии тромбоцитов, введение аллофибробластов [1-4]. Однако кроме высокой эффективности препараты должны обладать комплексным действием: препятствовать инфицированию раны, ингибировать размножение попавших микроорганизмов, оказывать пролонгированное действие. Поэтому важен поиск и синтез новых биологически активных веществ, обладающих регенерирующим действием.

С целью получения новых тиадансодержащих гидразонопропилпроизводных пиримидиновых оснований, обладающих эффектом стимуляции заживления ран, как перспективных биологически активных веществ, были последовательно проведены реакции алкилирования и конденсации исходного 6-метилурацильного фрагмента с последующим анализом ранозаживляющей активности.

Материал и методы

Предварительно синтезированные исходные тиадан, оксо- и диоксотиадансодержащие производные 6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона [5] после реакции с 1-хлорпропан-2-оном образовали соответствующие 1-(2-оксопропил)производные, которые в дальнейшем использовались в реакциях с гидразидом изоникотиновой кислоты [6,7,8].

Методика синтеза соединений 4-6. Суспензию соответствующего тиаданпроизводного 6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона и прокаленного карбоната калия кипятили в ацетоне. Дальнейшие действия подробно описаны нами в следующих работах [6,7,8].

Методика синтеза соединений 7-9. К раствору соответствующего оксопропилпроизводного 6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона в этаноле добавляли избыток суспензии изониазида в том же растворителе. Дальнейшие действия подробно описаны нами в работах [6,7,8].

Индивидуальность и строение полученных соединений подтверждены данными ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и инфракрасных (ИК) спектров, тонкослойной хроматографии (ТСХ), элементного анализа, определением температуры плавления.

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе: «Bruker AMX-300» (300 МГц); спектры ЯМР ^{13}C – на приборе «Bruker Avance III 500» (Германия) (125,5 МГц), растворители – CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$. ИК-спектры записаны на спектрометре «Инфралюм ФТ-02» (Россия) в дисках KBr. Температура плавления измерена

в капилляре на приборе ПТП(М) (Россия). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах «Sorbfil» (Россия) с использованием этилацетата в качестве подвижной фазы. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Hekatech Euro-EA (Германия).

Предварительный прогноз острой токсичности синтезированных соединений *in silico* с использованием веб-сервиса pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>) и *in vivo* по стандартной методике (J. Litchfield и F. Wilcoxon) в модификации В.Б. Прозоровского [9].

Предварительный прогноз ранозаживляющей активности новых гидразонопропилпроизводных 6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона осуществляли с помощью интегрированной онлайн-платформы Way2Drag.

Мази оригинального состава на основе гидразонопроизводных тиадансодержащего 6-метилурацила получены на кафедре общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России совместно с кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Исследование способности стимулировать заживление раневых поверхностей осуществляли на модели линейных ран на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Все исследования *in vivo* проводили в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), со статьей 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и рекомендациями «Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ» [10].

Экспериментальное исследование ранозаживляющей активности проводили на белых мышках-самцах в возрасте 2 месяцев со средней массой тела 20-21 г. В условиях общей анестезии после подготовки операционного поля наносили по трафарету рану посередине выстриженного участка. Площадь единого трафарета составляла 210,5 мм². Препараты сравнения и заявленное соединение наносились животным на раневую поверхность в виде 10% мазей [11], приготовленных на вазелиново-ланолиновой основе в соотношении 10:1 [12].

Животные были разделены на три группы по вариантам обработки нанесенного дефекта: контрольная группа – физиологический раствор (0,9% раствор натрия хлорида), группа I – мазь на основе 6-метилурацила (ООО «Кемикал Лайн», Санкт-Петербург), группа II – мазь на основе нового гидразонопроизводного 6-метилурацила [12], наиболее активного согласно прогнозам Way2Drag и ADMET Prediction Service.

Дефект обрабатывали один раз в день, наблюдение проводилось в течение 14 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 измерения площади, 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.

