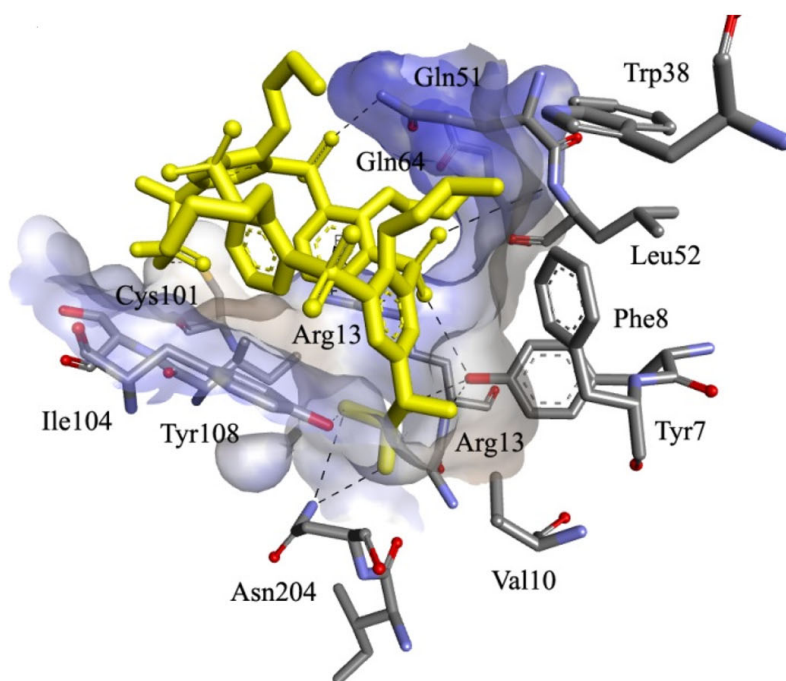


COLLECTION OF ARTICLES "FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN MODERN CHEMISTRY AND PHARMACY"

(on the materials of the 7th
International Correspondence Scientific-Practical
Conference of Young Scientists)



ЗБІРНИК СТАТЕЙ "ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ"

(за матеріалами VII Міжнародної заочної науково-практичної
конференції молодих учених)

Ніжин
21 квітня 2020 року

**COLLECTION OF ARTICLES
«FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN MODERN CHEMISTRY
AND PHARMACY»**

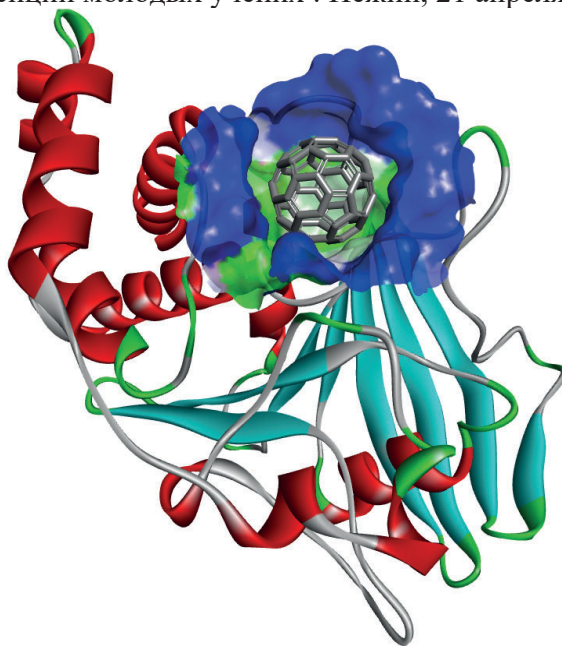
(on the materials of the 7th International Correspondence Scientific-Practical
Conference of Young Scientists: Nizhyn, April 21, 2020)

**ЗБІРНИК СТАТЕЙ
«ФУНДАМЕНТАЛЬНІ
ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ»**

(за матеріалами VII Міжнародної заочної науково-практичної
конференції молодих учених : Ніжин, 21 квітня 2020 р.)

**СБОРНИК СТАТЕЙ
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ
И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В СОВРЕМЕННОЙ ХИМИИ И ФАРМАЦИИ»**

(По материалам VII Международной заочной научно-практической
конференции молодых учених : Нежин, 21 апреля 2020 г.)



Hosts of conference:

*V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAN of Ukraine
Nizhyn Gogol State University
Yuriy Fedkovych Chernivtsy National University
Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University
Taras Shevchenko National University "Chernihiv Collegium"
National Pedagogical Dragomanov University
Zhytomyr Ivan Franko State University
Kherson State University
H.S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University
National University of Pharmacy
Ferenc Rákóczi II Transcarpathian Hungarian Institute
Gomel Frantsisko Skorina State University (Byelorussia)
Iakob Gogebashvili Telavi State University (Georgia)
Cracow University of Technology (Poland)
Suleyman Demirel University (Isparta, Turkey)*

Організатори конференції:

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Чернівецький національний університет імені Ю.Федьковича
Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка
Національний університет „Чернігівський колегіум” імені Т.Г.Шевченка
Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова
Житомирський державний університет імені Івана Франка
Херсонський державний університет
Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди
Національний фармацевтичний університет
Закарпатський угорський інститут імені Ференца Ракоці ІІ
Гомельський державний університет імені Франциска Скорини (Білорусь)
Телавський державний університет імені Якова Гогєбашивілі (Грузія)
Краківська політехніка імені Тадеуша Костюшка (Польща)
Університет імені Деміреля Сулеймана (Іспарта, Туреччина)*

Организаторы конференции:

*Институт биорганической химии и нефтехимии им. В.П. Кухаря НАН Украины
Нежинский государственный университет имени Николая Гоголя
Черновицкий национальный университет имени Ю. Федьковича
Тернопольский национальный педагогический университет
имени Владимира Гнатюка
Национальный университет „Черниговский коллегіум” имени Т.Г. Шевченко
Национальный педагогический университет имени М.П. Драгоманова
Житомирский государственный университет имени Ивана Франка
Херсонский государственный университет
Харьковский национальный педагогический университет имени Г.С. Сковороды
Национальный фармацевтический университет
Закарпатский венгерский институт имени Ференца Ракоци ІІ
Гомельский государственный университет имени Франциска Скорини (Беларусь)
Телавский государственный университет имени Якова Гогєбашивили (Грузия)
Краковская политехника имени Тадеуша Костюшко (Польша)
Университет имени Демиреля Сулеймана (Испарта, Турция)*

УДК 54

Рекомендовано Вченою радою НДУ ім. М. Гоголя,
(Протокол № 12 від 14.05.2020 р.)

Редакційна колегія :

д.х.н., проф. В. В. Суховєєв (*головний редактор*),
чл.-кор. НАН України А. І. Вовк, д.х.н., проф. В. С. Броварець,
д.х.н., проф. О. С. Лявинець, д.х.н., проф. О. М. Свєчнікова,
д.х.н., проф. Л. А. Шемчук, д.х.н., проф. М. Ш. Гаголішвілі,
д.фарм.н., проф. А. М. Демченко, д.фарм.н., проф. Ю. А. Федченкова
д.б.н., проф. М. Ф. Гурбуз, д.б.н., проф. І. В. Калінін,
д.п.н., проф. Н. І. Лукашова, д.мед.н., проф. Г. П. Потебня,
к.х.н., доц. В. С. Барановський, к.х.н., доц. Н. І. Дроздова,
к.х.н., доц. О. В. Москаленко, к.х.н., доц. С. А. Циганков

Збірник статей «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» за матеріалами VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених (Ніжин, 21 квітня 2020 р.) / заг. ред. В. В.Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2020. – 180 с.

ISBN 978-617-527-224-4

Збірник містить статті учасників VII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених «**Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації**» (м. Ніжин, 21 квітня 2020 р.).

Для молодих науковців та фахівців, що працюють у галузі органічної, біо-органічної, фармацевтичної, неорганічної та нафтохімії у наукових закладах та вищій школі.

Тексти статей опубліковані у збірнику із збереженням авторського стилю.

ISBN 978-617-527-224-4

© Автори статей, 2020
© Редакційна колегія, 2020
© НДУ ім. М. Гоголя, 2020

Аністратенко О.І., Калінін І.В.

Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова

ВИКОРИСТАННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ МЕТОДІВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКОСТІ БЕЗАЛКОГОЛЬНИХ НАПОЇВ

Важко уявити, як би сьогодні розвивалася хімія, біологія та медицина без таких аналітичних методів дослідження, як хроматографія. Адже високотехнологічні лабораторні хроматографи широко застосовуються в самих різних напрямках наукової діяльності, а саме для аналізу багатокомпонентних систем, контролю виробництва харчових продуктів, а також для виділення та розділення на складові компоненти. Показано можливість застосування хроматографічних методів для дослідження якості безалкогольних напоїв.

Ключові слова: хроматографія, розділення, продукти харчування, безалкогольні напої.

Трудно представить, как бы сегодня развивалась химия, биология и медицина без таких аналитических методов исследования, как хроматография. Ведь высокотехнологичные лабораторные хроматографы широко применяются в самых разных направлениях научной деятельности, а именно для анализа многокомпонентных систем, контроля производства пищевых продуктов, а также для выделения и разделения на составляющие компоненты. Показана возможность применения хроматографических методов для исследования качества безалкогольных напитков.

Ключевые слова: хроматография, разделение, продукты питания, безалкогольные напитки.

It is difficult to imagine how chemistry, biology and medicine would develop today without such analytical research methods as chromatography. After all, high-tech laboratory chromatographs are widely used in various fields of scientific activity, namely for the analysis of multicomponent systems, control of food production, as well as for the selection and separation into constituent components. The possibility of using chromatographic methods to study the quality of soft drinks is shown.

Key words: chromatography, separation, food, soft drinks.

У зв'язку зі значним розширенням асортименту безалкогольних напоїв на тлі зростаючої конкуренції серед харчових підприємств постає завдання забезпечити споживача якісними та безпечними напоями.

В наш час індустрія безалкогольних напоїв розвивається найбільш динамічно, ніж будь коли. Постійно розширюється асортимент за рахунок напоїв, що виготовлені із концентратів і настоїв, пряно-ароматичної сировини, які володіють не тільки приємними смаковими властивостями, але й несуть у собі користь для споживача.

Одним із напрямів виробництва є оптимізація технології безалкогольних напоїв шляхом використання так званих «основ» – базових напівпродуктів, частин з основним набором підготовлених інгредієнтів, а також вдосконалення складу напою, надання йому профілактично-оздоровчих властивостей [3]. Тому

проблема створення й виробництва безалкогольних напоїв загальнооздоровчого призначення має винятковий вплив на розвиток харчової і переробної промисловості [1].

Більшість фірм-імпортерів постачають безалкогольні напої з додаванням харчових добавок, які є заборонені до використання їх вітчизняною промисловістю і маскують їх у рецептурі, внаслідок чого виникають великі проблеми з якістю безалкогольних напоїв, які споживає населення. В Україні гостро стоїть питання безпечності та якості безалкогольних напоїв: на прилавках магазинів чимало фальсифікованих, низькоякісних, а інколи й небезпечних для здоров'я людини напоїв. За таких умов виникає потреба в повній та достовірній інформації про їхню якість [4].

Спираючись на сучасні досягнення харчової хімії, можна зробити припущення про можливість упровадження узагальнюючого показника, який би спочатку якісно, а потім кількісно дав можливість визначити фальсифікацію напоїв. Серед сучасних фахівців, існує думка, що таким показником могла б бути похідна величина, яка характеризує протікання цукроамінних (меланоїдинових) реакцій і різноманітних перетворень комплексу поліфенолів рослинної сировини. Це припущення базується на тому, що реакції дегідратації та термічної дегідратації вуглеводів займають основне місце при переробці рослинної сировини й каталізуються органічними кислотами, на які багаті фрукти, ягоди та овочі. У результаті протікання цих реакцій утворюється фурфурол і оксиметилфурфурол, які мають властивість накопичуватися в організмі людини та є канцерогенними речовинами. Саме тому закріплення норм їх вмісту в готових напоях є теж одним із головних питань якості та безпечності напоїв.

На сьогодні не існує однієї аналітичної методики, яка б гарантувала автентичність напоїв. Основу сучасного аналізу чистоти безалкогольних напоїв становить матричний підхід, що базується на визначенні цілої низки показників, які комплексно характеризують склад напоїв. Отримані значення порівнюються з таблицями хімічного складу напоїв.

Наразі, завдяки високому рівню розвитку експериментальної техніки та інструментального оснащення сучасна хроматографія дозволяє вирішувати з найвищим ступенем надійності та відтворюваності найскладніші аналітичні завдання в хімії, біології та медицині, зокрема: якісний та кількісний аналіз складних сумішей речовин; розділення багатокomпонентних за складом сумішей на індивідуальні компоненти; концентрування речовин з їх дуже розбавлених розчинів; очищення технічних продуктів від домішок, доведення цих продуктів до заданого ступеня хімічної чистоти, отримання чистих хімічних реактивів; контроль різних виробництв методами хроматографії; визначення молекулярної структури деяких сполук шляхом встановлення зв'язку між здатністю до сорбції і будовою цієї речовини.

Однак існують деякі компоненти, які можуть бути розділені за допомогою обох методик, і, що більш важливо, багато нелетких субстанцій, таких як амінокислоти, стероїди та високомолекулярні жирні кислоти, які можуть бути виділені за допомогою газової хроматографії.

Газову хроматографію використовують у багатьох галузях медицини, біології, сільського господарства та екології для визначення вмісту шкідливих домішок у повітрі, воді, сільськогосподарських та харчових продуктах; у фармакології – для контролю якості препаратів, дослідження метаболізму лікарських препаратів [2].

Таким чином, хроматографія – один з найпотужніших аналітичних методів, який допомагає розділити багатокомпонентні суміші на окремі компоненти та одночасно дає кількісну характеристику кожної речовини. Хроматографічні методи на сучасному етапі використовуються спеціалістами в різних сферах науки та промисловості, зокрема, в таких, як медицина, біологія, фізика, геологія, біотехнологія, хімічна, аграрна, харчова та фармацевтична промисловість.

Список використаних джерел

1. Гаврилюк М.Я. Дослідження споживчих переваг на ринку безалкогольних напоїв / М.Я. Гаврилюк, Р.О. Шевчик // Вісник Львівської комерційної академії. Серія товарознавча, 2014. – Вип. 14. – С. 130–133.
2. Рижкова Т.А. Хроматографічні методи: класифікація, принципи та практичне застосування (огляд літератури) / Т.А. Рижкова, Е.М. Бабич, С.В. Калініченко та інші // Annals of Mechnikov Institute, № 4, 2010. – С. 26-34.
3. Романова З.М. Розроблення технології безалкогольних напоїв з використанням полісолодових екстрактів / З.М. Романова, М.С. Романов, І.В. Мельник // Одеська національна академія харчових технологій. Наукові праці, 2015. – Випуск 48. – С. 81-87.
4. Самойленко А. Науково-практичні підходи до ідентифікації соків і нектарів / А. Самойленко, Н. Метельська, М. Шаповалова // Товари і ринки, 2012, №2. – С. 70-78.

УДК 546.06

Беркела П.О., Прибора Н.А.

Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова

ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ПЕРМАНЕНТНИХ ФАРБ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

В статті проаналізовано широке використання перманентних фарб та їх токсичність. Досліджено якісний склад перманентних фарб в умовах навчальної лабораторії.

Ключові слова: перманентні фарби, пігмент, якісне визначення сполук металічних елементів.

В статье проанализировано широкое использование перманентных красок и их токсичность. Исследован качественный состав перманентных красок в условиях учебной лаборатории.

Ключевые слова: перманентные краски, качественное определение соединений металлических элементов.

This article analyzed the widespread use of permanent paints and their toxicity. The qualitative composition of permanent paints in the conditions of the educational laboratory is investigated.

Key words: permanent paints, qualitative determination of metal elements compounds.

У сучасному суспільстві майже всі люди стикалися з перманентними фарбами. Фарбування волосся, нанесення тату на різні частини тіла, татуаж обличчя стали досить модною тенденцією як серед молоді, так і осіб середнього та літнього віку.

Перманентна фарба – «постійна» фарба, тобто та, яка довго тримається на шкірі та волоссі. Тому матеріал, що входить до складу такої фарби, має відповідати наступним критеріям [1]:

1. Бути нетоксичним.
2. Мати хімічну стійкість (не вступати в реакцію з кров'ю чи тканинною рідиною).
3. Не містити:
 - ✓ галогеноорганічних речовин – можуть викликати різноманітні ускладнення, здатні проявлятися навіть через значні проміжки часу;
 - ✓ азобарвників, які можуть утворювати при розкладі ароматичні аміни, що є канцерогенами;
 - ✓ сполук важких металічних елементів (Hg, Pb, Ni, Cr) за винятком тих, незначна кількість яких у фарбах допускається (наприклад, зелені фарби часто містять сполуки Хрому).
4. Розчинники повинні мати мінімальну кількість хімічних речовин.
5. Емульгатори, консерванти повинні пройти випробування на токсичність і алергенність.

Основним компонентом перманентної фарби є складова, що надає їй забарвлення. Вона може бути як органічного походження, так і мінерального. Рослинні органічні барвники застосовують нечасто через їх негативні властивості – обмежену розчинність, здатність спричиняти алергічні реакції, змінювати колір під впливом сонячних променів тощо. Наприклад, складова червоної деревини гематоксилін (його ще називають криваво-червоним через колір) – барвник, отриманий із кампешевого дерева, – швидко окиснюється і темніє на повітрі до темно-фіолетового та майже чорного відтінків.

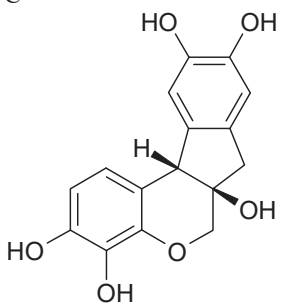
Мінеральні пігменти позбавлені більшості недоліків органічних барвників, тому їх застосовують частіше. Неорганічні пігменти перманентних фарб мають переважно природне походження, приміром, титан(IV) оксид TiO_2 (мінерал рутил), барій сульфат BaSO_4 (барит), купрум(II) гідроксокарбонат $\text{Cu}_3(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_2$ (мінерал азурит), ферум(III) оксид Fe_2O_3 (гематит) тощо. Зокрема, титан діоксид і барій сульфат використовують для надання фарбам білих кольорів та для висвітлення темних відтінків, ферум(III) оксид – для отримання червоного, коричневого та чорного кольорів. [1]. Більш докладно це представлено у таблиці 1.

Відсутність контролю за складом перманентних фарб органами охорони здоров'я призводить до використання дешевих але шкідливих хімічних сполук,

які провокують утворення і розвиток ракових клітин навіть у здоровому організмі людини. Видання International Journal of Cancer опублікувало результати дослідження Sister Study (2003-2009 р.р.). Воно було присвячене вивченню впливу навколишнього середовища та спадковості на ймовірність розвитку раку молочної залози. Всього у дослідженні взяли участь майже 47 тисяч осіб. З'ясувалося, що у жінок, які нерегулярно використовували перманентну фарбу для волосся, ймовірність розвитку онкологічних захворювань була на 9 % вища, а у тих, хто використовував фарбу кожні п'ять-вісім тижнів, перевищував 30 % [2]. Дослідники зазначили, що основну небезпеку становили канцерогени, а також речовини, які руйнівні діяли на ендокринну систему.

Таблиця 1

Пігменти перманентних фарб [1]

Колір фарби	Склад пігменту	Хімічна формула	Біологічна дія
Чорна	Оксиди Феруму Вуглець Гематоксилін (кампешеве дерево)	Fe_3O_4 , FeO C 	
Коричнева	Охра та глина	Fe_2O_3	
Червона	Гідраргірум(II) сульфід (кіновар) Кадмій селенід Ферум(III) оксид	HgS $CdSe$ Fe_2O_3	Токсичний Токсичний
Помаранчева	Охра, кадмій сульфід, кадмій селенід, цинк сульфід, плюмбум(II) хромат,	Fe_2O_3 CdS $CdSe$ ZnS $PbCrO_4$	Токсичний Токсичний Токсичний Токсичний
Зелена	Плюмбум(II) хромат хром(III) оксид Малахіт (купрум(II) гідроксокарбонат)	$PbCrO_4$ Cr_2O_3 $Cu_2(CO_3)(OH)_2$	Токсичний
Синя	Купрум(II)гідроксокарбонат (мінерал азурит) Натрій-кальцієвий алюмосилікат з домішками сульфід-іонів (мінерал лазурит)	$Cu_3(CO_3)_2(OH)_2$ або $(CuCO_3)_2 \cdot Cu(OH)_2$ $Na[(AlSiO_3)SO_4]$ $CaCuSi_4O_{10}$	

Проте наукових праць, які б у повній мірі розкривали вплив хімічного складу перманентних фарб на здоров'я людини, існує недостатньо.

Аби перевірити чи не містять перманентні фарби небезпечних мінеральних складових ми застосували хімічний аналіз [3]. Для дослідження використали фа-

рби для татуювання та фарби для волосся. Оскільки досліджувались фарби світло-бежевого та червоного кольорів, то ми передбачили що до їх складу можуть входити сполуки Барію та Феруму(+3), Кадмію(+2), Меркурію(+2) відповідно.

Спочатку нами була проведена робота з розчинами всіх фарб, але вона не дала результатів, тому хімічний аналіз ми продовжили, здійснивши сухе обзолення. Переведення йонів у розчин здійснювали за допомогою нітратної кислоти з подальшим застосуванням необхідних реагентів. Результати досліджень наведені у таблиці 2.

Проведене дослідження показало, що фарба для волосся однієї з торгових марок у незначній кількості містить небезпечні для людини сполуки важких металів, зокрема Меркурію(+2). Досліджувана фарба для татуювань містить переважно сполуки Феруму(+3), токсичність яких не доведена.

Таблиця 2

Виявлення катіонів важких металів

Фарба	Червона фарба для волосся	Червона фарба для татуювань	Світло-бежева фарба для волосся
Виявлення сполук металічних елементів			
Для виявлення Ba^{2+} використовували: насичений розчин $CaSO_4$ (гіпсова вода) та Na_2CO_3 . $BaCl_2 + CaSO_4 = BaSO_4 \downarrow + CaCl_2$ $Ba^{2+} + CO_3^{2-} = BaCO_3 \downarrow$	—	—	Утворення білих осадів не спостерігалось, що доводить відсутність сполук Барію.
Наявність Fe^{3+} здійснювали розчином гексацианоферату(II) калію $K_4[Fe(CN)_6]$, жовтої кров'яної солі. $4Fe^{3+} + 3[Fe(CN)_6]^{4-} = Fe_4[Fe(CN)_6]_3 \downarrow$	Утворення осаду синього кольору, «берлінської блакиті», не відбулося, що доводило відсутність Fe^{3+} .	Спостерігали утворення осаду синього кольору, «берлінської блакиті», що доводило наявність Fe^{3+} .	—
Для виявлення Cd^{2+} використовували $NaOH$, одержували гідроксид, нерозчинний у лугах, розчинний у кислотах і розчинний в амоніаку. $Cd^{2+} + 2OH^- = Cd(OH)_2 \downarrow$	Утворення білого осаду не відбулося. Отже, у фарбі сполуки Кадмію(+2) не входять.	Спостерігали утворення білого осаду, що доводило присутність сполук Кадмію(+2).	—
Сірководень і натрій тіосульфат в кислому середовищі з солями Hg^{2+} при нагріванні дають чорний осад нерозчинний в HNO_3 розбавлений: $Hg^{2+} + S^{2-} = HgS$	Спостерігали почорніння, що доводило наявність Hg^{2+}	Почорніння не спостерігали, що доводило відсутність Hg^{2+}	—

Для того, щоб зробити висновок про ступінь негативного впливу на організм людини сполук металічних елементів, виявлених у фарбах, необхідно провести додаткові випробовування. Це і плануємо зробити на наступному етапі наших досліджень.

Список використаних джерел

1. Что входит в состав красок для татуировки? [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://ytattoo.ru/blog/что-vkhodit-v-sostav-krasok-dlya-tatuiro/>
2. Медики предупредили женщин о смертельном вреде краски и выпрямителей для волос [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://frazza.ua/news/285132-mediki-predupredili-zhenschin-o-smertelnom-vrede-kraski-i-vyprjamatelej-dlja-vołos>.
3. Гождзінський С. М. Основи аналітичної хімії / С. М.Гождзінський, В.М.Зайцев, В. О. Калібабчук, Л. М. Рудковська. – К.: Вища школа, 2002. – 141 с.

УДК 547.455.623

Богинська В.В., Ковтун О. М.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

КОМПЛЕКСИ «ГІСТЬ-ГОСПОДАР» β -ЦИКЛОДЕКСТРИНІВ

У статті розглянуті характерні комплекси включення β -циклодекстринів з різними молекулами. Було проаналізовано чинники, які впливають на утворення комплексів «гість-господар».

Ключові слова: супрамолекулярна хімія, β -циклодекстрини, комплекси включення.

В статье рассмотрены характерные комплексы включения β -циклодекстринов с различными молекулами. Проанализированы факторы, которые влияют на образование комплексов «гость-хозяин».

Ключевые слова: супрамолекулярная химия, β -циклодекстрины, комплексы включения.

The article considers the characteristic complexes of inclusion of β -cyclodextrins with different molecules. The factors that influence the formation of guest-host complexes were analyzed.

Keywords: supramolecular chemistry, β -cyclodextrins, complexes of inclusion.

Одним із напрямків розвитку сучасної хімії є розвиток супрамолекулярної хімії. Супрамолекулярна хімія є міждисциплінарною галуззю науки, що включає хімічні, фізичні та біологічні аспекти розгляду складних хімічних систем (супрамолекул), пов'язаних в єдине ціле за допомогою міжмолекулярних нековалентних взаємодій. Структура такої супрамолекули називається супраструктура або супрамолекулярна архітектура. Частинки, які вступають у взаємодію одна з одною при утворенні супрамолекули, діляться на рецептори (або ліганди) і субстрати («гості»). Іноді їх називають «гість і господар» [1].

Доступними і відомими об'єктами, які привертають увагу дослідників в цій галузі, є циклодекстрини, а саме β -циклодекстрини (β -ЦД). Оскільки β -циклодекстрин має специфічну структуру конуса, в якому внутрішня частина є гідрофобною, а зовнішня – гідрофільною, він може утворювати комплекс вклю-

чення з органічними та неорганічними молекулами через Ван-дер-Ваальсові гідрофобні взаємодії, тобто комплекси типу «гість – господар» (рис. 1).



Рис 1. Утворення комплексу «гість-господар»

Комплекси типу «гість – господар» мають ще іншу назву – клатрати. Термін "клатрат" ввів Г. Пауел в 1948 р. Клатрати утворюються при включенні молекул, званих «гостями», в порожнину кристалічного каркаса, що складається з молекул іншого типу, які називаються «господарями» (гратчасті клатрати), або в порожнину однієї великої молекули-господаря (молекулярні клатрати).

У таблиці 1 представлені деякі важливі для утворення комплексів властивості β -циклодекстрину.

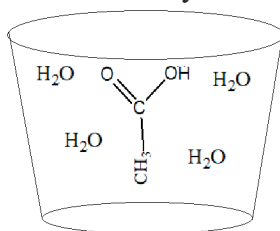
Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики β -циклодекстрину

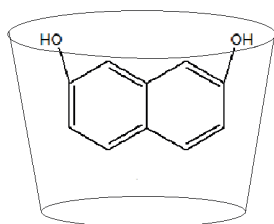
Відносна молекулярна маса	1134,99
Зовнішній діаметр, Å	15,3
Внутрішній діаметр, Å	6,6
Висота, Å	7,8
Розчинність у воді при 25 °С, г/100 мл	1,85
Температура розкладу, °С	299

Результати досліджень показали, що β -ЦД можуть утворювати комплекси «гість-господар» трьох типів [2]:

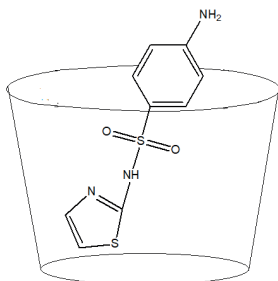
1. *Пакувального типу.* Нейонні та гідрофобні малі молекули здатні утворювати структури пакувального типу. Гідроген йодид, метанол, етанол, бутан-1,4-діол, бутин-1,4-діол, етиленгліколь, гліцерин, мурашина кислота, оцтова кислота і диметилсульфооксид за розмірами малі, тому вони не можуть заповнити порожнину, і у порожнину включені молекули води.



2. *Типу клітки.* 2,7-дигідроксинафталін є найбільшим гостем, який досі спостерігається в кристалах зі структурою упаковки типу клітки. Нафталінове кільце розміщено в порожнині β -ЦД, але обидві гідроксильні групи «гостя» виступають за межами порожнини.



3. *Шарового типу*. Структура шарового типу спостерігається у комплексах β -ЦД з триетилендіаміном і сульфатіазолом. Кільце β -ЦД розташоване в молекулярному шарі, накладеному вздовж кристалографічної двостулкової осі. Частина молекули гостя виступає з вторинної гідроксильної сторони в міжмолекулярний простір між двома шарами.



Димерна структура β -ЦД найчастіше спостерігається як будівельний блок кристалічних структур. Існує два типи розташування димерного блоку. У структурі каналу типу "голова-голова" димерний блок формується у вигляді нескінченного лінійного каналу. Іншим типом є структура типу шару, в якій димерні блоки розташовані так, щоб утворювати подібний до шахівниці шаблон. Обидва кінця димерної порожнини відкриті для міжмолекулярного простору в сусідньому шарі.

Комплекси β -ЦД з деякими «гостями» лікарських засобів, які значно більші, ніж порожнина господаря, утворюють структуру каналу типу «голова-хвіст». У комплексах з натрій піроксикамом і мєфенаміновою кислотою, β -ЦД-кільця лінійно укладаються для формування колоноподібної структури. Молекула гостя затиснута між двома кільцями β -ЦД, в які вставлена частина молекули гостя.

β -Циклодекстрин в складі комплексу, захищає молекулу «гостя» від пошкодження різними реактивними молекулами і тим самим знижує швидкість окиснення, стеричних перегрупувань, гідролізу і ферментативної деструкції. Здатність молекул циклодекстрину і молекул речовини «гостя» утворювати комплекси включення залежить від двох ключових чинників [3].

Перший фактор – стеричний. Феномен утворення комплексів включення можливий лише при стеричній відповідності структури молекули «гостя» і порожнини β -циклодекстрину. Цей фактор враховує відповідність розмірів внутрішньої порожнини молекули циклодекстрину і розміру молекули, або певної функціональної групи, яку необхідно помістити в цю порожнину. У разі невідповідності цих параметрів функціональна група або молекула не зможе міцно закріпитися в порожнині тора β -ЦД. Таким чином, у внутрішню порожнину β -циклодекстрину здатні вбудовуватися складні ароматичні сполуки і гетероцикли.

Другий фактор – термодинамічна взаємодія між різними компонентами системи (циклодекстрином, молекулами речовини «гостя» і розчинником). Для формування комплексу включення має сформуватися такий стан системи, при якому найбільш енергетично вигідним є розміщення молекул «гостя» у внутрішній порожнині β -циклодекстрину. Відбувається динамічне утворення і розрив нековалентних зв'язків і молекули «гостя» знаходяться в стані рівноваги в складі комплексу і в вільному стані в реакційній суміші.

За допомогою сучасних методів аналізу, таких як ЯМР, рентгенівська дифракція, інфрачервоний спектр, УФ-спектр, спектр флуоресценції, електрична хімія і термоаналіз, механізм взаємодії супрамолекули і молекулярний механізм розпізнавання ЦД можна легко розкрити.

Як зазначається у ряді робіт основним визначальним чинником при утворення комплексів включення є недостатня комплементарність водневих зв'язків між молекулами води з функціональними групами порожнини β -циклодекстрину. Це призводить до збільшення ентальпії молекул води і відбувається їх вивільнення з порожнини β -циклодекстрину. Їх місце займають гідрофобні молекули, які утворюють з циклодекстринами неполярні зв'язки.

Відповідно до сучасних тенденцій розвитку хімії β -ЦД нами були проведені експериментальні дослідження комплексоутворюючої здатності β -ЦД щодо деяких барвників, а саме дитизону, так як їхня взаємодія не описана в літературі. У результаті було отримано комплекс включення дитизону та β -циклодекстрину. Нами було встановлено за допомогою комп'ютерних технологій, що молекула дитизону може утворювати комплекс включення шарового типу з β -циклодекстрином, так як розміри самої молекули дитизона перевищують внутрішній діаметр β -циклодекстрину (6,6 Å), а бензенове кільце молекули дитизона поміщається в порожнину β -циклодекстрину.

Для підтвердження утворення комплексу було досліджено розчинність утвореного продукту у воді. На відміну від вихідної суміші весь отриманий продукт погано, але розчиняється у воді. Про наявність у розчиненому комплексі дитизону свідчать якісні реакції, які дає цей комплекс з сполуками Pb, Zn, Cu, Ag. Для визначення таким методом інших йонів необхідні подальші дослідження.

Список використаних джерел

1. Dodziuk H. Cyclodextrins and Their Complexes. Chemistry, Analytical Methods, Applications / H. Dodziuk. – Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, 2006. - 489 с.
2. Jin Z. Y. Cyclodextrin Chemistry: Preparation and Application / Z. Y. Jin. – China: Jiangnan University, 2013. – 269 с.
3. Капустин, М.А. Получение и свойства комплексов включения циклодекстрина с диметилловым эфиром фталево́й кислоты / М.А. Капустин, Н.В. Гавриленко, В.П. Курченко // Труды БГУ. – 2011. – Том 6, ч. 2. – С. 126–133.

Бондар Ю.О., Прибора Н.А.

Національний педагогічний університет імені М.П.Драгоманова

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ КАЛЬЦІУ У ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ

В статті проаналізовано роль Кальцію в організмі людини та основні шляхи його надходження. Досліджено кількісний вміст Кальцію в деяких продуктах харчування та фармацевтичних препаратах в умовах навчальної лабораторії.

Ключові слова: функції Кальцію, вміст Кальцію в організмі людини, кількісне визначення Кальцію, комплексонометричне титрування.

В статье проанализирована роль Кальция в организме человека и основные пути его поступления. Исследовано количественное содержание Кальция в некоторых продуктах питания и фармацевтических препаратах в условиях учебной лаборатории.

Ключевые слова: Функции Кальция, содержание Кальция в организме человека, количественное определение Кальция, комплексонометрическое титрование.

This article analyzed the role of Calcium in the humans body and the main ways of its receipt. The quantitative content of Calcium in some foodstuffs and pharmaceuticals in the conditions of the educational laboratory.

Key words: Calcium functions, Calcium content in humans body, Calcium quantification, Complexometric titration.

Важливим макроелементом живих організмів є Кальцій. В організмі дорослої людини міститься приблизно 2 % цього елемента. Кальцій входить до складу зубів та кісток, ЦНС, клітинних мембран, серцево-судинної та м'язевої систем. Основними функціями, які виконує Кальцій, є регуляція процесів збудження клітин, участь у реакціях глікогенолізу, гліоконеогенезу. Також Кальцій активує дію ферментів системи зсідання крові, впливає на транспортування поживних речовин та інших сполук крізь клітинні мембрани, входить до складу активних центрів багатьох ферментів [1].

Кальцій відноситься до важко засвоюваних елементів. Перевести його у транспортувальний стан дозволяє дія на погано розчинні у воді сполуки Ca^{2+} жовчних кислот, у разі чого утворюються розчинні комплексні сполуки. Для засвоєння Кальцію потрібні: достатня кількість вітаміну D₃, який потрапляє в організм за допомогою прийому полівітамінів або синтезується самостійно під впливом сонячного світла, а також баланс вітамінів і мікроелементів – Магнію Фосфору, Цинку, Селену.

Для підтримки нормального рівня Кальцію, організм людини повинен щодня отримувати приблизно 1000 мг цього елемента. В іншому випадку, при недостатній або надлишковій кількості Кальцію в організмі людини розвиваються такі захворювання, як гіпокальціємія та гіперкальціємія.

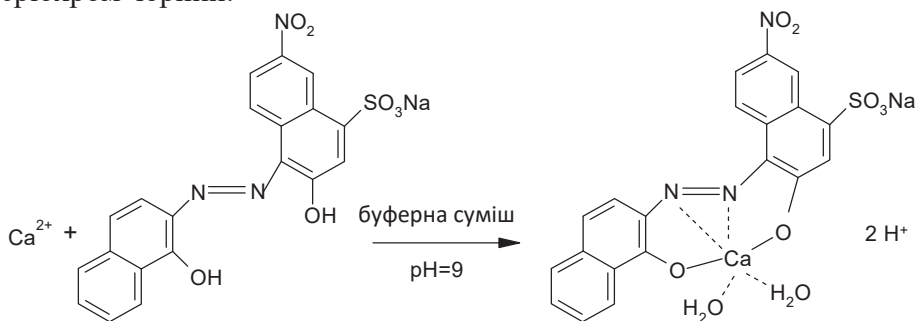
Вміст Кальцію в організмі людини можна корегувати, передусім, за допомогою збалансованого харчування. Проаналізувавши різні джерела, було з'ясовано, що велику кількість Кальцію містять не тільки молочні продукти (табл. 1).

Вміст Кальцію у деяких продуктах харчування [2]

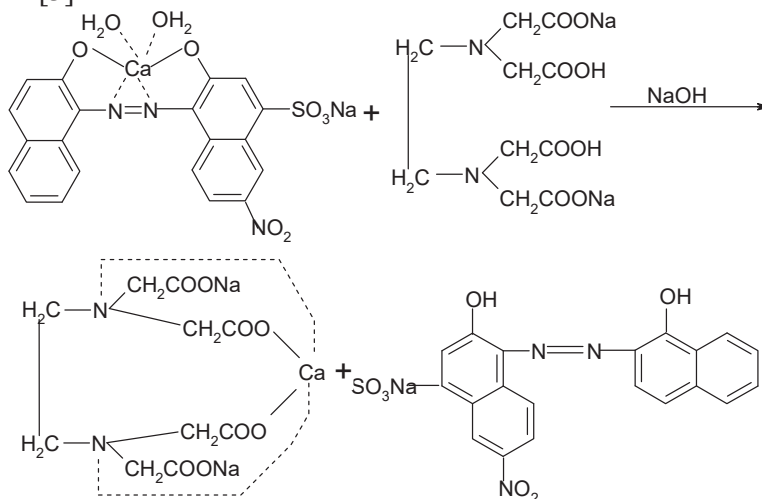
Продукт	Вміст Кальцію в 100 г продукту, мг
Насіння кунжуту	1150
Зелень петрушки	245
Сир жирний	150
Квасоля біла	120
Сир знежирений	95
Горох	89
Сочевиця	80
Квасоля червона	71

Для проведення хімічного експерименту з кількісного визначення вмісту Ca^{2+} у таких продуктах харчування як зелень петрушки, сир (трьох торгових марок), квасоля біла, горох, сочевиця червона та зелена, нами було проаналізовано різні методика кількісного визначення Кальцію.

Класична аналітична методика полягає у кількісному визначенні Ca^{2+} комплексометричним методом у присутності буферної суміші (pH = 9), індикатор – еріохром чорний:



Далі металокомплекс титрують ЕДТА до переходу винно-червоного забарвлення в синє[3]:



Дана методика призначена для визначення у сумісній присутності йонів Ca^{2+} та Mg^{2+} . Використання її в ході даного експерименту було неможливим.

Тому нами була застосована методика за Державною Фармакопесю України (ДФУ). Вона полягає у прямому комплексонометричному титруванні у присутності натрій гідроксиду, індикатор – кальконкарбонова кислота. У своїх попередніх дослідженнях ми з'ясували, що аналогічні результати можна одержати, використовуючи інший індикатор – мурексид, який і застосували для визначення: утворений металокомплекс титрували ЕДТА (трилоном Б) до переходу червоного забарвлення в фіолетове.

У результаті проведеного дослідження було одержано такі дані (табл. 2):

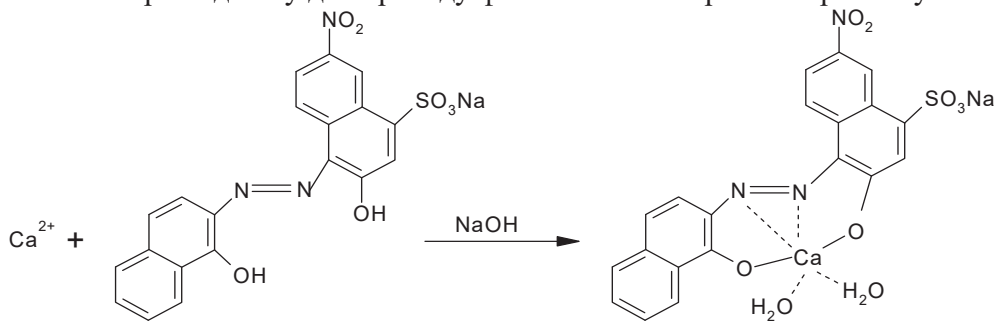
Таблиця 2

Експериментальні дані вмісту Ca^{2+} у деяких продуктах харчування

№ зразка	Продукти харчування	$m(\text{Ca}^{2+})$, мг/100 г продукту
1	Сир ТМ «Слов'яночка»	127
2	Сир ТМ «Простоквашино»	115
3	Сир ТМ «Яготинський»	100,5
4	Квасоля біла	160
5	Горох	9
6	Сочевиця червона	63
7	Сочевиця зелена	41
8	Зелень петрушки	257

Якщо ж Кальцію з продуктами харчування потрапляє в організм замало, то його вміст можна поповнити, вживаючи кальцієвімісні фармацевтичні препарати. Проаналізувавши методики кількісного визначення Кальцію, нами було адаптовано методику, яка дозволяє кількісно визначити вміст Кальцію у фармпрепаратах.

За нею 0.8000 г субстанції розчиняли у 20 мл гарячої води, охолоджували, додавали декілька крапель HNO_3 (за необхідності), 6.0 мл розчину натрій гідроксиду концентрованого і доводили об'єм розчину водою до 300 мл. Відбирали аліквоти, добавляли індикаторної суміші еріохрому чорного і титрували 0.1 М розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення розчину в синє:



У результаті проведеного дослідження було одержано такі дані (табл.3):

Таблиця 3

Вміст Ca^{2+} у деяких фармацевтичних препаратах

Препарати	Основна речовина	$m_{\text{осн.р-ни}}$ (з інструкції), мг	$m_{\text{Ca}^{2+}}$, мг	$m_{\text{осн.р-ни}}$, мг
Кальцію глюконат	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$	500	38,61	432,36
Кальцемакс Д3	CaCO_3	500	196,41	491,01
Кальцемін Адванс	CaCO_3	500	186,58	466,44

При проведенні хімічних експериментів з кількісного визначення вмісту Кальцію у продуктах харчування та фармацевтичних препаратах було встановлено, що отримані експериментальні дані узгоджуються з теоретичними. А отже, експериментально доведено, що вміст Кальцію в організмі людини, крім молочних продуктів, можна поповнити й іншими – петрушкою, білою квасолею, або ж вживаючи такі фармацевтичні препарати, як Кальцію глюконат, Кальцемакс D₃, Кальцемін Адванс.

Список використаних джерел

1. Губський Ю. І. Біологічна хімія / Ю. І. Губський. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
2. Продукти харчування, що містять Кальцій [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <http://paralleli.if.ua/8291-u-yakikh-produktakh-mistitsya-kaltsiy-u-velikiy-kilkosti-tablitsya-foto-i-video.html>.
3. Логинов Н. Я. Аналитическая химия / Н. Я. Логинов, А. Г. Воскресенский, И. С. Солодкин. – Москва: "Просвещение", 1979. – 480 с.

УДК: 546.185+546.72+546.33

Борто Д. Б.¹, Сабов М.Ю.^{1,2}

¹*Закарпатський угорський інститут імені Ференца Ракоці II*

²*ДВНЗ «Ужгородський національний університет»*

СИНТЕЗ ПОДВІЙНОГО ФОСФАТУ Na₃Fe₂(PO₄)₃ ІЗ СТРУКТУРОЮ NASICON

За результатами аналізу літературних даних апробовано модифікований методи синтезу Na₃Fe₂(PO₄)₃. Суть його полягала у отриманні реакційної суміші шляхом зливання 1 М розчинів Na₂HPO₄, FeCl₃ та ортофосфорної кислоти у стехіометричних співвідношеннях, з подальшим випаровуванням рідини на водяній бані до отримання сухого залишку, який відпалювався пр. 1073 К протягом 4 годин. Фазова однорідність доведена методом порошкової дифракції.