Результаты исследования обрабатывали с применением статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Критический уро-

вень значимости вероятности для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При использовании модифицированных и разработанных нами методиках получены тие-танил-, оксо- и диоксотетанилсодержащие оксопропилпроизводные и гидразонопропилпроизводные 6-метилурацила (см. рисунок).

Предварительный анализ *in silico* (табл. 1) выявил из синтезированных гидразонопро-изводных соединений наиболее активное соединение. Проанализированы вероятность эффекта стимуляции заживления ран и способности диффундировать через гематоэнце-фалический барьер, а также показатель летальной дозы и возможность стимуляции рецепторов hERG. Результаты анализа четко выявили одно наиболее активное гидразоно-производное – соединение 9.

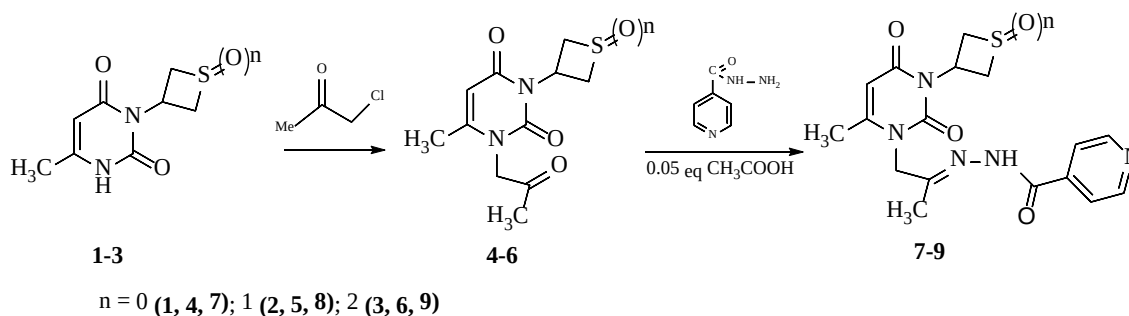


Рис. Синтез новых тиетансодержащих оксопропилпроизводных и гидразонопропилпроизводных 6-метилурацила

Таблица 1

Предварительный анализ вероятности проявления ранозаживляющего эффекта для синтезированных гидразонопроизводных (на платформе <https://www.way2drug.com/PASSOnline/index.php>) и количественных характеристик структура-свойство (на платформе <http://qsar.chem.msu.ru/admet/>)

Соединения	Ранозаживляющая активность		Показатели структура-свойство	
	P_a	P_i	LogBB	hERG activity pIC_{50}
7	0.259±0.06	0.026±0.03	-0.5	3.83
8	0.301±0.06	0.031±0.03	-0.77	3.44
9	0.391±0.05	0.011±0.03	-0.92	3.26

Примечание. p_a – вероятность активности; p_i – вероятность инактивности.

Для наиболее активного соединения определены основные физико-химические и спектральные характеристики (табл. 2, 3).

В ЯМР 1H спектре наиболее активного гидразонопроизводного наблюдаются сигналы протонов гидразонофенильного фрагмента, дуплеты метиновых групп в пиридиновой системе изониазидного фрагмента.

Спектры ЯМР ^{13}C , снятые в $DMCO-d_6$, содержат сигналы всех атомов углерода остатка тиетанилурацила и гидразонопропильного фрагмента.

ИК-спектры подтверждают структуру впервые синтезированного тиетансодержащего гидразонопропилпроизводного 6-метилурацила (табл. 3).

Согласно прогнозу токсичности, полученному с помощью веб-сервиса pkCSM, синтезированные вещества не обладают токсичностью и мутагенными свойствами.

Согласно прогнозу *in vivo* все соединения относятся к классу относительно безвредных (>3000 мг/кг) по классификации К.К. Сидорова.