По результатам анализа литературных данных апробирован модифицированный метод синтеза Na₃Fe₂(PO₄)₃. Суть его заключалась в получении реакционной смеси путем слива 1 М растворов Na₂HPO₄, FeCl₃ и ортофосфорной кислоты в стехиометрических соотношениях, с последующим выпариванием жидкости на водяной бане до получения сухого остатка, который был подвергнут отжигу при 1073 К в течение 4 часов. Фазовая однородность доказана методом порошковой дифракции.

Based on the results of the analysis of literature data, a modified method for the synthesis of Na₃Fe₂(PO₄)₃ were tested. Its essence was to obtain a reaction mixture by draining 1 M solutions of Na₂HPO₄, FeCl₃ and phosphoric acid in stoichiometric proportions, followed by evaporation of the liquid in a water bath to obtain a dry residue, which was annealed at 1073 K for 4 hours. Phase homogeneity was proven by powder diffraction.

Ключові слова: іонні провідники, NASICON, фазовий аналіз

Зростання енергетичних потреб суспільства спонукає до розширення областей дослідження в галузі альтернативної енергетики. Поруч із роботами по використанню так званих відтворюваних джерел енергії (вітрова, сонячна енергетика), останні роки значна увага приділяється оптимізації параметрів батарей для акумулювання енергії та розробки ефективних паливних елементів. Обидві ці галузі безпосередньо пов'язані із покращенням характеристик електролітів, що є важливим компонентом акумуляторних батарей та паливних елементів. На даний момент широкого застосування знаходять рідкі електроліти, зокрема, LiClO_4 у пропілен карбонатній матриці в літєвих батареях. Такого типу електроліти мають ряд недоліків: обмежений температурний діапазон роботи, корозія електродів, тощо. Одним із шляхів вирішення є використання твердих електролітів. Використовують два різних підходи. Перший, використання у якості матриці стабільної неорганічної сполуки, наприклад, TiO_2 або Al_2O_3 . Другий, синтез твердих речовин, що мають володіють іонною провідністю [1].

У 1960-х роках був відкритий відмінний Na^+ провідник: β -глинозем ($\text{Na}_2\text{O} \cdot 11\text{Al}_2\text{O}_3$). β -глинозем має шарувату структуру і Na^+ іон провідні міжплощинні шари [2]. Щоб збільшити транспортні можливості Na^+ іону Гонг та ін. у якості Na^+ провідного матеріалу запропонували фосфат $\text{Na}_{1+x}\text{Zr}_2\text{P}_{3-x}\text{Si}_x\text{O}_{12}$ ($0 \leq x \leq 3$), каркасної структури із трьохвимірними каналами для іонного транспорту [3, 4], названий NASICON (Натрій(Na) Супер(S) Іонний(I) провідник(CON)). В подальшому було синтезовано велику кількість структурно ізоморфних до $\text{Na}_{1+x}\text{Zr}_2\text{P}_{3-x}\text{Si}_x\text{O}_{12}$ ($0 \leq x \leq 3$) сполук [5]. Хоча, класично NASICON це натрій іон провідні подвійні змішані фосфати, те що певна сполука відноситься чи ні до даного класу визначається не складом, а структурою. Загальну формулу сполук класу NASICON задають виразом $\text{A}_x\text{MM}'(\text{XO}_4)_3$, де MO_6 і $\text{M}'\text{O}_6$ октаедри з'єднані вершинами із з тетраедрами XO_4 і формують складний трьохвимірний каркас з порожнинами, що здатні вмістити від 0 до 5 катіонів лужних металів та/або інших катіонів на формульну одиницю. Стехіометричний склад визначається правилом електронейтральності (ступенями окиснення катіонів M та M'). Тобто варіюванням природи M та M' можна регулювати кількість потенційно рухливих іонів. Найбільш частими елементами у структурах матеріалів класу NASICON є: A – Li, Na, K, Mg, Ca; M або M' – Fe, V, Ti, Zr, Sc, Mn, Nb, In; X – S, P, Si, As, хоча безперечно ними даний клас не обмежується [6]. Найбільш простими представниками є тетрарні сполуки у яких $M = M'$.

Найбільшим недоліком сполук даного класу є складнощі з отриманням фазово однорідних зразків. Пов'язано це з тим, що одержують їх гідротермально або сплавленням відповідних солей, в результаті чого висока імовірність формування побічних продуктів полімерної структури. Нами було апробовано методику синтезу, що мінімізувало можливість формування полімерних фосфатних структур.

В якості модельного об'єкту було обрано $\text{Na}_3\text{Fe}_2(\text{PO}_4)_3$, що відноситься до сполук класу NASICON [7]. Вихідними компонентами були 1 M розчини Na_2HPO_4 , FeCl_3 та ортофосфорної кислоти, що були змішані у фарфоровому тиглі у стехіометричному співвідношенні згідно рівняння:



Загальний об'єм складав 50 мл. В отриманому розчині спостерігалось випадання сірувато-зеленуватого осаду. Після цього тигель нагрівався на водяній бані до повного вилучення рідини, а сухий залишок відпалу при 1073 К протягом 4 годин.

Одержаний продукт рожевуватого кольору досліджувався методами диференціального термічного та рентгенівського фазового аналізу (рис.1). На термограмі до 1173 К не спостерігалися термічні ефекти, що свідчило про термічну стабільність кінцевого продукту.

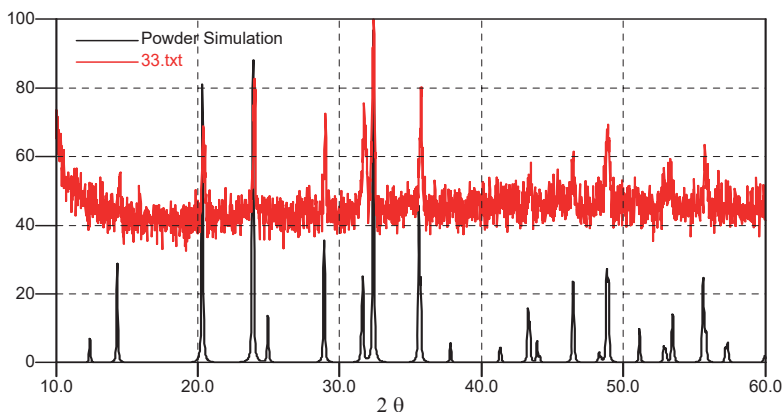


Рис.1. Розрахована за літературними даними [7] та експериментальна порошкограма кінцевого продукту.

Співставленням розрахованої за літературними даними для $\text{Na}_3\text{Fe}_2(\text{PO}_4)_3$ та порошкограми кінцевого продукту доведено фазову однорідність отриманого продукту.

Список використаних джерел

1. Zhengcheng Zhang, Sheng S. Zhang. Rechargeable Batteries: Materials, Technologies and New Trends. Springer. Cham, Switzerland, 2015. 711 p.
2. Diffusion in Solids / Ed. A.S. Nowick and J.J. Burton. Elsevier, 1975. 511 p.
3. H.Y-P. Hong. Crystal structures and crystal chemistry in the system $\text{Na}_{1+x}\text{Zr}_2\text{Si}_x\text{P}_{3-x}\text{O}_{12}$. *Materials Research Bulletin*. 1976. V. 11, Is. 2, P. 173-182.
4. J.B.Goodenough, H.Y-P.Hong, J.A.Kafalas. Fast Na^+ -ion transport in skeleton structures. *Materials Research Bulletin*. 1976. V. 11, Is. 2, P. 203-220.
5. N. Anantharamulu, K. Koteswara Rao, G. Rambabu, B. Vijaya Kumar, Velchuri Radha, M. Vithal. A wide-ranging review on Nasicon type materials. *J. Mater. Sci.* 2011. 46, P.2821–2837.
6. Zelang Jian, Yong-Sheng Hu, Xiulei Ji, and Wen Chen. NASICON-Structured Materials for Energy Storage. *Adv. Mater.* 2017. 1601925, 16 p.
7. Fanjat, N.; Soubeyroux, J.L. Powder neutron diffraction study of $\text{Fe}_2\text{Na}_3(\text{PO}_4)_3$ in the low temperature phase. *J. Magn. Magn. Mater.* 1992., 104, P. 933–934.

ПОХІДНІ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПІРИМІДИНУ ТА ЇХ ЙМОВІРНА
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

У даній статті наведена модифікація похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, здійснено моделювання фармакологічної активності одержаних похідних та з'ясовано їх ймовірну токсичність.

Ключові слова: похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, токсичність, фармакологічна активність.

В данной статье приведена модификация производных [1,2,4] триазоло[1,5-а]пириимидина, осуществлено моделирование фармакологической активности полученных производных и выяснено их вероятную токсичность.

Ключевые слова: производные [1,2,4]триазоло[1,5-а]пириимидина, токсичность, фармакологическая активность.

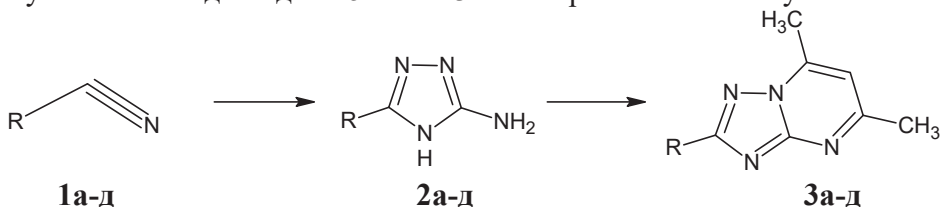
This article describes the modification of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives, simulated the pharmacological activity of the derivatives obtained, and their probable toxicity

Key words: [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives, toxicity, pharmacological activity.

У сучасних дослідженнях методів синтезу нових гетероциклічних систем значна увага приділяється конденсованим системам завдяки наявності у них різних видів біологічної активності. До таких сполук можна віднести і похідні [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, які знайшли застосування в медицині та фармакології як засоби з мало вираженими побічними ефектами.

Зокрема, дослідження підтвердили, що ряд похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину є високоефективними біологічно-активними сполуками, які мають гербіцидну, протигрибкову, ранозагоюючу, антибактеріальну дію та проти-вірусні властивості [1-3].

Нами розглянута можливість синтезу похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину на основі відповідних 5-алкіл-3-аміотриазолів за наступною схемою:



де **а** R = CH₃; **б** R = CH₃-CH₂; **в** R = C₃H₇; **г** R = C₆H₅; **д** R = C₆H₅CH₂.

Прогнозування фармакологічних властивостей нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances. Встановлено, що синтезовані сполуки з високою ймовірністю можуть проявляти таку активність як potassium channel small-conductance Ca-activated ac-

tivator, neurodegenerative diseases treatment, cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, chronic obstructive pulmonary disease treatment, phosphodiesterase 10A inhibitor, dihydroorotase inhibitor (табл. 1).

Таблиця 1

Залежність фармакологічної активності синтезованих сполук від їх будови

Фармакологічна властивість	3а	3б	3в	3г	3д
Potassium channel small-conductance Ca-activated activator	0,885	0,829	0,791	0,850	0,798
Neurodegenerative diseases treatment	0,766	0,754	0,731	0,832	0,745
Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor	0,744	0,820	0,787	0,617	0,768
Chronic obstructive pulmonary disease treatment	0,726	0,765	0,690	0,637	0,765
Phosphodiesterase 10A inhibitor	0,652	0,565	0,561	0,240	-
Dihydroorotase inhibitor	0,647	0,597	0,580	0,622	0,582

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми CUSAR Online

Таблиця 2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP LD50 (mg/kg)	Rat IV LD50 (mg/kg)	Rat Oral LD50 (mg/kg)	Rat SC LD50 (mg/kg)
	Classification	Classification	Classification	Classification
3а	118,400	144,400	604,400	178,400
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
3б	120,400	139,900	508,400	206,500
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
3в	253,500	123,800	525,500	272,300
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
3г	190,400	148,200	745,700	311,400
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
3д	203,900	120,100	413,900	283,500
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4

За допомогою програми GUSAR Online нами було спрогнозовано токсичність для досліджуваних сполук за чотирма шляхами введення їх в організм. Виявилось, що всі наведені сполуки, не залежно від шляху введення, належать до 4 класу токсичності. При внутрішньочеревному шляху введення токсичність сполук 3а-д коливається в межах від 118,4 до 253,5 мг/кг, при внутрішньовенному введенні в межах 120,1 – 148,2 мг/кг, при оральному шляху введення в межах 413,0 – 745,7 мг/кг а при підшкірному — від 178,4 до 311,4 мг/кг. (табл. 2)

Таблиця 3

Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації синтезованих сполук

Сполука	LogP	LogBCF
3а	0,49±0,81	0,14±1,0
3б	1,02±0,81	0,55±1,0
3в	1,55±0,81	0,95±1,0
3г	2,68±0,82	1,81±1,0
3д	2,27±0,81	1,49±1,0

За допомогою пакету програм ACDLABS було визначено коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації. Отримані дані (табл. 3) вказують, що сполуки 3а-д мають низьку ліофільність і можуть легко проникати крізь мембрану в клітину.

Зважаючи на отримані дані, можна вважати, що похідні [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину є перспективними для подальшого дослідження та пошуку високоефективних біологічно-активних сполук.

Список використаних джерел

1. Camp D., Matthews C. F., Neville S. T., Rouns M. Development of a synthetic process towards a hepatitis C polymerase inhibitor. *Organic Process Research & Development*. 2006. Vol. 10. № 4. P. 814–821.
2. Chino A., Honda S., Morita M., Yonezawa K., Masuda N. Synthesis, SAR study, and biological evaluation of novel 2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. [Vol. 27. Is. 16](#). P. 3692–3706.
3. He X., Kassab S. E., Heinzl G., Xue F. Base-catalyzed one-step synthesis of 5,7-disubstituted-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Tetrahedron Letters*. [Vol. 56. Is. 8](#). P. 1034–1037.

УДК 574.661.691

Волкова С.А., Пилипчук Л.Л., Андріяш В.В.

Херсонський державний університет

УТИЛІЗАЦІЯ ВИКИДІВ ПЛАСТИКА З ОДЕРЖАННЯМ КОРИСТІ

Одержання полімербетону може бути корисним для утилізації ПЕТ пляшок, викидів тонкого поліетиленового пластику, не потребує складного устаткування.

Полімербетон – відходи пластику – поліетилентерефталат

Получение полимербетону может быть полезным для утилизации ПЕТ бутылок, выкидов тонкого лопиетиленового пластика и не требует сложного оборудования.

Полимербетон – отходы пластика – полиетилентерефталат

Obtaining polymer concrete can be useful for the recycling of PET bottles, thin plastic emissions, does not require sophisticated equipment.

Polymer concrete – plastic waste – polyethylene terephthalate

Перші зразки пластмас були одержані у XIX столітті, а у XX ст. розвиток хімії пластмас став бурхливим і породив не лише широке їх застосування у всіх галузях виробництва і побуту, але і перші свідчення про накопичення відходів. Поряд з таблицями про успішну можливість заміни пластмасовими виробами виробів з природних матеріалів – метала, деревини, вовни, бавовни, шкіри почали з'являтися відомості про терміни можливого розкладу пластикових виробів природним шляхом (які до 100 років, які до 500). Спочатку ці цифри викликали лише зацікавленість. Виробів з пластику було небагато і їх поява на звалищах не привертала особливої уваги.

Потім дослідник Світового океану Жак Ів Кусто на початку 80 років ХХ ст. сповістив, що велика акваторія Світового океану вкрита пластиковою тарою і це почало занепокоювати екологів. Особливо сприяло цьому те, що більшість пластмас не входили в природні трофічні ланцюги і не існувало природних мікроорганізмів, здатних їх розкласти. Наступила стадія накопичення пластикових відходів на полігонах. Площі полігонів захаращених викидами пластикових виробів вимірюються вже тисячами гектарів. Так виникла одна із актуальних проблем сьогодення – переробка пластика. Закордонний досвід довів, що, велику частину пластикових відходів можливо використовувати як вторинну сировину (до 80%).

Доведено також, що найбільш раціонально побутові відходи сортувати на місці їх утворення, тобто вдома. В Європі вже давно домогосподарки ретельно сортують викиди, виокремлюючи папір, батарейки, відходи металу, скло і пластикові вироби. Їх до цього матеріально заохочують – чим краще сортуєш побутові викиди, тим менше сплачуєш за комунальні послуги. Закордонний досвід також показав, що без участі населення в процесі сортування побутових відходів це питання складно вирішити. В той же час в таких країнах, як Японія, Канада, США Великобританія за останні 20-30 років відбулось багато позитивних змін у напрямку очищення довкілля. А основним досягненням в цих країнах є те, що докорінно змінилось відношення суспільства до проблем охорони природи. Цьому передувало виконання великомасштабних екологічних програм, прийняття законів, введення суворих екологічних стандартів, обов'язкова екологічна експертиза всіх проектів. При цьому значно збільшилась кількість працівників у сфері охорони довкілля. Наприклад, в одному з районів Лондона – Саттоні, в якому 170 тис. населення, департамент охорони навколишнього середовища має 300 працівників. А обласний відділ охорони навколишнього середовища Херсонщини, де проживає 1 млн. 200 тис. населення на великій території, має менше 200 працівників. Другою особливістю в розвинених країнах є створена система екологічного менеджменту, яка має економічні важелі (податки, платежі, штрафи), а також методи регулювання (закони, стандарти, ліцензування, планування землекористування), винайдені також комунікативні засоби інформування населення, екологічного виховання, взаємодії через громадські організації. Створення цієї системи потребувало як років роботи, так і великих коштів, але тепер вона успішно працює.

В той же час не можна ідеалізувати відношення розвинених країн до довкілля. Так, на власних територіях вони досягли значних успіхів. Але не можна не помічати, що найбільш брудні підприємства ці країни намагаються розмістити, або перемістити на території інших країн. Наприклад, навіть біля всесвітньовідомої перлини Херсонщини – Асканії Нової німці наприкінці 90-х років ХХст. намагались орендувати 20 га під звалище для сміття. Екологічна громадськість Херсонщини відбила ці посягання, але не треба втрачати пильність.

В цій роботі ми привертаємо увагу до одного з основних компонентів викидів пластика ПЕТ пляшок. Поліетилентерефталат (ПЕТ) – це термопластичний поліестер терефталевої кислоти та етиленгліколя. Це міцний, твердий та легкий матеріал. Низька вартість та можливість легко надавати виробам різну форму призвели до того, що виготовлення пляшок – одна з найбільших галузей

використання. На сьогодні в Україну ввозиться більше 10 тисяч тон ПЕТ грануляту на місяць. Левова частка цієї маси потрапляє у магазини у вигляді пляшок, а потім стає відходами. Можливості України по переробці ПЕТ відходів складають близько 1 тисячі тон на місяць. Більшість відходів накопичується на полігонах, звалищах або навколо доріг, річок та лісів. Враховуючі, що ПЕТ відходи можуть бути перероблені у цілий ряд корисних речей, як описано вище, дуже прикро, що велика кількість ПЕТ пляшок у смітті захаращують як довкілля, так і акваторії Світового океану.

Аналізуючи причину того, чому ПЕТ-пляшки не здають у приймальні пункти, ми дійшли до висновку, що місцева влада не створює матеріальної зацікавленості для цього. Відомо, що купуючи будь-яку продукцію в пластиковій тарі, ми оплачуємо вартість тари. Порожня тара має остаточну вартість. Саме цю вартість повинні оплатити людині при поверненні тари в приймальні пункти. За кордоном порожні пластикові пляшки здають в автоматичні апарати, які повертають клієнту 22-24 центи за одну пляшку. В Україні в різних містах різна практика поводження з цими викидами. Найбільше поширена (наприклад, у Херсоні) – в дворах багатоповерхівок, в кварталах приватних будинків спритні ділки-переробники встановили приймальні урни із сітки-рабиці, куди херсонці безкоштовно приносять порожні пластикові пляшки. Це хибний шлях, в результаті цього буде зростати засміченість довкілля, а також втрата цінного вторинного матеріалу – ПЕТ пластика.

Саме такі спостереження керували нами при обранні теми досліджень. Ми поставили за мету: 1) Утилізацію викинутих ПЕТ пляшок; 2) Утилізацію тонкого поліетиленового пакувального пластику; 3) Одержання матеріалу для ремонту доріг – полімеробетону.

Перші спроби одержання полімеробетону ми проводили, розплавляючи бітумну смолу, яка є компонентом асфальту, до розплаву додавали подрібнені до (5×5 см) пластикові пляшки, в одержаний розплав додавали сухий пісок. Розплав з піском достатньо швидко твердіє.

Одержаний матеріал можливо використовувати для ямкового ремонту доріг.

При проведенні наступних досліджень ми додали ще один компонент – тонкі пластикові пакети. Вибір цього компоненту обумовлений тим, що все більше урядів приймають закон про заборону на використання цієї упаковки в торгівлі. При тому ми розуміємо, що в деяких випадках (продаж м'ясних виробів, риби та інше) є необхідною пластикова плівка, а також зрозуміло, що при заміні поліетиленової упаковки на паперову буде знищено велику кількість лісів.

Саме тому ми намагались ввести у суміш для полімербетону використані поліетиленові пакети. Виявилось, що гомогенну суміш можна одержати лише тоді, коли чітко витримувати порядок введення компонентів: спочатку розплавити бітумну смолу, потім поступово додавати подрібнені (5×10 см) ПЕТ пляшки, при помішуванні до однорідної суміші, потім поступово додавати частково подрібнені пластикові пакетики. Їх можна не відмивати, але вони мають бути сухими. Суміш розмішується до однорідності. Після цього в одержаний розплав додавати наповнювач – сухий пісок або дрібну щебінку. Треба зазначити, що одержаний полімербетон дуже міцно з'єднується з асфальтом, тому цей ма-

теріал може бути використаним для ямкового ремонту доріг. Доведено, що для одержання розплаву треба не лише дотримуватись порядку введення компонентів, але використовувати металічну ємність, яка може щільно закриватись кришкою. Ми вважаємо, що одержання полімербетону може бути корисним для утилізації ПЕТ пляшок, викидів тонкого поліетиленового пластику і не потребує складного устаткування.

Список використаних джерел

1. Волкова С.А., Плющ С.О., Кравченко М.Г. Використання викидів пластикової упаковки для ремонту доріг. // Фальцфейнівські читання. – Херсон: Видавництво ХДУ. – 2009
2. Чучман О., Гела О. Пластикові дороги. // Матеріали II Всеукраїнської науково-практичної онлайн-конференції 23 листопада 2017 року. – Львів. 2017. – С. 102-107

УДК 544.64

¹Гнесь О.В., ²Мартинюк Г.В., ³Мартинюк І.В., ¹Гакало О.І.

¹Технічний коледж НУВГП,

²Рівненський державний гуманітарний університет,

³Рівненський економіко-правовий ліцей

СИНТЕЗ ПЛІВКОВИХ КОМПОЗИТІВ СТИРОМАЛЬ– ПОЛІАМІНОАРЕН

Сьогодні особливий науковий інтерес становлять дослідження полімерних плівок на основі бінарних систем електропровідних полімерів і непровідних матриць, а саме: кополімеру стирену з малеїновим ангідридом у композитах з поліаміноаренами. Полімер-полімерні композити на основі кополімеру стирен-малеїновий ангідрид (стиромаль) з аміноаренами були синтезовані окисною поліконденсацією мономерів у змішаному розчиннику вода – діоксан (1:1), в присутності еквімолярних кількостей окисника (амоній пероксодисульфат) та 0,5 М розчину толуенсульфоїкислоти (ТСК).

Введення в реакційну суміш невеликих кількостей стиромалю суттєво впливає на кінетику окисної полімеризації. Спостерігається рівномірне нагромадження поліортотолудину (ПоТІ) і поліанізидину (ПоА), що виражається у майже лінійній залежності зміни оптичної густини в часі, ймовірно, внаслідок взаємодії аміноарену з кислотними групами макроланцюгів стиромалю.

Ключові слова: електропровідні полімери, стиромаль, окисна полімеризація, аміноарени

Сегодня особый научный интерес представляют исследования полимерных пленок на основе бинарных систем электропроводящих полимеров и непроводящих матриц, а именно: сополимер стирена с малеиновым ангидридом в композитах с полиаминоаренами. Полимер-полимерные композиты на основе сополимера стирен - малеиновый ангидрид (стиромаль) с полиаминоаренами синтезировали окислительной полимеризацией мономеров в растворах стиромали в смешанном растворителе вода – диоксан (1:1) в присутствии эквивалентных ко-

лиществ окислителя (аммоний пероксодисульфата) и 0,5 М раствора толуолсульфо­кислоты (ТСК).

Введение в реакционную смесь небольших количеств стиромалья существенно влияет на кинетику окислительной полимеризации. Наблюдается равномерное накопление полиортотолудина (ПоТИ) и полианизидина (ПоА), что выражается в почти линейной зависимости изменения оптической плотности во времени, вероятно, вследствие взаимодействия аминоаренов с кислотными группами макроцепи стиромалья.

Ключевые слова: электропроводящие полимеры, стиромаль, окислительная полимеризация, аминоарены.

Today, particular research interest is in the study of polymer films based on binary systems of conductive polymers and nonconductive matrices, namely: styrene copolymer with maleic anhydride in polyamino arene composites.

Polymer-polymer composites based on styrene-maleic anhydride (styromal) copolymer with aminoarenes were synthesized by oxidative polycondensation of monomers in a mixed solvent of water-dioxane (1: 1), in the presence of equimolar amounts of oxidantioic acid sulfonic acids (TSC).

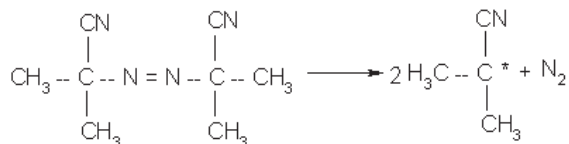
The styrene matrix significantly affects the rate of formation of polyaminoarenes. There is a uniform accumulation of polyorthotoluidine (PoTI) and polyanisidine (PoA), which is expressed in the almost linear dependence of the change in optical density over time, probably due to the interaction of the amino arene with the acid groups of the macromolecules of the styromal

Key words: conductive polymers, styromal, oxidation polymerization, aminoarenes.

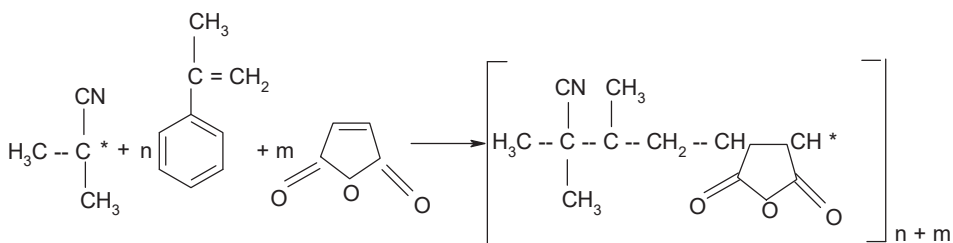
Особливий науковий інтерес становлять дослідження полімерних плівок на основі бінарних систем електропровідних полімерів і непровідних матриць [1]. Важливість цих досліджень зумовлена тим, що створення полімерних композитів на основі (полівінілового спирту (ПВС), поліметилметакрилату (ПММА) та інших полімерів) дає змогу отримати гнучкі полімерні плівки з особливими електричними та сенсорними властивостями [2, 3]. Встановлено, що досить перспективним є застосування кополімеру стирену з малеїновим ангідридом у композитах з поліаміноаренами [4].

Кополімеризація α -метилстирену з малеїновим ангідридом перебігає за вільнорадикальним механізмом еквімолярної кількості суміші стирену і малеїнового ангідриду в розчині бензену за нагрівання, включаючи наступні стадії (рис. 1):

1 Розпад ініціатора, з утворенням радикалів, які ініціюють полімеризацію:



2 Ріст ланцюга:



де m і n – ступінь полімеризації. Для *o*-метилстиромалу $m + n$

3. Обрив ланцюга відбуваються за кількома механізмами. Ймовірні варіанти утворених продуктів:

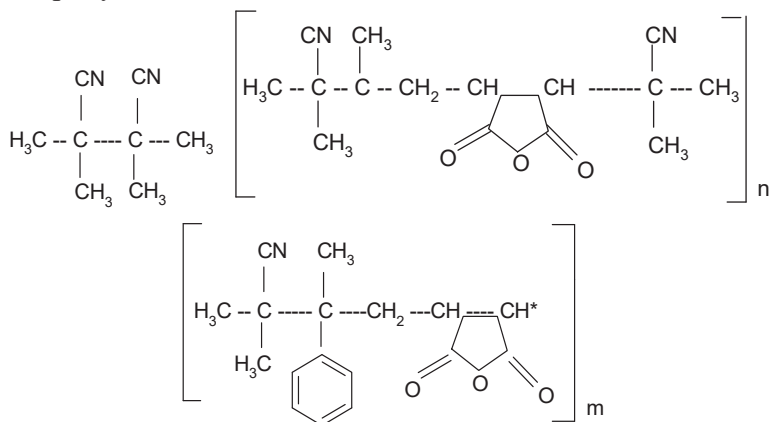


Рис.1. Схема кополімеризації α -метилстирену з малеїновим ангідридом

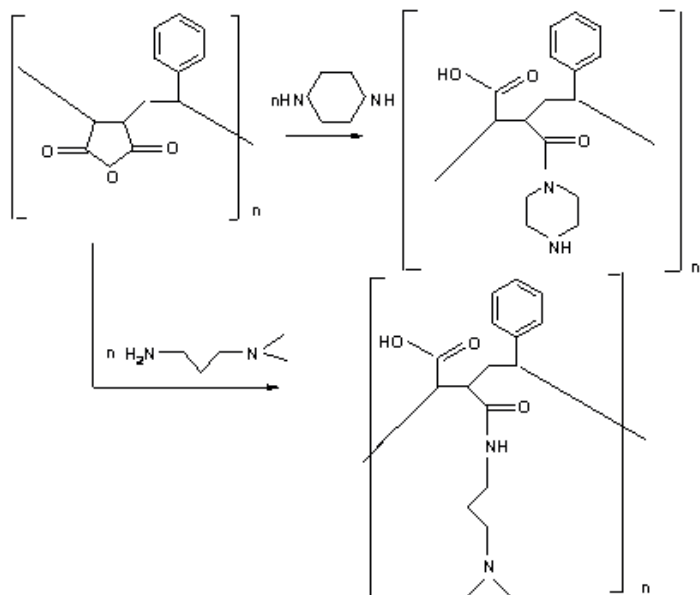


Рис. 3. Схема взаємодії стиromалу з амінами [6].

Молярне співвідношення мономерів стирену та малеїнового ангідриду становить 1:1. За таких умов у утвореному полімерному ланцюзі спостерігається чергування мономерних ланок, яке обумовлено впливом полярності, стеричним і донорно-акцепторним ефектами функціональних груп, що мають протилежні

спряження до подвійних зв'язків. При кополімеризації малеїнового ангідриду і стирену розглядають мезомерні структури в перехідному стані. Визначальним фактором чергування мономерних ланок при цьому вважають полярні резонансні форми в перехідному стані, які подібні до молекулярних комплексів [5].

У зв'язку з високою реакційною здатністю ангідридного циклу, стиромаль легко взаємодіє з різними нуклеофільними агентами, а саме: лугами та амінами. На рис.2. подана найпростіша схема взаємодії стиромалю з амінами

Полімер-полімерні композити стиромаль (Ст.)–поліаміноарен синтезували окисною полімеризацією аміноаренів в розчинах стиромалю з різною концентрацією у змішаному розчиннику вода – діоксан (1:1) в присутності еквімолярних кількостей окисника (амоній пероксодисульфат) та 0,5 М розчині толуенсульфонокислоти (ТСК). Реакція тривала 24 години за температури 293–295 К. Гравіметричним аналізом було визначено ступінь перетворення аміноаренів у полімер, який становив не менше 96 %. Плівкові зразки товщиною $0,5 \pm 0,05$ мм формували на поверхні предметного скла або тефлону шляхом поливу полімеризаційної суміші та її монолітизації у вакуумі упродовж 72 годин за $T = 293$ К протягом 8 годин [7].

Використання змішаного розчинника зумовлене впливом метильного замісника – CH_3 молекул аміноаренів на властивості утворених композитів. Так, у молекулі *o*-толуїдину, метильний замісник – CH_3 , зумовлює гідрофобні властивості аміноарену та здатність сегментів ланцюга ортотолуїдину до торсійного обертання, що підвищує його розчинність у традиційних розчинниках [8, 9]. Тому композити стиромаль–поліаміноарен можна формувати у змішаному водно-органічному розчиннику. Молекула реакційно здатного аніліну при полімеризації у водно-діоксановому розчині стиромалю окиснюється, утворюючи катіон – радикали, що здатні до хіноїдної ізомеризації та їх послідовному сполученню в *para*-положенні з утворенням полімерного ланцюга. Залежно від вихідної концентрації мономеру (поліарену) утворюються полімерні плівки різної морфологічної структури.

Список використаних джерел

1. Опайнич І, Аксіментьєва О., Горбенко Ю., Дутка В. [та ін.] Ленгмюрівські плівки композицій поліаміноаренів та кополімеру стирену з малеїновим ангідридом. *Вісник Львівського університету*. Серія хімічна. 2014. Випуск 55. Ч. 2. С. 405 – 412.
2. Aksimentyeva O., Konopelnyk O., Martyniuk G.[et al]. Interaction of components and conductivity in polyaniline-polymethylmethacrylate nanocomposites. *Rev. Adv. Mater. Sci.* 2010. Vol. 23. P. 30–34.
3. Аксіментьєва О. І., Конопельник О. І., Ціж Б. Р. [та ін.] Гнучкі елементи оптичних сенсорів на основі спряжених полімерних систем. *Сенсорна електроніка та мікросистемні технології*. 2011. Т. 2 (8). № 2. С. 34–39.
4. Рій У., Горбенко Ю., Опря В. [та ін.] Темплатний синтез і властивості струмопровідних композитів поліаміноаренів у матрицях стиромалю. *Хімічні каразінські читання-2012: IV Всеукр. наук. конф. студентів та аспірантів (Харків, 23–26 квітня 2012 р.)*. Харків: 2012. С. 310–311.

5. Степанова Л.Ю., Григорьев И.В., Абрашидов Я.М., Мустафина С.А. [и др.] Моделирование процесса сополимеризации стирола с малеиновым ангидридом *Башикырський химический журнал*. 2015 Т. 22. №4. С. 15–18.
6. Методичні вказівки до виконання лабораторних робіт з дисципліни "Хімія і фізика ВМС" для студентів III курсу денної форми навчання та IV курсу заочної форми навчання напряму підготовки 6.051301 «Хімічна технологія». «Реакції та основи фізикохімії полімерів» / Укл.: Черваков О.В., Варлан К.Є., Андріянова М.В. – Д.: ДВНЗ УДХТУ, 2014. – 40 с.
7. Аксіментьєва О., Дутка В., Горбенко Ю., Мартинюк Г. [та ін.]. Композити електропровідних поліаміноаренів у матрицях стиромалю *Праці НТШ. Хім. науки*. 2017. Т. XLVIII. С. 7–16
8. Khan A. A., Shaheen S. Electrical conductivity, isothermal stability and amine sensing studies of a synthetic poly-otoluidine/multiwalled carbon nanotube/Sn(IV) tungstate composite ion exchanger doped with p-toluene sulfonic acid. *Anal. Methods*. 2015. Vol. 7. P. 2077–2086.
9. Foot P. J. S., Simonb R. Electrochemical polymerization and electrochromic properties of polyanilines *J.Phys.D: Appl.Phys.* 1988. Vol. 22. P. 1598–1603.

УДК 547.787.1

¹Голуб І. В., ²Макей О. П., ¹Ясна Н.С., ¹Янченко В. О.

¹Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка

²Науково-виробничий комплекс Укроргсинтез

ПОХІДНІ 5-ЦИКЛОПРОПІЛ-1,3-ОКСАЗОЛУ ТА ЇХ ЙМОВІРНА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

У даній статті наведено синтез нових похідних 1,3-оксазолу, здійснено моделювання фармакологічної активності одержаних похідних та з'ясовано їх ймовірну токсичність.

Ключові слова: похідні 1,3-оксазолу, токсичність, фармакологічна активність.

В данной статье показано синтез новых производных 1,3-оксазола, осуществлено моделирование фармакологической активности полученных производных и выяснено их вероятную токсичность.

Ключевые слова: производные 1,3-оксазола, токсичность, фармакологическая активность.

This article presents the synthesis of new 1,3-oxazole derivatives, simulated the pharmacological activity of the derivatives obtained, and their acute toxicity is elucidated.

Key words: 1,3-oxazole derivatives, toxicity, pharmacological activity.

За останні роки хімія функціональних похідних оксазолу розвивалась досить інтенсивно, що пов'язано не тільки з загальним прогресом в вивченні різних циклізацій, але і з унікальною властивістю оксазольного кільця до перетво-

рення в інші гетероциклічні системи, а також з пошуком біоактивних препаратів серед синтетичних і природних похідних оксазолу [1].

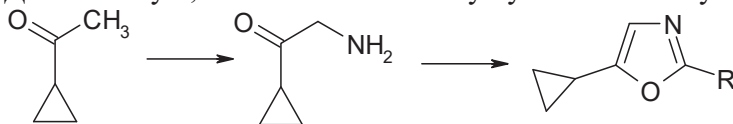
Серед похідних циклопропану знайдено сполуки які проявляють інсектицидну, фунгіцидну, анальгезуючу, протизапальну та протипухлинну дію. Відомо, що ряд похідних хінол-4-ону з циклопропільним залишком у другому положенні гетероциклічної системи володіють антибактеріальною дією і є інгібіторами ДНК-гірази та ДНК топоізомерази IV [3].

Оксазоли є цікавими гетероциклічними сполуками з родини 1,3 – азолів. Цей гетероцикл є важливою структурною одиницею різноманітних природних продуктів і сполук з біологічними властивостями, такими, як антибактеріальні, протигрибкові. Крім того, похідні оксазолу, зокрема хіральні оксазоліни, використовувались як ліганди в координаційній хімії та асиметричному каталізі. Внаслідок цього існує великий інтерес до їх вивчення [1,2].

N-(Дициклопропілметил)-4,5-дигідро-2-оксазоламін дигідрофосфат є агоністом імідазольного рецептора і може застосовуватись при гіпертонії [4]. Тому пошук нових біологічно-активних сполук серед похідних циклопропану є актуальним.

Метою нашої роботи є синтез похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу на основі циклопропіл- α -амінокетону.

Для синтезу 1,3-оксазолів за основу було взято наступну схему:



де:

l	R	l	R
a	H	e	CH ₂ OH
b	CH ₃	f	CHO
c	CH ₂ Cl	g	COOH
d	CH ₂ NH ₂	h	COOCH ₃

У результаті було виявлено, що при кип'ятінні похідних 1,3-оксазолів з Вос-амінами та ДМФ_{безв} утворюються речовини з виходами 77-84,3%.

Склад та будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ¹H-спектроскопії.

Прогнозування фармакологічних властивостей нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми PASS. Встановлено, що синтезовані сполуки з високою ймовірністю можуть проявляти активності testosterone 17-beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor, nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5-receptor antagonist, antiseborrheic, glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor, phobic disorders treatment, lysase inhibitor, cognition disorders treatment.

Таблиця 1

Залежність фармакологічної активності синтезованих сполук від їх будови

Фармакологічна властивість	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h
Cognition disorders treatment	75,4	84,6	91,2	67,8	54,2	78,2	-	54,7
Testosterone 17-beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	78,6	82,3	73,5	66,8	77,7	79,8	89,5	75,5
Nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-	83,4	79,0	80,1	73,9	84,3	80,8	79,6	66,3

alpha-5- receptor antagonist								
Antiseborrheic	65,7	70,3	-	-	61,2	63,4	76,5	56,4
Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor	65,0	66,4	56,7	-	79,5	67,8	83,5	58,1
Phobic disorders treatment	75,8	74,9	74,0	78,5	74,7	75,4	-	77,0
Lysase inhibitor	62,8	66,8	66,4	50,1	68,6	62,2	75,9	56,9

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми GUSAR Online.

Таблиця 2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP	Rat IV	Rat Oral	Rat SC
	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg
	Classification	Classification	Classification	Classification
1a	125,6	27,4	577,6	206,4
	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4
1b	74,75	23,4	516,9	192,1
	Class 3	Class 3	Class 4	Class 4
1c	158,8	31,42	383,8	234,0
	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4
1d	119,2	55,47	319,8	238,0
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
1e	234,0	52,05	682,4	280,1
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
1f	256,1	35,68	1454,0	294,4
	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4
1g	291,1	159,7	1366,0	750,3
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
1h	205,2	59,6	689,6	365,8
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4

Виявлено, що всі сполуки, не залежно від шляху введення, належать до 3-4 класів токсичності. При внутрішньочеревному шляху введення токсичність сполук **3a-h** коливається в межах від 74,75 до 291,10 мг/кг, при внутрішньовенному введенні – в межах 23,40 – 159,70 мг/кг, при оральному шляху введення – в межах 319,40 – 1454,00 мг/кг а при підшкірному – від 192,10 до 750,30 мг/кг.

Таблиця 3

Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації синтезованих сполук

Сполука	LogP	LogBCF
H	1.17±0.76	0.7±1.0
R ₁ :CH ₃	1.22±0.81	0.7±1.0
R ₂ :CH ₂ Cl	1.45±0.82	0.9±1.0
R ₃ :CH ₂ NH ₂	0.48±0.84	0.1±1.0
R ₄ :CH ₂ OH	0.43±0.84	0.1±1.0
R ₅ :CH=O	0.97±0.87	0.5±1.0
R ₆ :COOH	0.71±0.89	0.3±1.0
R ₇ :COOCH ₃	1.29±0.88	0.8±1.0

За допомогою пакету програм ACDLABS було визначено коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації. Отримані дані (табл. 3) вказують, що сполуки

мають низьку ліофільність і можуть легко проникати крізь мембрану клітини та не мають здатності до біоконцентрації.

Таким чином, похідні 5-циклопропіл-1,3-оксазолу є перспективними для подальшого дослідження та пошуку високоефективних біологічно-активних сполук.

Список використаних джерел

1. *A heterogeneous Gold (I) – catalyzed [2+2+1] annulation of terminal alkynes, nitriles, and oxygen atoms leading to 2,5-disubstituted oxazoles.* W. Yang, R. Zhang, F. Yi, M. Cai. *Chemistry a European Journal*, 2017 P. 4–8
2. *An efficient [2+2+1] synthesis of 2,5-disubstituted oxazoles via gold catalyzed intermolecular alkyne oxidation.* H. Weimin, L. Chaoqun, I. Liming. *Chemistry a European Journal*, 2011 P. 23–38
3. Xu Y., Xie Q., Li W., Shao L. A convenient aqueous copper-catalyzed synthesis of quinazolinones. *Tetrahedron*. Vol. 71. Is. 29. P. 4853–4858.
4. Cyclopropylamines as pharmaceuticals: пат. 3.988.464 США. № 427,999; заявл. 28.12.72; опубл. 26.10.76, 9 с.

УДК 378:147

¹Грановська Т.Я., ²Бутиріна Є.О., ¹Винник О.Ф

¹Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди

²Харківський гідрометеорологічний технікум Одеського державного екологічного університету

Застосування програмного засобу «ColorKit» у STEM-освіті

Проаналізовано функціональні можливості програмного засобу «ColorKit», його універсальність та доцільність використання у STEM-освіті.

Ключові слова: навчальне комп'ютерне програмне забезпечення, рефрактометр, колориметр, спектрофотометр.

Проанализированы функциональные возможности программного обеспечения «ColorKit», показано его универсальность и целесообразность использования в STEM-образовании.

Ключевые слова: учебное компьютерное программное обеспечение, колориметр, спектрофотометр, рефрактометр,

The paper analyses the functional abilities of «ColorKit» software, and it concludes its universality and expediency of the usage in STEM-education.

Key words: education software, colorimetric, spectrophotometer, refractometer.