Таблица 2

Физико-химические характеристики наиболее активного гидразонопроизводного 6-метилурацила (соединение 9)

Тпл	Выход, %	Rf	Брутто-формула	Элементный анализ	
				найдено, %	вычислено, %
131-132	87	0,35	$C_{17}H_{19}N_5O_5S$	C 50.36; H 4.73; N 17.27; O 19.72; S 7.91	C 50.36; H 4.72; N 17.27; O 19.73; S 7.91

Спектральные данные наиболее активного гидразонопроизводного 6-метилурацила (соединение 9)								Растворитель
ЯМР ^1H (500 МГц, δC , м.д.)								
Сигналы соответствующих протонов, м.д.								DMSO-d ₆
3H, H ₃ C-C=	3H, 6-CH ₃	2H, S(CH) ₂	2H, S(CH) ₂	2H, CH ₂ C=	1H, H ⁵	1H, N-CH	Прочие протоны	
2,06	2,12	3,23-3,25	3,71-3,73	4,77	5,67	6,16-6,27	4.79 с (2H), 5.70 с (1H), 7.89 д (2Hаром, J 7.2), 8.59 д (2Hаром, J 7.8), 11.35 уш. с (1H, NH).	DMSO-d ₆
ЯМР ^{13}C (^1H DEPT-135) (125,5 МГц, δC , м.д.)								DMSO-d ₆
19.57(*CH ₃ -C=N _(E)); 27.45(*CH ₃ -C ₆); 46.60(-N-*CH); 60.11(-S(*CH) ₂); 56.60(-H ₂ *C-); 100.69(C ₅); 120,10 (C ₂ ,C ₆ аром); 143,11 (C ₃ ,C ₅ аром).								
ИК-спектр (валентные колебания, ν , см ⁻¹)								
625 (C-S), 1225 (C-N), 1309 (S(=O) ₂), 1387 (N-C), 1393 (CH ₃), 1435 (CH ₃), 1654 (C=O), 1658 (C=N), 1670 (-C=Nгидр.), 1716 (C=O), 3303 (-NH)								

Наблюдение за динамикой заживления ран четко показало, что на 11-е сутки раневой дефект у всех групп животных очищается от воспалительного инфильтрата с отторжением струпа и эпидермизацией по краям [12]. Однако у группы II наблюдалась эпидермизация по поверхности дефекта с регенерацией придатков кожи в краях дефекта, восстановлением морфофункциональных свойств органа [12] и наибольшей площадью закрытия раны (табл. 4).

Таблица 4

Показатели ранозаживления на 11-е сутки

Группа	Показатель	Данные
Контроль	S, мм^2	125,7 (124,1-131,9)
	TWC, %	40,2 (37,4-41,6)
Группа I	S, мм^2	110,4 (102,9-117,4)*
	TWC, %	46,4 (42,3-51,2)*
Группа II	S, мм^2	62,8 (57,2-64,7)*
	TWC, %	70,3 (67,5-72,8)*

Примечание. S – площадь раны; TWC – процент общего закрытия раны. Уровень статистической значимости для соответствующих групп животных $p < 0,05$. * $p < 0,05$ – в сравнении с контрольной группой (физиологический раствор).

Выводы

1. Синтезированы новые титансодержащие гидразонопропилпроизводные 6-метилурацила.

2. Согласно прогнозу токсичности, полученному с помощью веб-сервиса pkCSM, и скринингу *in vivo* синтезированные соединения не токсичны.

3. Установлено, что полученные соединения проявляют регенерирующую активность и, как перспективные биологически активные вещества, могут быть использованы для дальнейшего изучения с целью проведения более глубоких доклинических исследований.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Сведения об авторах статьи:

Мельников Александр Сергеевич – ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98. Тел./факс 8(347)272-02-22. E-mail: melnikus@yandex.ru.

Мещерякова Светлана Алексеевна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98. Тел./факс 8(347)272-02-22. E-mail: svetlanama@mail.ru.