Стрімкий розвиток технологій, автоматизація та роботизація потребує підготовки професіоналів для високотехнологічних виробництв. Тому останнім часом стає популярним напрямом в освіті STEM. Цей акронім вживається для позначення популярного напрямку в освіті, що охоплює природничі науки (Science), технології (Technology), технічну творчість (Engineering) та математику (Mathematics). STEM – це напрям в освіті, при якому в навчальних програмах підсилюється природничо-науковий компонент й інноваційні технології [1]. При цьому зазначені дисципліни вивчаються не окремо, а у комплексі,

створюючи умови, для розвитку творчої особистості, здатної створювати технології майбутнього. Велике значення має практичне застосування отриманих знань для створення власних проєктів. Впровадження STEM-освіти потребує відповідного обладнання. Проте, таке обладнання має високу вартість (конструктори Arduino, LEGO, Makeblock та ін.). У той же час, для вивчення сучасних технологічних підходів, розвитку творчої активності та пізнавальної самостійності, можливе при використанні смартфонів, комп'ютерів, комп'ютерної периферії, робочих модулів зіпсованої або застарілої техніки та ін., але для цього необхідна відповідна інформаційна підтримка та програмне забезпечення.

На кафедрі хімії Харківського національного педагогічного університету імені Г.С. Сковороди розробляється програмний засіб «ColorKit», що призначений для обробки фотографій, фільмів, та зображення безпосередньо із відеокамери [2]. Цей програмний засіб (ПЗ) є універсальним, гнучким у налаштуванні, включає ряд спеціалізованих та універсальних модулів, а тому може з успіхом бути використаний при розробці комп'ютерних систем дослідження студентами та учнями. Його універсальність обумовлена тим, що користувач необмежений у виборі кількості, положення та розмірів фрагментів (пікселів малюнку чи кадрів фільму), містить велику кількість засобів обробки візуальних даних (рис.1.).

Це дозволяє не тільки вивчати параметри окремого об'єкта, а й порівнювати візуальні параметри кількох об'єктів, або їх зміни з часом. Дані виводяться у вигляді таблиць і графіків.

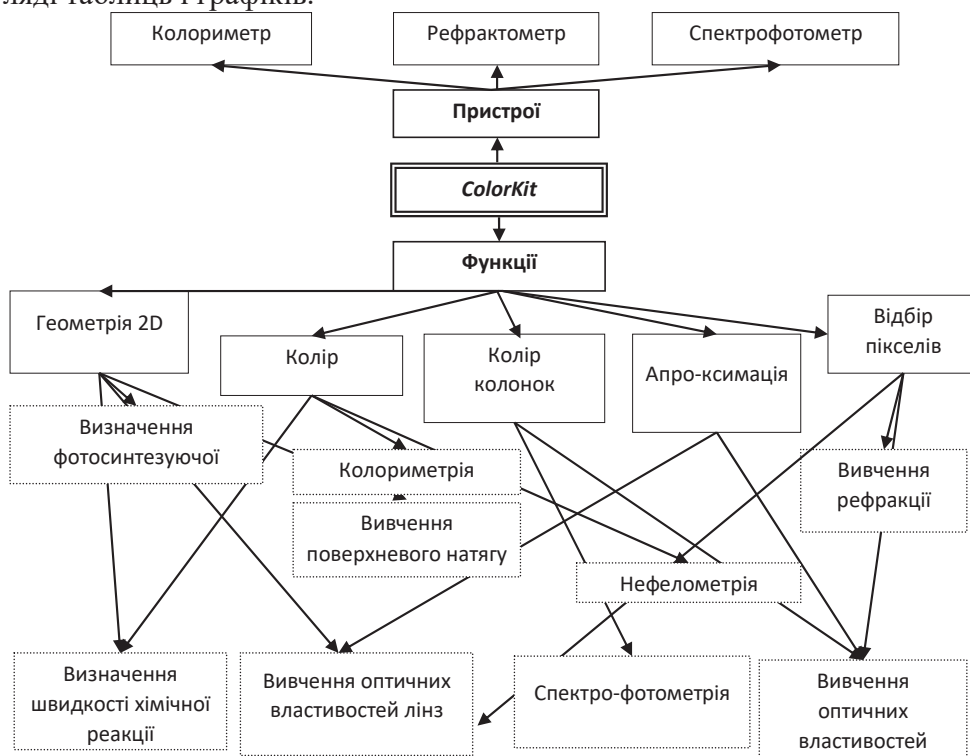


Рис. 1. Застосування програмного засобу «ColorKit».

Всі засоби ПЗ «ColorKit» поділені на дві групи «Функції» та «Пристрої». Група «Функції» включає універсальні засоби, з яких користувач як з кубиків

може зібрати свою унікальну систему дослідження. Група «Пристрої», містить спеціалізовані засоби для перетворення комп'ютера відповідно на колориметр, рефрактометр та спектрофотометр. (рис.1). Віртуальні пристрої також можуть бути включені в індивідуальну систему дослідження та налаштовані відповідно до поставлених задач.

Програмний засіб має інтуїтивний мультидокументний інтерфейс. Батьківське вікно може містити певну кількість дочірніх вікон: декілька вікон малюнків; графіків; одне вікно з відеофрагменту або відеокамери; одне вікно макросів та ін (рис. 2).

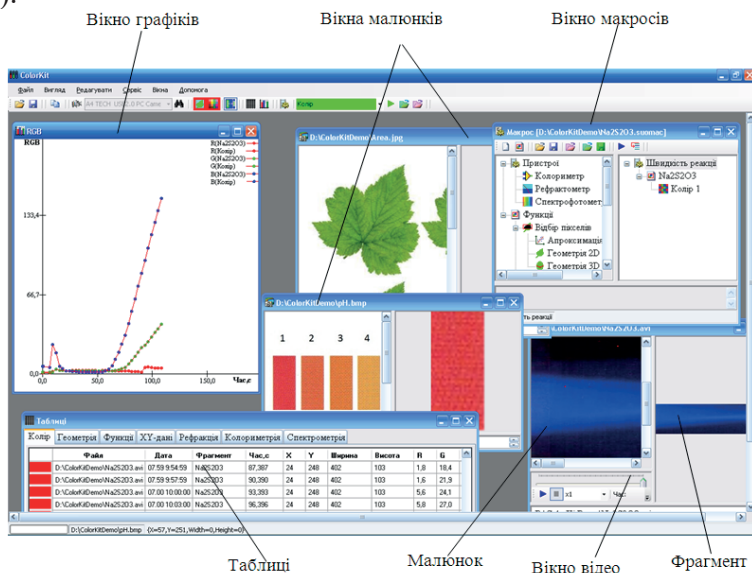


Рис. 2. Інтерфейс програмного засобу «ColorKit».

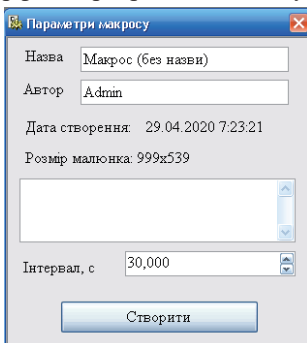


Рис. 3. Вікно «Налаштування макросу»

Вікно «Макроси» призначене безпосередньо для створення індивідуальних систем наукового дослідження. Макрос налаштовується користувачем через вікно «Налаштування макросу» рис.3. Параметр «Назва» визначає назву макросу. Параметр «Автор» призначений для авторизації розробника. Нижче розміщено повідомлення про дату створення та розмір малюнку чи кадру фільму на основі якого створено макрос. Параметр «Інтервал, с» визначає інтервал відбору даних в секундах при роботі з фільмами та при отриманні відеоданих в режимі реального часу. Для того щоб додати «функції» чи «пристрої» до макросу необхідно перетягнути

відповідний об'єкт («функцію» чи «пристрій») із лівої панелі до правої (рис. 4). Деякі «функції» містять «підфункції», наприклад, функція «Відбір пікселів» містить підфункції «Апроксимація», «Геометрія 2D», та «Геометрія 3D».

Пристрої додаються безпосередньо до макросу. Функції не можуть бути додані безпосередньо до макросу, оскільки вони не містять інформації про області малюнку (фрагменти).

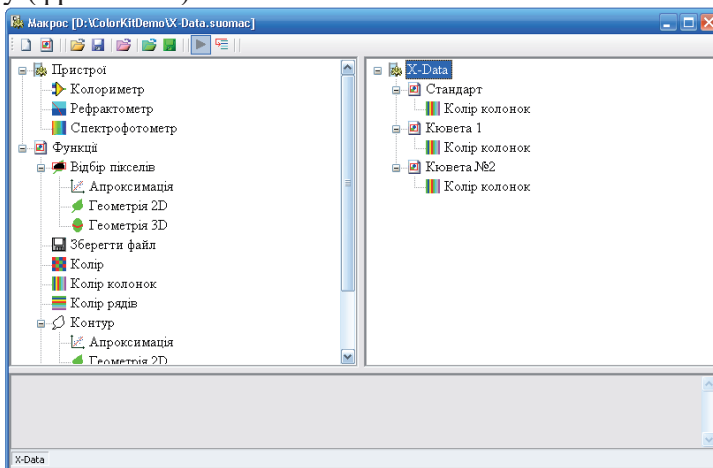


Рис. 4. Вікно макросів.

Тому, якщо будуть використовуватися «функції», необхідно додати фрагмент або декілька фрагментів. Макроси, фрагменти, функції, пристрої налаштовуються користувачем відповідно до потреб. Макрос може бути записаний на електронний носій для подальшого використання.

Програмний засіб включає такий набір базових інструментів («функцій») обробки зображення з науковою метою:

- «Колір» – призначена визначення статистичних параметрів субпікселів фрагменту (середніх, максимальних, мінімальних значень та дисперсій субпікселів R,G,B та параметрів H,S,B);
- «Колір колонок» та «Колір рядів» призначені для визначення статистичних параметрів груп субпікселів розміщених в колонках та рядках.
- «Відбір пікселів» призначена для відбору пікселів за встановленими параметрами субпікселів (RGB) або параметрами кольору (HSB, HSL).
- «Контур» призначена для визначення контуру об'єкту – відбирає пікселі розміщені по контуру об'єкта.
- «Зберегти файл» призначена для збереження даних на диск у вигляді малюнків;
- «Перетворити у відтінки сірого» – перетворює малюнок у формат відтінків сірого.
- «Поновити малюнок» – поновлює малюнок до оригіналу.
- «Апроксимація» призначена для визначення коефіцієнтів апроксимації та R^2 точок відібраних функцією „Відбір пікселів” або „Контур”. Підтримує апроксимацію функціями $a+b \cdot x$, $a \cdot \ln(x)+b$, $a \cdot x^b$, $a \cdot e^{(x \cdot b)}$, $a+b \cdot x+c \cdot x^2$;
- «Геометрія 3D» призначена для обчислення геометричних розмірів об'єктів: ширини, висоти, площі поверхні та об'єму фігур що мають

круглий та квадратний поперечний перетин. Належить до підгруп «Відбір пікселів» та «Контур».

Група засобів «Функції» не обмежує користувача в реалізації власних ідей, але потребує деяких навиків роботи з ПЗ. Спеціалізовані засоби («Пристрої») більш прості у використанні. Але часто потребують виготовлення нескладної периферії. Вона може бути виготовлені студентом або учнем із доступних матеріалів. Багато ідей технічної реалізації пристроїв включені до файлу допомоги ПЗ. Оскільки STEM освіта з кожним роком стає все більш популярнішою у світі то основою для розробки периферійних пристроїв для ПЗ «ColorKit» можуть стати інші проекти. Так у проекті Theremino Spectrometer [3] детально описано та представлено у фільмі [4] процес виготовлення спектрофотометру із підручних матеріалів. Оскільки модуль «Спектрофотометр» ПЗ «ColorKit» дозволяє порівнювати спектри двох об'єктів (рис.5), то точність даних отриманих спектрофотометром може бути суттєво підвищена шляхом порівняння спектру джерела світла що попадає безпосередньо на матрицю із спектром що світла яке пройшло через шар розчину.

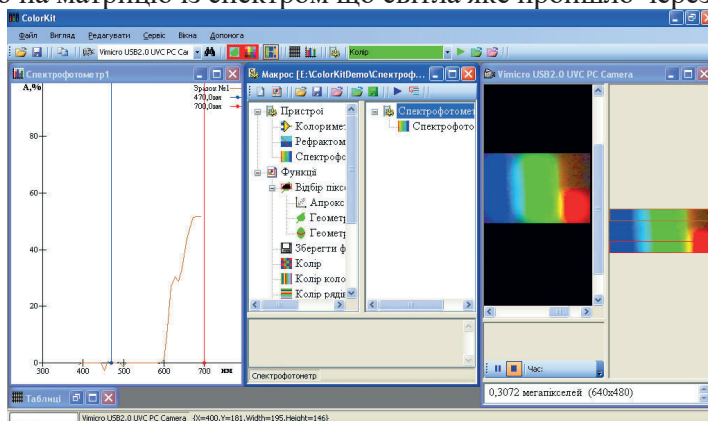


Рис 5. Інтерфейс програмного засобу «ColorKit» (режим «Спектрофотометр»).

Програмний засіб «ColorKit» неодноразово використовувався при виконанні дипломних проєктів студентами та навчально-дослідницьких розробок учнів-членів МАН.

Висновок: програмний засіб «ColorKit» може бути застосований для розробки навчальних проєктів, що включають обробку візуальних (як статичних, так динамічних); при розробці систем дослідження, що включають колориметричні, спектрофотометричні, нефелометричні, рефрактометричні, турбодиметричні вимірювання та ін.

Список використаних джерел

1. STEM освіта. URL: <https://imzo.gov.ua/stem-osvita/>
2. Програмний засіб «ColorKit». URL: [http://hnpu.edu.ua/sites/default/files/files/Kaf_himii/ «ColorKit».pdf](http://hnpu.edu.ua/sites/default/files/files/Kaf_himii/«ColorKit».pdf).
3. Theremino. The real modular in out. URL: [https://www.theremino.com/en/downloads/ automation](https://www.theremino.com/en/downloads/automation).
4. How to Make DIY Spectrometer. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=MgogwcXUIoc>.

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИОНОВ БРОМА В РАССОЛАХ ПРИПЯТСКОГО ПРОГИБА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

В данной статье описано сравнение гипохлоритного и ионометрического методов определения содержания ионов брома в рассолах Припятского прогиба республики Беларусь. Обосновано применение наиболее эффективного метода анализа определения содержания некоторых галогенид-ионов в высокоминерализованных водах.

Ключевые слова: *Припятский прогиб, рассолы, бром, гипохлоритный метод, ионометрический метод.*

This article describes a comparison of hypochlorite and ionometric methods for determining the content of bromine ions in brines of the Pripyat trough of the Republic of Belarus. The use of the most effective analysis method for determining the content of certain halide ions in highly saline waters is substantiated.

Keywords: Pripyat trough, brines, bromine, hypochlorite method, ionometric method.

Развитие науки и техники поставило бром в ряд наиболее важных элементов для медицины, некоторых областей энергетики, металлургии и приборостроения и повлекло за собой обширные исследования брома в области геологии и геохимии. Наиболее значительные содержания брома в подземных водах приурочены, как правило к нефтегазовым бассейнам. В условиях Гомельской области таковым является Припятский прогиб [1].

Припятский прогиб – крупный нефте- и рассолоносный бассейн в пределах Восточно-Европейской платформы. Нефтегазовый артезианский бассейн связан с одноимённой тектонической впадиной, выраженной глубоким погружением кристаллического фундамента.

По своей природе бром является важным биогенным элементом, играющим значительную роль в функционировании нашего организма. Он участвует в различных биохимических реакциях, входит в состав многих тканей и органов. Препараты, содержащие бром, применяют в комплексном лечении гипертонии, эпилепсии. В связи с этим исследования брома в природных объектах с целью его выделения являются актуальными [2].

Высокие концентрации брома (3183,5 мг/л) в рассолах Припятского прогиба указывают на то, что рассолы Гомельской области перспективны в отношении выделения этого элемента с целью его дальнейшего использования. Следовательно, основным вопросом является определение и максимально выгодное извлечение брома из природных рассолов.

Целью исследования являлось установление наиболее эффективного метода определения ионов брома в рассолах.

Объектом исследований являются рассолы Припятского прогиба, отобранные с различных площадей изучаемого региона при бурении нефтегазовых скважин.

Количественное определение содержания ионов брома в рассолах Припятского прогиба можно проводить с помощью гипохлоритного и ионометрического методов [3]. Чтобы определить какой метод более эффективный для данного анализа проведены соответствующие измерения.

Для каждого из методов были приготовлены растворы с заданной концентрацией ионов брома в интервалах от 0 до 10 мкг. Данные с концентрациями получены для галогена, исследуемого гипохлоритным и ионометрическим методами и приведены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение концентраций иона брома гипохлоритным и ионометрическим методами анализа В мкг

Содержание галогена в стандартных растворах	Методы анализа	
	Гипохлоритный	Ионометрический
0,0	0,005	0,000
0,25	0,260	0,245
0,5	0,610	0,449
1,0	1,050	1,005
2,0	2,085	1,995
5,0	5,105	5,010
10,0	-	-

С целью получения метрологической характеристики метода проводят совместную статистическую обработку одной или нескольких выборок, полученных при анализе образцов с известным содержанием определяемого компонента μ .

Метрологическое сравнение методов анализа желательно проводить при $\mu = \mu_2$, $f_1 > 10$ и $f_2 > 10$. Если точные значения μ_1 и μ_2 неизвестны, величины δ и $t_{\text{выч}}$ не определяют.

При сравнении воспроизводимости двух методик анализа с оценками дисперсий s_1^2 и s_2^2 (был вычислен критерий Фишера F).

Критерий Фишера вычисляют по уравнению

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2}.$$

Критерий Фишера позволяет сравнить величины выборочных дисперсий двух независимых выборок. Для вычисления $F_{\text{эмп}}$ нужно найти отношение дисперсий двух выборок, причем так, чтобы большая по величине дисперсия находилась бы в числителе, а меньшая – в знаменателе.

Критерий F характеризует при достоверность различия между s_1^2 и s_2^2 .

Вычисленное значение F сравнивают с табличным значением $F(P_1, v_1, v_2)$, найденным при $P_1 = 99\%$.

Если для вычисленного значения F выполняется неравенство $F > F(P_1, f_1, f_2)$, различие дисперсий s_1^2 и s_2^2 признается статистически значимым с вероятностью P_1 , что позволяет сделать заключение о более высокой воспроизводимости второй методики. Если выполняется неравенство: $F \leq F(P, f_1, f_2)$, разли-

чисе значень s_1^2 и s_2^2 не может быть признано значимым и заключение о различии воспроизводимости методов сделать нельзя ввиду недостаточного объема информации [4].

Результаты статистической обработки представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная метрологическая оценка двух методов анализа

Методы	μ	ν	\bar{X}	s	P	(P, ν)	Δx			$F(P_1, \nu_1, \nu_2), P = 99\%$		
Гипохлоритный	0,5	2	0,610	0,0018	0,95	4,30	-	-	-	19,00	28,13	-
Ионометрический	0,5	2	0,449	0,000064	0,95	4,30	-	-	-	19,00	28,13	-

Согласно данным, представленным в таблице 2 и сравнив дисперсии двух независимых выборок, полученных двумя различными методами, можно сказать, что для определения содержания ионов брома в рассолах наиболее приемлемым является ионометрический метод.

Литература

1. Кудельский, А.В. Геохимия, формирование и распространение йодо-бромных вод / А.В. Кудельский. – Минск: Наука и техника, 1970. – 144 с.
2. Ясовеев, М.Г. Природные факторы оздоровления / М.Г. Ясовеев, Ю.М. Досин, О.В. Крылова. – Мн.: БГПУ, 2004. – 98 с.
3. Резников, С. П. Методы анализа природных вод / С. П. Резников. – Мн.: Наука, 1979. – 460 с.
4. Рокицкий, П.Ф. Биологическая статистика / П. Ф. Рокицкий. – Минск : Высшая школа, 1967. – 322 с.

УДК 547-327.057:615.281

¹Демченко С.А., ²Івасенко А.М., ^{2,3} Суховєєв В.В., ²Потебня Г.П.

¹ДУ „Інститут фармакології та токсикології НАМН України;

²Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя;

³Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ АРИЛАМІДІВ 1-(ПАРА-ТОЛІЛ)-4-ФЕНІЛ- 5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА [с,d]АЗУЛЕН-3-КАРБОНОВОЇ ТА КАРБОТІОНОВОЇ КИСЛОТ

У статті розглянуто синтез та противірусна активність нових похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,d]азулен-3-карбонової та карботіонової кислот. Встановлено, що вони можуть бути перспективними для пошуку нових вітчизняних противірусних лікарських засобів.

Ключові слова: похідні 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,d]азулен-3-карбонової та карботіонової кислот, Рибавірін, Амізон, противірусна активність.

В статье рассмотрены синтез и противовирусная активность новых производных 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазапента[с,д]азулен-3-карбоновой и карботионовой кислот. Установлено, что они могут быть перспективными для поиска новых отечественных противовирусных лекарственных средств.

Ключевые слова: производные 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазапента[с,д]азулен-3-карбоновой и карботионовой кислот, рибавирин, Амизон, противовирусная активность.

The article discusses the synthesis and antiviral activity of new derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]azulene-3-carboxylic and carbothionic acids. It is established that they may be promising for the search for new domestic antiviral drugs.

Key words: 5,6,7,8-tetrahydro-2,2a, 8a-triazacyclopenta [c, d] azulene-3- carboxylic and carbothionic acids derivatives, Ribavirin, Amizon, antiviral activity.

Гострі респіраторно-вірусні інфекції (ГРВІ) відомі людству з давніх часів. Так, захворювання, що відбувалися за симптоматикою грипу, описані ще в V-III ст. до н.е. Авіцена назвав цю хворобу «інфлюенца». Термін «грип» з'явився в 13 ст. н.е., хоча віруси були відкриті лише у 1892 році.

Часто розповсюдження захворювання на грип носить характер епідемії, а при відсутності у населення імунітету та ефективних засобів профілактики – і пандемії [1]. Слід зазначити, що всі попередні пандемії грипу були пов'язані з вірусом підтипу А, який має високу мінливість [2]. Лише у 19 столітті людство пережило 9 пандемій, спричинених вірусними інфекціями.

До найбільшої пандемії 20 століття можна віднести грип, спричинений штамом H1N1, який викликав пандемію «іспанки» в 1918 році, завдяки якій загинуло по приблизним оцінкам від 50 до 80 млн. людей [1, 3]. Підтип вірусу грипу А є штамом так званого «свинячого» або «мексиканського» вірусу підтипу А, який досі до кінця не вивчений. Він поширюється як повітряно-крапельним, так і контактно-побутовим шляхами [1–7]. Вперше H1N1 був виявлений в США в квітні 2009 року [5–7]. Він має унікальну комбінацію генів, які не були ідентифіковані ні у тварин, ні у людей. Схожість генів зазначеного вірусу зі знайденим у свиней дало грипу таку назву [7, 8].

Тому розробка нових речовин з противірусною активністю має не лише теоретичний, а й практичний інтерес. Зауважимо, що на сьогодні в Україні лікарськими противірусними засобами є: Амизон, Арбідол, Амантадин, Інозин Занамівір, Озельтамівір, Пранобекс, Римантадин тощо [9–13]. Так, Амизон (4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид) [9], має не лише протизапальні, а й анальгезуючі та жарознижуючі властивості [10–13].

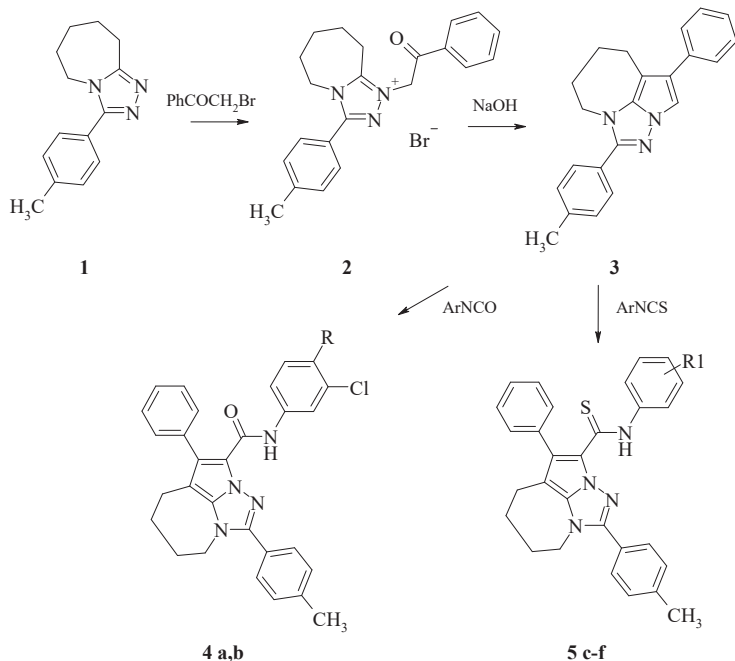
Противірусним препаратом порівняння обрано Рибавірин, що володіє широким спектром активності проти різних ДНК і РНК вірусів, але й має безліч протипоказань, тому, застосування цього препарату здійснюється лише під наглядом сімейного лікаря [14].

Тому перспективним напрямком в області створення нових препаратів є пошук біологічно активних речовин з противірусною активністю. Таким вимогам відповідають заміщені 5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазапента[с,д]азу-

лени привертають інтерес як можливі об'єкти хімічних перетворень і як потенційні біологічно-активні речовини [15, 16].

Результати дослідження та обговорення.

Синтезу нових похідних ариламідів 1-(*para*-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[*c,d*]азулен-3-карбонової (**4 a,b**) та карботіонової (**5 c,d**) кислот здійснено за схемою:



де: **4 R = a) H, b) Cl, 5 R₁ = c) H, d) 2-CH₃, e) 3-CH₃, f) 4-CH₃.**

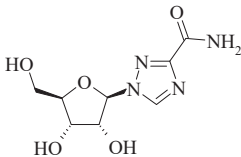
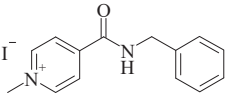
3-(*Para*-толіл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін (**3**) був одержаний за методикою [17]. Амідів (**4 a,b**) та тіоамідів (**5 c-f**) одержані за методикою [18].

Вивчення протівірусної активності феніламіду 1-(*para*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти (**5 c**) проводили за методикою, що описана в [15]. В умовах експерименту сполука (**5 c**) виявила високу протівірусну активність щодо вірусу California/07/2009 (H1N1) (див. табл.).

Таблиця.

Протівірусна активність феніламіду 1-(*para*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 [15].

Структура	Тип вірусу	EC ₅₀ , МКГ/МЛ	IC ₅₀ , МКГ/МЛ	SI
	Flu A (H1N1) California/07/2009	0.47	97	200

Рибавірин		Flu A (H1N1) California/07/2009	8.7	>320	>37
Амізон		Flu A (H1N1) California/07/2009	47	>100	>2.1

Примітки:

1. EC_{50} - ефективна концентрація, що визначається з кривої доза/ефект і є концентрацією речовини, при якій ефект спостерігається для 50% популяції після проходження певного часу дії. Виражається у мкг/мл.
2. IC_{50} – концентрація, при якій інгібування клітин речовиною складає 50%. Виражається у мкг/мл.
3. SI – індекс селективності, що є показником ефективності препарату, і виражається співвідношенням IC_{50} до EC_{50} .

Як видно з результатів таблиці, противірусна активність феніламід 1-(*пара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти (**5 c**) спостерігається при введенні меншої в понад 18 разів за концентрацію дози EC_{50} у порівнянні із Рибавірином, та у 10 разів порівняно з Амізоном. Індекс селективності досліджуваної речовини в 5,4 рази вищий за Рибавірині в 95,2 – за Амізон.

Висновки

1. Синтезовано ряд нових похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[*c,d*]азулен-3-карботіонової кислоти, склад і структура яких доведена даними елементного аналізу та методом ЯМР 1H спектроскопії.
2. Доведено, що феніламід 1-(*пара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[*cd*]азулен-3-карботіонової кислоти виявляє виражену противірусну дію щодо Flu A H1N1 California/07/2009.

Отже, біологічні дослідження підтверджують перспективність пошуку нових вітчизняних противірусних лікарських засобів серед похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[*cd*] азулен-3-карботіонової кислоти.

Список використаних джерел:

1. Пандемія. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B0%D0%BD%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D1%96%D1%8F>
2. Від іспанки до корона вірусу: що довелося пережити людству за останні 100 років. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://galnet.fm/vid-istrypankydo-koronavirusu-shho-dovelosya-perezhyty-lyudstvu-za-ostanni-100-rokiv/#>
3. H1N1. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/H1N1>.
4. Bartlett J. G. 2009 H1N1 Influenza – Just the Facts: What’s New and What to Expect. [Електронний ресурс] – Published: 23.09.2009. – Available at https://www.medscape.com/viewarticle/709540_2
5. Emergence of novel swine –origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine–origin influenza A (H1N1) virus investigation team. The New England Journal of Medicine – 2009. – V. 360. – N 25. – P. 2605–2615.

6. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update: drug susceptibility of swine–origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). – 2009. – N 58. – P. 433–435.
7. The 2009 H1N1 Pandemic: Summary Highlights, April 2009–April 2010. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.cdc.gov/H1N1FLU/cdcresponse.htm>
8. *Myers K.P., Olsen C.W., Setterquist S.F., et al.* Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? // *Clin Infect Dis.* – N 42. – 2006. – P. 14. –20.
9. *Москалюк В. Д., Сидорчук А. С.* Діагностика та лікування грипу: сучасні клініко-патогенетичні аспекти // *Інфекційні хвороби.* – 2016. – № 2(84).– С. 5–14. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.2.6513>
10. *Трінус Ф. П., Даниленко В.П., Бухтіарова Т.А. та інші.* 4-(*n*-Бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид – знеболюючий засіб з інтерфероногенними, протизапальними та жарознижуючими властивостями : пат. № UA 6752 України на винахід. Опубл. 29.12.1994, бюл. № 8-1.
11. Амизон. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ift.org.ua/uk/node/91>
12. Эффективность Амизона в лечении и профилактике вирусных инфекций (к 10-летию применения препарата в клинической практике). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://farmak.ua/publication/effektivnost-amizona_v_lechenii_i_profilaktike_virusnyh_infektsiy_k_10-letiyu_primeneniya_preparata_v_klinicheskoy_praktike/
13. Нормативно-директивні документи МОЗ України, Амизон. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20298>
14. Рибавирин - официальная инструкция по применению – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://medi.ru/instrukciya/ribavirin_1672/
15. *Демченко С. А., Федченкова Ю. А., Суховєєв В. В., Демченко А.М.* Феніламід (1-*пара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-2-карботіонової кислоти, що проявляє антивірусну активність по відношенню до вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 : пат. № 135687 України на корисну модель. № u 2019 01415 ; заявл. 12.02.2019 ; опубл. 10.07.2019, бюл. № 13/2019.
16. *Граник В. Г., Жидкова А. М., Курятов Н. С. и др.* Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом // *ХГС.* – 1973. – №11. – С. 1532–1535.
17. *Демченко А. М.* Производные 1,4-диарил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента [с,d]азулена // *ХГС.* – 2000. – №8. – С.1123–1127.
18. *Демченко С.А.* Синтез та противірусна активність ариламідів 1-(*пара*-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,d]азулен-3-карботіонової кислоти / *Демченко С.А., Федченкова Ю.А., Івасенко А.М., Суховєєв В.В., Демченко А.М.* // *Фармацевтичний журнал.* – 2019. – Т. 74, вип. (6). – С. 33–42.

ПОЛІРУВАННЯ ТВЕРДИХ РОЗЧИНІВ $Zn_xCd_{1-x}Te$ ТА $Cd_{0,2}Hg_{0,8}Te$ В ТРАВНИКАХ СИСТЕМИ $HNO_3 - KI$ (ДМФА)

Досліджено процес хімічної взаємодії монокристалів CdTe і твердих розчинів $Zn_xCd_{1-x}Te$ ($x = 0,04$ та $0,1$) та $Cd_{0,2}Hg_{0,8}Te$ в йодвиділяючих розчинах системи HNO_3-KI -диметилформамід (ДМФА). Визначено концентраційні межі розчинів за їх дією на поверхню вказаних провідників. Розроблено та оптимізовано, травильні композиції для полірування поверхні монокристалів і вибрано технологічні режими обробки оптимізованими травильними сумішами вище перерахованих напівпровідникових матеріалів для формування якісної поверхні при виготовленні робочих елементів напівпровідникових приладів.

Ключові слова: травлення, хімічне розчинення, полірування, поверхня, тверді розчини, травильні композиції, йодвиділяючі розчини.

Исследовано процесс химического взаимодействия монокристаллов CdTe и твердых растворов $Zn_xCd_{1-x}Te$ ($x = 0,04$ та $0,1$) и $Cd_{0,2}Hg_{0,8}Te$ в йодвыделяющих растворах системы HNO_3-KI -диметилформамид (ДМФА). Определено концентрационные области растворов по их действию на поверхность указанных полупроводников. Разработаны и оптимизированы травительные композиции для полирования поверхности монокристаллов и предложены технологические режимы обработки выше перечисленных полупроводниковых материалов для формирования качественной поверхности при изготовлении рабочих элементов полупроводниковых приборов.

Ключевые слова: травление, химическое растворение, полирование, поверхность, твердые растворы, травительные композиции, йодвыделяющие растворы.

The chemical interaction of CdTe single crystals and $Zn_xCd_{1-x}Te$ ($x = 0.04$ and 0.1) and $Cd_{0,2}Hg_{0,8}Te$ solid solutions in iodine-educing solutions HNO_3-KI -dimethylformamide (DMFA) was investigated. The concentration limits of solutions were determined. Their action on the surface of the semiconductors designed and optimized etching compositions for polishing the surface of mono-crystals. There are selected technological modes of treatment with optimized etching mixtures of the above-mentioned semiconductor materials for forming a quality surface in the manufacture of working elements of semiconductors instruments.

Key words: etching, chemical dissolutions, polishing, surface, solid solutions, etchant compositions, iodine-educing solutions

Напівпровідникові матеріали типу $A^{II}B^{VI}$, а зокрема кадмій телурид і тверді розчини на його основі широко застосовуються для виготовлення фотоприймачів, чутливих в інфрачервоній (ІЧ) області спектра, детекторів радіаційного і рентгенівського випромінювання, сонячних елементів та інших напівпровідни-

кових приладів і пристроїв. Тому формуванню якісної поверхні монокристалічних підкладок таких напівпровідникових матеріалів надається особливе значення [1]. Хімічне травлення напівпровідників є одним з найпоширеніших операцій при хімічній обробці в виробництві напівпровідникових приладів та інтегральних мікросхем, воно також використовується при дослідженні і практичному використанні напівпровідників для очистки поверхні від забруднень і оксидів, видалення з поверхні порушеного шару. Процес забезпечує швидке проведення і достатньо надійне отримання кінцевих результатів, що робить його універсальним для обробки різноманітних напівпровідникових матеріалів [2].

Для хімічної обробки поверхні монокристалів часто використовуються галогенвмісні та галогенвиділяючі травильні композиції, що володіють низькими швидкостями полірування [3-5]. Такі травники використовуються на фінішних етапах хімічної обробки, але часто вони містять порівняно дорогі кислоти, у порівнянні із запропонованими компонентами.

Для дослідження використовували монокристалічні зразки напівпровідників $Zn_{0,04}Cd_{0,96}Te$ та $Zn_{0,1}Cd_{0,9}Te$ загальною площею $\approx 0,5 \text{ см}^2$, і товщиною – 1,5-2 мм. Швидкість розчинення визначали використовуючи метод диску, що обертається [6], за зменшенням товщини кристалу до і після травлення годинниковим індикатором ІЧ-1 з точністю $\pm 0,5 \text{ мкм}$, причому розходження в вимірюваній товщині, як правило, не перевищувало 5 %.

Травильні розчини готували використовуючи калій йодид (КІ), який розчиняли в диметилформаміді (ДМФА) майже до насичення при 20°C (21 мас.%). До отриманого розчину додавали невеликими порціями нітратну кислоту (HNO_3) для виділення йоду.



Йод що виділяється в результаті реакції розчиняється в ДМФА та окиснює поверхню напівпровідника. Додавання нітратної кислоти більше 15 об.% призводить до випадання осаду солі та утворення драглистого розчину. Свіжоприготовлені розчини витримували приблизно 2 години для встановлення хімічної рівноваги в системі. Після розчинення монокристалів поверхню промивали 0,4 н розчином натрій тіосульфату ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) та великою кількістю дистильованої води.

Побудована залежність швидкості хімічної взаємодії поверхні досліджуваних напівпровідників з травильними композиціями системи HNO_3 –КІ–диметилформамід (ДМФА) представлена на рис. 1. Встановлено, що збільшення концентрації нітратної кислоти в травильній композиції призводить до підвищення швидкості розчинення $Zn_xCd_{1-x}Te$ від 0,5 до 2,5 мкм/хв. Розчини з 3-6 об.% HNO_3 розчиняють напівпровідник, але поверхня вкрита сірим нальотом. Більш концентровані розчини володіють поліруючими властивостями по відношенню до всіх монокристалів з швидкостями травлення 1,6-2,5 мкм/хв.

Встановлено, що збільшення вмісту Zn у твердому розчині $Zn_xCd_{1-x}Te$ призводить до зростання швидкості обробки поверхні монокристалу, що може бути пов'язано з більшою активністю атомів цинку у порівнянні з кадмієм.

Температурна залежність процесу полірування в травильній композиції з вмістом нітратної кислоти 12 об.%, дала можливість розрахувати значення уявної енергії активації (E_a) з рівняння Арреніуса. Обрахована E_a для досліджуван-

них напівпровідників знаходиться в межах 3-15 кДж/моль, що свідчить про лімітування процесу дифузійними стадіями.

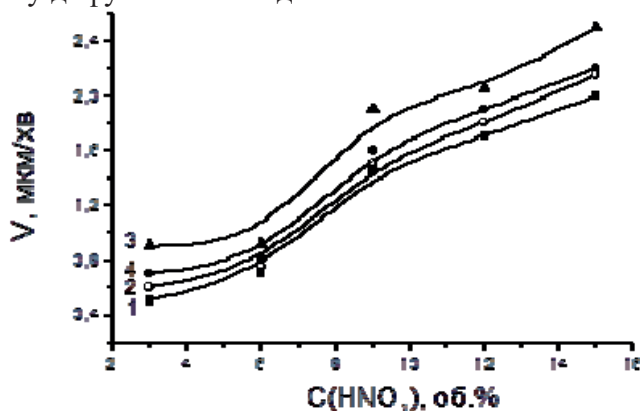


Рис. 1. Концентраційні залежності швидкості травлення (мкм/хв) CdTe (1), Cd_{0,96}Zn_{0,04}Te (2), Cd_{0,9}Zn_{0,1}Te (3), Cd_{0,2}Hg_{0,8}Te (4) в розчинах HNO₃ – KI – DMFA (T = 293 K, γ = 82 хв⁻¹).

Розчини системи HNO₃ – KI – ДМФА можуть бути використані для травлення Zn_xCd_{1-x}Te з формуванням якісної полірованої поверхні та низькими швидкостями. Поверхню монокристалів необхідно після травлення обробляти розчином натрій тіосульфату та великою кількістю дистильованої води.

Список використаних джерел:

1. Чайка М. В. Chemical interaction of CdTe, Zn_xCd_{1-x}Te and Cd_xHg_{1-x}Te with K₂Cr₂O₇-HBr (HCl) aqueous solutions / М. В. Чайка, Р. О. Денисюк, З. Ф. Томашик, В. М. Томашик // *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii.* – 2018. – № 1. – Р. 51–56.
2. Луфт Б. Д., Перевошиков В. А., Возмилова Л. Н., Свердлин И. А., Марин К.Г. Физикохимические методы обработки поверхности полупроводников / Б.Д. Луфт, В.А. Перевошиков, Л.Н. Возмилова, И.А. Свердлин, К. Г. Марин – М.: Радио и связь, 1982. – 136с.
3. Хімічне розчинення монокристалів CdTe та твердих розчинів Cd_{1-x}Mn_xTe в травильних сумішах I₂ – HI / Р.О. Денисюк, З.Ф. Томашик, О.С. Чернюк, В.М. Томашик, І.І. Гнатів // *Фізика і хімія твердого тіла.* – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 134-137.
4. Денисюк Р.О., Томашик В.М., Гвоздівський Є.Є. Взаємодія монокристалів твердих розчинів Zn_xCd_{1-x}Te та Cd_{0,2}Hg_{0,8}Te з травильними композиціями I₂–HI/ Р.О. Денисюк, В.М. Томашик, Є.Є. Гвоздівський // *Вопросы химии и химической технологии.* – 2016. – Т. 2 (106). – С. 51-55 (52-56)
5. Чайка М. В. Chemical-mechanical polishing of CdTe, Zn_xCd_{1-x}Te and Cd_xHg_{1-x}Te single crystal surfaces by K₂Cr₂O₇-HBr-solvent etchants / М. В. Чайка, З. Ф. Томашик, В. М. Томашик, Г. Р. Маланич, А. А. Корчовий // *Functional Materials.* — 2019. — Volume 26, № 2. — Р. 412–418.
6. Чайка М. В. Хімічне травлення монокристалів CdTe, Zn_xCd_{1-x}Te та Cd_xHg_{1-x}Te водними розчинами K₂Cr₂O₇ – HBr – ацетатна кислота / Чайка М. В., Томашик З. Ф., Томашик В. М., Маланич Г. П., Денисюк Р. О. // *Науковий вісник Чернівецького університету.* – 2018. Вип. 805.: Хімія. – С. 46-52.

**ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ПРОТЕАЗ В ПОЧВЕ ВДОЛЬ
АВТОМАГИСТРАЛИ**

Изучено влияние автотранспортной нагрузки на ферментативную активность почвы вдоль автомагистрали со средней интенсивностью транспортного потока. Установлено достоверное возрастание активности ферментов протеаз на 20 % при 50-метровом удалении от края дорожного полотна. Выявлен сезонный характер изменения активности фермента с максимумом, приходящимся на период активной вегетации. В целом по активности почвенных протеаз состояние почвенного покрова вдоль автомагистрали оценили как нарушенное.

The influence of road traffic load on the enzymatic activity of the soil along the highway with an average traffic flow intensity was studied. There was a significant increase in the activity of protease enzymes by 20 % at a 50-meter distance from the edge of the roadbed. The seasonal nature of changes in the activity of the enzyme with the maximum occurring during the active vegetation period was revealed. In General, according to the activity of soil proteases, the state of the soil cover along the highway was assessed as disturbed.

Ключевые слова: ферменты, активность протеаз, дерново-подзолистая почва, автотранспортная нагрузка, дорожное полотно, удаление, сезонность.

В результате сложных комбинаций многочисленных антропогенных воздействий почвенные экосистемы городских территорий очень часто характеризуются нарушенным состоянием. Нарушение экосистемы может происходить в результате влияния экологических факторов – абиотических, биотических или антропогенных. Для оценки состояния почвенного покрова используют показатели биологической активности почв, которые широко применяют в ряде стран Евросоюза в качестве официального критерия [1].

Ферменты представляют собой высокоспециализированный класс веществ белковой природы, который используется живыми организмами для осуществления с высокой скоростью многих тысяч взаимосвязанных химических реакций. Источниками ферментов в почве являются микроорганизмы, растения, которые продуцируют энзимы как в качестве прижизненных выделений для выполнения определенных физиологических функций, так и являются источниками ферментов после отмирания организмов и разрушения тканей [2].

К факторам, оказывающим значительное влияние на активность ферментов, относят значение рН, температуру, влажность. В результате влияния антропогенных факторов в почву попадают различные чужеродные компоненты, которые также оказывают немаловажное влияние на активность энзимов [3]. Одним из факторов, оказывающих негативное влияние на состояние почвенного покрова является влияние автотранспортной нагрузки.

Целью исследований являлось изучение биологической активности дерново-подзолистой почвы в районе воздействия автотрассы «М 10» (Гомельский район), а также выявление сезонной динамики активности ферментов протеаз.

Для изучения сезонной динамики отбор образцов почвы проводился в июле, сентябре, октябре и ноябре 2019 года. Для учета влияния автотранспортной нагрузки забор проб проводили на разном удалении от края дорожного полотна (5, 30 и 50 метров) с глубины 0-20 см. Оценивалась средняя интенсивность движения автотранспорта по магистрали, составляющая около одной тысячи машин за 3 часа. Исходя из критериев, представленных в работе Даденко Е.В. [1], можно судить о средней интенсивности транспортного потока. Анализировались основные физико-химические показатели почвы: рН, содержание гумуса, подвижного фосфора и активность ферментов протеаз.

Агрохимический анализ почвы проводился по стандартным методам: кислотность почвы определяли потенциометрическим методом, содержание гумуса – титриметрически по методу Тюрина, содержание подвижного фосфора – фотометрически по методу Кирсанова [4]. Определение активности протеаз проводили фотометрическим методом по методике А.Ш. Галстяна [5].

Почва, отобранная в районе автотрассы «М 10» (Гомельский район), характеризуется следующими агрохимическими показателями: реакция среды слабокислая (рН 5,0), почва является низкогумусовой (содержание гумуса около 1 %), среднее содержание подвижного фосфора (P₂O₅) составляет 4,5 мг / 100 г почвы.

Значения активности протеаз в почве стационаров представлены в таблице 1.

Таблица 1

Активность протеазы в почве стационаров в мг глицина на 2 г почвы за 24 часа

Стационар / Удаленность от края дорожного полотна	Активность фермента			
	Июль	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь
1/5 метров	$\frac{1,4-1,6}{1,5}$	$\frac{0,9-1,2}{1,05}$	$\frac{0,9-1,2}{1,05}$	$\frac{0,8-1,0}{0,9}$
1/30 метров	$\frac{1,5-1,7}{1,6}$	$\frac{1,2-1,4}{1,3}$	$\frac{1,2-1,4}{1,3}$	$\frac{1,0-1,2}{1,1}$
1/50 метров	$\frac{1,5-1,7}{1,6}$	$\frac{1,4-1,5}{1,4}$	$\frac{1,3-1,4}{1,4}$	$\frac{1,2-1,3}{1,2}$
2/5 метров	$\frac{1,6-1,8}{1,7}$	$\frac{1,3-1,5}{1,4}$	$\frac{1,2-1,3}{1,2}$	$\frac{1,1-1,3}{1,2}$
2/30 метров	$\frac{1,8-2,2}{2,0}$	$\frac{1,5-1,7}{1,6}$	$\frac{1,3-1,4}{1,3}$	$\frac{1,3-1,4}{1,4}$
2/50 метров	$\frac{2,0-2,2}{2,1}$	$\frac{1,6-1,8}{1,7}$	$\frac{1,4-1,5}{1,4}$	$\frac{1,4-1,5}{1,4}$

Примечание: $\frac{\text{min}-\text{max}}{\text{среднее}}$ значения активности

В течение всего периода наблюдений активность протеазы в почве стационаров варьировалась в пределах 0,8 - 2,2 мг глицина / 2 г почвы за 24 часа, что позволило оценить состояние почвенного покрова как нарушенное, исходя из классификации Д.Г. Звягинцева [6] (таблица 2).

В период наблюдений отмечали снижение активности ферментов от 1,4-2,2 мг глицина на 2 г почвы за 24 часа в июле, до 0,8-1,5 мг глицина на 2 г почвы за

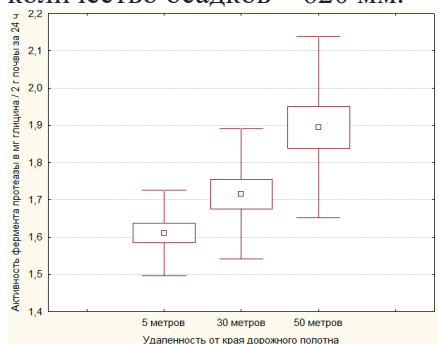
24 часа – в ноябре. Максимальная активность ферментов наблюдается в период активной вегетации (июль) и развития почвенной биоты [7]. Отмечали увеличение активности протеазы на 50-метровом удалении от края дорожного полотна на 20 % по сравнению с 5-метровым удалением. Для оценки достоверности полученных результатов был проведен однофакторный дисперсионный анализ (рис. 1), подтвердивший статистическую значимость наблюдаемых различий в активности фермента в почве на удалении 5 и 50 метров ($F_{\text{эмпирич}} (57,6) > F_{\text{критич}} (3,91)$, при $p \ll 0,01$).

Таблица 2

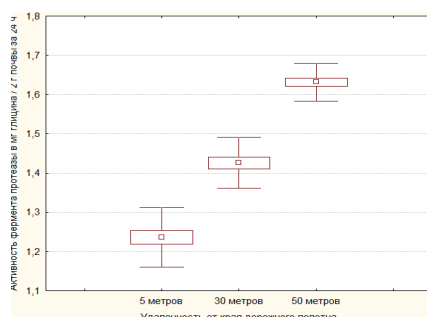
Шкала оценки биологической активности почвы по Д.Г. Звягинцеву

Степень обогащенности почв	Активность протеазы, мг глицина / 2 г почвы за 24 часа
Очень бедная	<5
Бедная	5-10
Средняя обогащенность	15-50
Богатая	50-150
Очень богатая	>150

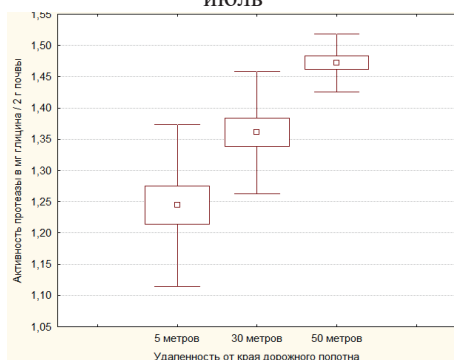
В период наблюдений к завершению вегетационного периода отмечается снижение активности протеаз, что может быть связано с гидрометеорологическими условиями: в июле среднесуточная температура составляла около 20 °С, количество осадков – 620 мм, в сентябре – около 15 °С, количество осадков – 630 мм, октябре – около 10 °С, количество осадков – 610 мм, в ноябре – около 7 °С, количество осадков – 620 мм.



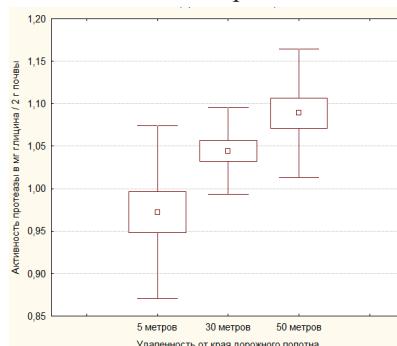
ИЮЛЬ



сентябрь



октябрь



ноябрь

Рис. 1. Активность протеазы в почве вдоль автомагистрали

Оценка достоверности сезонных различий в активности фермента проведена на основе однофакторного дисперсионного анализа (рис. 2).

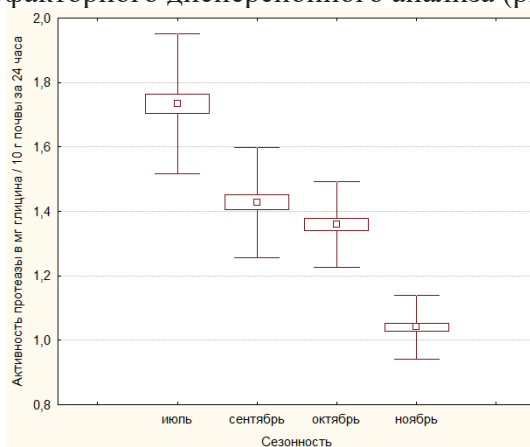


Рис. 2. Сезонная динамика активности протеазы в почве

Таким образом, на основании активности энзима протеазы состояние почвенного покрова вдоль автомагистрали со средней интенсивностью транспортного потока (1000 машин / 3 часа) можно оценить как нарушенное.

Нами было установлено, что активность протеазы коррелируется с уровнем автотранспортной нагрузки и возрастает по мере удаления от края дорожного полотна. Можно предполагать, что одним из факторов низкой гидролитической активности ферментов в почве вдоль дорожного полотна является также ветровой разнос песка, который негативно влияет на физико-химические и биологические свойства, в результате чего ухудшаются условия для питания растений, уменьшается количество поступления биологического материала, в том числе, и ферментов в почву.

Список использованных источников

1. Даденко, Е.В. Методические аспекты применения показателей ферментативной активности в биодиагностике и биомониторинге почв / Е.В. Даденко. – Ростов-на-Дону, 2004. – 190 с.
2. Кремлев, Е.П. Лабораторный практикум по курсу Экология / Е.П. Кремлев // Известия Гродненского государственного университета имени Я.Купалы. – 2002. – 159 с.
3. Хазиев, Ф.Х. Ферментативная активность почв: учебное пособие / Ф.Х. Хазиев. – М.: Наука, 1976. – 488 с.
4. Дышко, В.Н. Методики агрохимических исследований почв и растений / В.Н. Дышко, В.В. Дышко, П.В. Романенко, Н.В. Слученкова. – Смоленск: ФГБОУ ВПО «Смоленская ГСХА». – 2014. – 197 с.
5. Минеев, В.Г. Практикум по агрохимии / В.Г. Минеев, В.Г. Сычев, О.А. Амелянчик, Т.Н. Большева, Н.Ф. Гомонова, В.С. Егоров. – М.: МГУ, 2001. – С. 147.
6. Звягинцев, Д.Г. Методы почвенной микробиологии: учебное пособие / Д.Г. Звягинцев, А.В. Асеева, И.П. Бабьева. – МГУ, 1980. – 225 с.

7. Швакова, Э. В. Использование показателей ферментативной активности почв в почвенно-экологическом мониторинге / Э.В. Швакова // Потенциал современной науки: Общество с ограниченной ответственностью «Максимал информационный технологии», Северный Федеральный университет им. М.В. Ломоносова, 2015, №4 (12). – С. 62–66.

УДК 544.1+[54.014+577]

Индиченко Л.А., Богатиренко В.А.

Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ У ВИВЧЕННІ ФУНЦІЇ АЛЮМІНІЮ В РОСЛИНАХ

В статті подано короткий огляд результатів наукових досліджень щодо механізмів дії Алюмінію на рослинні організми, пік яких припадає на останні роки. Показана токсичність Алюмінію у формі катіона Al^{3+} , який є переважаючою водорозчинною формою цього елемента у кислих ґрунтових середовищах. Обговорюються сучасні уявлення про механізми толерантності рослин до Алюмінію.

Ключові слова: Алюміній в рослинах, толерантність до Алюмінію, токсичність Алюмінію.

В статье представлен краткий обзор результатов научных исследований по механизмам действия Алюминия на растительные организмы, пик которых приходится на последние годы. Показана токсичность Алюминия в форме катиона Al^{3+} , который является преобладающей водорастворимой формой этого элемента в кислых грунтовых средах. Обсуждаются современные представления о механизмах толерантности растений к Алюминию.

Ключевые слова: Алюминий в растениях, толерантность Алюминия, токсичность Алюминия.

The article gives a brief overview of the results of scientific research on the mechanisms of action of Aluminum on plant organisms, the peak of which has been observed in recent years. The toxicity of Aluminum in the form of the Al^{3+} cation, which is the predominant water-soluble form of this element in acidic soil solution, is shown. Modern ideas about mechanisms of plant tolerance to Aluminum are discussed.

Keywords: Aluminum in plants, Aluminum tolerance, Aluminum toxicity.

Наразі відомо, що в клітинах виявлено біля 70 металічних елементів, але лише 24 з них необхідні для життя і зустрічаються в живих організмах постійно. Серед них є такі, вміст яких коливається в межах від 0,001 % до 0,00001 % – це мікроелементи. Саме до цієї групи елементів відноситься Алюміній. Як елемент мінерального живлення рослин Алюміній міститься у ґрунтах зазвичай у достатніх концентраціях, проте його біологічна функція поки що остаточно не встановлена.

Алюміній займає третє місце за кількістю хімічних елементів у літосфері. Середній вміст Al в земній корі становить 8 % (за масою), що є найвищим показником серед усіх інших металічних елементів та їх сполук. У природі Al зустрічається у вигляді нерозчинних у воді оксидів і гідроксидів, а також важкорозчинних

алюмосилікатів, зокрема у ґрунтах. У ґрунтах концентраційна диференціація для Al чітко прослідковується залежно від ґрунотворної породи. Так, ультраосновні породи містять у середньому ~0.45 % Al; в основних, кислих та середніх породах (граніти, діорити, базальти тощо) – ~7-9 % Al, а в осадових породах – 10-11 % Al. Разом з тим у складі самих порід вміст Al також може бути різним. Так, у групі осадових порід вміст цього елемента змінюється в 10-15 разів: у глинистих породах він досягає ~8 %, у піщаних – ~2,5 %, а у вапняках – тільки ~0,4 %. Відповідно і в ґрунтах різного складу та генезису його вміст суттєво змінюється. Зокрема, в червоноземах, в наслідок підвищеного вмісту Al₂O₃, концентрація Al може сягати 14 %, у суглинистих ґрунтах 6-7 %, у піщаних – 1.5-2 %, а в торфових тільки 0.1-0.5 % Al. В цілому валовий вміст коливається від 1 – 2 % до 15 – 20 %, але у фералітних ґрунтах, яким притаманна дуже кисла реакція, вкрай низька катіонна обмінна і висока аніонна поглинальна здатність, може перевищити 40 % [1].

Алюміній є амфотерним елементом, проте лише в кислому середовищі вже починаючи з pH = 5 він утворює найбільш доступну для рослин переважаючу мономерну катіонну форму [Al(H₂O)₆]³⁺, яка спрощено записується як Al³⁺. Проте, за даними різних джерел, залежно від pH та йонної сили в ґрунтовому розчині можуть також існувати йони Al₂(OH)₂⁴⁺, Al₂(OH)₃³⁺, Al₃(OH)₆³⁺, Al₆(OH)₁₅³⁺, Al₂(OH)₄²⁺, Al₄(OH)₁₀²⁺, Al₃(OH)₈⁺. Зміна концентрації катіонів Al³⁺ (наприклад, при розчиненні Al(OH)₃) залежно від pH показана на рис. 1.

За графіком видно прямолінійний характер цієї залежності, причому з підвищенням pH концентрація Al³⁺ швидко зменшується і при величині pH = 4,5 досягає значень менше 10⁻² г/дм³ [1, 5]. Отже, не дивлячись на високий вміст Al в ґрунотворних породах, вміст йонів Al³⁺ в ґрунтовому розчині знаходиться на рівні мікромолярних концентрацій і можливість його взаємодії з кореневою системою рослин здебільшого обмежена.

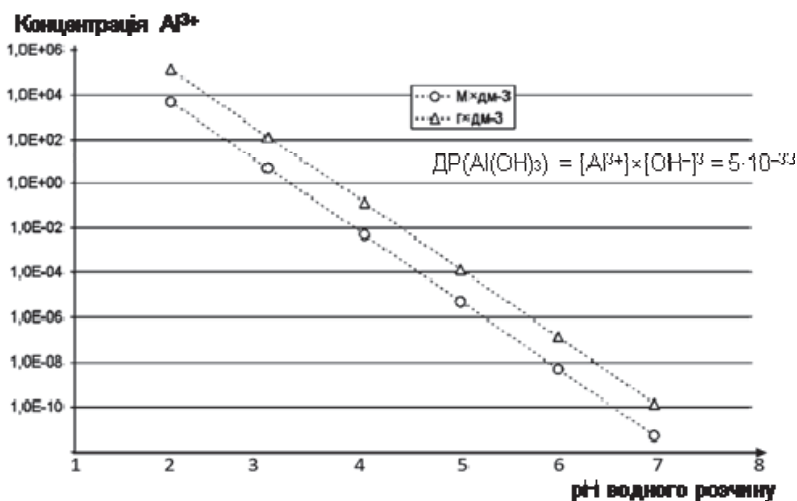


Рис. 1. Залежність концентрації катіонів Al³⁺ від pH при розчиненні Al(OH)₃

Токсичність Al є головним обмеженням для вирощування сільськогосподарських культур у кислих ґрунтах у всьому світі. Основною токсичною формою Алюмінію вважається катіон [Al(H₂O)₆]³⁺. Сучасними дослідженнями до-

ведено, що продукти взаємодії йонів Алюмінію з рослинами викликають велику травму кореня, структурні та функціональні пошкодження тканин. Верхівка кореня, тобто коренева шапка, меристема і зона подовження, дуже чутливі до Al і легко накопичують Al, припиняючи ріст коренів, що призводить до погіршення поглинання йонів і води та знижує тим самим вміст поживних речовин і води в органах рослин [3].

За своїм відношенням до Алюмінію культури можна умовно розділити на чотири групи: високочутливі (лугова конюшина, люцерна, кормовий і цукровий буряк); чутливі (капуста, морква, ріпа, турнепс, озима пшениця, жито, ячмінь); середньо чутливі (кукурудза, соняшник, яра пшениця, просо, льон, томати, квасоля, горох); малочутливі (гречка, картопля, сорго, лугові злаки) або толерантні.

Протягом останніх десятиліть було приділено багато уваги проблемі толерантності рослин до Алюмінію, виявленню та характеристиці механізмів, які використовуються рослинами і дозволяють їм переносити токсичний рівень Al в кислих ґрунтах. Виділяють два основні механізми толерантності до Al, пов'язані з припиненням його проникнення і накопичення в клітинах кореня рослин. Зовнішня детоксикація забезпечується затримкою йонів Al^{3+} в стінці клітин коренів, а внутрішня – зв'язуванням у комплексні сполуки органічними кислотами, білками або іншими органічними лігандами симплазми, а також синтезом високоактивних алюмостійких ферментів. У складі комплексів з цими речовинами Алюміній здатний переноситись в клітинах [3].

Наприклад, Al-толерантні генотипи пшениці, ячменю, кукурудзи, соняшнику, сорго, сої та квасолі виключають Al з кореня шляхом дії органічних кислот, які утворюють хелати з Al^{3+} [3]. У цих Al-толерантних рослин у присутності Алюмінію в ґрунтовому розчині значно збільшується експресія органічних кислот: в коренях стійких сортів пшениці виділяється яблучна кислота, в коренях бобів і кукурудзи – лимонна кислота, стійких сортів гречки – щавлева кислота. З органічних кислот цитрат має найбільшу активність зв'язування Al, за яким слідує малат і сукцинат. Критичною стадією, яка веде до відтоку, наприклад, цитрату в коренях є синтез білка *de novo*, ймовірно цитратного носія і самих аніонних каналів, розміщених в плазматичній мембрані. Це доводить, що стійкість до дії йонів Алюмінію знаходиться під генетичним контролем. Так, нещодавно було виділено ген *ALMT1*, який кодує переносник малата з пшениці і може надавати толерантності до Al в трансгенних клітинах тютюну. Посилення біосинтезу органічних кислот через надмірну експресію ферментів, що отримуються з рослин або бактерій, сприяє підвищенню толерантності до Al у ріпаку (*Brassica napus*), резуховидки (*Arabidopsis thaliana*), тютюну (*Nicotiana tabacum*) та люцерни (*Medicago sativum*). Отже, одним з механізмів підтримки стабільного розвитку рослин слугує вміст органічних кислот – хелатоутворювачів, які і відіграють важливу роль в деінтоксикації йонів Al^{3+} [2, 6].

Окрім відтоку органічної кислоти, іншим потенційним механізмом виключення Al є ексудація фенольних сполук – широкого спектра рослинних речовин, включаючи алкалоїди, флавоноїди, терпеноїди та глікозиди, які теж утворюють стійкі комплекси з Al^{3+} , але при нейтральному рН.

Ще один механізм зменшення фітотоксичної дії Алюмінію пов'язаний з йонами Феруму ґрунтових розчинів. Присутність йонів Fe^{3+} збільшує експресію генів, що контролюють в клітинах апікальної меристеми кореня підвищений синтез білків, подібних лактоферину або трансферрину. Ці білки в клітинах ссавців і рослин теж здатні інактивувати дію токсичних йонів Алюмінію.

Проте є рослини, в яких вміст Алюмінію може бути надзвичайно високим, зокрема чай (*Camellia sinensis*), *Miscanthus sinensis*, дуб (*Quercus serrata*), Меластома малабарская (*Melastoma malabathricum*). Це зазвичай тропічні види, гіперакумулятори Al, які ростуть на кислих ґрунтах [2]. У чаї і дубі Al прискорює ріст біомаси, подовження і ріст коренів та поширення бічних коренів. Так, вражаюче високий вміст Al_2O_3 (до 79,6 %) було виявлено в золі деревини австралійського шовковистого дуба (*Grevillea robusta*). У меластоми (*Melastoma malabathricum*) ймовірно Al теж є необхідним для росту рослини. За відсутності Алюмінію у цієї рослини розвивається хлороз, починаються морфологічні зміни та скручування листя. Щоб накопичити Al в ґрунтах, збіднених на цей елемент, меластома спеціально виділяє слиз в корінні, інтенсифікує ріст коріння і пагонів. Рекордсменом накопичення Алюмінію є і плаун булавовидний (*Lycopodium clavatum* L.), зола якого містить 52 % алюміній оксиду.

Таким чином, за останні десятиліття було досягнуто значного прогресу у розумінні механізмів захисту рослин від дії токсичного для рослин Al^{3+} , солубілізованого в кислих ґрунтах. Токсична дія Алюмінію пов'язана з негативними структурними і фізіологічними змінами коренів рослин і вважається основним чинником, що стримує ріст рослин. Вивчення ролі Алюмінію в рослинних організмах спрямоване на досягнення мети розвитку сільськогосподарських культур, які краще підходять для вирощування з токсичним впливом Al в кислих ґрунтах.

Список використаних джерел

1. Emanuel Bojórquez-Quintal, Camilo Escalante-Magaña, Ileana Echevarría-Machado, Manuel Martínez-Estévez. Aluminum, a Friend or Foe of Higher Plants in Acid Soils. Review article. *Front. Plant Sci.* 2017. № 12. – URL: <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.01767>
2. Sanjib Kumar Panda, Frantisek Baluska, Hideaki Matsumoto. Aluminum stress signaling in plants. *Plant Signal Behav.* 2009 Jul; 4(7). P.592–597. – DOI: 10.4161/psb.4.7.8903.
3. Алексеева - Попова Н.В. Клеточно - молекулярные механизмы металлоустойчивости растений. В сб.: *Устойчивость к тяжелым металлам дикорастущих видов*. Ленинград. 1991. С. 5-15.
4. Н.В. Амосова, О.Н. Николаева, Б.И. Сынзыныс. Механизмы алюмотолерантности у культурных растений. *Сельскохозяйственная биология*. 2007. №1. С. 36-41.
5. Тютюнник С.Ю., Ребенков С.О., Бобков В.М., Долін В.В. Органічні форми знаходження алюмінію у ґрунтах лісових екосистем. Збірник наукових праць *Інституту геохімії навколишнього середовища «Геохімія техногенезу»*. 2011. Вип.19. С.130-138.
6. Яковлева О.В. Фитотоксичность алюминия. *Труды по прикладной ботанике, генетике, селекции*. 2018. Т.179, вып.3. С.3-17. – DOI: 10.30901/2227-8834-3-315-331.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СОРБЦИИ ИОНОВ СВИНЦА(II) НАНОРАЗМЕРНЫМ МАГНЕТИТОМ

Синтезовано магніточутливі сорбенти на основі однодоменного магнетиту. Вивчено розподіл наночастинок магнетиту за розмірами в ансамблі та їх магнітні властивості. Проведено порівняльні дослідження ізотерм і кінетики адсорбції іонів Pb^{2+} нанорозмірними магнетитом.

Ключові слова: адсорбція, магнетит, наноккомпозити, поверхня, адсорбенти.

Синтезированы магниточувствительные сорбенты на основе однодоменного магнетита. Изучено распределение наночастиц магнетита по размерам в ансамбле и их магнитные свойства. Проведены сравнительные исследования изотерм и кинетики адсорбции ионов Pb^{2+} наноразмерными магнетитом.

Ключевые слова: адсорбция, магнетит, наноккомпозиты, поверхность, адсорбенты.

The synthesis was made of the magnetosensitive sorbents based on single-domain magnetite. The investigation was carried out on the size distribution of magnetite nanoparticles in ensemble and their magnetic properties. Comparative investigations were carried out on the isotherms and kinetics of adsorption of Pb^{2+} ions by nano-sized magnetite.

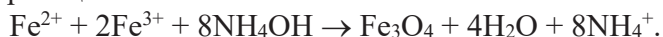
Keywords: adsorption, magnetite, magnetosensitive nanocomposites, ions of precious metals.

Использование адсорбентов с магнитными свойствами значительно облегчает задачу разделения и сбора веществ адсорбционным способом [1-3]. Выбор однодоменного магнетита в качестве исходного сорбента обусловлен его уникальными физико-химическими свойствами, возможностями управления движением наночастиц в жидких средах с помощью внешнего магнитного поля, применения на стадиях разделения и извлечения адсорбентов метода магнитной сепарации и другое [2-3].

К особенностям однодоменного состояния магнитных частиц можно отнести однородность намагниченности при любых значениях и направлениях поля H , возможность существования доменов не только в твердотельных ферро- и ферримагнитных сплавах и соединениях, но и в жидких средах (суспензиях и коллоидах) [1-2].

Целью настоящей работы является изучение свойств наноразмерного однодоменного магнетита (Fe_3O_4) в качестве магнитоуправляемого сорбента ионов Pb^{2+} из водных растворов.

Синтез магнетита [3-4] осуществляли методом соосаждения солей железа согласно схеме реакции:



Полученный золь осаждали в магнитном поле, промывали дистиллированной водой.

Методами электронной микроскопии установлено (рис. 1.), что частицы магнетита характеризовались размерами 3 – 23 нм и эллипсоидной формой. Средний размер частиц зависел от условий синтеза, распределением по размерам можно было управлять технологически.

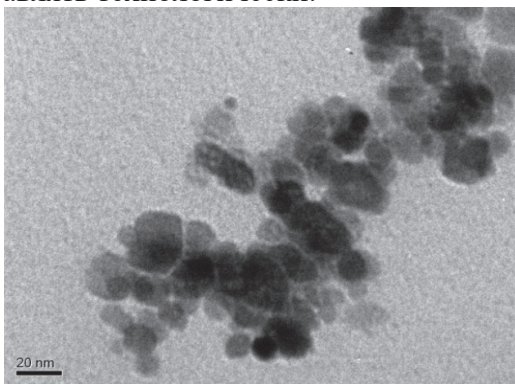


Рис. 1. ПЭМ изображение наноразмерного Fe_3O_4

Исследовано, что удельная поверхность синтезированного магнетита, в зависимости от среднего размера частиц, составляла $S = 90 - 180 \text{ м}^2/\text{г}$ (определено по термодесорбции азота с помощью прибора KELVIN 1042 фирмы “COSTECH Instruments”).

Ансамбли частиц магнетита исследовали методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ, Transmission Electron Microscope JEOL 2010).

Гистограмма распределения частиц по размерам ($N = 217$), а также кривая логарифмически нормального распределения показаны на рис 2.

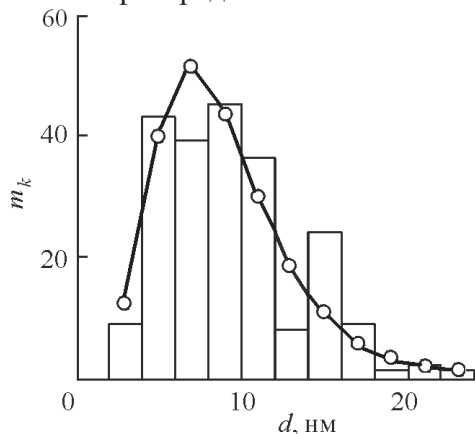


Рис. 2. Гистограмма распределения частиц по размерам и кривая логарифмически нормального распределения с параметрами: $M(d) = 9,38 \text{ нм}$, $\sigma_d = 3,38 \text{ нм}$.

По данным ПЭМ диаметр частиц составляет $d_{\min} = 2,9 \text{ нм}$ и $d_{\max} = 22,9 \text{ нм}$.

Растворы Pb^{2+} ионов приготавливали в диапазоне концентраций от 10 до 200 мг/л. К 0.03 г сорбента прибавляли 5 мл приготовленного раствора нитратнокислой соли свинца. Адсорбцию осуществляли в статическом режиме в течение 3 часов с использованием шейкера при $\text{pH} = 7,0 - 7,5$ и комнатной температуре.

Адсорбционную емкость наноструктур определяли измерением концентрации ионов Pb^{2+} в растворах до и после адсорбции с применением атомно-абсорбционного анализа с помощью спектрофотометра С - 115 М в пламенной смеси ацетилен-воздух.

Емкость адсорбента A (мг/г) рассчитывали по формуле:

$$A = (C_0 - C_p) \cdot V / m,$$

где C_0 и C_p – концентрация исходного раствора и раствора после сорбции (мг/л), V – объем раствора (л), m – навеска сорбента (г).

Коэффициенты распределения E (мл/г) ионов Pb^{2+} между поверхностью наноструктур и раствором, степень извлечения R , % определяли по формулам: $E = A/C_p$, $R = [(C_0 - C_p)/C_0] \cdot 100$, соответственно.

Исследования кинетики адсорбции показывают, что основная часть ионов свинца(II) на поверхности Fe_3O_4 адсорбируется за 10 – 30 минут

На основе экспериментальных результатов построены изотермы адсорбции и вычислены параметры, характеризующие мономолекулярную адсорбцию согласно уравнению Ленгмюра.

Установлено, что адсорбционная емкость, степень извлечения и коэффициент распределения составляют 20,1 мг/г; 60,3 % и 253 мл/г соответственно.

Результаты работы свидетельствуют о перспективности использования наноразмерного магнетита для создания сорбентов ионов и комплексов тяжелых металлов, таких как свинец(II).

Литература:

1. A.P. Shpak, P.P. Gorbyk (eds.). *Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics Chemistry, and Applications*. Springer. – 2009. – 420 p.
2. *Наноматериалы и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии* / Под ред. А.П. Шпака, В.Ф. Чехуна // Составители П.П. Горбик, В.В. Туров. К: Наук. думка. – 2011. – 444 с.
3. A.L. Petranovska, N.V. Abramov, S.P. Turanska, P.P. Gorbyk, A.N. Kaminskiy N.V. Kussyak. Adsorption of cis-dichlorodiammineplatinum by nanostructures based on single-domain magnetite. // *Journal of Nanostructure in Chemistry: Volume 5, Issue 3 (2015), Page 275-285*.
4. Абрамов М.В., Кусяк А.П., Камінський О.М., Туранська С.П., Петрановська А.Л., Кусяк Н.В., Туров В.В., Горбик П.П. Синтез та властивості магніточутливих поліфункціональних нанокompозитів для застосування в онкології. *Міжвід. зб. наук. пр. «Поверхність» Ін-т хімії поверхні НАН України*. К.: Наукова думка. – 2017. – № 9 (24). – С.165 – 198.

²Кисорець К.С., ²Циганков С.А., ¹Демченко А.М., ^{1,3}Суховєєв В.В.

¹ДУ „Інститут фармакології та токсикології НАМН України;

²Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя;

³Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

ПОХІДНІ 3-АРИЛ-2-(6,7,8,9-ТЕТРАГІДРО-5H-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-А]АЗЕПІН-3-ІЛ)-АКРИЛОНІТРИЛІВ ТА ЇХ ЙМОВІРНА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

У статті досліджено ймовірну фармакологічну активність похідних 3-арил-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)-акрилонітрилів. Встановлено, що вони можуть бути перспективними для пошуку нових вітчизняних протипухлинних препаратів.

Ключові слова: похідні 3-арил-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)-акрилонітрилів, протипухлинна активність.

В статье исследованы вероятную фармакологическую активность производных 3-арил-2-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-3-ил)-акрилонитрилов. Установлено, что они могут быть перспективными для поиска новых отечественных противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: производных 3-арил-2-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-3-ил)-акрилонитрилов, противоопухолевая активность.

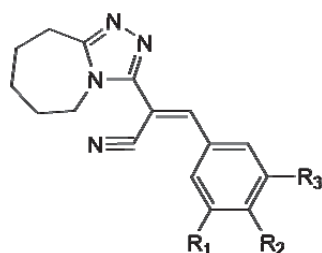
The article investigated the probable pharmacological activity of derivatives of 3-aryl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)-acrylonitriles. It was established that they can be promising for the search for new domestic anticancer drugs.

Key words: derivatives of 3-aryl-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)acrylonitriles, antitumor activity.

Раніше [1–2] нами виявлено знеболюючу та протизапальну активність серед похідних триазолоазепінів. Тому метою цього дослідження було:

- синтезувати нові похідні 3-арил-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)-акрилонітрилів;
- довести структуру;
- дослідити ймовірну фармакологічну активність.

Отже, предметом нашого дослідження є похідні 3-арил-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)-акрилонітрилів, а саме:



- a R₁ = H, R₂ = OCH₃, R₃ = H.
- b R₁ = H, R₂ = OH, R₃ = H.
- c R₁ = OCH₃, R₂ = OCH₃, R₃ = OCH₃.
- d R₁ = OC₂H₅, R₂ = OH, R₃ = H.
- e R₁ = OC₂H₅, R₂ = CH₃COO, R₃ = H.
- f R₁ = H, R₂ = C₂H₅COO, R₃ = H.
- g R₁ = H, R₂ = CH₃COO, R₃ = H.
- h R₁ = H, R₂ = C₂H₅COO, R₃ = OCH₃.
- i R₁ = H, R₂ = OCH₃, R₃ = OH.
- j R₁ = H, R₂ = CH₃COO, R₃ = OCH₃.

Склад та будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ¹H-спектроскопії.

Прогнозування фармакологічної активності сполук проведено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances [3].

Знайдено, що одержані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної активності, зокрема бути ефективними як інгібітор проникності мембрани (Membrane permeability inhibitor), Цитопротектор (Cytoprotectant) а також як протираковий препарат Antineoplastic (pancreatic cancer) тощо.

Таблиця 1.

Ймовірна фармакологічна активність похідних 3-арил-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)-акрилонітрилів

	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>	<i>h</i>	<i>i</i>	<i>j</i>
Antineoplastic (pancreatic cancer)	64,1	70,8	70,8	59,1	57,8	59,3	63,7	56,1	62,9	59,7
Membrane permeability inhibitor	53,9	65,7	62,8	56,9	56,4	54,6	51,8	51,7	40,7	35,7
Cytoprotectant	35,8	43	44,9	46,5	53,6	37,3	52,7	41,7	50,6	56,9

Аналіз таблиці дозволяє виокремити фізіологічно активні сполуки, активність яких, зменшується в наступній послідовності:

для антинеопластичної активності (рак підшлункової залози)

$$b > c > a > g > i > j > f > d > e > h$$

для інгібітору проникності мембран

$$d > e > i > b > j > a > g > c > h > f$$

як цитопротектор

$$h > i > f > e > g > c > b > d > j > a$$

Прогнозування можливої токсичності серед досліджуваних сполук здійснено комп'ютерним моделювання [6]. Встановлено, що всі синтезовані сполуки в основному належать до 4 та 5 класів токсичності за класифікацією К.К. Сидорова [5, 6].

Відповідно до аналізу фармакологічної активності, можна зробити висновок про перспективність пошуку серед похідних 3-арил-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)-акрилонітрилів нових активних субстанцій лікарських засобів.

Список використаних джерел

1. Demchenko, S. A., Yeromina, N. O., Perekhoda, L. O., Bukhtiarova, T. A., Bobkova, L. S., & Demchenko, A. M. (2018). Synthesis and analgesic properties of (3-allyl-4-aryl-3H-thiazol-2-ylidene)-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]amine derivatives. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, (1), 67-73.
2. Демченко С.А., Ядловський О. Є., Бухтіарова Т. А., Серединська Н. М., Голубов М. І., Демченко А. М. 3-(4-гідроксифеніл)-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[4,3-а]азепін-3-іл)-акрилонітрил, що проявляє аналгетичну та протизапальну активності. Патент № 135585. Інтелектуальна власність. 10.07.2019, бюл. № 13.
3. Програма PASS Online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>. – Назва з екрану (08.04.2017).

4. GUSAR Online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану (08.04.2017).
5. Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.
6. Hansten P.D., Horn J.R., Hazlet T.K. ORCA: Operational Classification of Drug Interactions. J. Am. Pharm. Assoc. 2001; 41:161-165.

УДК 631:526:633.8 (477.87)

¹Кормош С. М., ²Повлін І. Е., ³Митенко І. М., ⁴Нодь М. Л.

¹Закарпатська державна сільськогосподарська дослідна станція НААН

²Закарпатський Угорський інститут ім. Ф. Ракоці II

³Інститут овочівництва і багатаниництва НААН

⁴Університет ім. Шейне Яноша

НАКОПИЧЕННЯ КОРИСНИХ РЕЧОВИН РОСЛИНАМИ ЛЮБИСТКУ ЛІКАРСЬКОГО (*LEVISTICUM OFFICINALIS* C. KOCH.) В УМОВАХ ЗАКАРПАТТЯ

Любисток лікарський – цінна багаторічна рослина. Завдяки біохімічному складу має широке застосування у медицині та харчовій промисловості. Однак бракує інформації щодо накопичення корисних речовин у різні періоди розвитку рослин. Тому, основним питанням яке розглядалося у статті, було вивчення вмісту корисних речовин у рослинах любистку лікарського в умовах низинної зони Закарпаття. Встановлено, що вміст цих речовин в рослинах залежить як від сортового сортименту, так і від фази розвитку рослин. Найбільша їх кількість накопичується у період кушення рослин.

Любисток лекарственный – ценное многолетнее травянистое растение. Биохимический состав растения способствует использованию сырья как в медицине, так и в пищевой промышленности. Но отсутствует информация о накоплении полезных веществ в разные периоды развития растения. Потому, основной задачей исследований было изучение содержания этих веществ в растениях любистка лекарственного в условиях низменности Закарпатья. Нами установлено, что их накопление зависит как от сортового состава, так и от фазы развития растения. В условиях Закарпатья наиболее их количество накапливается в фазу кушения растений.

Levisticum officinalis C. Koch. – is a valuable perennial plant. Owing to its biochemical composition it has a wide range of usage in medicine and food industry. However, there is a lack of information as to the essential oil accumulation during the various stages of plants' development. That's why the main issue which had been viewed in the article was the study of the content of the essential oil in the lovage medicinal plants in the conditions of the lowlands of Transcarpathia. It had been established that the content of the essential oil in the plants depends both from the variety assortment and the phase of the plant's development. Its major amount is being accumulated in the period of the plants' tillering phase.

Ключові слова: любисток, корисні речовини, накопичення, вміст, масова частка, розвиток, адаптивний

Рослинам *Levisticum officinalis* C. Koch. притаманний приємний стійкий пряно-трав'янистий аромат запашного перцю та гіркуватий присмак. Всі частини рослини – листки, стебла, корені та плоди використовують у кулінарії. Молоді листки впродовж всієї вегетації – для супів, бульйонів, салатів, соусів до овочевих, м'ясних та рибних страв. Розмелені сухі корені любистку мають грибний аромат і використовують їх для супів, соусів, страв із різних круп. Ним ароматизують кондитерські вироби, чайні суміші, маринади та напої. Із стебла варять варення і готують цукати. Широке застосування настоїв та відварів любистку лікарського у медицині, а саме при водянці, порушенні сольового балансу організму як сечогінний засіб, при невралгіях, хворобах серця, та шлунково-кишкового тракту. Відвар коренів застосовують при лікуванні хвороб шкіри, для швидкого загоєння ран та укріплення коренів волосся [1–4].

Любисток лікарський – розповсюджена, головним чином, на присадибних ділянках рослина. Головною причиною неможливості переведення такої цінної рослини як любисток лікарський на промислову основу – нестача інформації щодо його біологічних і морфологічних особливостей, недостатньо розкрито цінні властивості, накопичення корисних речовин та відсутній адаптивний селекційний матеріал і сорти, не розкрито технологічні особливості вирощування. У Державному реєстрі сортів рослин знаходяться лише два сорти (селекції ЗДСГДС – Мрія (2008) і Корал (2015).

Головним завданням досліджень було оцінити в умовах низинної зони Закарпаття вихідний матеріал любистку лікарського і виділити перспективні зразки з високими показниками урожайності зеленої маси і вмістом ефірної олії та вітаміну С.

Проводили оцінку 7 колекційних зразків – за ростом і розвитком рослин, за тривалістю вегетаційного періоду рослин, продуктивністю та виходом біологічно активних речовин [5-8, 10,], опис рослин проводили за класифікатором ознак розробленим автором [9]. Масову частку ефірної олії в рослинах визначали методом гідродистиляції на апаратах Клевенджера [7,11-13].

В умовах інтродукції насіння любистку лікарського проростало при температурі 7-8 °С, перші сходи з'являлися на 15-ту добу. Формування повноцінної сировини рослин для харчової галузі (фаза кущіння) відбувалося на 29-40-ту добу, формування генеративних органів (квітконоса, суцвіть) – на 52-57-му добу, масове цвітіння (сировина під час цвітіння – для фармацевтичної галузі) – на 66-71-шу добу. Висота куща разом із квітконосом досягає 120-180 см і більше. Період розвитку рослини від сходів до повного визрівання насіння проходив, у середньому, за 115-127 діб.

Формування біомаси рослин та її величина свідчать про те, наскільки вид чи сорт адаптувався до умов вирощування. Любисток лікарський багатокісна культура і за вегетаційний період можна скошувати до 2-3 разів. Перспективними для селекції є зразки любистку лікарського, в яких маса з рослини при першому скошуванні становить не менше 330,0-503,0 г і вихід товарної сирови-

ни знаходиться у межах 50-55 %. Усі зразки у колекційному розсаднику за вивченнями показниками перевищують вказані параметри (табл. 1).

Таблиця 1

Джерела за масою рослини любистку лікарського

Маса рослини, г	Зразки
330,0-412,5	-
412,6-502,5	-
502,6--592,0	Мрія, КЙ
593,1-682,5	Lovedge, К-3, Redeji
682,6-775,0	МЛЛ, Корал

У середньому, за період вивчення вихідного матеріалу любистку лікарського найбільшу біомасу накопичували зразки: МЛЛ – 707,5 г, вихід товарної сировини становив 53,6%, Корал – 700,0 г і 52,0 %, Redeji – 682,5 г і 56,2%, К-3 – 652,5 г і 51,1%.

Дослідження біохімічного складу рослин любистку лікарського у низинній зоні Закарпаття свідчать про те, що найбільше накопичення сухої речовини, вітаміну С та ефірної олії спостерігалось у фазі масового куціння. Посушливі роки сприяли більшому накопиченню сухої речовини (табл. 2).

Таблиця 2

Оцінка колекційних зразків рослин любистку лікарського за біохімічним складом (середнє за 2011-2016 рр.)

Показники	Зразок						
	Мрія St	Lovedge	Redeji	МЛЛ	К-3	КЙ	Корал
Вміст:							
сухої речовини, %	17,2	19,3	19,8	20,2	16,2	23,0	20,4
вітаміну С, мг/100 г	22,0	16,3	21,2	32,3	25,6	26,0	32,5
ефірної олії, % на сиру масу	0,16	0,19	0,20	0,28	0,20	0,22	0,28

Нітратів, за посушливих умов, у рослинах накопичувалася не велика кількість. Найбільше їх було у сорту Redeji і становила 1570 мг/кг (ГДК – 2000 мг/кг), а найменше – у сорту-стандарту Мрія – 638 мг/кг.

Вітаміну С більше накопичувалося у сорту Корал – 32,5 мг/100 г, та зразку МЛЛ – 32,3 мг/100 г). Менше його було у зразків КЙ (26,0 мг/100 г) та К-3 (25,6 мг/100 г). У стандарту цей показник знаходився на рівні 22,0 мг/100 г. Найменше вітаміну С накопичувалося у сортів зарубіжної селекції Lovedge (16,3 мг/100 г) та Redeji (21,2 мг на 100 г).

Вміст ефірної олії коливався від 0,16 % до 0,28 % на сиру масу або від 0,71 % до 0,93 % на абсолютно суху масу. Найбільшим він був у зразків МЛЛ – 0,28 % (або 0,80 % а.с.м.) і Коралу – 0,28 % (або 0,93 % а.с.м.).

Результати дослідження свідчать про те, що вміст компонентів біохімічного складу зразків любистку лікарського був мінливим і залежав від умов вирощування (табл. 3).

У середньому, по колекції вміст сухої речовини коливався від 16,2 % у 2013 р. до 22,0 % у 2015 р. Внутрішньовидова мінливість за цим показником була великою – коефіцієнт варіації коливався від 22,6 % до 25,8 %. Вміст сухої речовини у сировині між зразками коливався у середньому за роками від 14,7 % (2013 р., МЛЛ) до 29,5 % (2015 р., Мрія).

Мінливість компонентів біохімічного складу зразків рослин
любистку лікарського (2011-2016 рр.)