Самородов Александр Владимирович – д.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98. Тел./факс 8(347)273-75-81. E-mail: avsamorodov@bashgmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Н. А. Сергеев [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3(123). – С. 7
2. Глухов, А.А. Патолофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса / А.А. Глухов, М.В. Аралова // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 6. – С. 673-679.
3. Rezaie F. Regeneration and Repair of Skin Wounds: Various Strategies for Treatment / F. Rezaie, M. Momeni-Moghaddam, H. Naderi-Meshkin // The International Journal of Lower Extremity Wounds. – 2019. – Vol. 18, No. 3. – pp. 247-261.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2020. – 1216 с.
5. Синтез титанилзамещенных пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов / Катаев В.А. [и др.] // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. – Вып. 5. – С. 760-762.
6. Мельников, А.С. Синтез и анализ биологической активности новых гидразонопроизводных на основе 6-метилурацила, содержащих оксотитановый цикл / А.С. Мельников, Ю.И. Виноградова, С.А. Мещерякова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – № 3. – С. 93-99.
7. Мельников, А.С. Синтез 3-(1,1-диоксидтитан-3-ил)-6-метилурацила и его гидразонопроизводных / А.С. Мельников, С.А. Мещерякова // Медиико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 181-189. doi 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-5-181-189.
8. Мельников А.С. Синтез новых гидразонов на основе 6-метил-1-(2-оксипропил)-3-(титан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, проявляющих биологическую активность / А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.Р. Хузин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 6(90). – С. 62-65.
9. Прозоровский, В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит – анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. – 1962. – № 1. – С. 115-119.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I / А.Н. Миронов [и др.] – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
11. Глазная мазь на основе 6-метил-3-(титан-3-ил)урацила с ранозаживляющим эффектом: патент № 2705392 Рос. Федерация; заявл. 19.07.2019; опубл. 07.11.2019. Бюл. № 31, 9 с.

12. Применение N'-{1-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2Н)-ил]пропан-2-илден} изоникотиногидразид в качестве средства, стимулирующего регенерацию тканей: патент №2813148 Рос. Федерация; заявл. 22.05.2023; опубл. 06.02.2024, Бюл. № 4, 7 с.
13. The murine excisional wound model: contraction revisited wound repair regen./ L. Chen [et al.] // Epub. - 2015 Nov-Dec. – Vol. 23, No 6. – P. 874-7.

REFERENCES

1. Morozov A. M., Sergeev A. N., Sergeev N. A. [et al.]. Modern methods of stimulating the process of regeneration of postoperative wounds. Siberian Medical Review. 2020; 3(123):7 (In Russ.).
2. Glukhov A. A., Aralova M. V. Pathophysiology of long-term non-healing wounds and modern methods of stimulating the wound process. Surgical news. 2015;23(6):673-679. (In Russ.).
3. Rezaie F. M. Momeni-Moghaddam, H. Naderi-Meshkin Regeneration and Repair of Skin Wounds: Various Strategies for Treatment. The International Journal of Lower Extremity Wounds. 2019;18(3):247-261. (in Engl)
4. Mashkovskij M.D. Lekarstvennye sredstva (Medicines). M.: Novaya volna. 2020:1216. (In Russ.).
5. Kataev V.A., Meshcheryakova S. A. [et al.] Synthesis of thiethanyl-substituted pyrimidine-2,4 (1H,3H) –diones. Journal of Organic Chemistry. 2013;49(5):760-762. (In Russ.).
6. Melnikov A. S., Yu. I. Vinogradov, S. A. Meshcheryakova Synthesis and analysis of the biological activity of new hydrazone derivatives based on 6-methyluracil containing an oxothietane cycle. Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2021;3:93-99. (In Russ.).
7. Melnikov A. S., Meshcheryakova S. A. Synthesis of 3- (1,1-dioxythietan-3-yl) -6- methyluracil and its hydrazone derivatives. Medical and Pharmaceutical Journal Pulse. 2021;23(5):181-189. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-5-181-189. (In Russ.).
8. Melnikov A. S., Meshcheryakova S. A., Kataev V. A. [et al.] Synthesis of new hydrazones based on 6-methyl-1- (2-oxopropyl) -3-(tiethan-3-yl) pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione exhibiting biological activity. Bashkortostan Medical Journal.2020;15(6):62-65. (In Russ.).
9. Prozorovskij, V.B. Ispol'zovanie metoda naimen'shih kvadratov dlya probit – analiza krivyh letal'nosti (Using the least squares method for probit analysis of mortality curves). Farmakologiya i toksikologiya.1962;1:115-119. (In Russ.).
10. A.N. Mironov [et al.] Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya (Nonclinical Drug Study Guidelines. Part One). Moscow: Grif i K. 2012:944. (In Russ.).
11. Glaznaya maz' na osnove 6-metil-3-(tiethan-3-il)uracila s ranozazhivlyayushchim effektom (Ocular ointment based on 6-methyl-3- (thietan-3-yl) uracil with wound healing effect): patent № 2019123359 Ros. Federacija: zajavl. 19.07.2019; opubl. 07.11.2019, Byul. № 31:9. (In Russ.).
12. Primenenie N'-{1-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2Н)-ил]пропан-2-илден} изоникотиногидразид в качестве средства, стимулирующего регенерацию тканей (Example N - {1- [6-methyl-3- (thiethan-3-yl) -2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1 (2N) -yl] propan-2-ylidene} in isonicotinohydraze as a tissue regeneration stimulating agent): patent № 2023113172 Ros. Federacija; zajavl. 22.05.2023; opubl. 06.02.2024, Byul. № 4:7. (In Russ.).
13. Chen L, Mirza R, Kwon I, DiPietro LA, Koh TC. The murine excisional wound model: Contraction revisited. Wound Repair Regen. Epub. 2015;23(6): 874-877. (in Engl) doi: 10.1111/wrr.12338