Рік	ГТК	Вміст у сировині					
		сухої речовини, %		вітаміну С, мг/100 г		ефірної олії, % (а.с.м)	
		X _{ср.} +S _{ср.}	V+Sv., %	X _{ср.} +S _{ср.}	V+Sv., %	X _{ср.} +S _{ср.}	V+Sv., %
2011	0,88	17,8±0,35	24,6±0,47	20,8±0,06	34,2±1,63	1,53±0,06	22,6±0,82
2012	0,60	20,3±0,60	22,6±0,45	31,5±0,16	23,1±1,50	0,82±0,04	24,7±0,93
2013	0,81	16,2±0,23	25,8±1,02	26,0±0,09	25,3±1,72	0,97±0,06	24,1±1,02
2014	0,88	18,6±0,46	23,9±1,00	51,3±0,21	21,3±1,70	1,51±0,10	23,8±0,86
2015	0,53	22,0±0,51	22,8±0,48	21,1±0,09	26,5±1,72	0,79±0,04	25,1±1,12
2016	0,92	17,1±0,34	23,5±0,95	25,2±0,08	22,3±1,65	1,11±0,16	24,5±0,92

Вміст вітаміну С у сировині залежав від умов вирощування. Амплітуда коливання цього показника, у середньому, знаходилася у межах від 20,8 мг/100 г (2011р.) до 51,3 мг/100 г (2014 р.), а між зразками – від 19,0 мг/100 г (2015 р., Lovedge) до 55,9 мг/100 г (2014 р., Корал). Коефіцієнт варіації змінювався, залежно від року вивчення від 21,3 % (2014 р.) до 34,2 % (2011 р.).

Високий вміст ефірної олії у сировині відмічено у роки, гідротермічний коефіцієнт яких коливався у межах від 0,88 (2011 р., 2014 р.) до 0,92 % (2016 р.) і становив 1,53 % і 1,51 % та 1,11 %, відповідно (див. табл. 3). Залежно від зразка вміст ефірної олії, у середньому, змінювався від 0,62 % (2012 р., Lovedge) до 1,89 % (2011 р., Мрія).

Висновки. Вирощування любистку лікарського на Закарпатті є перспективним напрямом, що зумовлений: широким спектром використання сировини, невибагливістю до умов вирощування і здатністю рости на ґрунтах не придатних для вирощування основних овочевих і зеленних культур, заповнення нової ніші ароматичних культур на овочевому ринку даного регіону.

У результаті тривалого вивчення нами встановлено, що перспективними для залучення у селекційний процес на високі параметри показників урожайності та біохімічного складу є зразки МЛЛ та сорт Корал.

Список використаних джерел

1. Сучасний стан та перспективи використання лікарських рослин. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.internet.tdmu.edu.ua/>.
2. Мінарченко В.М. Лікарські судинні рослини (медичне та ресурсне значення). К: Фітосоціоцентр, 2005. С. 64-65.
3. Формазюк В. И. Энциклопедия пищевых лекарственных растений: Культурные и дикорастущие растения в практической медицине: под ред. Н. П. Максютинной. К.: Издательство А.С.К., 2003. С. 134-137.
4. Володарська А. Т., Скляревський О. М. Вітаміни на грядці. К.: Урожай, 1989. 68 с
5. Бейдеман И.Н. Методика изучения фенологии растительных сообществ. Новосибирск: Наука, 1974. 156 с.
6. Работнов Т.А. Жизненный цикл многолетних травянистых растений в луговых ценозах *Тр. БИН АН СССР*. 1950. Сер.IV, 6. С.63–74.

7. Исиков В.П., Ряботягов В.Д., Хлыпенко Л.А. и др. Интродукция и селекция ароматических и лекарственных растений. Методологические и методические аспекты. Ялта: Никитский ботанический сад, 2009. 110 с.
8. Шелудько Л.П., Куценко Н.И. Лікарські рослини (селекція і насінництво). Полтава, 2013. 476 с.
9. Кормош С.М., Леонова О.М. Методика проведення експертизи сортів любистку лікарського (*Levisticum officinalis* C. Koch.) на відмінність, однорідність і стабільність. *Охорона прав на сорти рослин. Офіційний бюлетень, Методики*. 2007. Ч. 3, № 2. С. 167–176.
10. Кормош С.М., Повлін І.Е. та ін.: Теоретично-методологічні аспекти ведення селекції *Levisticum officinale* Koch. *Leonurus guinguelobatus* Gilib. і створення нових конкурентоспроможних сортів., 2015 Ужгород. 47 pp.
11. Novák Ildikó : Az érési, speciális anyag felhalmozódási és posztharvest változások befolyása a lestyán drogminőségére. Doktori értekezés. Budapest Corvinus Egyetem Kertészettudományi Kar Gyógyés Aromanövények Tanszék, 2006.
12. Lencsés Ottó: *Levisticum officinale* – Lestyán. : Gyógy és aromanövények. Mezőgazda, Budapest, 397-400 p.
13. Novák Ildikó – Zámboriné Németh Éva: Illóolaj-tartalom, - összetétel és érzékszervi jellemzők vizsgálata lestyán (*Levisticum officinale* Koch.) levél esetében. Budapest, 2003.
14. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта. М.: Колос, 1985. 351 с.

УДК 547.588.51:547.425.3

Коросько Я.В., Москаленко О.В., Демченко А.М.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ З ГЕРБИЦИДУ СИМАЗИН

Розглянуто хімічну модифікацію діючої речовини гербициду Симазин. Синтезовано 2-[(4,6-диметил-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл]-N-феніл-ацетамід. Значена сполука має інтерес як білдинг-блок для подальших синтезів, а також як речовина з потенційними антирадикальними та біологічними властивостями.

Ключові слова: Симазин, гербициди, хімічна модифікація, 2-[(4,6-диметил-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл]-N-феніл-ацетамід.

Рассмотрено химическую модификацию действующего вещества гербицида Симазин. Синтезировано 2-[(4,6-диметил-1,3,5-триазин-2-ил)сульфанил]-N-фенил-ацетамид. Указанное вещество представляет интерес как билдинг-блок для дальнейших синтезов, а так же как вещество с потенциальными антирадикальными и биологическими свойствами.

Ключевые слова: Симазин, гербициды, химическая модификация, 2-[(4,6-диметил-1,3,5-триазин-2-ил)сульфанил]-N-фенил-ацетамид.

Chemical modification of the active ingredient of the herbicide Simazin is considered. Synthesized 2-[(4,6-dimethyl-1,3,5-triazin-2-yl)sulfanyl]-N-phenyl-acetamide.

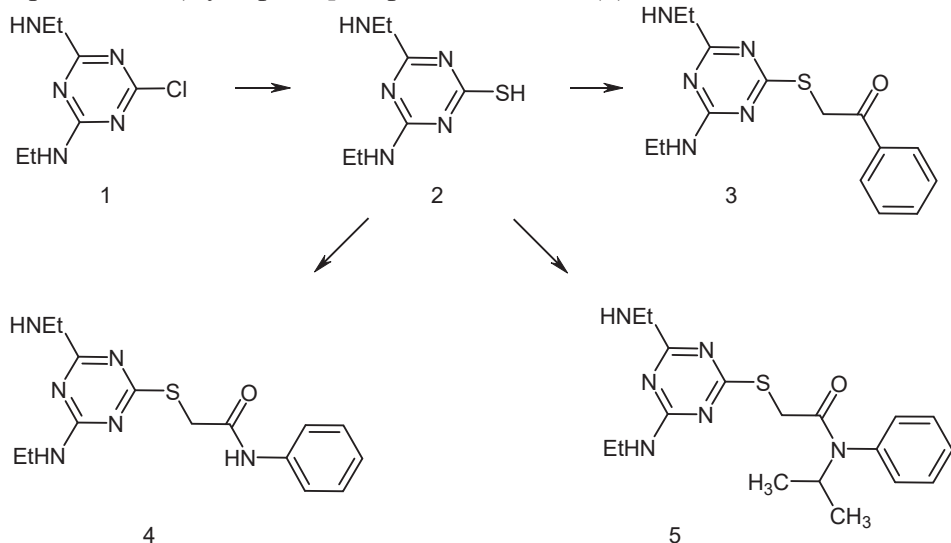
The synthesized substance is of interest as a building block for further syntheses, as well as a substance with potential antiradical and biological properties.

Keywords: simazine, herbicides, chemical modification, 2-[(4,6-dimethyl-1,3,5-triazin-2-yl)sulfanyl]-N-phenyl-acetamide.

Дослідження напрямків хімічної модифікації біологічно-активних речовин є актуальною задачею сучасної хімії не лише з наукової але і з практичної точок зору. Це обумовлено можливістю одержати з більшою імовірністю нові біологічно-активні речовини, а також розробити нові напрямки переробки непридатних до подальшого використання гербіцидів.

Симазин – селективний системний гербіцид, що належить до групи хлортриазинів. Механізм його дії полягає в інгібуванні фотосинтезу. Симазин реалізується під торговими назвами «Симазин», «Гесатоп Квик», «Линоцин», «Медурон», «Топурон» та «Тревокс».

У продовж досліджень [1, 2], нами синтезовано сполуку 2-[(4,6-диметил-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл]-N-феніл-ацетамід (4) за схемою:



Сполуки 3, 5 було синтезовано раніше і встановлено, що вони виявляли антирадикальну активність [1]. Синтез проводили у спиртовому розчині натрій гідроксиду за кімнатної температури протягом 5 год. Утворений білий осад висували та перекристалізували з ізопропанолу.

Склад і хімічну будову сполуки 4 доведено даними елементного аналізу та методом ЯМР ¹H. Синтезована сполука має інтерес як білдинг-блок для подальших синтезів, а також як речовина з потенційними антирадикальними та біологічними властивостями.

Список використаних джерел:

1. Синтез та антиоксидантна активність похідних 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5 / О. І. Барчина, І. В. Геращенко, В. В. Суховєєв, О. С. Смольський, А. М. Демченко // Фармацевтичний журнал. - 2011. - № 2. - С. 56-57. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_2_12

2. Synthesis and antioxydant activity of 6-(N1-benzylidenhydrazino)-N,N1-diethyl[1,3,5]triazin-2,4-diamino derivatives Moskalenko O.V., Huz A. M., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M. Ліки – людині. сучасні проблеми фармако-котерапії і призначення лікарських засобів Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції У двох томах Том 2 12-13 березня 2020 року м. Харків с.53.

УДК 678.66:546.16

¹Ласа А.В., ²Мужев В.В., ¹Москаленко О.В., ³Горідько Т.М., ²Шекера О.В.

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

²Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України

³Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ СЕГМЕНТОВАНИХ ПОЛІУРЕТАНІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ З ПЕРФЛУОРОАРОМАТИЧНИМИ ЕКСТЕНДЕРАМИ ЛАНЦЮГА

В статті розглянуто синтез та властивості сегментованих поліуретанів медичного призначення, які містять у складі жорсткого сегменту ізомерні перфлуороароматичні екстендери полімерного ланцюга.

Ключові слова: сегментовані поліуретани, перфлуороароматичний екстендер, ізомерія.

В статье рассмотрены синтез и свойства сегментированных полиуретанов медицинского назначения, содержащих в составе жесткого сегмента изомерные перфлуороароматические экстендеры полимерной цепи.

Ключевые слова: сегментированные полиуретаны, перфлуороароматический экстендер, изомерия.

The article discusses the synthesis and some properties of segmented polyurethanes medical application, which are containing of isomeric perfluoroaromatic extenders of the polymer chain.

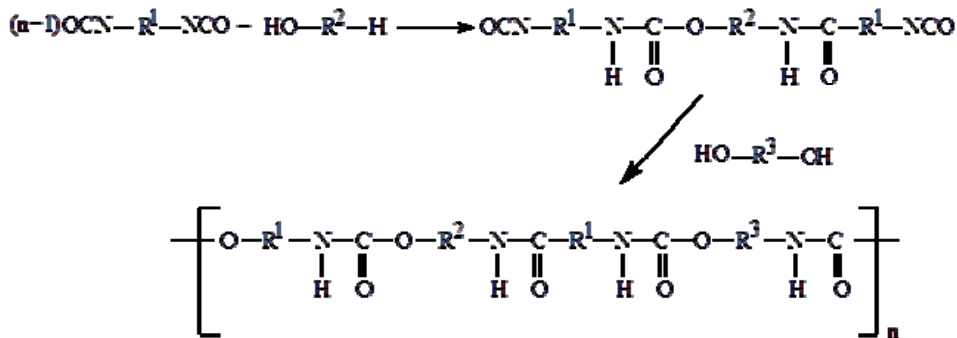
Key words: segmented polyurethanes, perfluoroaromatic extenders, isomerism.

Створення полімерних матеріалів для застосування в медицині є одним із пріоритетних напрямків сучасної хімії високомолекулярних сполук, медичної та фармацевтичної хімії. На сьогодні вироби на основі синтетичних полімерів знаходять застосування як медичні клеї, катетери, судини та деталі штучного серця, системи переливання крові, біологічно-активні полімери, покриття та ендопротези широкого спектру функціонального призначення [1-3].

Перспективним класом високомолекулярних сполук, на основі яких можуть бути створені полімери медичного призначення, є флуоровмісні сегментовані поліуретани (ФСПУ). Останні характеризуються біосумісністю, тромборезистентністю, високими міцністними параметрами, розчинністю в типових органічних розчинниках, що дозволяє отримувати на їхній основі вироби медичного застосування [4-7]. Властивості ФСПУ, за рахунок широкого набору вихідних компонентів (діізоціанат, олігоетер, екстендер), можна напрямлено регулювати, що дозволяє створю-

вати полімери медичного призначення з широким діапазоном властивостей та областей застосування. Натомість, аналіз наукових джерел показав, що сегментовані поліуретани медичного призначення, які містять у своєму складі ізомерні перфлуороароматичні бісфеноли (БФ), в літературі не описані.

Метою даної роботи було синтез нових ФСПУ медичного призначення та дослідження їхніх властивостей.



де

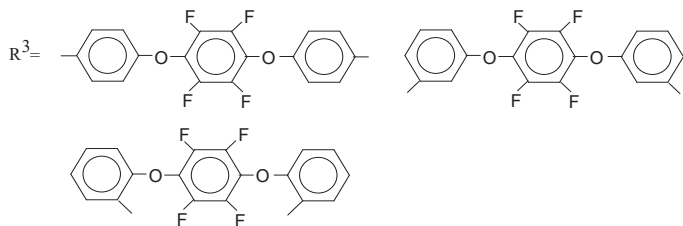
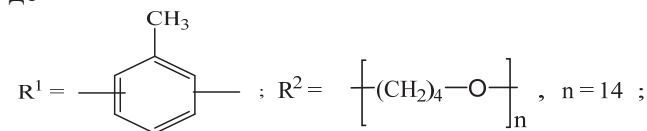


Схема 1. Синтез флуоровмісних сегментованих поліуретанів.

Синтез ФСПУ здійснювали двостадійним (форполімерним) способом [8]. На першій стадії, взаємодією толуїлендіізоціаната (ТДІ) та оліготетраметиленгліколя (ОТМГ, ММ 1000), у співвідношенні (молі) 2:1 відповідно, отримували форполімер, олігомер з кінцевими реакційноздатними групами. На другій стадії, проводили поліконденсацію (поліприєднання) форполімера з ізомерними перфлуороароматичними БФ: 1,4'-біс(*n*-гідроксифенокси)тетрафлуоробензол (*n*-БФ), 1,4'-біс(*m*-гідроксифенокси) тетрафлуоробензол (*m*-БФ) та 1,4'-біс(*o*-гідроксифенокси)тетрафлуоробензол (*o*-БФ). Останні, що були використані як екстендери полімерного ланцюга, отримували згідно [9]. Реакцію проводили в розчині, використовуючи як розчинник ДМФА при температурі 80 °С впродовж 6-8 год. Як каталізатор використовували дибутилдилаурінат олова (не більше 1-го мольного %). Конверсію ізоціанатних груп форполімеру, при взаємодії з БФ, контролювали методом ІЧ-спектроскопії по зникненню смуги поглинання ізоціанатних груп при 2270см⁻¹. Загальний вигляд реакцій ФСПУ представлено на схемі 1. Отримані ФСПУ розчинні в полярних апротонних розчинниках, таких

як: ДМФА, ДМСО, ДМАА та ін. Із розчинів відповідних розчинників утворюють прозорі плівки з високими міцністними характеристиками (табл. 1).

Будова ФСПУ доведена даними ІЧ-спектроскопії. Як видно з рис. 1, криві 1-3 відповідають ІЧ-спектрам ФСПУ, полімерний ланцюг яких містить гнучкі сегменти (ТДІ, ОТМГ) однакової хімічної будови, а в жорстких сегментах (ТДІ, БФ) присутні флуоровмісні БФ, у складі яких гідроксильні групи перебувають в *пара*-, *мета*- і *орто*-положенні відповідно. В ІЧ-спектрах синтезованих ФСПУ містяться смуги, що обумовлені коливаннями як у гнучких, так і у жорстких сегментах. Так, до валентних коливань гнучкого сегмента відносяться смуги поглинання з хвильовими числами 2950 см^{-1} (валентні несиметричні CH_2), 2870 см^{-1} і 2805 см^{-1} (валентні симетричні CH_2), 1450 см^{-1} , 1420 см^{-1} , 1370 см^{-1} і 1320 см^{-1} (деформаційні CH_2), 1130 см^{-1} (валентні COC). З коливаннями у жорстких сегментах полімерного ланцюга пов'язані смуги 3300 см^{-1} (валентні NH), 1730 см^{-1} , 1710 см^{-1} , 1690 см^{-1} і 1645 см^{-1} (валентні CO), 1600 см^{-1} (бензольне кільце), в області 1530 см^{-1} (деформаційні NH). При аналізі ІЧ-спектрів зразків ФСПУ 1-3, видно, що розбіжності в областях від 700 до 900, 1000, від 1150 до 1300 і 1500 см^{-1} полімерів зумовлені відмінностями в будові відповідних флуоровмісних ізомерних БФ. Повної аналогії в розбіжностях спектрів не слід очікувати, оскільки в жорстких сегментах ФСПУ присутні лише залишки використаних перфлуороароматичних екстендерів макроланцюга.

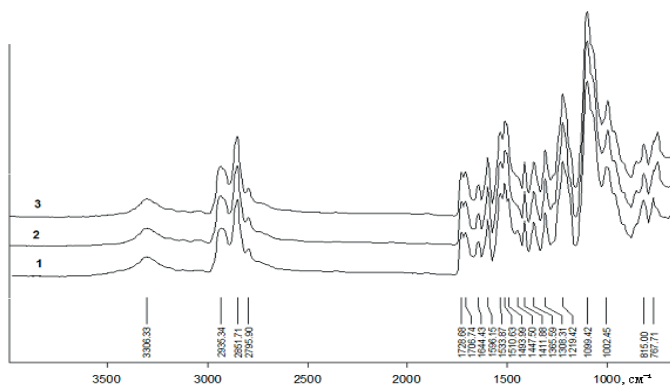


Рис. 1. ІЧ-спектри флуоровмісних сегментованих поліуретанів:
1 – ФСПУ-1; 2 – ФСПУ-2; 3 – ФСПУ-3.

Деякі фізико-хімічні властивості синтезованих ФСПУ представлені в табл. 1. Як видно із даних, наведених в табл. 1, ФСПУ характеризуються значеннями міцності на розрив та відносного подовження при розриві, що перебувають в межах 79-85 МПа і 825-881 % відповідно. Слід зазначити, що ізомерія перфлуороароматичного екстендера макроланцюга суттєво не впливає на механічні властивості ФСПУ. Найбільшою міцністю на розрив володіє ФСПУ-1, в якого гідроксильні групи у складі БФ знаходяться в *пара*-положенні, найменшою – ФСПУ-3 з *орто*-положенням OH -груп у складі перфлуороароматичного БФ. Найбільше значення водопоглинання плівок досліджених полімерів має ФСПУ-1 – 4,6 %, найменше – ФСПУ-3 (3,9 %). ФСПУ-2 характеризується проміжним показником і становить 4,2 %.

Таблиця 1

Механічні характеристики флуоровмісних сегментованих поліуретанів

Полімер	Склад	Міцність на розрив, МПа	Відносне подовження при розриві, %	Поверхневий натяг, мН/м	Водопоглинання, %
ФСПУ-1	ТД, ОТМГ, <i>n</i> - БФ	87	884	41,2	4,6
ФСПУ-2	ТД, ОТМГ, <i>m</i> - БФ	85	881	38,5	4,2
ФСПУ-3	ТД, ОТМГ, <i>o</i> - БФ	79	825	39,7	3,9

Відомо, що характеристика поверхні полімерів, зокрема, поверхневий натяг, є одним з критеріїв оцінки гемосумісності поліетеруретанів [10]. Як видно з даних табл. 1, значення сили поверхневого натягу ФСПУ 1-3 складають 38,5– 41,2 мН/м. Згідно даних крайового кута змочування встановлено, що сила поверхневого натягу плівок ФСПУ перебуває в межах гемосумісності полімерів для сегментованих поліуретанів, що були досліджені авторами в роботі [11].

Попередні дослідження біологічних властивостей ФСПУ *in vitro* показали, що незначне зниження концентрації фібриногену в модельному розчині та суцільній крові, вказує на малу ймовірність утворення тромбів при контакті із плівками ФСПУ [12]. Припустиме зниження кількості тромбоцитів, а також збереження їхніх функціональних властивостей вказує на те, що отримані ФСПУ можуть бути використані як полімерні матеріали медичного призначення.

Таким чином, синтезовані нові сегментовані поліуретани, які містять у складі жорсткого сегменту перфлуороароматичні ізомерні екстендери полімерного ланцюга та досліджені деякі їхні властивості. Показано, що синтезовані ФСПУ можуть бути використані як полімерні матеріали медичного призначення.

Список використаних джерел

1. Пхакадзе Г.А. Биосовместимые полимеры. – Киев: Наук. Думка, 1990. – 160 с.
2. Платэ Н. А., Васильев А. Е. Физиологически активные полимеры.– М.:
3. Химия, 1986. – 296 с.
4. Maitz M.F. Applications of synthetic polymers in clinical medicine //
5. Biosurface and Biotribology. – 2015. – Vol. 1, Issue 3. – P. 161 – 176.
6. Chen K.Y., Kuo J.-F. Synthesis and properties of novel fluorinated aliphatic polyurethanes with fluoro chain extenders // Macromol. Chem. and Phys.– 2000. – Vol. 201, No 18. – P. 2676 – 2686.
7. Шекера О.В., Ліпатова Т.Е., Перепелицина Л.М., Наражайко Л.Ф.,
8. Бородін А.Є. Сегментовані поліуретаносечовини медичного призначення з
9. фторованими подовжувачами макроланцюга // Вопросы химии и хим. технологии. – 2003.– № 1. – С. 80 – 83.
10. Wang Pu-Cheng, Lu Dan, Wang Hu and Bai Ru-Ke. A New Strategy for the
11. Synthesis of Fluorinated Polyurethane // Polymers.– 2019.– Vol. 11.– P. 1440 – 1452.

12. Su S.-K., Gu J.-H., Lee H.-T., Wu C.-L., Hwang J.-J., Suen M.-C. Synthesis
13. and properties of novel biodegradable polyurethanes containing fluorinated aliphatic
14. side chains // J. Polym. Res.– 2017.– Vol. 24.– P. 142 – 160.
15. Домброу Б.А. Полиуретаны. – М.: Изд-во химической литературы, 1961. – 151 с.
16. Каменева Т. М., Маличенко Б. Ф., Шелудько Е. В. Ароматические фторированные бисфенолы // Докл. АН УССР. – 1983.- №1. – С. 22 – 24.
17. Полимеры медицинского назначения / Под ред. С. Манабу. – М.: Мир, 1981. – 248 с.
18. Lipatova T.E., Lipatov Yu.S. Biocompatible polymers for medical application // Macromol. Symp. – 2000.– Vol. 152. – P. 139 – 150.
19. Баркаган З.С. Исследование системы гемостаза в клинике (методические указания). – Барнаул, 1975.– С. 83 – 87.

УДК: 54.057+54-386+546.185+546.776

Лібак Б.Д.¹, Філеп М.Й.²

¹*Закарпатський угорський інститут імені Ференца Ракоці II*

²*ДВНЗ «Ужгородський національний університет»*

СИНТЕЗ 12-МОЛИБДОФОСФАТІВ НАТРІЮ ТА АМОНІЮ

Обмінною реакцією у розчині здійснено синтез 12-молибдофосфатів натрію та амонію, що відносяться до структури Кеггіна. Отримані зразки досліджено методами РФА та ДТА. Синтез $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times 16\text{H}_2\text{O}$ відбувається кількісно. Результати досліджень методом РФА добре узгоджуються з літературними. У випадку $\text{Na}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times 16\text{H}_2\text{O}$ одержаний продукт є сумішшю декількох фаз.

Обменной реакцией в растворе осуществлен синтез 12-молибдофосфатов натрия и аммония, относящихся к структуре Кеггина. Полученные образцы исследованы методами РФА и ДТА. Синтез $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times 16\text{H}_2\text{O}$ происходит количественно. Результаты исследований методом РФА хорошо согласуются с литературными. В случае $\text{Na}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times 16\text{H}_2\text{O}$ полученный продукт представляет собой смесь нескольких фаз.

Using the exchange reaction in solution the 12-molybdophosphates of sodium and ammonium, which belong to the Keggin structure, were synthesized. The obtained samples were studied by XRD and DTA methods. The synthesis of $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times 16\text{H}_2\text{O}$ is quantitatively. The results of studies the XRD are in good agreement with the literature data. In the case of $\text{Na}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times 16\text{H}_2\text{O}$, the resulting product is a mixture of several phases.

Ключові слова: поліоксометалати, фазовий аналіз, термічний аналіз

Полюксометалати (ПОМ) – сімейство комплексних, поліядерних сполук на основі оксианіонів перехідних металів (Mo, W, V, Nb). Координаційні поліедри метал-оксидних аніонів з'єднані між собою спільними атомами Оксигену, з утворенням закритого тривимірного каркасу, а утворену порожнину займає ге-

тероатом. За рахунок варіативності складу сполуки типу ПОМ відрізняються великим структурним різноманіттям. Так, при тетраедричній координації гетероатома (PO_4^{3-} , AsO_4^{3-} , SiO_4^{4-}) відбувається формування двох споріднених типів сполук: гетерополікомплексів структури Кеггіна (12–ГПК) – $\text{XM}_{12}\text{O}_{40}^{n-}$ та гетерополікомплексів структури Доусона (18–ГПК) ($\text{X}_2^{n+}\text{M}_{18}\text{O}_{62}^{(16-2n)-}$) [1,2].

Сполуки сімейства ПОМ активно досліджуються у якості перспективних електричних, магнітних, каталітичних, оптичних матеріалів [1-3] та медичних препаратів [4].

Для дослідження обрано сполуки структури Кеггіна: $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \times 16\text{H}_2\text{O}$ та $\text{Na}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \times 16\text{H}_2\text{O}$. Для отримання досліджуваних сполук використано методи синтезу з розчину та розплаву.

У якості вихідних речовин для одержання $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \times 16\text{H}_2\text{O}$ та $\text{Na}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \times 16\text{H}_2\text{O}$ з водних розчинів використовували $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_6(\text{Mo}_7\text{O}_{24}) \times 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ та HNO_3 (1.387 г/см³) для підкислення розчину. При синтезі $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \times 16\text{H}_2\text{O}$ утворення жовтого осаду спостерігається одразу після зливання вихідних розчинів. У випадку $\text{Na}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \times 16\text{H}_2\text{O}$ формування жовтого кристалічного осаду відбувається лише на наступний день після упарювання половини об'єму розчину. Отримані осади відфільтрували, промили водою та висушили на повітрі.

Одержані гетерополікомплекси досліджували методами ДТА (комбінована хромель-алюмелева термопара, швидкість нагріву 12К/хв, еталон Al_2O_3) та РФА (ДРОН 4.07, CuK_α -випромінювання, Ni фільтр, експозиція 0.5 с.). Фазовий аналіз проводили шляхом співставлення експериментальних дифрактограм з розрахованими згідно літературних даних.

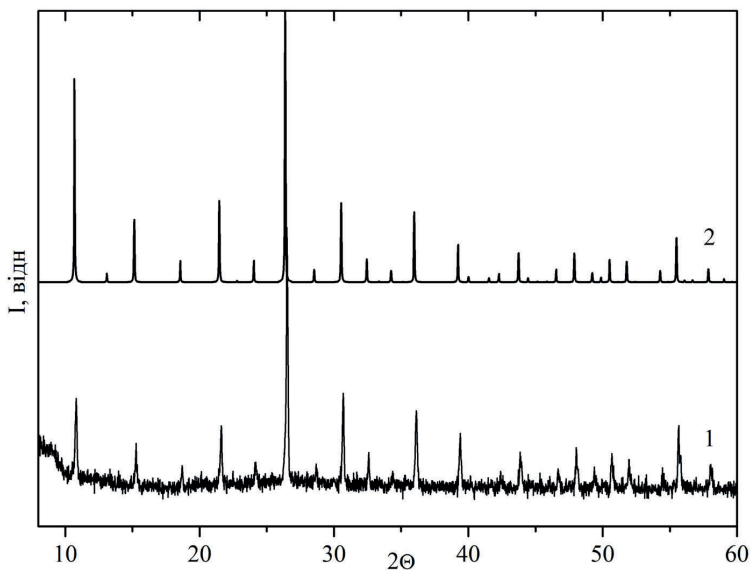


Рис.1. Дифрактограма $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \times 16\text{H}_2\text{O}$: 1– експериментальна та 2– теоретична [5]

На дифрактограмі $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \times 16\text{H}_2\text{O}$ (рис.1) знайдено одну систему рефлексів, що відповідає кубічній фазі. Це вказує на кількісне утворення досліджуваної фази.

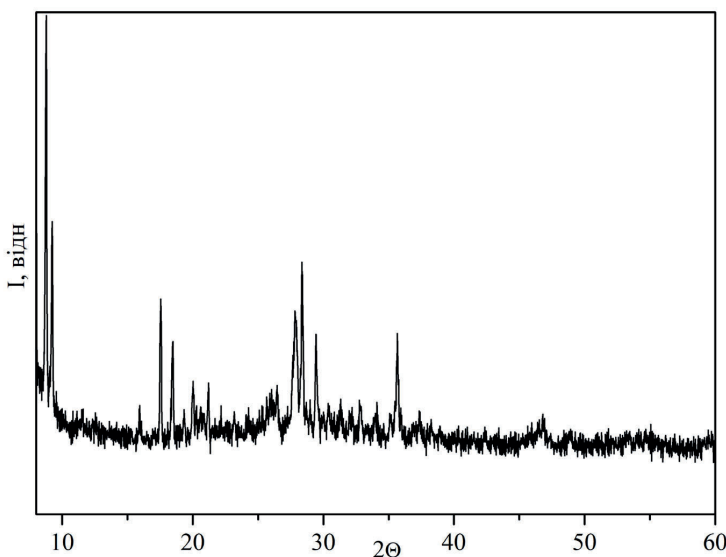


Рис.2. Дифрактограма $\text{Na}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times 16\text{H}_2\text{O}$

Сполука $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times 16\text{H}_2\text{O}$ кристалізується у кубічній сингонії, ПГ Pn-3m , $a=11.7\text{\AA}$, $Z=2$ [5]. За допомогою програми DICVOL04 розраховано параметри кристалічної решітки, які становлять $a=11.739\text{\AA}$, що добре узгоджується з літературними.

Аналіз даних РФА (рис.2) вказує, що у випадку синтезу $\text{Na}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times 16\text{H}_2\text{O}$ процес утворення вказаного гетерополікомплексу не відбувається кількісно, оскільки на дифрактограмі досліджуваного зразку знайдено кілька систем рефлексів. Одержаний продукт містить сполуки не лише структури Кеггіна.

Термічну стійкість сполук оцінювали методом ДТА. Криві нагріву $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times 16\text{H}_2\text{O}$ та $\text{Na}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times 16\text{H}_2\text{O}$ містять декілька ендотермічних ефектів. У обох випадках при 100°C відбувається виділення кристалізаційної води. Розклад одержаних гетеросполук є багатостадійним, а основним продуктом розпаду є MoO_3 .

Список використаних джерел

1. Hutin M., Rosnes M.H., Long D.L., Cronin L. Polyoxometalates: Synthesis and Structure – From Building Blocks to Emergent Materials. *Comprehensive Inorganic Chemistry II, Vol 2.* / editors Reedijk J., Poeppelemeier K. Oxford: Elsevier; 2013. P. 241-269.
2. Gumerova, N., Rompel, A. Synthesis, structures and applications of electron-rich polyoxometalates. *Nat. Rev. Chem.* 2018. 2. 0112.
3. Long D.L., Burkholder E., Cronin L. Polyoxometalate clusters, nanostructures and materials: From self assembly to designer materials and devices. *Chem. Soc. Rev.* 2007. Vol.36. №.1. P. 105–121.
4. Rhule J.T., Hill C.L., Judd D.A. Polyoxometallates in Medicine. *Chem. Rev.* 1998. Vol.98. № 1. P. 327–357.
5. Boeyens J.C.A., McDougal G.J., Smit J.V. R. Crystallographic study of the ammonium/potassium 12-molybdophosphate ion-exchange system. *J.Solid State Chem.* 1976. Vol.18. P. 191–199.

ЕЛЕКТРОХІМІЧНЕ АНОДУВАННЯ НІОБІУ В БОРАТНОМУ ЕЛЕКТРОЛІТІ

Розглянуто одержання кольорових оксидних плівок на поверхні ніобію при анодуванні у водних боратних електролітах. Виявлено оптимальні умови анодування, при яких густина струму і напруга відповідають формуванню забарвленої оксидної плівки. Показано, що сформовані в оптимальних умовах анодно-оксидні плівки на ніобії проявляють високу корозійну стійкість.

Ключові слова: анодування, анодно-оксидні плівки, ніобій.

Рассмотрено получение цветных оксидных пленок на поверхности ниобия при анодировании в водных боратных электролитах. Выявлено оптимальные условия анодирования, при которых плотность тока и напряжение соответствуют формированию окрашенной оксидной пленки. Показано, что сформированные в оптимальных условиях анодно-оксидные пленки на ниобии проявляют высокую коррозионную стойкость.

Ключевые слова: анодирование, анодно-оксидные пленки, ниобий.

Considered the preparation of colored oxide films on the niobium surface during anodizing in aqueous borate electrolytes. The optimal anodizing conditions are found under which current density and voltage correspond to the formation of a colored oxide film. It is shown that anodic oxide films formed under optimal conditions on niobium exhibit high corrosion resistance.

Keywords: anodizing, anodic oxide films, niobium

Ніобій – пластичний перехідний метал світло-сірого кольору. Завдяки своїй хімічній інертності й тугоплавкості ніобій входить до складу багатьох жаро- та корозійностійких сплавів – конструкційних матеріалів для ракетобудування та хімічної промисловості, використовується для легування сталей (фероніобій) і сплавів кольорових металів, входить до складу надпровідних сплавів (Nb_3Sn , Nb_3Ge та ін.), як хімічно стійкий матеріал служить для виготовлення теплообмінників, конденсаторів та ін. Ніобій та деякі його сплави є фізіологічно інертними й гіпоалергенними, тому ніобій використовується в протезуванні та імплантатах.

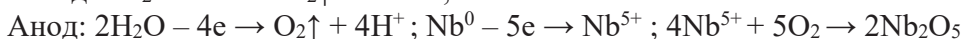
Одним з методів, які дозволяють поліпшити характеристики ніобію і розширити галузі його застосування, є метод анодного окислення, що призводить до утворення на металевій поверхні оксидної плівки, яка в залежності від умов одержання може мати різні властивості. Склад електроліту і режим анодування дозволяють контролювано варіювати основні параметри анодного оксидного покриття. Наявність пасивуючої оксидної плівки на поверхні захищає метал від хімічного впливу, підвищуючи його корозійну стійкість. Анодування сприяє зміні кольору поверхні металу за рахунок інтерференції світла на оксидній плівці. Таке забарвлення, на відміну від покриття звичайними фарбами, здатне витримувати різні зовнішні фактори й не втрачати при цьому колір. Саме тому

електрохімічне анодування є поширеним методом захисту поверхні ніобію і є актуальним питанням для дослідження.

Електрохімічне анодування ніобію містить декілька етапів: підготовка поверхні (шліфування, знежирення, промивка), саме анодування, промивка і сушка. Як електроліти анодування у промисловості застосовуються розчини сульфатної, нітратної, фосфатної, фторидної та хроматної кислот різних концентрацій. З метою проведення анодування у менш агресивному середовищі та використання доступних реактивів використано боратний електроліт – 2 % розчин натрій тетраборату $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$.

Безпосередньо перед анодуванням проведено підготовку поверхні ніобію. Для цього він шліфувався наждачним папером зернистості P1000, промивався водою, після чого знежирювався етанолом 96 %. Досить важливим виявляється одразу після підготовки ніобію занурення його у розчин електроліту.

Ніобієві пластини (35 мм × 10 мм × 0,1 мм) з'єднується з анодом, як катод може використовуватися нержавіюча сталь або свинцева пластина. Важливо, щоб ніобієва пластина не торкалася стінок електролітичної ванни. Анодування ведеться при постійному струмі, джерело струму – випрямляч ВСА-5К з DC-DC інвертором (1-120 В, 1-12 А). Режим анодування: $t = 15-25\text{ }^\circ\text{C}$; $j: 0,2\text{ А/дм}^2$ до 50 В; $0,5\text{ А/дм}^2$ від 50 В; $\tau = 1-5$ хв. Електрохімічні процеси під час анодування ніобію описуються рівняннями:



Таким чином, на аноді утворюється плівка ніобій (V) оксиду.

Для отримання бажаного кольору оксидної плівки необхідно поступово підвищувати напругу до певного значення (табл. 1).

Таблиця 1.

Залежність кольору анодної оксидної плівки ніобію від напруги

Напруга, В	Набутий колір	
15	оранжево-коричневий	
25	темно-синій	
35	блакитний	
60	жовтий	
80	рожевий	
90	фіолетовий	
100	синій	
110	зелений	
120	жовто-зелений	

Після проведеного анодування ніобієві пластини промивалися дистильованою водою та висушувалися на фільтрувальному папері.

Перевірка корозійностійких властивостей показала, що анодований ніобій стійкий до дії розчинів мінеральних кислот (HCl, HNO₃, H₂SO₄) різної концентрації, але оксидна плівка досить легко розчиняється у розчинах лугів.

Електрохімічне анодування ніобію є простим і надійним засобом підвищення корозійної стійкості металу та надання йому довготривалих декоративних характеристик за допомогою електричного струму. Доцільним виявляється упровадження роботи з анодування ніобію у систему наукової та навчально-дослідної роботи студентів під час гурткових занять з електрохімії. Для подальшого дослідження обрано особливості анодування ніобію в кислих електролітах на основі оксалатної кислоти.

Список використаних джерел

1. Байрачный Б.И., Андрющенко Ф.К. Электрохимия вентиляных металлов. Харків: Вища школа, 1985. 143 с.
2. Ляшок Л.В., Терещенко А.А. Формирование наноструктур на основе пористого оксида ниобия. // Вісник НТУ «ХП»: Зб. наук. пр. Харків: НТУ «ХП». 2014. № 51 (1093). С. 141-145.
3. Токарева И.А., Байрачный Б.И. Наноструктурированные анодные оксидные покрытия на вентиляных металлах – задачи и возможности. // Наносистемы, наноматериали, нанотехнології: Зб. наук. пр. Київ: РВВ ІМФ. 2017. Т. 15, № 4. С. 713-740.
4. Kim H.-K., Yoo J.E., Park J. et al. Formation of niobium oxide film with duplex layers by galvanostatic anodization. // Bull. Korean Chem. Soc. 2012. Vol. 33. № 8. pp. 2675-2678. DOI: [10.5012/bkcs.2012.33.8.2675](https://doi.org/10.5012/bkcs.2012.33.8.2675)
5. Komatsu I., Aoki H., Ebisawa M. et al. Color change mechanism of niobium oxide thin film with incidental light angle and applied voltage // Thin Solid Films. 2016. Vol. 603. pp. 180-186. DOI: [10.1016/j.tsf.2016.02.011](https://doi.org/10.1016/j.tsf.2016.02.011)
6. Sieber I., Hildebrand H., Friedrich A., Schmuki P. Formation of self-organized niobium porous oxide on niobium. // Electrochemistry Communications. 2005. Vol. 7, № 1. pp. 97-100. DOI: [10.1016/j.elecom.2004.11.012](https://doi.org/10.1016/j.elecom.2004.11.012)

УДК 547.857.7+577.152.1

¹Музичка О.В., ¹Кобзар О.Л., ²Глушко О.І., ^{1,2}Суховєєв В.В., ¹Шабликін О.В.

¹Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України,

²Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

МЕТОКСИЗАМЩЕНІ ПОХІДНІ N6-БЕНЗОЇЛАДЕНІНУ ЯК ІНГІБІТОРИ КСАНТИНОКСИДАЗИ

Встановлено, що N6-(2-метоксибензоїл)аденін, N6-(3,4-диметоксибензоїл)аденін і N6-(2,4,5-триметоксибензоїл)аденін інгібують ксантинооксидазу, демонструючи властивості інгібіторів, що повільно зв'язуються. За результатами молекулярного докінгу проаналізовано можливий спосіб закріплення інгібіторів в активному центрі ксантинооксидази.

Ключові слова: метоксизаміщені похідні *N*6-бензоїладеніну, ксантинооксидаза, інгібування, молекулярний докінг.

*N*6-(2-Methoxybenzoyl)adenine, *N*6-(3,4-dimethoxybenzoyl)adenine, and *N*6-(2,4,5-trimethoxybenzoyl)adenine were found to inhibit xanthine oxidase exhibiting the properties of slow-binding inhibitors. Based on molecular docking results, the binding mode of the inhibitors in the active site of xanthine oxidase was analyzed.

Key words: *N*6-benzoyladenine, xanthine oxidase, inhibition, molecular docking.

Відомо, що похідні *N*6-бензоїладеніну, серед яких *N*6-(2,4,5-триметоксибензоїл)аденін, є інгібіторами бромодомен-вмісного білка 4 (BRD4) [1, 2]. Цей білок належить до родини ВЕТ протеїнів, які, будучи регулятором експресії онкогенних білків, є перспективними мішенями для протипухлинних лікарських засобів [3]. Крім того, *N*6-бензоїладенін [4], 2-заміщені 6-арилметилєнгідразино-7*H*-пурини [5] та інші похідні пурину, а також лікарський засіб алопуринол, здатні інгібувати ксантинооксидазу. Цей фермент каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину і сечової кислоти з вивільненням супероксидного радикалу [6]. Зростання активності ксантинооксидази провокує розвиток подагри, гіперурикемії та ряду інших захворювань [7]. Метою цієї роботи була оцінка як інгібіторів ксантинооксидази *N*6-(2-метоксибензоїл)аденіну, *N*6-(3,4-диметоксибензоїл)аденіну і *N*6-(2,4,5-триметоксибензоїл)аденіну (сполуки 1-3) (рис. 1).

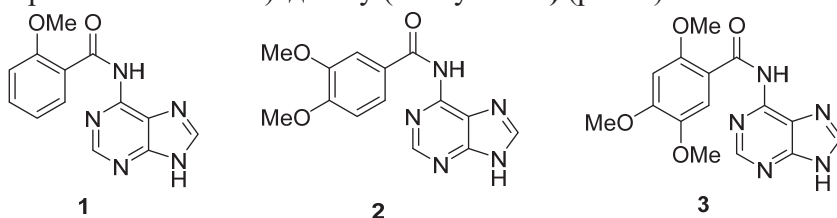


Рис. 1. Структури метоксизаміщених похідних *N*6-бензоїладеніну.

В роботі використовували ксантинооксидазу з коров'ячого молока (Sigma-Aldrich). Модельна система вміщувала 50 мМ натрій-фосфатний буфер (рН 7,4), 50 мкМ ксантин, інгібітор, 0,1 мМ ЕДТА і 1 об. % диметилсульфоксиду. Після термостатування цієї суміші впродовж 5 хвилин при 25 °С ферментативну реакцію розпочинали додаванням ксантинооксидази (0,156 од/мл). У випадку ініціювання реакції субстратом до реакційної суміші, яка вміщувала інгібітор з ферментом, після термостатування додавали ксантин. Швидкість реакції контролювали спектрофотометрично при довжині хвилі 293 нм. Значення IC_{50} визначали з графіку співвідношення залишкової активності ферменту від концентрації інгібітора.

Спосіб зв'язування *N*6-(3,4-диметоксибензоїл)аденіну (2) в активному центрі ксантинооксидази моделювали за допомогою модифікованої версії програми Autodock 4.2 [8]. Сполуку було орієнтовано пуриновим фрагментом в область активного центру ланцюга С кристалічної структури ксантинооксидази з PDB кодом 3V9J [9], що в якості ліганда в активному центрі вміщувала 2-гідрокси-6-метилпурин. З метою орієнтації інгібітора для атома С8 пуринового фрагменту було задано область закріплення з радіусом 3 Å та центром з координатами x , y та z -57,055, -18,200 та 19,928, відповідно. Перед початком моделювання з фай-

лу ферменту, завантаженого з PDB серверу (www.rcsb.org), вилучено ліганди, молекули води та зайві субодиниці ферменту. Однак, молекула води НОН1365, що бере участь в каталітичному перетворенні субстрату та є важливою для закріплення 2-гідрокси-6-метилпурину, не була вилучена [10]. Крім того, атом кисню каталітично важливої гідроксильної групи молібденового кофактору було заміщено атомом кисню молекули води з відповідною назвою НОН(MOS1334). Структуру інгібітора оптимізовано у силовому полі MMFF94s програмою Avogadro [11] та підготовлено до докінгу програмою MGLTools. Режими зв'язування передбачено генетичним алгоритмом Ламарка (LGA). Отримані моделі фермент-інгібіторних комплексів з найнижчою енергією зв'язування проаналізовано за допомогою програми Discovery Studio.

Результати досліджень *in vitro* вказували на те, що інгібувальний ефект сполук **1-3** на активність ксантиоксидази характеризується повільним облаштуванням інгібітора в активному центрі ферменту. Тому для кількісної оцінки впливу інгібіторів було використано два методичних підходи, перший з яких передбачав ініціювання ферментативної реакції додаванням ферменту, а другий – субстрату, тобто, інгібітор попередньо витримувався або з субстратом, або з ферментом. При ініціюванні ферментативної реакції додаванням ксантиоксидази до суміші субстрату з інгібітором наявність метоксигруп у структурі сполук **1-3** приводила до зменшення інгібувального впливу у порівнянні з *N*6-бензоїладеніном, для якого значення IC_{50} становить 0,55 мкМ (табл. 1). При цьому найслабший інгібувальний ефект відслідковувався для *N*6-(2,4,5-триметоксibenzoїл)аденіну (**3**). Значно меншу залишкову активність ксантиоксидази реєстрували при попередньому інкубуванні ферменту з інгібітором з подальшим додаванням субстрату. Залежність активності ферменту від концентрації інгібіторів **1-3** за цих умов демонструє рис. 2.

Таблиця 1.

Інгібування активності ксантиоксидази сполуками **1-3**^a

Сполука	IC_{50} , мкМ ^б	IC_{50} , мкМ ^в
1	1.32±0.49	0.2±0.013
2	1.04±0.02	0.6±0.12
3	21.04±1.58	1.57±0.46

^aзначення IC_{50} є середнім з двох-трьох вимірювань ± стандартне відхилення; ^бреакцію ініціювали додаванням ферменту; ^вреакцію ініціювали додаванням субстрату.

Із табл. 1 видно, що різниця в активності інгібіторів, яка визначалася за першою або за другою методикою, найбільшою мірою проявляється для сполук **1** та **3**. Спільною рисою у структурі цих сполук є наявність метоксигрупи в *орто*-положенні бензоїльного фрагменту, що, очевидно, перешкоджає вільному розташуванню інгібітора в активному центрі ксантиоксидази.

Відомо, що аденін характеризується можливістю існування кількох таутомерних форм. Відповідно до комп'ютерних розрахунків та даних ЯМР спектроскопії, 9NH-таутомер є найбільш енергетично вигідним. Це обумовлено стеричними перешкодами при розташуванні протону біля атома нітрогену в положенні 7 внаслідок впливу аміногрупи аденіну [12, 13]. Проте кристалічна структура *N*6-бензоїладеніну свідчать про існування 7NH-таутомерної форми, що

обумовлено внутрішнім міжмолекулярним зв'язком поміж атомом кисню карбонільної групи та протоном, що розміщений біля атому нітрогену в положенні 7 пуринового фрагменту [14, 15]. Тому для докінгу було обрано структури *N*6-(3,4-диметоксибензоїл)аденіну (**2**) в 7NH- та 9NH-таутомерних формах.

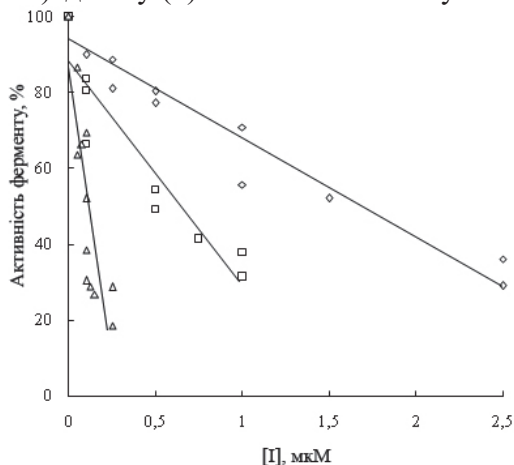


Рис. 2. Інгібування ксантиноксидази сполуками **1** (Δ), **2** (□) та **3** (◇) при інкубуванні ксантиноксидази з інгібітором з подальшим додаванням субстрату.

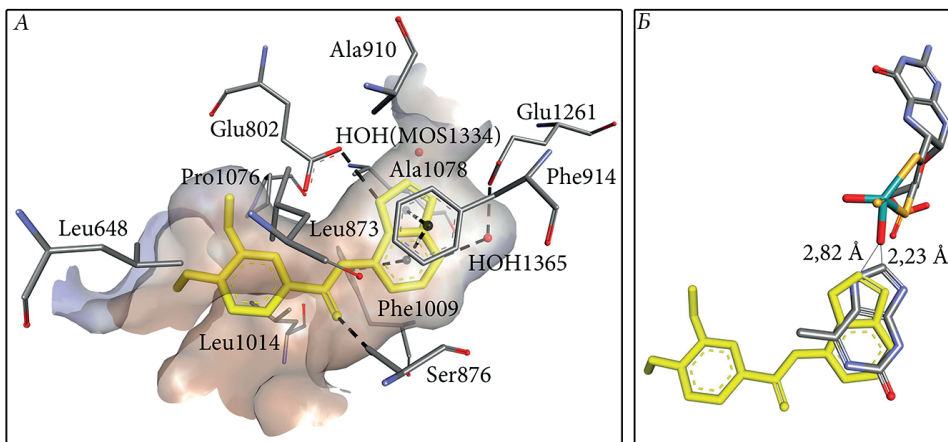


Рис. 3. Модель зв'язування сполуки **2** в активному центрі ксантиноксидази (А) та порівняння положення пуринового фрагменту цієї сполуки з позицією 2-гідрокси-6-метилпурину в PDB кристалі (Б).

Відповідно до результатів молекулярного докінгу, 7NH-таутомер *N*6-(3,4-диметоксибензоїл)аденіну (**2**) має вільну енергію зв'язування в активному центрі ксантиноксидази -8,41 ккал/моль, тоді як майже ідентичне положення 9NH-таутомеру має енергію зв'язування -8,16 ккал/моль. Розміщуючись в області активного центру ксантиноксидази (рис. 3А) 7NH- таутомер сполуки **2** займає місце субстрату – 2-гідрокси-6-метилпурину (рис. 3Б). Закріплення положення пуринового фрагменту інгібітора забезпечується за рахунок водневих зв'язків з амінокислотними залишками Glu802 та Ser876, π-стекінг-взаємодією з Phe914 та Phe1009, а також гідрофобними та електростатичними взаємодіями з Ala910, Ala1078 і Ala1079. Крім того, є контакт пуринового фрагменту з Glu1261 через

молекулу води НОН1336. 3,4-Диметоксизаміщений бензоїльний фрагмент інгібітора розташовується на виході з активного центру ксантинооксидази у гідрофобній області, що оточена амінокислотними залишками Leu648, Leu873, Leu1014 та Pro1076. Необхідно зазначити, що відстань від каталітично важливого атома кисню молибденового кофактору, що в моделі представлений молекулою води НОН(МОН1334), до атома С8 пуринового фрагмента інгібітора складає 2,82 Å, тоді як відстань до цього атома в структурі субстрату 2-гідрокси-6-метилпурину становить 2,23 Å (рис. 3Б).

Таким чином, метоксизаміщені похідні N6-бензоїладеніну, які є інгібіторами BRD4, здатні інгібувати активність ксантинооксидази, повільно зв'язуючись з ферментом. Отримані результати молекулярного моделювання вказують на те, що N6-бензоїлзаміщені похідні аденіну можуть закріплюватися в активному центрі ксантинооксидази, конкуруючи за місце зв'язування з субстратом.

Список використаних джерел

1. Noguchi-Yachide T., Sakai T., Hashimoto Y., Yamaguchi T. Discovery and structure-activity relationship studies of N6-benzoyladenine derivatives as novel BRD4 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 23. P. 953-959.
2. Amemiya S., Yamaguchi T., Sakai T., Hashimoto Y., Noguchi-Yachide T. Structure-activity relationship study of N(6)-benzoyladenine-type BRD4 inhibitors and their effects on cell differentiation and TNF- α production. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*. 2016. Vol. 64. P. 1378-1383.
3. Fu L., Tian M., Li X., Li J., Huang J., Ouyang L., Zhang Y., Liu B. Inhibition of BET bromodomains as a therapeutic strategy for cancer drug discovery. *Oncotarget*. 2015. Vol. 6. P. 5501-5516.
4. Hsieh J. F., Wu S. H., Yang Y. L., Choong K. F., Chen S. T. The screening and characterization of 6-aminopurine-based xanthine oxidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 15. P. 3450-3456.
5. Nagamatsu T., Yamasaki H., Fujita T., Endo K., Machida H. Novel xanthine oxidase inhibitor studies. Part 2. Synthesis and xanthine oxidase inhibitory activities of 2-substituted 6-alkylidenedihydrazino- or 6-arylmethylidenedihydrazino-7H-purines and 3- and/or 5-substituted 9H-1,2,4-triazolo[3,4-i]purines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. 1999. Vol. 1. P. 3117-3125.
6. Brondino C. D., Romao M. J., Moura I., Moura J. J. Molybdenum and tungsten enzymes: the xanthine oxidase family. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2006. Vol. 10. P.109-114.
7. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacological Reviews*. 2006. Vol. 58. P. 87-114.
8. Tanchuk V. Yu., Tanin V. O., Vovk A. I. Multithreaded version of AutoDock 4.2 suitable for massive virtual screening of potential biologically active compounds (enzyme inhibitors). *Third International Conference "High Performance Computing" HPC-UA*. 2013. 2013. P. 399-401.

9. Pauff J. M., Zhang J., Bell C. E., Hille R. Substrate orientation in xanthine oxidase: crystal structure of enzyme in reaction with 2-hydroxy-6-methylpurine. *Journal of Biological Chemistry*. 2008. Vol. 283. P. 4818-4824.
10. Huber R., Hof P., Duarte R. O., Moura J. J., Moura I., Liu M. Y., LeGall J., Hille R., Archer M., Romão M. J. A structure-based catalytic mechanism for the xanthine oxidase family of molybdenum enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1996. Vol. 93. P. 8846-8851
11. Hanwell M. D., Curtis D. E., Lonie D. C., Vandermeersch T., Zurek E., Hutchison G. R. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*. 2012. Vol. 4. P. 17.
12. Laxer A., Major D. T., Gottlieb H. E., Fischer B. (¹⁵N5)-labeled adenine derivatives: synthesis and studies of tautomerism by ¹⁵N NMR spectroscopy and theoretical calculations. *The Journal of Organic Chemistry*. 2001. Vol. 66. P. 5463-5481.
13. Guerra C. F., Bickelhaupt F. M., Saha S., Wang F. Adenine tautomers: relative stabilities, ionization energies, and mismatch with cytosine. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2006. Vol. 110. P. 4012-4020.
14. Raghunathan S., Pattabhi V. Structure of N6-Benzoyladenine. *Acta Crystallographica*. 1981. Vol. B37. P. 1670-1673.
15. Karthikeyan A., Jasmine N. J., Muthiah P. T., Perdih F. Supramolecular hydrogen-bonding patterns in the N(9)-H protonated and N(7)-H tautomeric form of an N6-benzoyladenine salt: N6-benzoyladeninium nitrate. *Acta Crystallographica*. 2016. Vol. E72. P. 140-143.

УДК 547.32+547.556.7

**¹Ногає С.І., ¹Бендерська Н.В., ¹Зданяк Н.Р.,
¹Тулайдан Г.М., ²Яцюк В.М., ¹Барановський В.С.**

*¹Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка*

*²Тернопільський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр
УМВС України*

СОЛІ 3,3'-ДИХЛОРО-4,4'-ДИФЕНІЛМЕТАНБІСДІАЗОНІУ В РЕАКЦІЯХ ТІОЦІАНАТОАРИЛЮВАННЯ ПОХІДНИХ НЕНАСИЧЕНИХ КИСЛОТ

Досліджено взаємодію солей 3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбісдіазонію з амідами та нітрилами акрилової і метакрилової кислот в умовах реакцій тіоціанатоарилювання, яка відбувається за участю обох діазогруп. Знайдено оптимальні умови та розроблено препаративні методики синтезу 3,3'-[3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбіс(2-тіоціанато-(2-метил)пропанамідів(нітри-лів))]. Підтверджено, що солі 3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбісдіазонію є ефективними арилюючими реагентами, які дозволяють проводити хемо- та регіоселективну модифікацію мононенасичених сполук в умовах реакцій аніонарилювання.

Исследовано взаимодействие солей 3,3'-дихлор-4,4'-дифенилметанбисдиазония с амидами и нитрилами акриловой и метакриловой кислот в условиях реакций тиоцианатоарилрования, которая проходит с участием обеих диазогрупп. Найденые оптимальные условия и разработаны препаративные методи-

ки синтеза 3,3'-[3,3'-дихлор-4,4'-дифенілметанбіс(2-тіоціанато-(2-метил) пропанамидов(нітрилов))]. Підтверджено, що соли 3,3'-дихлор-4,4'-дифенілметанбісдіазонія можуть бути ефективними арилируючими реагентами, которые позволяют осуществлять хемо- и региоселективную модификацию монопредельных соединений в условиях реакций анионарирования.

The interaction of 3,3'-dichloro-4,4'-diphenylmethanebisdiazonium salts with amides and nitriles of acrylic and methacrylic acids in the conditions of thiocyanatoarylation reactions, which occurs with the participation of both diazo groups, was studied. Optimal conditions were found and preparative methods for the synthesis of 3,3'-[3,3'-dichloro-4,4'-diphenylmethanebis(2-thiocyanato-(2-methyl)propanamides (nitriles))] were developed. It was confirmed that 3,3'-dichloro-4,4'-diphenylmethanebisdiazonium salts are an effective arylating reagents that allow for chemo- and regioselective modification of monounsaturated compounds under anionarylation reactions conditions.

Ключові слова: соли 3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбісдіазонію, тіоціанатоарилування, аміди та нітрили ненасичених кислот, 3,3'-[3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбіс(2-тіоціанато-(2-метил)пропанаміди(нітрили)].

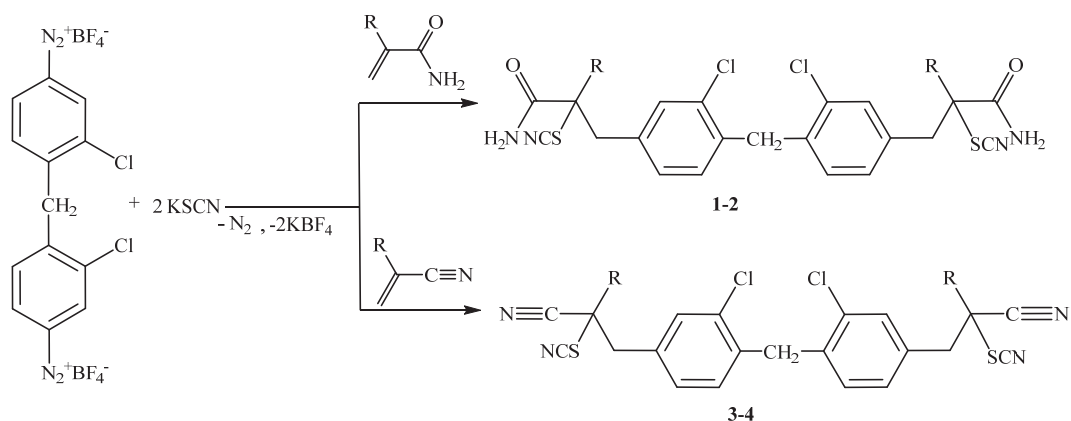
Одним із важливих напрямків дослідження реакції анионарилювання мононенасичених сполук є пошук нових ефективних арилюючих реагентів. В даному аспекті перспективними є соли бісдіазонію на основі бензидину та його похідних [1].

В роботі [2] показано, що бісдіазоній хлориди на основі бензидину, діамінодифенілметану(оксиду) взаємодіють з естерами акрилової та метакрилової кислот, акрилонітрилом з утворенням продуктів хлорарилування за участю двох діазогруп. При використанні 4,4'-дифеніл(метан, оксид)бісдіазоній тетрафлуороборатів у присутності хлорид-аніонів регіонаправленість реакції практично не змінюється, за винятком хлорарилування стирену і його похідних, для яких характерне утворення продуктів арилювання за участю однієї діазогрупи з паралельним нуклеофільним заміщенням іншої на хлор за маршрутом реакції Зандмейера.

В зв'язку з цим, нами в реакції анионарилювання ненасичених сполук вивчені соли 3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбісдіазонію. Використання таких арилюючих реагентів, які містять дві діазогрупи, розкриває можливості одержання продуктів бістіоціанатоарилування, що становить значний практичний інтерес для синтезу нових ациклических попередників S,N-гетероциклів [3] та дозволить з'ясувати нові теоретичні закономірності реакцій анионарилювання ненасичених сполук бісдіазонієвими солями.

Як модельні сполуки нами вибрані аміди та нітрили акрилової і метакрилової кислот, реакційна здатність яких в раніше досліджених реакціях анионарилювання виявилась доволі високою [1].

Встановлено, що тетрафлуороборат 3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбісдіазонію взаємодіє з акриламідом, метакриламідом, акрилонітрилом та метакрилонітрилом у присутності тіоціанат-аніонів з елімінуванням азоту обох діазогруп і утворенням 3,3'-[3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбіс(2-тіоціанато-(2-метил)пропанамідів(нітрилів))] **1-4** за схемою:



1-4: R = H (**1**, **3**), Me (**2**, **4**).

Тіоціанатоарилування проходить у водно-ацетоновому (1:3) середовищі при -25°C – -15°C в присутності калій роданіду та каталізатора – купрум (II) тетрафлуороборату.

Виходи продуктів тіоціанатоарилування складають 39-70% і є дещо нижчими, ніж за умов використання діазосолей на основі ароматичних моноамінів (аніліну, *n*-толуїдину, *n*-анізидину та ін.). Це, насамперед, залежить від наявності атомів хлору біля ароматичного ядра.

Оптимальне співвідношення реагентів – сіль бісдіазонію : ненасичена сполука : калій роданід : каталізатор – 1:2.1:2.1:0.1

Наявність метиленового містка в солі 3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметан-бісдіазонію не впливає на виходи цільових продуктів та регіонаправленість реакцій тіоціанатоарилування досліджених функціоналізованих акрилатів і метакрилатів.

Тіоціанатоарилування ненасичених амідів та нітрилів супроводжується утворенням 3,3'-дихлоро-4,4'-дитіоціанатодифенілів у кількості 15-30% в перерахунку на сіль діазонію за маршрутом конкуруючої реакції Зандмейєра.

Слід зазначити, що двократне зменшення кількості ненасиченої сполуки не приводить до утворення продуктів аніонарилування за участю однієї діазогрупи.

Виходи, константи та дані ^1H ЯМР спектрів 3,3'-[(3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбіс(2-тіоціанато-(2-метил)пропанамідів(нітрилів))] **1-4** наведені в табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Виходи, константи і дані елементного аналізу 3,3'-[3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбіс(2-тіоціанато-(2-метил)пропанамідів(нітрилів))] **1-4**

№	Вихід, %	Т _{пл.} , °C*	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
			N	Hal	S		N	Hal	S
1	39	181-183	11.04	14.48	13.55	C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ S ₂	11.35	14.37	13.00
2	44	198-199	10.59	12.90	13.02	C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S ₂	10.74	13.60	12.30
3	66	–	12.35	15.63	14.00	C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ S ₂	12.25	15.50	14.02
4	70	–	11.41	14.68	13.33	C ₂₃ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ S ₂	11.54	14.61	13.21

Примітка. * речовини перекристалізовані з метанолу.

Будову отриманих арилалкільних тіоціанатоамідів і нітрилів **1-4** підтверджено даними ІЧ та ^1H ЯМР спектрів.

В ІЧ спектрах цих сполук містяться смуги поглинання карбонільної, амідної або нітрильної груп відповідно в ділянках 1676-1660, 3412-3386 cm^{-1} , 2228-2224 cm^{-1} .

Спектри ^1H ЯМР продуктів аніонарилювання **1-4** містять сигнали протонів ароматичних ядер в ділянці 7.39-7.20 м.ч. (синглет та два дублети). Протони метиленових груп, зв'язаних з ароматичними ядрами, у випадку похідних акриламідів утворюють два дублети дублетів із хімічними зсувами 3.34-3.20 и 3.10-3.01 м.ч., а для продуктів аніонарилювання метакриламідів – два дублети в ділянці 3.34-3,01 м.ч. Протони метинових груп, зв'язаних з тіоціанатною групою, утворюють триплети (4.20-4.16 м.ч.), а метильні протони метакрилового фрагменту – синглети (1.88-1.86 м.ч.).

Таблиця 2

Дані ^1H ЯМР спектрів 3,3'-[3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбіс(2-тіоціанато-(2-метил)пропанамідів(нітрилів))] **1-4**

№	Хімічний зсув, δ м.ч.				
	Ar	-NH ₂	-CH ₂ -	CH ₂ Ar	R
1	7.39 с, 7.25 д, 7.20 д	7.94 с, 7.67 с	3.91 с	3.34 дд, 3.01 дд	4.16 г
2	7.38 с, 7.20 д, 7.17 д	7.94 с, 7.67 с	3.90 с	3.34 д, 3.01 д	1.86 с
3	7.36 с, 7.20 д, 7.18 д	–	3.90 с	3.20 дд, 3.10 дд	4.20 г
4	7.38 с, 7.20 д, 7.19 д	–	3.89 с	3.27 д, 3.08 д	1.88 с

Одержані експериментальні дані засвідчують, що тіоціанатоарилювання амідів та нітрилів α,β -ненасичених карбонових кислот, за умов використання як арилюючих реагентів солей 3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбісдіазонію, відбувається за участю двох діазогруп. При цьому структура арильного фрагменту не впливає на хемоселективність реакції, яка за умовами та виходами цільових продуктів практично не відрізняється від фенілдіазонієвих солей. Пояснення цього, насамперед, криється у просторовій відокремленості та фактичній відсутності взаємовпливу діазогруп арилюючого реагенту за рахунок наявності дифенілметанового фрагменту.

Експериментальна частина

ІЧ спектри синтезованих сполук записані у вазеліновій олії або в тонкому шарі на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 cm^{-1} . Спектри ^1H ЯМР отримані в DMSO-d_6 на приладі Bruker Avance DRX-500 (500 МГц), зовнішній стандарт – ТМС.

Елементний аналіз проводили за стандартними методиками. Дані елементного аналізу відповідають брутто-формулам.

Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТІХХ на пластинках Silufol UV-254 (елюент – гексан : хлороформ : метанол – 3:1:1).

3,3'-[3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбіс(2-тіоціанатопропанамід)] (I)

До 1.2 г (0.04 моль) акриламідів, 0.15 г (0,0008 моль) гексагідрату купрум (II) тетрафлуороборату і 1.6 г (0.0165 моль) калій роданіду в 120 мл водно-ацетонового (1:3) розчину додавали впродовж 1 год. 3.0 г (0.008 моль) 3,3'-дихлоро-4,4'-дифенілметанбісдіазоній тетрафлуороборату. Азот виділявся при – 20°C впродовж 120 хв. Після припинення виділення азоту в реакційну суміш додавали 50 мл води і екстрагували 100 мл діетилового етеру. Витяжки проми-

вали водою і сушили безводним кальцій хлоридом. Після упарювання етеру залишок витримували при -18°C до повної кристалізації. Одержану тверду фазу перекристалізували з метанолу. Одержали 1.2 г (39%) світло-жовтих кристалів з температурою плавлення $181-183^{\circ}\text{C}$. ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3396 (NH_2); 1676 (CONH_2); 2164 (SCN); 760 (Cl). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.ч.): 7.94 с, 7.67 с (4H, NH_2); 7.39 с, 7.25 д, 7.20 д, (6H, $-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$); 3.91 с (2H, $-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$); 3.34 д, 3.01 д (4H, CH_2); 4.16 т (2H, $\text{CH}(\text{SCN})$); Знайдено, %: N 11,04; S 13,55; Cl 14,48. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: N 11,35; S 13,00; Cl 14,37.

Сполуки **2-4** одержані аналогічно.

Список використаних джерел

1. Гришук Б. Д., Горбовий П.М., Барановський В.С., Ганущак М. І. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2008. Т.6, Вип. 3(23). С. 16–32.
2. Гришук Б. Д. Реакції бідіазотованих солей ароматичних мостикових діамінів з алкенами і алкадієнами в присутності хлорид-аніону. Київ: НМК ВО, 1993. 24 с.
3. Grishchuk B. D., Baranovskii V. S. Synthesis of 5-Arylsubstituted Thiazol-4-one Acetyl and Amino Derivatives by the Heterocyclization of the Products of Acrylamide Thiocyanatoarylation. *Russian Journal of General Chemistry*. 2011. Vol. 81, No. 9. P. 1896-1899.

УДК 544.723

Панченко М.В., Кондратенко О.У., Віленський В.О.

Житомирський державний університет імені Івана Франка

СОРБЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ ЩОДО ЙОНІВ $\text{Cu}(\text{II})$ КОПОЛІМЕРІВ СТИРЕНУ ТА 4-ВІНІЛПІРИДИНУ *IN SITU* ІММОБІЛІЗОВАНИХ НА ПОВЕРХНІ СИЛКАГЕЛЮ

Робота присвячена дослідженню адсорбційних властивостей щодо іонів $\text{Cu}(\text{II})$ композитів на основі силікагелю, в яких у якості наповнювача використано новий комплексотвірний полімер стирену з 4-вінілпіридином. Створення такого органо-мінерального композитного матеріалу є *in situ* іммобілізація полімеру на поверхні поруватого неорганічного носія.

Ключові слова: сорбція, *in situ* модифікація, гетерогенна полімеризація, 4-вінілпіридин, стирен, органо-мінеральні композити.

В останнє десятиліття особливо привертають увагу системи на основі силікагелю і органічних полімерів. З метою підвищення сорбційної ємності адсорбентів все частіше застосовують хімічне закріплення на неорганічних носіях нітрогеновмісних полімерних матеріалів, яким притаманні як комплексотвірні, так і іонообмінні властивості.

До органо-мінеральних композитів відносять штучно створений неоднорідний суцільний матеріал, що складається з двох або більше компонентів з чіт-

кою межею поділу між ними. Вони існують двох видів - композиційний матеріал, основою якого є органічна частина та нанесений неорганічний носій, та навпаки неорганічна поверхня та органічний носій, який покриває поверхню. Наноккомпозити отримані шляхом проведення *in situ* полімеризації з подальшою іммобілізацією частинок у полімерній матриці [1].

Перевагою даного способу іммобілізації полімерів на твердих поверхнях є його універсальність щодо хімічної природи носія. Факт адсорбції кополімеру на поверхні силікагелів підтверджували шляхом порівняння ІЧ-спектру вихідного силікагелю та ІЧ-спектрів синтезованих композитів.

Досліджували залежність ступеня сорбції йонів Cu(II) на поверхні силікагелю, *in situ* модифікованих кополімерами 4-вінілпіридину та стирену, від часу контакту у статичному режимі. (Умови досліджу: маса сорбенту –0,1 г, об'єм розчинів –25 мл, m^0_M –100 мкг, час контакту (хв) – 10, 60, 120, 1440). Для цього використовували зразок з співвідношенням реагентів синтезу кополімеру стирену та 4-вінілпіридину (St:4Vp) — 5:1 (як показали попередні дослідження - йони Cu(II) на поверхні силікагелів, *in situ* модифікованих кополімерами 4-вінілпіридину та стирену, найкраще сорбуються у водному середовищі без додавання буферів [2]).

З отриманих даних видно, що переважна частина йонів купруму (II) вилучається протягом перших хвилин контакту, максимальна сорбція спостерігається тільки через добу контакту у статичному режимі, максимальна сорбційна здатність щодо мікрокількостей йонів купруму (III) склала 97%. При порівнянні з вихідним силікагелем синтезовані композити мають вищу сорбційну ємність.

В цілому можна констатувати, що синтезований силікагель *in situ* модифікований полімером 4-вінілпіридину та стирену характеризується високою швидкістю адсорбції йонів токсичних металів і може використовуватись для їхнього вилучення з водних розчинів у динамічному режимі.

Список використаних джерел

1. Нижник В.В., Нижник Т.Ю. Підручник. Фізична хімія полімерів— Київ: Фітосоціоцентр, 2009. - 424 с.
2. Yanovska E. S., Vretik L., Nikolaeva O., Polonska Y., Sternik D., Kichkiruk O. Y. Synthesis and Adsorption Properties of 4-Vinylpyridine and Styrene Copolymer In Situ Immobilized on Silica Surface // Nanoscale Research Letters. — 2017. — 12:217.

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЙМОВІРНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 1-(3,4-ДИГІДРО-2Н-ПІРОЛ-5-ІЛ)-1-(4-ЕТОКСИФЕНІЛ)-3-ФЕНІЛСЕЧОВИН

У статті досліджено ймовірну фармакологічну активність похідних 1-(3,4-дигідро-2Н-пірол-5-іл)-1-(4-етоксифеніл)-3-фенілсечовин. Встановлено, що вони можуть бути перспективними для пошуку нових протиартритних препаратів.

Ключові слова: похідні 1-(3,4-дигідро-2Н-пірол-5-іл)-1-(4-етоксифеніл)-3-фенілсечовин, протиартритна активність.

В статье исследована вероятная фармакологическая активность производных 1-(3,4-дигидро-2Н-пиррол-5-ил)-1-(4-этоксифенил)-3-фенилмочевины. Установлено, что они могут быть перспективными для поиска новых противоревматических препаратов.

Ключевые слова: производные 1-(3,4-дигидро-2Н-пиррол-5-ил)-1-(4-этоксифенил)-3-фенилмочевины, противоревматическая активность.

The article investigated the probable pharmacological activity of derivatives of 1-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-1-(4-ethoxyphenyl)-3-phenyl-urea. It has been established that they can be promising for the search for new anti-arthritis drugs.

Key words: derivatives of 1-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-1-(4-ethoxyphenyl)-3-phenylurea, antiarthritis activity.

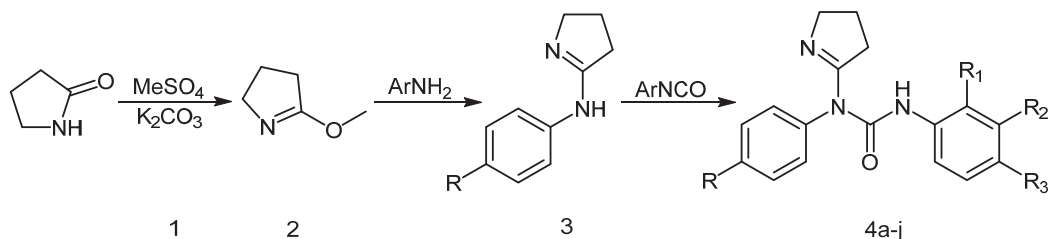
Похідні сечовини добре відомі завдяки різноманітним властивостям, а саме:

- карбамід використовується в сільському господарстві як висококонцентроване азотне добриво і як добавка до корму жуйних тварин;
- як гербіциди (їх використовують для боротьби з бур'янами);
- для очищення промислових викидів підприємств, теплових електростанцій, котелень та сміттєспалювальних заводів тощо;
- використовують при отриманні карбамідоформальдегідних полімерів, пластмас, клеїв, штучних волокон, барвників;
- є матеріалом для синтезу багатьох лікарських препаратів (фенобарбіталу, вероналу, бромуралу та багатьох інших);
- входить до складу гігієнічних (зубні пасти) і косметичних кремів тощо [1–4].

Існують чисельні приклади впровадження похідних сечовини в медичну практику як антибактеріальних, антивірусних, протипухлинних, протидіабетичних та протизапальних засобів, тощо.

Тому пошук зручних препаративних підходів до синтезу нових або малодоступних похідних сечовини та дослідження їх властивостей з метою пошуку серед них біологічно активних речовин є перспективним та актуальним завданням.

Як об'єкт дослідження нами були обрано похідні 1-(3,4-дигідро-2*H*-пірол-5-іл)-1-(4-етоксифеніл)-3-фенілсечовини (4а-*j*) як потенційні лікарські засоби, що одержані за схемою [5]:



- 1 2 3 4а-*j*
- a* R = OC₂H₅, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = H;
b R = OC₂H₅, R₁ = OCH₃, R₂ = H, R₃ = H;
c R = OC₂H₅, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = Cl;
d R = OC₂H₅, R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = H;
e R = OC₂H₅, R₁ = H, R₂ = Cl, R₃ = H;
f R = OC₂H₅, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₃;
g R = OC₂H₅, R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = H;
h R = OC₂H₅, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = OCH₃;
j R = OC₂H₅, R₁ = H, R₂ = OCH₃, R₃ = H;

Склад і хімічну будову сполук (4а-*j*) доведено даними елементного аналізу та методом ЯМР ¹H спектроскопії.

Прогнозування ймовірної фармакологічної активності сполук проведено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances [6].

Знайдено, що одержані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної активності, зокрема, бути ефективними як інгібітори убіхінол-цитохром-с редуктази (Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor), інгібітори гас-трину (Gastrin inhibitor), а також в якості протиартритного засобу (Antiarthritic) тощо.

Таблиця 1.

Ймовірна фармакологічна активність похідних 1-(3,4-дигідро-2*H*-пірол-5-іл)-1-(4-етоксифеніл)-3-фенілсечовин

	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>	<i>h</i>	<i>j</i>
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	74,3	70,1	73,6	74,1	75,2	73,4	66	73,7	68,2
Gastrin inhibitor	61,1	53,2	58,7	64,1	55,5	63,2	64,9	60,3	60,1
Antiarthritic	54,2	57,2	53,1	50,8	50,9	51,5	56,7	54	53,4

Прогнозування можливої токсичності серед досліджуваних сполук здійснено QSAR моделюванням [7]. Встановлено, що похідні 1-(3,4-дигідро-2*H*-пірол-5-іл)-1-(4-етоксифеніл)-3-фенілсечовин належать до 4 та 5 класів токсичності за класифікацією К.К. Сидорова [8, 9].

Відповідно до аналізу фармакологічної активності, можна зробити висновки про перспективність пошуку серед похідних 1-(3,4-дигідро-2*H*-пірол-5-іл)-1-(4-етоксифеніл)-3-фенілсечовин нових перспективних лікарських засобів.

Список використаних джерел

1. Urea. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Urea>. – Назва з екрану (08.04.2020).

2. Шефтель В.О. Вредные вещества в пластмассах. - М.: Химия, 1991 – 574 с
3. Фітофармакологія: Підручник / М.Д. Євтушенко, Ф.М. Марютін, В.П. Туренко та ін.; За ред. професорів М.Д. Євтушенка, Ф.М. Марютіна. — К.: Вища освіта, 2004. — 432 с
4. Бурбелло А. Т. Современные лекарственные средства: клинико-фарм. справ. практ врача / А. Т. Бурбелло, А. В. Шабров, П. П. Денисенко. — СПб.: Изд. дом «Нева», 2003. — 863 с.
5. Javorsky R. Synthesis and pesticidal activity of the substituted 3-(1-aza-1-cycloalken-2-yl)-3-phenyl-1-methylureas / R. Javorsky, Z. Vesela, S. Truchlik // Chem. Zvesti. — 1978. — 32. N2 — P. 223-231.
6. Програма PASS Online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>. – Назва з екрану (08.04.2020).
7. GUSAR Online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану (08.04.2020).
8. Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.
9. Hansten P.D., Horn J.R., Hazlet T.K. ORCA: Operational Classification of Drug Interactions. J. Am. Pharm. Assoc. 2001; 41:161-165.

УДК 547.83

¹Повстяной В.М., ²Речицкий А.Н., ²Резниченко Е.А.

¹Херсонский национальный технический университет

²Херсонский государственный университет

СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОСИНТОНОВ – ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ГИПОКСАНТИНО-ПИРИМИДИНОВ

Синтезовано нові реакційноздатні гіпоксантино-піримідини, які містять атом хлору при атомі карбону С-2 гіпоксантинового та естерне угруповання при атомі карбону С-5 піримідинового фрагмента молекули.

Ключові слова: гіпоксантини, дигідропіримідини, реакційноздатні гіпоксантино-піримідини.

Синтезировано новые реакционноспособные гипоксантино-пиримидины, содержащие атом хлора при атоме углерода С-2 гипоксантинового и сложноэфирную группу при атоме углерода С-5 пиримидинового фрагментов молекулы.

Ключевые слова: гипоксантины, дигидропиримидины, реакционноспособные гипоксантино-пиримидины.

Synthesized new reactive hypoxanthino-pyrimidines. These compounds contain Chlorine at C-2 of hypoxanthine and carbethoxy group at C-5 of pyrimidine fragment.

Keywords: hypoxanthine, dihydropyrimidine, reactive hypoxanthino-pyrimidines.

Химия гетероциклических соединений – одна из областей органической химии, которая интенсивно развивается и привлекает внимание исследователей со всех уголков мира на протяжении многих лет. Число синтезированных и ис-

следованных веществ гетероциклического ряда значительно превышает число известных алициклических и карбоциклических соединений. Такой неиссякаемый интерес к азотсодержащим гетероциклам обусловлен благодаря их высокой и специфической реакционной способности и выявленной биологической активности. Особый интерес вызывают гетероциклические соединения ряда пириимидина.

Производные пириимидина и ксантина широко представлены в природе и составляют большую группу биологически активных соединений, которые играют важную роль в процессах жизнедеятельности различных организмов. На современном этапе развития химической науки привлекают внимание синтетические методы получения производных пириимидина, которые не существуют в природе, и, которые обладают в одних случаях широким спектром действия, а в других – действуют более направлено и избирательно. Поэтому интерес к синтезу производных конденсированных пириимидиновых и пуриновых систем вызван потребностями биологического скрининга на предмет изучения зависимости «химическое строение – физиологическая активность».

Ранее проводилась работа по получению интермедиатов, фрагментально состоящих из функционализированных производных дигидропириимидина, связанных метиленовым мостиком с галогензамещенными производными теофиллина (А), 3-метилксантина (В) и имидазола (С) (схема 1):

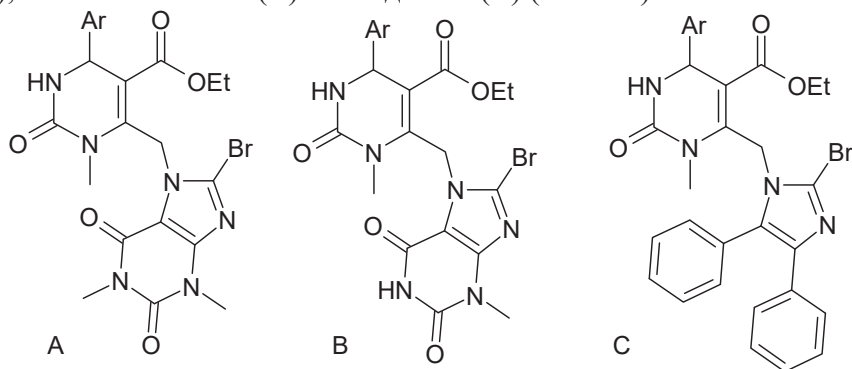


Схема 1. Функционализированные гетероциклические интермедиаты.

Отмечена способность синтезированных гетеросинтонов вступать в реакции с различными *N*-нуклеофилами, что, в зависимости от условий проведения процесса, может привести к замещению одной из функциональных групп синтона на нуклеофил, или в результате внутримолекулярной гетероциклизации возможно образование новых полиазагетероциклических систем.

В продолжение этих работ, осуществлен синтез нового варианта гетеропрекурсора (D, схема 2) на основе дигидропириимидинов (I) и гипоксантина (II), связанных метиленовым мостиком в положениях 6 и 1 соответственно.

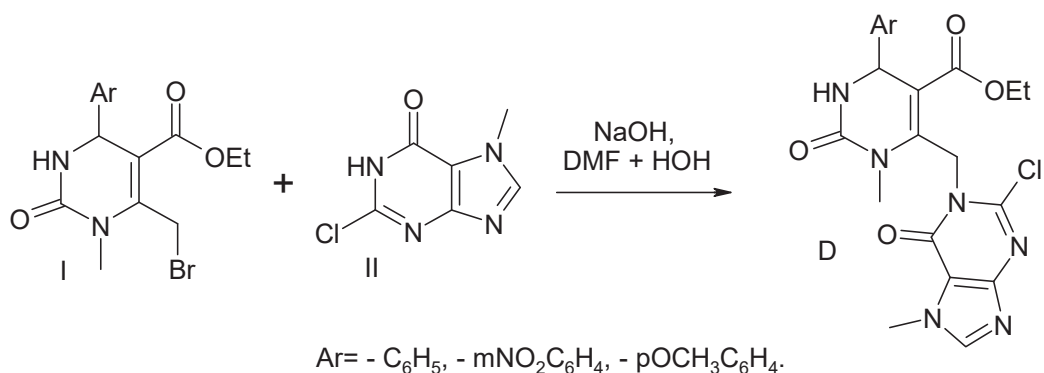


Схема 2. Синтез функционализированных гипоксантино-пиримидинов.

Таким образом получен ряд функционализированных бициклов, содержащих сложноэфирную группу при атоме углерода С-5 пиримидинового и атом хлора при атоме углерода С-2 гипоксантинового фрагментов молекулы. Сочетание двух биоактивных матриц в одной молекуле, с возможностью ее дальнейшей функционализации позволяет ожидать расширения спектра биологической активности последующих продуктов, по сравнению с исходными гетероциклами (I, II, схема 2).

Структуру впервые синтезированных соединений подтверждено ¹H NMR-, ¹³C NMR- и масс-спектральными методами анализа.

Литература:

1. Lebedyeva I.O. Theophyllinylpyrimidine Scaffolds Undergo Intramolecular Cyclization Reactionsto Form 1,3-Diazepinesand Imidazopyrimines / I.O. Lebedyeva, V.M. Povstyanoy, A.B. Ryabitskii, O. Panasyuk, E. Ivahnenko, V.P. Lozova, I. Markevich, S. Allakhverdova, M.V. Povstyanoy // Eur. J. Org. Chem.— 2013. – P. 4594-4606.
2. Lyubashov P.P. Functionalized Diphenyl-Imidazolo-Pyrimidines / P.P. Lyubashov, V.M. Povstyanoy, A.A. Krysko, A. Plotkin, I. Lovett, M.V. Povstyaniy, I.O. Lebedyeva // J. Heterocyclic Chem. – 2018. – Vol. 55, N 1. – P. 276-281.

УДК [543.24:543.48]:546.72:543.3

¹Попович Т.А., ¹Вишневська Л.В., ¹Щоткін В.В.

¹Херсонський державний університет

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТИТРИМЕТРИЧНОГО І ФОТОМЕТРИЧНОГО МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ ЙОНІВ ФЕРУМУ У ВОДНИХ ОБ'ЄКТАХ

В ході проведених досліджень здійснено порівняльну характеристику різних методів визначення йонів Феруму у водних розчинах: титриметричного комплексометричного з комплексоном III; фотоколориметричного з калій тіоціанатом; фотоколориметричного з сульфосалциловою кислотою з метою

встановлення їх чутливості і точності при роботі з різними концентраціями досліджуваного компонента.

Ключові слова: титриметричний метод, фотометричний метод, йони Феруму.

В ходе проведенных исследований осуществлена сравнительная характеристика различных методов определения ионов Ферума в водных растворах: титриметрического комплексометрического с комплексомом III; фотоколориметрического с калий тиоцианатом; фотоколориметрического с сульфосалициловой кислотой с целью установления их чувствительности и точности при работе с различными концентрациями исследуемого компонента.

Ключевые слова: титриметрический метод, фотометрический метод, ионы Феруму.