УДК 612.581.311.2

© Коллектив авторов, 2024

К.И. Кашфуллина¹, С.Р. Хасанова¹, Н.В. Кудашкина¹, Ж.С. Токсанбаева², Т.В. Булгаков³

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ШАЛФЕЯ СТЕПНОГО (SALVIA STEPPOSA SHOST.)

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
г. Москва

Целью данного исследования является проведение макроскопического, микроскопического и качественного анализа шалфея степного (*Salvia stepposa* Shost.).

Материал и методы. Для исследования использованы трава и листья *S. stepposa*, заготовленные от дикорастущих видов на территории Республики Башкортостан в период цветения данного растения в июле 2022 года. Макроскопический и микроскопический анализы проводились с использованием фармакопейных методик. С полученными спиртовыми экстрактами проводили химические реакции на флавоноиды и фенольные соединения. Также для качественного анализа использовали метод тонкослойной хроматографии. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А 100×150 мм в системе этилацетат – муравьиная кислота – вода (15:3:4) с использованием стандартных образцов флавоноидов, а также гидроксикоричных кислот.

Результаты. Установлены диагностически значимые морфологические и анатомические характеристики исследуемого растения, которые могут быть использованы для идентификации сырья. Благодаря проведенным экспериментам в растительном сырье были обнаружены такие флавоноидные соединения, как рутин, лютеолин-7-гликозид, гиперозид, а также гидроксикоричные кислоты – хлорогеновая и кофейная. Хроматографическое исследование позволило предположить, что лютеолин-7-гликозид является маркерным флавоноидом данного вида. Проведенные исследования могут быть использованы для разработки нормативной документации на сырье *S. stepposa*.

Ключевые слова: *Salvia stepposa*, листья, трава, морфология, микроскопия, качественный анализ, флавоноиды, оксикоричные кислоты, тонкослойная хроматография.

K.I. Kashfullina, S.R. Khasanova, N.V. Kudashkina, J.S. Toksanbayeva, T.V. Bulgakov
**STUDY OF MORPHOLOGY AND MICROSCOPIC CHARACTERISTICS
AND QUALITATIVE ANALYSIS OF SALVIA STEPPOSA SHOST.**

The aim of this study is to conduct macroscopic, microscopic and qualitative analysis of *Salvia stepposa*.

Material and methods. The research studied the grass and leaves of *Salvia stepposa*, harvested on the territory of the Republic of Bashkortostan during the flowering period of the plant in July 2022. Macroscopic and microscopic analysis was carried out using