In the course of the research, a comparison of various methods of determining ions of iron in aqueous solutions was carried out, such as the titrimetric complexometric method with complexon III, photocolorimetry with potassium thiocyanate and photocolorimetry with sulfosalicylic acid. The goal of the study was to define the sensitivity and accuracy of these methods when working with different concentrations of the investigated components.

Keywords: titrimetric method, photometric method, ions of iron.

Охорона підземних і поверхневих вод та визначення їх якості в достроковій перспективі оздоровлення довкілля повинна бути першочерговою задачею [1]. Для цього, насамперед, потрібен постійний лабораторний контроль за йонним складом води, тому що наднормативний їх вміст у питній воді негативно впливає на здоров'я людини. Так, наприклад, сполуки Феруму(II, III), які є поширеними у природних водах і можуть перебувати у різних формах [2], здатні за високих концентрацій спричинити порушення в роботі шлунково-кишкового тракту: метеоризм, здуття, нудоту. Також можуть розвиватися алергічні реакції, рідше гемохроматоз, наслідком якого є системне пошкодження печінки, серцево-судинної та ендокринної систем, надлишок йонів Феруму спричиняє ослаблення імунної системи [3].

Для контролю вмісту Феруму у водному середовищі зазвичай використовують титриметричні та фотометричні методи аналізу, які відрізняються за чутливістю, точністю, експресністю, трудоемністю тощо [4]. Найбільш доступними в лабораторному оформленні є хімічні титриметричні методи аналізу, які не потребують складного і дорогovarістного обладнання, але, в свою чергу, можуть спричинити похибку визначень за рахунок нечіткості переходу забарвлення індикатора в точці кінця титрування, крім того даний метод не є нормативним для визначення йонів Феруму. Серед фізико-хімічних методів досить поширеними є фотометричні методи – фотоколориметричний та спектрофотометричний [5]. Дані оптичні методи відрізняються точністю визначення, але потребують спеціальних вмінь і навичок для побудови калібрувальних графіків, проведення розрахунків, а також вимагають багатоварістного обладнання – фотоелектроколориметрів та спектрофотометрів.

Метою даної роботи було з'ясування переваг і недоліків титриметричного та фотометричних методів кількісного визначення йонів Феруму, а також мож-

ливості їх застосування в аналізі при різному кількісному вмісті йонів Феруму(II) і Феруму(III) у водних об'єктах.

За результатами проведених досліджень визначено межі чутливості методів титриметричного комплексометричного визначення йонів Феруму(II, III) з комплексоном III у кислому середовищі та фотоколориметричного визначення даних йонів з сульфосаліциловою кислотою і з калій тіоціанатом [6, 7].

В ході роботи з'ясовано, що при комплексометричному визначенні йонів Феруму з концентраціями Fe(III) 0,2-4,0 мг/дм³ встановлення точки кінця титрування є проблематичним, так як при додаванні титранту утворюється комплексна сполука, яка надає розчину досить слабкого забарвлення і візуально дуже складно помітити момент переходу забарвлення, тому значення похибки титрування за зазначених концентраціях наближається до 10%. Встановлено, що даний метод доцільно застосовувати при вмісті йонів Fe(III) , починаючи тільки з 5 мг/дм³ і більше, тоді похибка експерименту входить в межі дозволених у титриметрії ($B \leq 2\%$) [8]. Тому комплексометричний метод доцільно застосовувати при визначенні вмісту Феруму в поверхневих або стічних недоочищених водах з наднормативним вмістом даних йонів.

В ході фотометричних визначень за побудованими калібрувальними прямими встановлено, що кут нахилу (α^1) прямої калібрувального графіка фотоколориметричного визначення йонів Феруму з сульфосаліциловою кислотою більший у порівнянні з кутом нахилу (α^2) прямої калібрувального графіка фотометричного визначення йонів Феруму з калій тіоціанатом ($\alpha^1 > \alpha^2$), відповідно і $\text{tg } \alpha^1 > \text{tg } \alpha^2$. Так як тангенс кута нахилу функції $A=f(c(\text{Fe}^{3+}))$ відповідає чутливості (S) аналітичного методу, то $S_1 > S_2$, тобто чутливість фотоколориметричного методу визначення йонів Феруму в водних розчинах з сульфосаліциловою кислотою вища, ніж у фотометричного методу з калій тіоціанатом. Це дозволяє визначити концентрації йонів Феруму від 0,1 до 4,0 мг/дм³ при заданій довжині хвилі 400 нм і товщині шару розчину 2 см, так як в зазначеному діапазоні концентрацій максимальне значення оптичної густини ($A=0,8$) не виходить за межі мінімальної похибки у фотометрії. Тому для контролю якості поверхневих природних вод, в яких вміст йонів Феруму знаходиться на рівні $\leq 0,5$ мг/дм³, доцільно застосовувати фотометричні методи, які є більш чутливі ніж титриметричні.

В ході роботи з фотометричного визначення йонів Феруму з калій тіоціанатом нами встановлено діапазон вмісту досліджуваних йонів, який може бути визначений при різній товщині шару розчину з метою забезпечення мінімального значення похибки. Так, для діапазону концентрацій йонів Феруму $c(\text{Fe}^{3+}) = 1,0 \div 7,0$ мг/дм³ рекомендовано використання кювети розміром 1 см, що забезпечує оптимальні значення оптичної густини від 0,110 до 0,805, при яких відносна похибка визначень $B \leq 2\%$. При меншому вмісті йонів Феруму у водному середовищі ($c(\text{Fe}^{3+}) = 0,1 \div 1,0$ мг/дм³) рекомендовано проводити фотоколориметричні визначення при товщині шару розчину 5 см, при цьому діапазон оптичної густини знаходиться в межах $0,10 \div 0,86$ ($B \leq 2\%$).

Таким чином, в ході роботи встановлено, що комплексометричний метод визначення йонів Феруму з комплексоном III є малочутливим методом, який тільки за концентрацій вище 5 мг/дм³ працює в межах похибки в титриметрії.

трії. Він може бути застосований для аналізу водних об'єктів, які містять над-нормативну кількість йонів Феруму – це антропогенно забрудненні поверхневі води та недоочищені стічні води. Для контролю якості питної води та більшості поверхневих вод доцільно використовувати більш чутливі фотометричні методи аналізу, серед яких фотоколориметричний метод визначення йонів Феруму з сульфосаліциловою кислотою в порівнянні з фотоколориметричним методом з тіоціанатом є більш чутливим і дозволяє виявити менший вміст визначаємого компонента із заданою довірчою ймовірністю.

Список використаних джерел

1. Про затвердження Загальнодержавної цільової програми розвитку водного господарства та екологічного оздоровлення басейну річки Дніпро на період до 2021 року: Закон України від 24.05.2012 № 4836-VI. *Відомості Верховної Ради*. 2013. № 17. Ст. 146.
2. Линник П. М., Жежеря В. А., Линник Р. П., Зубенко И. Б. Особенности распределения металлов среди сосуществующих форм в воде р. Десны *Гидробиологический журнал*. 2012. т. 48. № 3. С. 98 – 114.
3. Левітін Є. Я., Ведерникова І. О., Коваль А. О., Криськів О. С. Біоактивність неорганічних сполук: навч. посібн. для аудит. та самост. роботи студентів / за ред. Є. Я. Левітіна. Харків: НФаУ, 2017. 83 с.
4. Аналитическая химия : учебник / Н.И. Мовчан и др. Москва: ИНФРА-М, 2016. 394 с.
5. Сухарева Т. С., Сухарева О. Ю., Онисько М. Ю., Базель Я. Р. Спектрофотометричне визначення Al(III) та Fe(III) у питних водах. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2013. №1 (29). С. 40–45.
6. Шевряков М. В., Повстяний М. В., Рябініна Г.О. Практикум з аналітичної хімії. Кількісний аналіз: навч. посібн. для студентів вищих навчальних закладів. Херсон: Олді-плюс, 2012. 208 с.
7. Шевряков М.В., Рябініна Г.О., Попович Т.А. Практикум з аналітичної хімії. Кількісний аналіз неорганічних та органічних речовин : навч. посіб. для студентів хімічних та фармацевтичних спеціальностей закладів вищої освіти. Вид. 2-е доп. та пер. Херсон: ОЛДІ-ПЛЮС, 2020. 304 с.
8. Шевряков М. В., Повстяний М. В., Яковенко Б. В., Попович Т.А. Аналітична хімія. Теоретичні основи якісного та кількісного аналізу: навчально-методичний посібник. Херсон: Айлайт, 2013. 404 с.

УДК 54:378.14(075.8)

^{1,2}Прокопчук Т.П. , ¹Суховєєв В.В.

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

²КЗВО КОР «Білоцерківський гуманітарно-педагогічний коледж»

ВИКОРИСТАННЯ ON-LINE ПЛАТФОРМ ДЛЯ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ ПІД ЧАС КАРАНТИНУ

Актуальність проблеми дистанційного та/або онлайн-навчання полягає в тому, що в непередбачуваних умовах карантинних заходів, у даній статті запро-

поновано організацію навчального процесу з використанням сучасних технологій навчання через онлайн-платформи, які сприяють оптимізації процесу навчання, підвищують його якість і сприяють інтеграції теорії і практики.

Ключові слова: інформаційні і комунікаційні технології, мобільні додатки, цифрові інструменти, сервіси, платформи, інтерактивні вправи, мобільні операційні системи, дистанційне навчання.

Педагогічне співтовариство зорієнтоване на забезпечення гнучкості і динамічності навчального процесу, його адаптивності до соціальних умов та викликів населення (здобувачів освіти/батьків). Як показує практика, розвиток дистанційного навчання змінює способи, методи і засоби навчального процесу в закладах вищої/середньої освіти, сприяє інтенсифікації навчального процесу, покращує інформаційне ресурсне забезпечення і є передумовою для розробки якісно нової методики навчання здобувачів освіти [1].

На сьогодні дистанційна форма навчання є перспективною з огляду на соціальні виклики у сучасному суспільстві. Застосування карантинних заходів у боротьбі з пандемічним розповсюдженням нового вірусу COVID-19 робить цю форму, навіть, єдиною. Зазначимо, що дистанційне навчання і надалі буде займати важливе місце у сфері освітніх послуг в Україні. Застосування новітніх технологій у поширенні інформації приводить до «старіння» знань швидкими темпами, тому зміна освітніх технологій напряму впливає на якість підготовки фахівців і забезпечує її конкурентність на ринку праці [2].

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя активно та планомірно впроваджує дистанційне навчання в освітній процес. Цьому сприяли розробка та впровадження в практику наступних документів: Концепція розвитку дистанційної освіти в Ніжинському державному університеті імені Миколи Гоголя на 2017-2022 навчальні роки [3]; Концепція розвитку електронного освітнього середовища «Віртуальний університет» на 2019-2022 роки [4]; Положення про умови і порядок надання освітніх послуг студентам очної форми навчання з використанням інформаційно-комунікаційних технологій дистанційного навчання [5] та інші нормативні документи [6, 7] та дослідження [8, 9].

Згідно стратегії розвитку дистанційної освіти у виші, запроваджена освітня платформа віртуального навчального середовища «УНІКОМ», яка стала фундаментом для надання освітніх послуг за цією формою навчання.

Перехід закладів освіти України з 12 березня 2020 р. на навчання із застосуванням дистанційних технологій сприяло швидкому впровадженню нових інформаційно-комунікаційних технологій в навчальний процес. Викладачі кафедри хімії та фармації при викладанні хімічних та фармацевтичних дисциплін використовують засоби та можливості, які пропонує платформа управління курсами Moodle, на базі якої створене університетське віртуальне навчальне середовище «УНІКОМ».

Зауважимо, що до дистанційного навчання не зовсім відноситься розміщення завдання, наприклад, у Viber, Telegram та інших мережах «прочитати в підручнику параграфи 3-4, відповісти на запитання після них і виконати відповідні

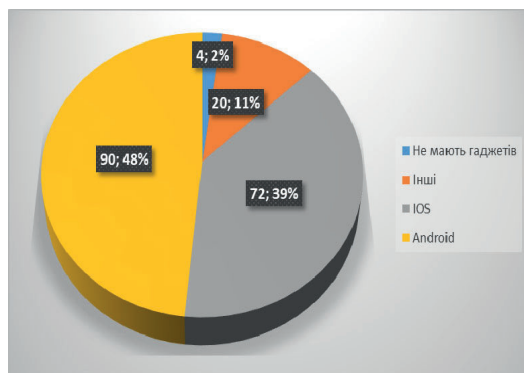
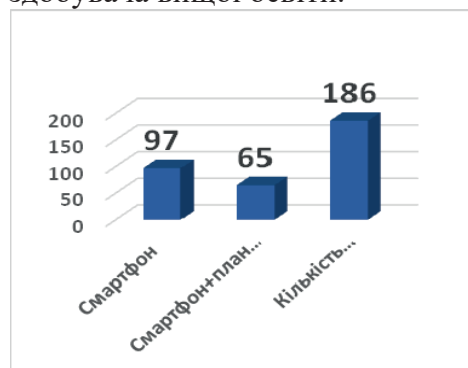
вправи». Проте, ефективним впровадженням елементів дистанційного онлайн-навчання можна вирішити це протиріччя.

Карантин показав, що, на жаль, не всі освітні заклади виявились готовими до гнучкої і швидкої перебудови своєї роботи.

До проблем застосування дистанційного навчання можна віднести: відсутність якісного інтернет-покриття, особливо, в сільській місцевості; недостатнє уміння користуватися сучасними цифровими інструментами, сервісами, платформами; відсутність ліцензійного програмного забезпечення, наявність сучасних гаджетів тощо. Так, не у всіх викладачів і студентів є сучасні гаджети, щоб завантажити мобільні додатки.

Дослідження щодо забезпеченості студентів гаджетами проведені на базі КЗВО КОР «Білоцерківський гуманітарно-педагогічний коледж» серед студентів I і IV курсів. Опитування показали, що із 186 студентів мають або смартфон, або планшет лише 97 студентів; 65 – мають і смартфон, і планшет; з них 39 % мають смартфони на базі IOS та 48% на базі Android; 11 % не знають, яка мобільна операційна система в їх телефоні; 2 % на даний час взагалі не мають телефонів (поломані, загублені тощо). Аналіз технічних можливостей для дистанційного навчання узагальнено в діаграмах I та II.

Таким чином, питання технічного забезпечення, що включає наявність у студентів смартфонів та планшетів, а також присутність у вільному доступі програмного забезпечення, відкриває широкі перспективи для використання мобільних додатків в професійній діяльності сучасного викладача та здобувача вищої освіти.



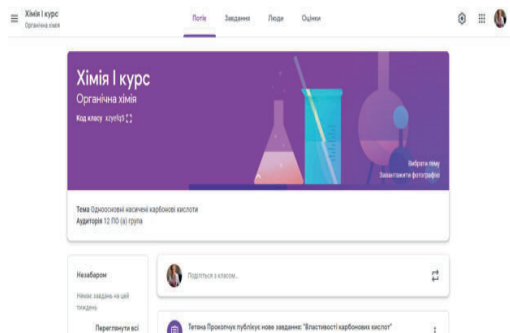
Діаграма I – забезпеченість студентів гаджетами, необхідними для реалізації навчання з використанням сучасних сервісів і платформ;

Діаграма II – тип мобільних операційних систем на гаджетах.

Слід зазначити, що добре зарекомендували технології перевернутого та/або змішаного навчання, які впроваджуються за допомогою платформ Google Classroom (скрин 1) та Classtime, GoogleDocs (скрин 2).

Так, за допомогою платформи Google Classroom можливе виставлення завдань, а також прикріплення студентських відео та текстових файлів, що дозволяє викладачеві відразу перевіряти завдання та виставляти оцінки в електронний журнал. Журнал з оцінками і всі завдання, які пропонувались, зберігаються на зазначеній платформі (скрин 1). Студенти також можуть відслідкову-

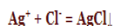
вати свої результати за допомогою платформи Classtime, GoogleDocs, де теоретичний матеріал може подаватись на опрацювання студентам наперед у вигляді відеопосилання або QR-коду (скрин 2):



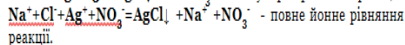
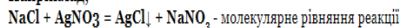
Крок 4

Як у лабораторії отримують гідроген хлорид? Як зібрати даний газ?

За схемою скороченого йонного рівняння реакції складають якісну реакцію на хлорид-аніон:



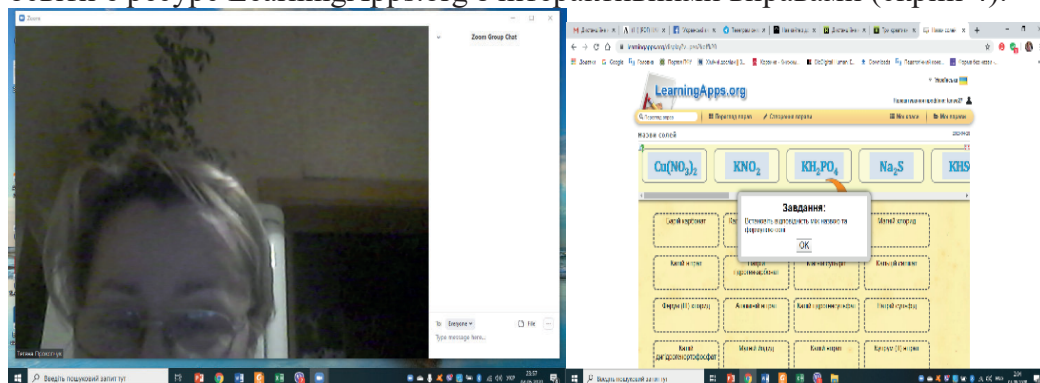
Наприклад,



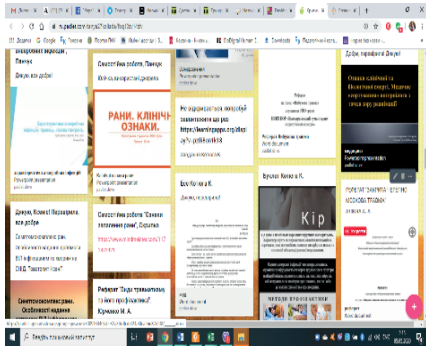
Викладач перевірятиме виконані завдання дистанційно. Ці сервіси і платформи дають повну інформацію про роботу здобувачів освіти (активність, час і зміст навчальної роботи), а також надають широкі можливості для комунікації: обмін файлами різних форматів, чат, рецензування роботи здобувачів, користування внутрішньою поштою з прив'язкою до календаря, а також можливість використання будь-якої системи оцінювання (бальну, словесну).

При використанні дистанційного навчання задіяні різноманітні інформаційні та комунікаційні технології засобами відеоконференцій, такими як, наприклад, Zoom-платформа (скрин 3), підключитися до якої можна як на ПК, так і за допомогою мобільного додатку. Зазначена платформа дозволяє не тільки розмовляти, а й писати один одному, а під час конференції можна надавати користувачам доступ до екрану і залишати на ньому замітки для проведення відеоконференцій.

Ідеальний шлях, на думку багатьох досвідчених викладачів, це надання здобувачам вищої освіти вибору джерел, за якими вони зможуть самостійно опрацювати тему. Під час карантину особливо популярним для здобувачів освіти є ресурс LearningApps.org з інтерактивними вправами (скрин 4).



Результатом вивчення теми здобувачі освіти заповнюють скріншотами виконані вправи на онлайн-стіні Padlet, спільній гугл-презентації тощо (скрин 5).



Отже, впровадження і розвиток дистанційного (он-лайн) навчання, особливо в умовах карантину, це не самоціль і не випадковість, а потужний і продуктивний засіб вирішення актуальних проблем всього цивілізованого суспільства.

Розвиток дистанційної освіти в Україні дозволить не тільки забезпечити населенню нашої країни доступ до якісної освіти, а й надасть можливість завоювати певне місце на світовому ринку освітніх послуг [9].

Список використаних джерел

1. Гуревич Р. С. Інтерактивні технології навчання у вищому педагогічному навчальному закладі : навчальний посібник / Р. С. Гуревич, М.Ю. Кадемія, Л. С. Шевченко ; за ред. Гуревича Р. С. – Вінниця : ТОВ фірма«Планер», 2013. – 309 с.
2. Дистанційне навчання в умовах карантину: хто нам заважає - той нам допоможе? – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ndu.edu.ua/index.php/ua/novini-universitetu/item/2909-dystantsiine-navchannia-v-umovakh-karantynu-khto-nam-zavazhaie-toi-nam-dopomozhe>
3. Концепція розвитку дистанційної освіти в Ніжинському державному університеті імені Миколи Гоголя на 2017-2022 навчальні роки – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ndu.edu.ua/storage/2018/konz_rozv_2022.pdf
4. Концепція розвитку електронного освітнього середовища «Віртуальний університет» на 2019-2022 роки – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ndu.edu.ua/storage/norm_baza/virtualnuu_universitet.pdf
5. Положення про умови і порядок надання освітніх послуг студентам очної форми навчання з використанням інформаційно-комунікаційних технологій дистанційного навчання – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ndu.edu.ua/storage/norm_baza/poloz_nadannia_osvit_poslyg.pdf
6. Положення про дистанційне навчання у Ніжинському державному університеті імені Миколи Гоголя – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ndu.edu.ua/storage/2018/polozennia_DN.pdf
7. Нормативна база дистанційного навчання в Україні. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://cdn.kname.edu.ua/index.php/-normatyvna-baza/perelik-normatyvnykh-dokumentiv>
8. Карпенко М.М. Розвиток дистанційного навчання як відповідь на сучасні виклики для України [Електронний ресурс] /М.М. Карпенко // Стратегічні пріоритети.–№4(33)–2014.–Режим доступу:/content/ articles/ files/
9. Ковальчук В. І. Тенденції інноваційного розвитку сучасної школи в Україні / Василь Іванович Ковальчук // Імідж сучасного педагога. – 2015. – № 7.– С. 3-6.

ХИМИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ В ТЕХНОЛОГИИ ПРОБЛЕМНОГО ОБУЧЕНИЯ

Рассмотрена эффективность проведения уроков по химии с использованием химического эксперимента в системе проблемного обучения. Установлено, что уроки, проведенные при помощи химического эксперимента, повышают уровень знаний у учащихся. Из этого можно сделать вывод, что химический эксперимент желательнее применять на практике для повышения мотивации к изучению химии.

The effectiveness of chemistry lessons using a chemical experiment in a problem learning system is considered. Lessons from the chemical experiment have been found to increase the level of learning among students. It can be concluded from this that a chemical experiment is desirable to be used in practice to increase motivation to study chemistry.

Ключевые слова: химический эксперимент, проблемное обучение, педагогические исследования.

Химический эксперимент – составная часть учебного процесса, представляющий собой важный и особый метод обучения, который одновременно знакомит с химическими явлениями и развивает познавательную деятельность учащихся. Высокое качество обучения химии учащимися может быть достигнуто с помощью тесного взаимодействия эксперимента и теории в учебно-воспитательном процессе [1, с. 28].

Проблемное обучение – это развивающее обучение, потому что размышлять человек начинает в тот момент, когда ему необходимо что-либо понять. Важным аспектом проблемного обучения является анализ содержания, чтобы в дальнейшем обнаружить в нем проблемы, и далее построить их в порядке подчинения друг другу. В такой ситуации проблемный подход в обучении имеет свойство системности, которое необходимо для развития мышления.

Основной целью использования развивающего химического эксперимента на уроках химии в системе проблемного обучения является формирование самореализующейся личности, направленной на творческое усвоение знаний, активизацию мыслительной деятельности учащихся через самостоятельный поиск информации, умение объяснять химические явления и реакции, приобретать навыки исследовательского подхода.

Задачи применения развивающего химического эксперимента на уроках химии в системе проблемного обучения:

1. Способствовать решению частных целей учебного процесса на уроках химии в системе проблемного обучения;
2. Организовать проведение химического эксперимента в системе проблемного обучения;
3. Усвоить учебный материал и осмыслить его на уроке химии через активизацию познавательной деятельности в системе проблемного обучения;

4. Вовлекать учащихся в умственную работу, уметь строить гипотезы, прогнозировать постановку эксперимента, решать проблемные вопросы, делать выводы;

5. Создать методические рекомендации к проведению химических экспериментов учителям, работающих в системе проблемного обучения;

6. Дать анализ химического эксперимента в системе проблемного обучения.

Обычно на уроках химии для подтверждения изучаемых явлений учитель использует опыты иллюстративного характера, также для учащихся в старшем звене обучения целесообразно применять опыты проблемного характера, которые направлены на активизацию мыслительной деятельности, развитие интереса к изучаемому предмету, формирование познавательных и интеллектуальных способностей у учащихся, самостоятельности в приобретении знаний, умению логически мыслить, организации исследовательской деятельности учащихся через систему практических работ для развития специальных практических умений, развитие метапредметных способов деятельности учащихся.

Химические эксперименты с проблемным подходом рекомендуется использовать в беседах исследовательского и эвристического характера, при изучении нового материала темы с проблемным изложением, направленным на поиск нового, установления фактов.

Технология проведения проблемного изложения химических экспериментов представлена в форме исследовательской беседы под руководством учителя, который предлагает вопросы на установление закономерностей, запись определения понятий, уравнений химических реакций, обоснование полученных выводов в рабочую тетрадь, а также обратной связи [2, с. 32]

Педагогические исследования проводились на базе ГУО «Поколюбичская средняя школа» на базе 9-х классов, средний бал по итогам II четверти составил: в 9 «А» – 5,6, в 9 «Б» – 6,1. В качестве экспериментальной группы были выбраны ученики 9 «А» класса, а в качестве контрольной – учащиеся 9 «Б» класса. В 9 «А» классе изучение нового материала проводили с использованием химического эксперимента, в 9 «Б» – классическим способом.

По итогам проведенных уроков проводили контроль уровня знаний учащихся в форме тестов, в результате чего нами были посчитаны степень обученности учеников (СОУ) и качество знаний (КЗ). Степень обученности учащихся, выраженная в процентах, позволяет установить уровень обученности.

$$\text{СОУ} = \frac{K \cdot N(10) + K \cdot N(9) + K \cdot N(8) + \dots + K \cdot N(1)}{n} \cdot 100 \% ; (1)$$

где СОУ – степень обученности учащихся;

K – коэффициент: 10 баллов – 1; 9 баллов – 0,96; 8 баллов – 0,90; 7 баллов – 0,74; 6 баллов – 0,55; 5 баллов – 0,45; 4 балла – 0,40; 3 балла – 0,32; 2 балла – 0,20; 1 балл – 0,12. N – количество оценок; n – количество учащихся в классе.

$$\text{КЗ} = \frac{K(10) + K(9) + K(8) + K(7) + K(6)}{n} \cdot 100 \% ; (2)$$

где КЗ – качество знаний; K – количество б...10; n – количество учеников.

После изучения темы учащимся были предложены для выполнения проверочные работы, чтобы оценить усвояемость данной темы. Учащиеся 9 «А» класса, в котором изучение новых тем проводилось с помощью химического эксперимента, лучше отвечали на вопросы открытого теста, чем учащиеся 9 «Б» класса в котором проводились классические уроки.

На рисунке 1 представлены результаты степени обученности учащихся 9-х классов после проведения педагогического эксперимента.

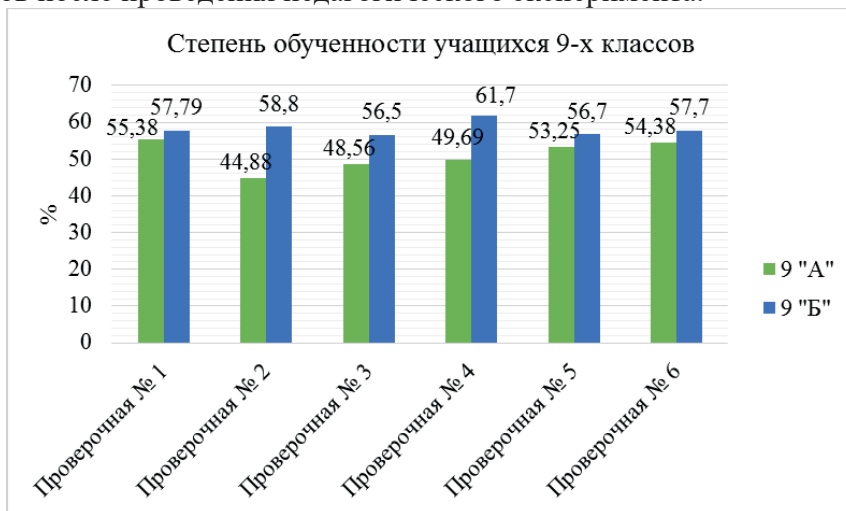


Рис. 1. Степень обученности учащихся 9 «А» и «Б» классов

Как видно из графика, степень обученности учащихся по проверочным работам №2, 3 и 4 имеет достаточную разницу между 9 «А» и «Б» классами. Разницу можно наблюдать из-за разной успеваемости учащихся по предмету, в связи с отсутствием некоторых учащихся на уроках, разной степенью сложности тем.

После анализа результатов была проведена статистическая обработка с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Различие оказалось так же значимо ($F_{\text{эмперич.}}(15,61) > F_{\text{критич}}(4,96)$, при $p = 0,0027$).

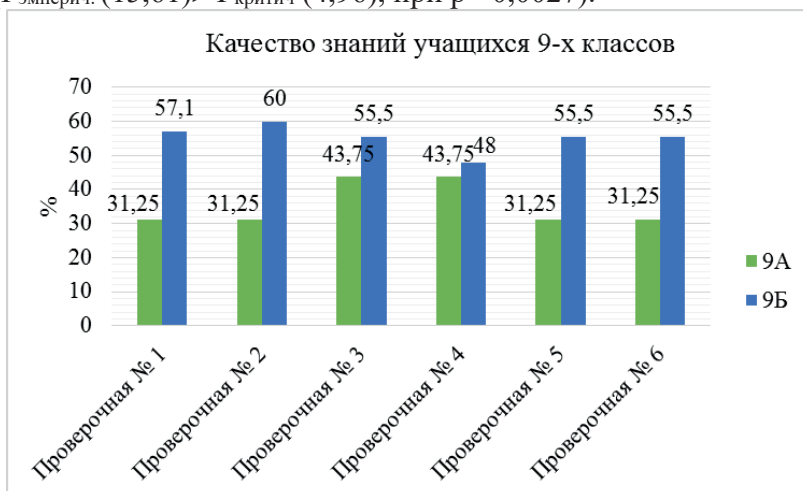


Рисунок 2 – Процент качества знаний учащихся 9 «А» и «Б» классов

На рисунке 2 представлены результаты качества знаний учащихся 9-х классов после проведения педагогического эксперимента.

В целом различия значительны, но по некоторым темам отличаются. Это может быть связано с невнимательностью учащихся на уроке, плохой подготовкой к уроку, отсутствием на уроке, так же некоторые учащиеся воспринимают информацию лучше при зрительном контакте.

По результатам однофакторного дисперсионного анализа выявлено достоверное различие качества знаний учащихся, что подтверждается соответствующими статистическими параметрами ($F_{\text{эмперич.}}(41,17) > F_{\text{критич}}(4,96)$, при $p = 7,66 \cdot 10^{-5}$).

Таким образом, установлено, что химический эксперимент положительно влияет на успеваемость учащихся, развитие их речи, мышления, умственных способностей. Так же химический эксперимент заинтересовывает учащихся для дальнейшего изучения химии, что имеет огромный смысл для учителя.

Литература

1. Ахметов М.А., Исаева О.Н., Пильникова И. И. Химия в школе. – 2010, – № 4, С.28-31.
2. Михайловская, Н.А. Деятельностный подход в обучении / Н.А. Михайловская // Проблемы современной науки и образования. – 2015 – №6 – 192 с.

УДК 37.016:54:37.012

Пырьх О.В., Головач Н.В.

УО «Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины»

ХИМИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ В ТЕХНОЛОГИИ ПРОБЛЕМНОГО ОБУЧЕНИЯ

Рассмотрена эффективность проведения уроков по химии с использованием химического эксперимента в системе проблемного обучения. Установлено, что уроки, проведенные при помощи химического эксперимента, повышают уровень знаний у учащихся. Из этого можно сделать вывод, что химический эксперимент желательно применять на практике для повышения мотивации к изучению химии.

The effectiveness of chemistry lessons using a chemical experiment in a problem learning system is considered. Lessons from the chemical experiment have been found to increase the level of learning among students. It can be concluded from this that a chemical experiment is desirable to be used in practice to increase motivation to study chemistry.

Ключевые слова: химический эксперимент, проблемное обучение, педагогические исследования.

Химический эксперимент – составная часть учебного процесса, представляющий собой важный и особый метод обучения, который одновременно знакомит с химическими явлениями и развивает познавательную деятельность учащихся. Высокое качество обучения химии учащимися может быть достиг-

нито с помощью тесного взаимодействия эксперимента и теории в учебно-воспитательном процессе [1, с. 28].

Проблемное обучение – это развивающее обучение, потому что размышлять человек начинает в тот момент, когда ему необходимо что-либо понять. Важным аспектом проблемного обучения является анализ содержания, чтобы в дальнейшем обнаружить в нем проблемы, и далее построить их в порядке подчинения друг другу. В такой ситуации проблемный подход в обучении имеет свойство системности, которое необходимо для развития мышления.

Основной целью использования развивающего химического эксперимента на уроках химии в системе проблемного обучения является формирование самореализующейся личности, направленной на творческое усвоение знаний, активизацию мыслительной деятельности учащихся через самостоятельный поиск информации, умение объяснять химические явления и реакции, приобретать навыки исследовательского подхода.

Задачи применения развивающего химического эксперимента на уроках химии в системе проблемного обучения:

1. Способствовать решению частных целей учебного процесса на уроках химии в системе проблемного обучения;
2. Организовать проведение химического эксперимента в системе проблемного обучения;
3. Усвоить учебный материал и осмыслить его на уроке химии через активизацию познавательной деятельности в системе проблемного обучения;
4. Вовлекать учащихся в умственную работу, уметь строить гипотезы, прогнозировать постановку эксперимента, решать проблемные вопросы, делать выводы;
5. Создать методические рекомендации к проведению химических экспериментов учителям, работающих в системе проблемного обучения;
6. Дать анализ химического эксперимента в системе проблемного обучения.

Обычно на уроках химии для подтверждения изучаемых явлений учитель использует опыты иллюстративного характера, также для учащихся в старшем звене обучения целесообразно применять опыты проблемного характера, которые направлены на активизацию мыслительной деятельности, развитие интереса к изучаемому предмету, формирование познавательных и интеллектуальных способностей у учащихся, самостоятельности в приобретении знаний, умению логически мыслить, организации исследовательской деятельности учащихся через систему практических работ для развития специальных практических умений, развитие метапредметных способов деятельности учащихся.

Химические эксперименты с проблемным подходом рекомендуется использовать в беседах исследовательского и эвристического характера, при изучении нового материала темы с проблемным изложением, направленным на поиск нового, установления фактов.

Технология проведения проблемного изложения химических экспериментов представлена в форме исследовательской беседы под руководством учителя, который предлагает вопросы на установление закономерностей, запись

определения понятий, уравнений химических реакций, обоснование полученных выводов в рабочую тетрадь, а также обратной связи [2, с. 32]

Педагогические исследования проводились на базе ГУО «Поколюбичская средняя школа» на базе 9-х классов, средний бал по итогам II четверти составил: в 9 «А» – 5,6, в 9 «Б» – 6,1. В качестве экспериментальной группы были выбраны ученики 9 «А» класса, а в качестве контрольной – учащиеся 9 «Б» класса. В 9 «А» классе изучение нового материала проводили с использованием химического эксперимента, в 9 «Б» – классическим способом.

По итогам проведенных уроков проводили контроль уровня знаний учащихся в форме тестов, в результате чего нами были посчитаны степень обученности учеников (СОУ) и качество знаний (КЗ). Степень обученности учащихся, выраженная в процентах, позволяет установить уровень обученности.

$$COY = \frac{K \cdot N(10) + K \cdot N(9) + K \cdot N(8) + \dots + K \cdot N(1)}{n} \cdot 100 \% ; (1)$$

где СОУ – степень обученности учащихся;

K – коэффициент: 10 баллов – 1; 9 баллов – 0,96; 8 баллов – 0,90; 7 баллов – 0,74; 6 баллов – 0,55; 5 баллов – 0,45; 4 балла – 0,40; 3 балла – 0,32; 2 балла – 0,20; 1 балл – 0,12.

N – количество оценок; *n* – количество учащихся в классе.

$$K3 = \frac{K(10) + K(9) + K(8) + K(7) + K(6)}{n} \cdot 100 \% ; (2)$$

где КЗ – качество знаний; *K* – количество б...10; *n* – количество учеников.

После изучения темы учащимся были предложены для выполнения проверочные работы, чтобы оценить усвояемость данной темы. Учащиеся 9 «А» класса, в котором изучение новых тем проводилось с помощью химического эксперимента, лучше отвечали на вопросы открытого теста, чем учащиеся 9 «Б» класса в котором проводились классические уроки.

На рисунке 1 представлены результаты степени обученности учащихся 9-х классов после проведения педагогического эксперимента.

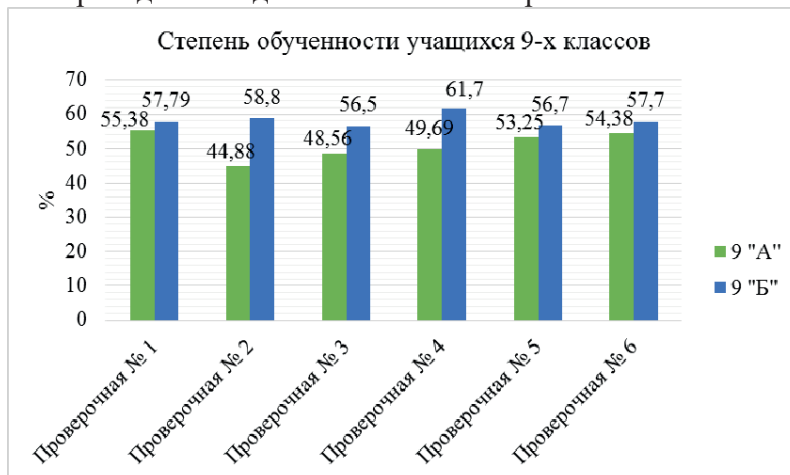


Рис. 1. Степень обученности учащихся 9 «А» и «Б» классов

Как видно из графика, степень обученности учащихся по проверочным работам №2, 3 и 4 имеет достаточную разницу между 9 «А» и «Б» классами. Разницу можно наблюдать из-за разной успеваемости учащихся по предмету, в связи с отсутствием некоторых учащихся на уроках, разной степенью сложности тем.

После анализа результатов была проведена статистическая обработка с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Различие оказалось так же значимо ($F_{\text{эмперич.}} (15,61) > F_{\text{критич}} (4,96)$, при $p = 0,0027$).

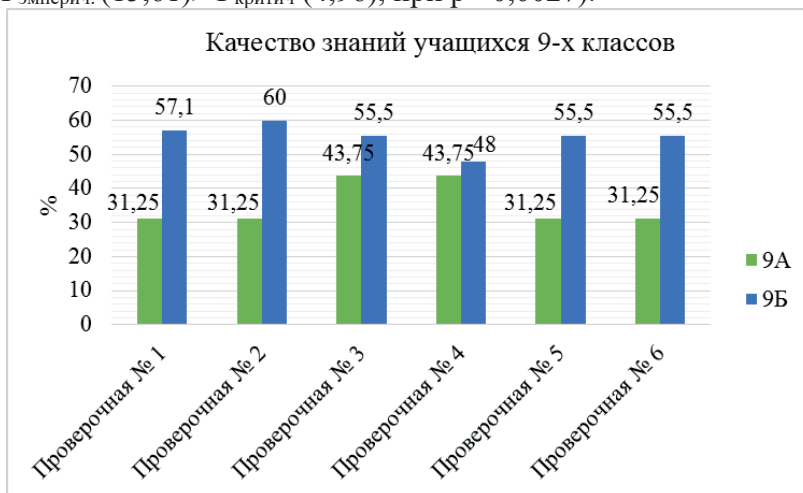


Рис. 2. Процент качества знаний учащихся 9 «А» и «Б» классов

На рисунке 2 представлены результаты качества знаний учащихся 9-х классов после проведения педагогического эксперимента.

В целом различия значительны, но по некоторым темам отличаются. Это может быть связано с невнимательностью учащихся на уроке, плохой подготовкой к уроку, отсутствием на уроке, так же некоторые учащиеся воспринимают информацию лучше при зрительном контакте.

По результатам однофакторного дисперсионного анализа выявлено достоверное различие качества знаний учащихся, что подтверждается соответствующими статистическими параметрами ($F_{\text{эмперич.}} (41,17) > F_{\text{критич}} (4,96)$, при $p = 7,66 \cdot 10^{-5}$).

Таким образом, установлено, что химический эксперимент положительно влияет на успеваемость учащихся, развитие их речи, мышления, умственных способностей. Так же химический эксперимент заинтересовывает учащихся для дальнейшего изучения химии, что имеет огромный смысл для учителя.

Литература

1. Ахметов М.А., Исаева О.Н., Пильникова И. И. Химия в школе. – 2010, – № 4, С.28-31.
2. Михайловская, Н.А. Деятельностный подход в обучении / Н.А. Михайловская // Проблемы современной науки и образования. – 2015 – №6 – 192 с.

ПОЄДНАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ І ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ПРОВІЗОРІВ З ХІМІЧНИХ ДИСЦИПЛІН

Створена модель професійної підготовки провізора включає змістовий блок (комплексне методичне забезпечення хімічних дисциплін дидактичними засобами), технологічний блок (методика використання комплексу методичних засобів в умовах модульно-рейтингової технології навчання) та процесуальний блок (комп'ютеризація навчання та професійна спрямованість курсових робіт).

Ключові слова: професійна та фундаментальна підготовка, методичне забезпечення хімічних дисциплін, комп'ютеризація навчання, професійна спрямованість курсових робіт.

Созданная модель профессиональной подготовки провизора включает содержательный блок (комплексное методическое обеспечение химических дисциплин дидактическими средствами), технологический блок (методика использования комплекса методических средств в условиях модульно-рейтинговой технологии обучения) и процессуальный блок (компьютеризация обучения и профессиональная направленность курсовых работ).

Ключевые слова: профессиональная и фундаментальная подготовка, методическое обеспечение химических дисциплин, компьютеризация обучения, профессиональная направленность курсовых работ.

The created model of professional preparation of the pharmacist includes content block (comprehensive methodological support of chemical disciplines with didactic tools), technological block (methodology of using a complex of methodological tools in the conditions of a modular-rating learning technology) and process block (computerization of study and professional orientation of the course papers).

Key words: professional and fundamental preparation, methodological support of chemical disciplines, computerization of study, professional orientation of course papers).

Сучасна система освіти потребує ефективних форм, методів, засобів підготовки фахівців нової генерації. Основні положення цієї роботи формулюються виходячи з розуміння готовності особистості до професійної діяльності, провідними показниками якої виступають фундаментальні наукові теоретичні знання та практичні вміння майбутнього фахівця.

У ефективно функціонуючій методиці взаємозв'язок між окремими її компонентами забезпечує наявність комплексного методичного забезпечення навчальних дисциплін дидактичними засобами, сукупність яких складає навчально-матеріальну базу для вивчення будь-якої дисципліни у закладі вищої освіти. Навчально-методичні матеріали, з якими працюють студенти, умовно можна поділити на дві частини: 1) дидактичні матеріали або навчальні тексти (підручники, посібники, збірники задач та ін.); 2) методичні матеріали або рекомендації для навчальної роботи, у тому числі для дистанційного навчання. Ці матеріали, особливо методичні рекомендації, виступають у реальному навчанні як за-

сіб безпосереднього керування роботою студентів (тобто керування за відсутності викладача), в яких в загальному вигляді викладено досвід викладача (рекомендації, вказівки, завдання), який передається студентові.

Викладачі кафедри хімії та фармації Херсонського державного університету мають багатий досвід (більше 30 років) створення навчально-методичних комплексів з різних хімічних дисциплін. Тому розробка навчально-методичних засобів та їх використання в процесі навчання фундаментальним дисциплінам фахівців спеціальності 226 Фармація, промислова фармація стала логічним продовженням науково-методичної роботи кафедри.

Метою дослідження є удосконалення методики поєднання фундаментальної підготовки з професійною в процесі навчання хімічним дисциплінам студентів спеціальності 226 Фармація, промислова фармація.

Методика поєднання фундаментальної підготовки з професійною в процесі навчання хімічним дисциплінам – це сукупність способів доцільного використання засобів у професійній підготовці студентів.

Методика розроблялась у відповідності до принципів: а) принцип взаємозв'язку фундаментальної освіти і професійної підготовки майбутнього фахівця; б) принцип самостійності і активності студентів у набутті глибоких знань з фахових дисциплін.

Відмінною ознакою методики є наявність специфічного засобу реалізації – комплексного методичного забезпечення хімічних дисциплін дидактичними засобами, сукупність яких складає навчально-матеріальну базу для вивчення будь-якої дисципліни у закладі вищої освіти.

Основна характеристика розробленої методики – оптимальне поєднання теоретичного навчання і професійної спрямованості самостійної роботи (виконання професійних завдань курсових робіт). При розробці методики намагалися реалізувати ідеї оптимізації – якомога меншим, необхідним і достатнім обсягом інформації отримати запланований освітній ефект. Досягненню цього було підпорядковано впровадження комп'ютеризації навчання.

За розробленою нами методикою формування у студентів умінь використовувати зміст фахових дисциплін у практичній роботі відбувається у два етапи: на першому етапі у студента формуються знання хімії, другий етап – це етап переносу знань, що сформувалися, у сферу практики.

Одними з фундаментальних дисциплін підготовки студентів спеціальності 226 Фармація, промислова фармація є хімічні дисципліни, зокрема, органічна, біологічна та фармацевтична хімія.

З метою створення умов для самоорганізації навчальної діяльності студентів, яка набуває цілеспрямованого характеру і проходить без безпосередньої участі викладача, у відповідності до програм хімічних дисциплін були розроблені дидактичні матеріали для студентів спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, а саме:

1. Посібник “Органічна хімія в схемах” [3].
2. Лекційний курс з органічної хімії у вигляді блок-схем.
3. Методичні рекомендації до лабораторних занять:

- а) “Лабораторний зошит з органічної та біологічної хімії” (методичні рекомендації) [4];
 - б) “Аналіз лікарських препаратів” (лабораторний практикум) [1].
4. “Індивідуальні завдання з органічної, біологічної, аналітичної та фармацевтичної хімії” (методичні рекомендації) [2].
 5. Комплексна комп’ютерна навчальна програма з органічної хімії [5].
 6. Критерії оцінювання якості виконаних форм робіт, що входять в змістовий модуль.

Одним з результатів роботи було створення посібника “Органічна хімія в схемах” [3]. Весь теоретичний матеріал курсу представлений у посібнику у вигляді блок-схем. Основне призначення посібника – бути змістовним довідником, який дозволив би оперативно отримувати наочну інформацію з вузлових питань.

Ефективність лабораторних занять залежить від чіткої організації. З цією метою розроблено методичні рекомендації “Лабораторний зошит з органічної та біологічної хімії” [4] та лабораторний практикум “Аналіз лікарських препаратів” [1].

Новизну організації лабораторних занять обумовлюють поєднання індивідуальної та колективної форм роботи студентів. Кожен студент працює за індивідуальним завданням, досліджуючи властивості органічних речовин або ідентифікуючи певні лікарські препарати, з наступним колективним обговоренням результатів дослідження.

З метою удосконалення організації самостійної роботи студентів з органічної, біологічної та фармацевтичної хімії були розроблені “Індивідуальні завдання з органічної, біологічної, аналітичної та фармацевтичної хімії” [2], в яких індивідуальні завдання розглядаються як засіб організації самоосвітньої роботи студентів, яка є невід’ємною частиною процесу навчання. Задачами не тільки охоплено зміст тієї або іншої теми у певній послідовності, а й забезпечено розгляд одного і того ж питання у прямих і обернених задачах, що сприяє більш глибокому засвоєнню знань. Більшість задач має комплексний характер, тобто їх розв’язок потребує знань номенклатури, властивостей, способів одержання, ідентифікації, що забезпечує поступове включення студентів в активну пізнавальну діяльність, поступове зростання її об’єму і складності, формування узагальнюючого способу розв’язування задач.

Сучасні інформаційно-комунікаційні технології передбачають використання педагогічних програмних засобів тому була розроблена комплексна комп’ютерна навчальна програма для програмованого навчання органічній хімії, яка включає: а) електронний підручник, б) електронний задачник, в) програму комп’ютерного контролю знань, г) програму статистичного аналізу результатів контролю, д) програму зворотнього зв’язку [5].

Для розробки електронного підручника було обрано навчальний посібник “Органічна хімія в схемах” (автори Речицький О.Н., Решнова С.Ф.). Написання коду книги здійснено за допомогою програми Dreamweaver. Електронний підручник має формат самостійної програми, не потребує відкриття через Інтернет браузері і має вигляд програми-довідки з інструментальною панеллю.

Мета створення електронного задачника – здійснення студентами самостійного контролю рівня засвоєння навчального матеріалу та внесення своєчасних

коректив у самопідготовку. Задачник містить близько 1500 завдань різного рівня складності. До кожного завдання розроблені розгорнуті відповіді, пояснення і вказівки.

При розробці електронного задачника для програмованого навчання також була реалізована технологія HTML, за допомогою якої були розроблені маршрути контролю та автокорегування знань. У випадку невірної відповіді, автоматично пропонуються додаткові завдання, рішення яких допомагає у розв'язанні попередніх, або посилання на теоретичний матеріал з теми у електронному підручнику.

Використання розробленого навчально-методичного комплексу засобів в процесі викладання хімічних дисциплін активно впливає на процес навчання, систематизує роботу майбутніх провізорів, сприяє індивідуалізації навчання і розвитку особистості, вносить зміни у взаємовідношення між викладачем та студентом, створює атмосферу співпраці, підвищує якість знань.

Професійну спрямованість навчання пропонуємо реалізувати через формулювання мети і завдань курсових робіт. Робота здійснюється у 2 етапи. На першому етапі (II курс) студенти одержують завдання розкрити фармакодинаміку та фармакокінетику певної групи лікарських препаратів. На другому етапі (III курс) майбутні провізори проводять порівняльну характеристику ліків-аналогів цієї групи за чотирма критеріями: а) механізм дії; б) показання до застосування; в) протипоказання до застосування; г) цінова політика.

Викладач під час виконання курсових робіт виконує роль консультанта, організатора діяльності, в обов'язки якого входить планування роботи студентів, уміння на високому науково-теоретичному рівні надавати посильну методичну і практичну допомогу та забезпечувати адекватний контроль за результатами роботи студентів.

Як показав досвід, така організація самостійної роботи з виконання курсових робіт сприяє формуванню професійної компетентності майбутнього провізора і орієнтує його на формування комплексу вмінь, як спеціальних, так і фундаментальних, таких, як уміння вчитися, узагальнювати, аналізувати, усвідомлювати знання і творчо застосовувати їх на практиці, критично ставитися до інформації, тобто забезпечує підготовку компетентного спеціаліста, який володіє ґрунтовними і мобільними знаннями, прагне до неперервної самоосвіти, постійного саморозвитку, критичного мислення.

Рейтингова оцінка знань запропонованої методики сприяє систематичній роботі студентів протягом семестру. Розроблені критерії оцінювання якості виконаних форм робіт змістового модулю дозволяють визначити здатність студентів застосовувати знання органічної, біологічної та фармацевтичної хімії в конкретних ситуаціях. Така система оцінювання створює оптимальні умови для корекції діяльності студента.

Отже, раціональне поєднання індивідуального та колективного навчання студентів у нашому дослідженні сприяє успішному вивченню теоретичного матеріалу з хімії, а також дає змогу викладачеві постійно здійснювати професійну підготовку та контролювати рівень засвоєння студентами програмного матеріалу, а в разі необхідності – надавати студентам консультативну допомогу.

Список використаних джерел

1. Речицький О.Н. Аналіз лікарських препаратів: лабораторний практикум / О.Н. Речицький, С.Ф. Решнова, О.В. Сидоренко, С.Ю. Кот, В.А. Філіппова. – Херсон: ХДУ, 2017. – 84 с.
2. Речицький О.Н. Індивідуальні завдання з органічної, біологічної, аналітичної та фармацевтичної хімії для студентів спеціальності 226 Фармація, промислова фармація / О.Н. Речицький, С.Ф. Решнова, Т.А. Попович. – Херсон: вид-во ФОП Вишемирський В.С., 2020. – 132 с.
3. Речицький О.Н. Органічна хімія в схемах / О.Н. Речицький, С.Ф. Решнова – Херсон: ХДУ, 2014. – Т. 1. – 438 с. – Т. 2. – 442 с. – Т. 3. – 274 с.
4. Решнова С.Ф. Лабораторний зошит з органічної та біологічної хімії: Методичні рекомендації для студентів 1 курсу спеціальності 226 Фармація, промислова фармація / С.Ф. Решнова, О.Н. Речицький. – Херсон: ФОП Вишемирський В.С., 2019. – 72 с.
5. Rechytskyi A. Development of the complex computer training program in organic chemistry / A. Rechytskyi, S. Reshnova, V. Varshevskiy // Papers and Commentaries “The XVII International Academic Congress “History, Problems and Prospects of Development of Modern Civilization”. – Tokyo: 2016, Tokyo University Press – V. 2. – P. 511-515.

УДК 66.094.941.094.7:543.068:547.292

¹Свечнікова О.М., ²Колісник Ю.С.

¹Харківський національний педагогічний університет імені Г.С.Сковороди

²Національний фармацевтичний університет

РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ 2-(БЕНЗОЇЛАМІНО)- (1-R-2-ОКСОІНДОЛІН-3-ІЛІДЕН)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Вивчена реакційна здатність сполук ізоструктурного ряду 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)ацетатних кислот у рівноважних умовах шляхом дослідження кислотно-основних рівноваг. Знайдено їх константи іонізації та проаналізовано вплив структури алкільних радикалів при атомі Нітрогену гетероциклу на кислотно-основні властивості, доведено невелику чутливість реакційного центру до впливу замісників. розраховано кореляційне рівняння $pK_a - f(\sigma)$ має надійні статистичні характеристики і може використано для QSAR-аналізу фармакофорів цього ізоструктурного ряду.

Ключові слова: реакційна здатність, константа іонізації; кислотно-основні властивості; (2-оксоіндолін-3-іліден)ацетатна кислота; кореляційне рівняння

Изучена реакционная способность соединений изоструктурного ряда 2-(бензоиламино)(1-R-2-оксоиндолин-3-илиден)уксусных кислот в равновесных условиях путем исследования кислотно-основных равновесий. Определены их константы ионизации и проанализировано влияние структуры алкильных радикалов при атоме азота гетероцикла на кислотно-основные свойства, доказана невысокая чувствительность реакционного центра к влиянию заместителей.

Полученное корреляционное уравнение $pK_a - f(\sigma)$ имеет надежные статистические характеристики и может использоваться для QSAR-анализа.

Ключевые слова: реакционная способность, константа ионизации; кислотно-основные свойства; (2-оксоиндолин-3-илиден)-уксусная кислота; корреляционное уравнение.

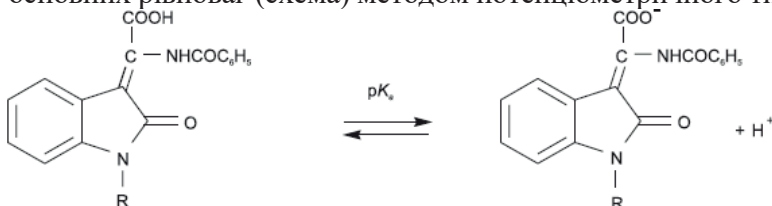
The reactivity of the isostructural series of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindolin-3-ylidene) acetic acids under equilibrium conditions has been investigated by studying their acid-base equilibria. Their ionization constants were determined, and the influence of the structure of alkyl radicals at the nitrogen atom of the heterocycle on the acid-base properties was analyzed, and the low sensitivity of the reaction center to the influence of substituents was proved. The obtained correlation equation $pK_a - f(\sigma)$ has reliable statistical characteristics and can be used for QSAR analysis.

Key words: reactivity, ionization constant; acid-base properties; (2-oxoindolin-3-ylidene) - acetic acid; correlation equation.

При дослідженні фармакологічної активності похідних 2-(бензоїламіно)(2-оксоіндолін-3-іліден)оцтової кислоти виявлено, що їм притаманно широкий спектр біологічної дії [1,2]. Тому дослідження реакційної здатності цих речовин являє безперечний науковий та практичний інтерес, тому що дозволяє оптимізувати умови їх синтезу, а також створити математичні моделі зв'язку структура–біологічна активність за QSAR-аналізом, тобто виявляти найактивніші фармакофори із заданим високим рівнем фармакологічної дії.

Мета роботи - дослідження реакційної здатності похідних 2-(бензоїламіно)(2-оксоіндолін-3-іліден)ацетатної кислоти, заміщених за положенням 1 оксоіндолінового фрагмента, шляхом вивчення їх кислотної дисоціації.

Кислотно-основні властивості сполук ряду 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден) - ацетатних кислот вивчено у рівноважних умовах на моделі кислотно-основних рівноваг (схема) методом потенціометричного титрування [3].



$R = H, CH_3, CCl_3, C_2H_5, n-C_3H_7, i-C_3H_7, n-C_4H_9, CH(CH_3)CH_2CH_3, C(CH_3)_3, C_6H_5.$

Як титрант використовували стандартний 0,05 М водний розчин калій гідроксиду, вільний від CO_2 . Концентрація розчинів, що титрують – 0,005 М у точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування виконували на іоновимірювачі EV-74 з використання скляного (ЄСП 43-074) індикаторного електрода. Електродом порівняння був хлорсрібний (ЄВП-1). Досліди проводили при 25°C з триразовим повторенням. Точність одержаних результатів оцінювали за методами математичної статистики малих вибірок (довірча ймовірність 0,95) [4]. Одержані дані наведені у таблиці.

Константи іонізації (рKa) 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)ацетатних кислот (1–10) у бінарному розчиннику 1,4-діоксан–вода (60:40, v/v) при 298 °K

Сполука	R	рKa
I	H	5,12±0,01
II	CH ₃	5,20±0,01
III	CCl ₃	5,16±0,02
IV	C ₂ H ₅	5,19±0,01
V	n-C ₃ H ₇	5,18±0,01
VI	i-C ₃ H ₇	5,18±0,02
VII	n-C ₄ H ₉	5,17±0,01
VIII	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	5,17±0,02
IX	C(CH ₃) ₃	5,17±0,02
X	C ₆ H ₅	5,10±0,01

Дані таблиці свідчать, що сполуки (I-X) – слабкі кислоти. Сила досліджуваних кислот закономірно зменшується з заміною атома Гідрогену при гетероциклічному атомі Нітрогену на метильний фрагмент, проте подовження алкільного фрагмента слабо впливає на їх дисоціацію.

У рамках принципу вільних енергій проведено кількісну оцінку залежності процесу іонізації від природи замісників за рівнянням Гаммета $pKa - f(\sigma)$:

$$pKa = (5,10 \pm 0,0) - (0,52 \pm 0,03) \cdot \sigma$$

$$n = 10 \quad r = 0,994 \quad s = 0,010$$

Невелике значення реакційного параметра $\rho = 0,52$ свідчить про низьку чутливість реакційного центру (карбокисильної групи) до впливу замісників. Вірогідно, це пов'язано як з віддаленістю замісників від реакційного центру, так і з порушенням копланарності між реакційним центром та біциклічним фрагментом молекули.

Надійні статистичні характеристики кореляційного рівняння свідчать, що його можна використовувати у молекулярному дизайні активних фармакофорів цього ізоструктурного ряду.

Висновки

1. Досліджено реакційну здатність похідних 2-(бензоїламіно)(2-оксоіндолін-3-іліден)ацетатної кислоти, заміщених за положенням 1 оксоіндолінового фрагмента шляхом вивчення їх кислотної дисоціації.

2. Визначені константи іонізації сполук ізоструктурного ряду 2-(бензоїламіно)(1-R-2-оксоіндолін-3-іліден)ацетатних кислот та показано, що подовження алкільних радикалів при атомі Нітрогену гетероциклу послаблює іонізацію.

3. Проведено кількісну оцінку впливу замісників при гетероциклічному атомі Нітрогену за рівнянням Гаммета та доведено невелику чутливість реакційного центру до їх впливу.

4. Одержане кореляційне рівняння $pKa - f(\sigma)$ має надійні статистичні характеристики і може використовуватись для QSAR-аналізу активних фармакофорів цього ізоструктурного ряду.

Список використаних джерел

1. Screening of derivatives of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxoindolin-3-ylidene)acetic acid under the conditions of acute hypobaric hypoxia / I. I. Zamorskii, Yu. S.

- Bukataru, E. L. Lenga et al. // Вісник фармації. – 2016. – № 1 (85). – С. 67–70. <https://doi.org/10.24959/nphj.16.2104>
2. Синтез, свойства и биологическая активность амидированных производных 2-(бензоиламино)(2-оксоиндолин-3-илиден)уксусной кислоты / С. В. Колесник, А. А. Алтухов, Э. Ю. Ахмедов, Э. Л. Торьяник // Азерб. фармацевт. и фармакотерапевт. журн. – 2014. – Т. XIV, №1. – С. 14 – 18.
 3. Альберт, А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сергент. – М. : Химия, 1964. – 214 с.
 4. Львовский, Е. Н. Статистические методы построения эмпирических формул / Е. Н. Львовский. – М. : Высш. шк., 1988. – 125 с.

УДК 504.05+661.7+662.7

Свідницька В., Богатиренко В. А.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ПЕРЕРОБКИ ПРОДУКТІВ СПИРТОВОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

У статті представлено огляд сучасної інформації щодо негативного екологічного стану на територіях, що прилягають до підприємств спиртового виробництва. Показано, що відходи цієї галузі промисловості при їх раціональній переробці мають велике практичне значення і залежно від технології утилізації з них можна одержувати багато цінних продуктів для сільського господарства і не менш важливе для України – «зелене» паливо.

Ключові слова. «Зелене» паливо, біогаз, спиртове виробництво, відходи, барда, утилізація.

В статье представлен обзор современной информации относительно негативного экологического состояния на территориях, прилегающих к предприятиям спиртового производства. Показано, что отходы этой отрасли промышленности при их рациональной переработке имеют большое практическое значение и в зависимости от технологии утилизации из них можно получить много ценных продуктов для сельского хозяйства и не менее важное для Украины - «зелёное» топливо.

Ключевые слова. «Зелёное» топливо, биогаз, спиртовое производство, отходы, барда, утилизация.

The article provides an overview of current information on the negative environmental situation in the territories adjacent to the enterprises of alcohol production. It is shown that the wastes of this industry in their their rational processing are of great practical importance and, depending on the disposal technology, they can produce many valuable products for agriculture and no less important for Ukraine - “green” fuel.

Keywords. Green fuel, biogas, alcohol production, waste, bard, disposal technology.

Актуальною задачею подальшого розвитку усіх країн світу є створення альтернативних джерел енергії, зокрема поновлюваних джерел енергії, біоенергетики

та біогазу. Одержання енергії синтезом біогазу з вторинної сировини вирішує ще і питання екологічної безпеки, оскільки брудна сировина і відходи, які нам заважають, перетворюються на «зелену» енергію і екологічно чисті продукти [4]. Світове виробництво біогазу з різних відходів становить понад 700 млрд. м³ на рік. Біогазові технології поширені в Китаї, Індії, США, Канаді та Німеччині. В Євросоюзі лідером у виробництві та використанні біогазу є Німеччина, де експлуатується понад 250 теплоелектростанцій, що працюють на біогазі. В Україні перспективним і достатньо рентабельним шляхом вирішення і енергетичної, і екологічної проблеми є отриманням біогазу в наслідок метанового зброджування відходів спиртової промисловості – барди та стічних вод [5].

Таблиця 1

Світове виробництво спирту (2007 р.)

	Країна	Об'єм виробництва, млн. дал		Країна	Об'єм виробництва, млн. дал
1.	Бразилія	1812	10.	Іспанія	35,9
2.	США	1606	11.	Таїланд	33,6
3.	Китай	438	12.	Германія	32,3
4.	Індія	210	13.	Україна	30,0
5.	Франція	99,5	14.	Канада	27,7
6.	Росія	90,0	15.	Польща	24,1
7.	ЮАР	50,0	16.	Індонезія	20,0
8.	Британія	48,2	17.	Аргентина	19,1
9.	Саудовська Аравія	35,9			

Загалом виробництво етанолу за витратами сировини є найбільшим біотехнологічним виробництвом в світі. За вартістю продукту серед крупнотонажних виробництв воно займає 3 місце. За даними 2007 року Україна посідала 13 місце в світі за обсягами виробництва цього продукту харчової промисловості, табл.1. За останні десять років виробництво біоетанолу в Україні різко скоротилось (рис. 1) і, не зважаючи на це, продуктивність підприємств спиртової промисловості України досягає 5-20 тис. тон спирту за рік. Це дозволяє одержати до 3 млн м³ метану на рік лише з однієї біогазової станції.



Рис. 1. Динаміка об'ємів виробництва спирту з урахуванням «тіні» в Україні, 2015-2019 рр. (Державна служба статистики України)

Одержання етанолу – одна із найстаріших біотехнологій і біохімія спиртового бродіння добре вивчена. Енергія субстрату в процесі бродіння на 90 % переходить в етанол і на 5 % – в біомасу і тепло. Спиртові заводи в Україні щороку продукують 4 млн. м³ мелясної та 3,6-3,8 млн. м³ зернової барди, яка на більшості заводів не утилізується і без очищення разом зі стічними водами (СВ) скидається у відстійники, що призводить до забруднення органічними сполуками. В Україні функціонує більше 80 спиртозаводів, де протягом року утворюється близько 8 млн. м³ забруднених стічних вод, ХСК яких дуже високий і становить 1100-1500 мг/дм³ [1].

Барда є складною полідисперсною системою, сухі речовини якої знаходяться у зв'язному стані і складаються на 35-45 % – з нерозчинних речовин і на 55-65 % – з розчинних. Органічні речовини, що є в складі барди, – це протеїни, жири, клітковину і безазотисті речовини, незброжений цукор і крохмаль, вміст яких може досягати до 40 % сухої речовини від маси вихідної сировини.

Скидання спиртозаводами такої барди і стічних вод у річки призводить до значного погіршення екологічної ситуації. Її тверді частинки нагромаджуються у водопровідних трубах та руслах річок, розкладаються і забруднюють середовище. Основною ознакою забруднення води органічними речовинами є неприємний запах води або коричневий колір. Надмірне потрапляння у воду органічних речовин сприяє розмноженню в ній патогенних мікроорганізмів, а від дефіциту кисню – анаеробних бактерій, в результаті життєдіяльності яких у воді розвиваються процеси гниття і Сульфур може відновлюватися до токсичного сірководню.

Утилізація відходів спиртового виробництва (ВСВ) в Україні наразі ще є досить серйозною проблемою. В наслідок великої кількості спиртової барди переробка цих відходів є енерговитратою, потребує значних капіталовкладень і експлуатаційних витрат. Накопичення цих відходів і стоків відбувається зазвичай на прилеглих до заводів територіях в ставках-накопичувачах чи полях фільтрації, оскільки наявність значної мінералізації та речовин органічного походження ВСВ, а також висока температура виключають можливість випускати відходи у каналізаційну мережу. Це призводить до подальшого збільшення площ під відходи, виключення родючих ділянок із сільськогосподарського виробництва, додаткових витрат на утримання відстійників, забруднення атмосферного повітря леткими речовинами із неприємним запахом.

Наразі пропонується ряд способів утилізації барди і СВ. У світовій практиці найефективнішим методом утилізації відходів спиртової промисловості вважається висушування. Однак, такий спосіб потребує удосконалення сушильної техніки для забезпечення економного енергоспоживання при отриманні продукту заданої якості.

Спиртова барда за хімічним складом є екологічно безпечним *добрином*, в якому містяться різні цінні органічні речовини природного походження, великий спектр макро- і мікроелементів та може бути перспективним органічним добривом, стимулятором росту рослин і джерелом підвищення біогенності ґрунту. Наявність вітамінів та великий вміст білкових речовин в барді роблять її найціннішою складовою частиною *кормового раціону великої рогатої худоби*. Для тваринництва розроблені також схеми виробництва з барди кормового лізин-

білкового препарату з високим вмістом незамінних амінокислот, ферментів і вітамінів. Для такого напряму утилізації барди застосовують метод мікробіологічної переробки з використанням апаратів холодного випаровування, що дозволяє розділити рідку частину барди на кормовий концентрат, воду і вуглекислий газ. З кормового концентрату одержують кормові дріжджі при аеробному культивуванні дріжджів роду *Candida*. Промислова реалізація цієї технології на серійному вітчизняному обладнанні має суттєві недоліки: великі витрати енергії на аерацію барди і на подальше зневоднення дріжджової біомаси при невисокому виході продукту, а також високий рівень забрудненості конденсату, який вимагає окремого очищення. Існують також комплексні технології переробки зернової барди в харчові та кормові добавки на основі мембранних процесів з отриманням цінних у харчовому відношенні компонентів: харчові волокна, білки, амінокислоти і вітаміни [1].

Останнім часом інтенсивно розробляється технологія перероблення барди на *біогаз*, яка базується на анаеробному бродінні, оскільки відходи є добрим живильним середовищем для метанових бактерій. Крім того, для організації виробництва біогазу на спиртових заводах існують найбільш сприятливі умови: наявна сировина (відходи) з температурою 40-50 °С, вторинні джерела тепла (конденсати, лютерна вода тощо). [3]. Іншим відходом при виробництві спирту, який можна використати для синтезу «зеленого» біопалива є вуглекислий газ CO₂, який утворюється при бродінні і кількість його доволі значна: біля 48,5 % за масою. Наразі вже існують хімічні технології, які дозволяють синтезувати таке паливо [4].

Таким чином, навколо підприємств спиртової галузі потрібно проводити постійний екологічний моніторинг прилеглої до заводів території від забруднень відходами, накопичення яких негативно впливає на екологічний стан території. Залежно від технології переробки з основних відходів цієї галузі промисловості – барди можна одержати багато цінних продуктів у галузі тваринництва, рекультивції ґрунтів і «зелене» паливо. Останнє, мабуть, для України має найбільше значення з огляду на необхідність розробки альтернативних джерел енергії.

Список використаних джерел

1. Аксюк Я. А. Технично-економические и организационные предпосылки развития глубокой переработки зерна в Украине. Економіка та управління національним господарством. Полтава. 2017. Вип. IV (68). С. 46–55.
2. Биотехнология / отв. ред. акад. А.А. Баев. Москва: Наука, 2004. 311 с.
3. Сассон Альбер. Биотехнология. Москва: Мир, 2007. 411 с.
4. Биогаз. Уверенные шаги к энергонезависимости в МХП. Фокус 2017: - 27.03.2017. URL: <https://focus.ua/politics/368814>.
5. Голуб Н. Б., Потапова М. В. Технологія одержання біогазу з післяспиртової барди. Відновлювана енергетика. 2018. № 53 (2). С. 70–77.
6. Голуб Н. Б., Потапова М. В. Сучасні методи переробки та утилізації зернової післяспиртової барди. Innov Biosyst Bioeng. 2018. №2 (2). С. 125–134.

Сердюк Я. М., Калінін І. В.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова
**ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКОСТІ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ НА ВМІСТ
АЛЮМІНІЮ**

Розглянуто проблему присутності алюмінію в харчовій продукції, як головного джерела надходження елемента до організму. Проаналізовано контамінантність елемента, вірогідний вплив йонів алюмінію на самопочуття та здоров'я людини, його вміст у харчових продуктах.

Ключові слова: алюміній, харчові продукти, вплив на організм, вміст у харчових продуктах.

Рассмотрена проблема присутствия алюминия в пищевой продукции, как главного источника поступления элемента в организм. Проанализированы контаминантность элемента, достоверное влияние ионов алюминия на самочувствие и здоровье человека, его содержание в пищевых продуктах.

Ключевые слова: алюминий, пищевые продукты, воздействие на организм, содержание в пищевых продуктах.

The problem of the presence of aluminum in food products, as the main source of entry of an element into the body, is considered. The element contamination is analyzed, the reliable effect of aluminum ions on the well-being and health of a person, its content in food products.

Key words: aluminum, food products, influence on the organism, content in food products.

Завдяки своїм унікальним властивостям Алюміній широко використовуються не лише в якості матеріалу в промисловості та побуті людини, а й у вигляді сполук, які за своїми хімічними та фізичними властивостями можуть різко відрізнятися, тим самим відкриваючи додаткові варіації надходження елемента до організму людини. Останнім часом спостерігається збільшення кількості різнопланових досліджень у цьому напрямку, однак, досі не визначено остаточно біологічної ролі елемента для людини та теплокровних тварин. Враховуючи його широке та різнопланове застосування, наразі, тільки частково регламентовано вміст Законодавством України у повітрі, воді, а також, ступінь міграції з пакувальних матеріалів. Відповідно до порад ФАО, ВООЗ допустима добова кількість елемента, що потрапляє до організму не має бути більшим за 1 мг на 1 кг маси тіла [1].

Наразі, широкого застосування набули харчові добавки, лікарські препарати, косметичні засоби, пакувальні матеріали та їх елементи на основі алюмінію тощо, які можуть збільшувати частку алюмінію, що надходить до організму. Окрім того, він може надходити з ґрунту, що містить у своєму складі алюмосилікати, з води, особливо якщо при очистці використовуються солі металу задля проведення коагуляції.

За токсичною дією на організм людини алюміній відноситься до 3 класу небезпеки. Багато неорганічних сполук алюмінію здатні зберігатися в розчиненому стані. Найбільш отруйні з них хлориди, нітрати, ацетати, сульфати.

В середньому, вміст алюмінію в організмі дорослої людини знаходиться в межах 30-50мг. Концентрація алюмінію в тканинах коливається від 0,2 до 0,6 мкг/г. Середній вміст алюмінію в яєчниках складає 0,4 (мкг/г), сім'яниках – 0,4 (мкг/г), м'язах – 0,5 (мкг/г), мозку – 0,4 (мкг/г), печінці – 2,6 м, легенях – 18,2 (мкг/г), лімфатичних вузлах – 32,5 (мкг/г). У легенях концентрація цього елемента, за умови вдихання пилу, що містить сполуки алюмінію, може досягати 40-60 мкг/г.

Метаболізм алюмінію не досить вивчений, за відомими даними алюміній кумулюється у кістках, печінці, легенях і в сірій речовині головного мозку. З віком вміст цього елемента у легенях та головному мозку збільшується. Алюміній виводиться з організму з сечею, калом, потом та повітрям, що видихається.

Алюміній є постійною складовою частиною клітин, де переважно знаходиться у вигляді Al^{3+} і відіграє в організмі важливу фізіологічну роль – він бере участь в утворенні фосфатних та білкових комплексів; процесах регенерації кісткової, сполучної та епітеліальної тканин; в залежності від концентрації надає призупиняючу або активуючу дію на травні ферменти [2].

Надлишок Алюмінію може призводити до гальмування синтезу гемоглобіну, порушувати обмінні процеси фосфору і в подальшому призводити до розвитку рахіту, може впливати на функції прищитовидних залоз. Ряд джерел також демонструє, що високий рівень споживання алюмінію справляє негативний вплив на метаболізм кальцію в організмі людини, внаслідок чого в організмі можуть з'являтися або посилюватися скелетні аномалії, такі як остеопороз.

Особливо важкі отруєння у робітників при його широкому застосуванні в літакобудуванні – через вдихання алюмінієвого пилу. Професійне захворювання носить назву алюмініоз легенів і супроводжується зморщуванням легенів (тобто поступовим заміщенням легеневої тканини фіброзною), атеросклерозом (особливо судин бронхів), втратою апетиту, кашлем, іноді болями в шлунку, нудотою, запорами, болями у всьому тілі, дерматитами і зміною крові [3].

Як відомо до 40-50% алюмінію, який всмоктується в дванадцятипалій кишці й шлунку зв'язується білками, затримується в організмі на термін до 300 діб. При концентрації алюмінію у воді 0,5-10 мг/дм³ в 7 разів зростає кількість захворювань крові і кровотворних органів, в 4 рази - сечостатеви органів і в 2 рази – хвороб шкіри [4-7].

Присутність алюмінію в продуктах харчування доведена численними дослідженнями. Проведені нами попередні дослідження базуються на методиці за ГОСТ 18165-2014 та ін. показали наступні результати, наведені в табл. 1.

Продукція, що виготовлена на основі какао-порошку містить суттєву частку алюмінію. Її надмірне споживання в комплексі з іншими продуктами харчування, з вмістом алюмінію, а також, враховуючи інші можливі джерела надходження елемента в організм, може призводити до інтоксикації організму, особливо дитячого.

Вміст алюмінію в деяких харчових продуктах

Досліджувані продукти	Вміст алюмінію, мг/кг
Пшеничний хліб	2,2 – 16,2
Шоколад чорний	14,3 – 42,1
Шоколад молочний	10,1 – 59,7
Какао-порошок	8,1 – 35,3
Кава натуральна	1,8 - 3,0
Вода питна	0,005-0,085

Таким чином, відповідно до проведеного теоретичного аналізу літературних джерел можемо прослідкувати, що проблема розкривалась доволі широко в окремих її аспектах. Сфера досліджень в цьому напрямку доволі різноманітна і отримала своє висвітлення у роботах великої кількості українських та зарубіжних вчених. Не можливо не звернути увагу на те що, при існуючій багатогранності та широті аспектів досліджень допоки велика кількість механізмів, впливів на процеси та життєдіяльність і взаємодії всередині організму до кінця не досліджені та потребують більш детального вивчення. Вченими встановлено, що алюміній особливо токсичний для клітин головного мозку. Його накопичення в організмі за поганої роботи нирок призводить до порушення мови та орієнтації. Крім того алюміній прискорює процеси старіння людини і може бути причиною канцерогенних процесів. Якщо значне навантаження алюмінію перевищує екскреторну функцію, то надлишок осідає в різних тканинах, включаючи кістки, мозок, печінку, серце, селезінку та м'язи. Це накопичення може зумовлювати різні захворювання. Саме тому, важливо відслідковувати та регулювати його вміст в продуктах харчування.

Список використаних джерел

1. Saiyed S. M. Aluminium content of some foods and food products in the USA, with aluminium food additives / S.M. Saiyed, R.A. Yokel // Food Addit Contam. –2005. –Vol. 22(3). – P. 234–244.
2. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. – Москва: ОНИКС 21 век Мир, 2004. – С. 185–190.
3. Шкідливі речовини в промисловості. Довідник для хіміків, інженерів і лікарів. Вид., 7-е, пров. і доп. в трьох томах. Том I. Органічні речовини. - 590 с., II. Органічні речовини.- 623 с., III. Неорганічні і елементорганічні з'єднання. Під ред. засл. діяча науки проф. Н.В. Лазарева і докт. мед. наук Е.Н. Львовіной. – Л.: Хімія, 2005.
4. Туланина Н.В., Новиков Ю.В., Плитман С.И., Ярошев В.В. Алюминий в питьевой воде и здоровье населения //Гигиена и санитария, № 11, 1991. – С. 12-14.
5. Временные гигиенические нормативы содержания некоторых химических элементов в основных пищевых продуктах № 2450-81. – М.: Минздрав СССР, 1982. – 121 с.
6. Бдюхина О.Е. Токсикокинетика алюминия и потенциальная опасность его соединений для животных: автореф. дисс. на соиск. степени канд. биол. на-

ук: спец. 16.00.04 «Ветеринарная фармакология с токсикологией» / О.Е. Бдюхина. –Казань, 2006. – 20 с.

7. Євлаш В.В. Експрес методи дослідження безпечності та якості харчових продуктів / В. В. Євлаш, С. О. Самойленко, Н. О. Трошко та ін. – Харків: ХДУХТ, 2016. – 336 с.

УДК 615.22

¹Скорейко Р. С., ²Горевич С.С., ³Скорейко Н.Т.

¹КЗВО "Рівненська медична академія"

²Буковинський державний медичний університет

³КП Рівненська обласна клінічна лікарня

ЗАСТОСУВАННЯ ТА МЕХАНІЗМ ДІЇ КОМБІНОВАНОЇ ФОРМИ РОЗУВАСТАТИНУ З ЕЗЕТИМІБОМ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ВИСОКИМ СЕРЦЕВО-СУДИННИМ РИЗИКОМ (ІХС+ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ)

Вивчено особливості фармакокінетики та механізм дії статинів (розувастатину) та езетимібу та їх вплив на корекцію дисліпідемії.

Доведено, що досить хорошою є комбінація статинів з езетимібом, принцип дії якої полягає в тому, що статини зменшують синтез ХС в печінці, а езетиміб, локалізуючись в щітковій облямівці тонкого кишківника, перешкоджає всмоктуванню холестерину. Це призводить до зменшення надходження холестерину (ХС) з кишківника в печінку, зниження рівня ХС в печінці і відповідно збільшення його виведення з крові. Крім того, езетиміб в комбінації зі статинами зменшує рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у пацієнтів з гіперхолестеринемією значно ефективніше, ніж монотерапія статинами.

Ключові слова: статини, розувастатин, езетиміб, ішемічна хвороба серця.

Изучены особенности фармакокинетики и механизм действия статинов (розувастатина) и эзетимиба и их влияние на коррекцию дислипидемии. Доказано, что достаточно хорошей является комбинация статинов с эзетимибом, которая заключается в том, что статины уменьшают синтез ХС в печени, а эзетимиб, локализуясь в щеточной кайме тонкого кишечника, препятствует всасыванию холестерина. Это приводит к уменьшению поступления ХС из кишечника в печень, снижению уровня холестерина в печени и, соответственно, увеличению его выведения из крови. Кроме того, эзетимиб в комбинации со статинами снижает уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с гиперхолестеринемией значительно эффективнее, чем монотерапия розувастатином.

Ключевые слова: статины, розувастатин, эзетимиб, ишемическая болезнь сердца.

The special features of pharmacokinetics, mechanism of action of statins (rosuvastatin) and ezetimibe and their effect on the correction of dyslipidemia have been introduced.

A good combination of statins with ezetimibe has been proven, which is that statins reduce the synthesis of cholesterol in the liver, and ezetimibe, localized in the brush border of the small intestine, prevents cholesterol absorption. This leads to a decrease in the intake of cholesterol from the intestine into the liver, lowering cholesterol in the liver and, accordingly, increase its excretion from the blood. In addition, ezetimibe in combination with statins reduces the levels of CHD, LDL cholesterol, TG and increases HDL cholesterol in patients with hypercholesterolemia significantly more effectively than monotherapy.

Key words: statins, rosuvastatin, ezetimibe, coronary heart disease.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – основна причина інвалідності та передчасної смерті в усьому світі. Найбільш дієвими заходами, які впливають на ризик розвитку ССЗ, є заходи, що спрямовані на регулювання модифікованих факторів кардіоваскулярного ризику [1].

Основний фактор кардіоваскулярного ризику – це гіперхолестеринемія. Доведено, що висока концентрація ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) безпосередньо асоціюється з розвитком важких кардіоваскулярних захворювань [2].

Зниження рівня ліпідів є дуже важливим для зменшення рівня загального серцево-судинного ризику у хворих з цукровим діабетом, що є еквівалентом ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) [3]. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні, серцево-судинні захворювання залишаються однією з причин захворюваності і смертності у пацієнтів з ЦД 2-го типу. За даними Фремінгемського дослідження [3], наявність ЦД підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця у чоловіків на 66 % та у жінок на 20,3 %, виникнення атеросклерозу і серцево-судинних захворювань. Корекція дисліпідемії є дуже важливою для зниження загального серцево-судинного ризику.

Хворим з серцево-судинною патологією, зокрема, ІХС, призначають статини, незалежно від початкового рівня ХС та ЛПНЩ. Значимість статинотерапії обґрунтована великою кількістю клінічних досліджень з високим рівнем доказовості (HPS, PROSPER, CARDS, SPARSL) [4].

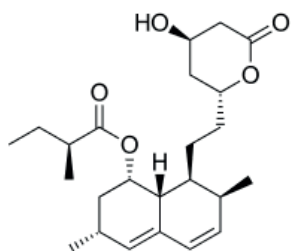


Рис. 1. Загальна формула статинів

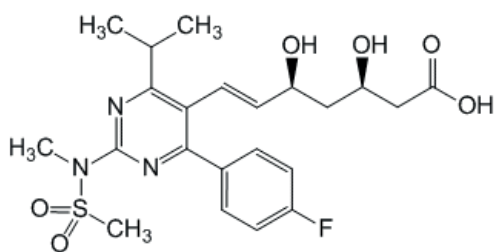


Рис. 2. Формула розувастатину

Статини – група гіполіпідемічних засобів загальної формули (рис.1) механізмом дії яких є пригнічення ферменту ГМГ-КоА редуктази, що каталізує початкові та проміжні стадії біосинтезу холестерину (перетворення ГМГ-КоА на

меволат – попередник стеринів) у печінці, і призводить до зниження рівня ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ в крові. Вони використовуються для зменшення захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань [5].

Встановлено, що статини не лише знижують рівень атерогенних фракцій ліпідів, а й підвищують рівень ХС ЛПВЩ. Доведено, що зменшення ХС ЛПНЩ на 1 % знижує ризик ускладнень ІХС на 1 %, тоді як підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 1 % забезпечує зменшення ризику ускладнень на 3 % [6]. У цьому сенсі найефективнішим з-поміж усіх статинів є розувастатин, що є одним із сучасних препаратів групи статинів. Результати клінічних досліджень показали [7], що розувастатин забезпечує більш суттєве зниження рівня ХС ЛПНЩ, порівняно з іншими статинами, що дозволяє досягти його цільового рівня у більшій кількості пацієнтів.

Розувастатин (Rosuvastatin) – гіполіпідемічний лікарський засіб IV покоління групи статинів (рис. 2). Розроблений японською фармацевтичною компанією Shionogi. Це – селективний і конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, що регулює швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензиму А в мевалонову кислоту, яка є основою холестерину. Розувастатин підвищує кількість печінкових рецепторів рівня ХС ЛПНЩ на поверхні клітин, збільшуючи їх захоплення та катаболізм, що призводить до пригнічення синтезу холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності в печінці, знижуючи їх загальну кількість. Підвищуючи вміст ХС ЛПВЩ, тим самим зменшує рівень тригліцеридів. [8].

Метою наших досліджень було порівняти дію розувастатину з комбінованою терапією розувастату з езетимібом для хворих з ІХС та ЦД. За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів щодо дисліпідемії передбачено, що ХС ЛПНЩ є основною метою гіполіпідемічної терапії при цукровому діабеті [9]. За шкалою SCORE, наявність високого кардіоваскулярного ризику ($\geq 5\%$) свідчить про наявність серцево-судинного захворювання, важкої гіперліпідемії (або цукрового діабету). За таких показників вдаються до активної лікувальної тактики із використанням статинів незалежно від вихідного рівня холестерину та ліпідного профілю (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). У хворих з цукровим діабетом класичний тип дисліпідемії характеризується підвищенням рівня ХС ЛПНЩ, ТГ та зниженням ХС ЛПВЩ. У 33 – 49 % пацієнтів не вдається забезпечити глікемічний контроль, цільові рівні артеріального тиску і холестерину. Лише 14 % хворих досягають глобальної мети – нормалізації рівня цих трьох показників, які є головними при лікуванні цукрового діабету. Зважаючи на те, що пацієнти з дисліпідеміями не завжди досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ, виникає необхідність комбінованої гіполіпідемічної терапії, яка б забезпечила додаткове зниження рівня ліпідів, особливо ХС ЛПНЩ [10,11]. Для цього найкраще використати препарат – езетиміб ($C_{24}H_{21}F_2NO_3$) – (3R,4S)-1-(4-фторфеніл)-3-[(3S)-3-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-пропіл]-4-(4-гідроксифеніл)-2-азетидінон. Це – представник нового класу гіполіпідемічних лікарських засобів, селективний інгібітор абсорбції ХС і деяких рослинних стеринів в тонкому кишківнику.

Молекулярною мішенню езетимібу є транспортний білок Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1), який відповідає за всмоктування холестерину в кишківнику.

Доведено, що досить хорошою є комбінація статинів з езетимібом [12], що можна пояснити тим, що статини зменшують синтез ХС в печінці, а езетиміб, локалізуючись в щітковій облямівці тонкого кишківника, перешкоджає всмоктуванню холестерину. Це призводить до зменшення надходження ХС з кишківника в печінку, зниження холестерину в печінці і, відповідно, збільшення його виведення з крові. Крім того, езетиміб в комбінації зі статинами зменшує рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ, аполіпопротеїну В (апо-В) ТГ і підвищує рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів з гіперхолестеринемією значно ефективніше, ніж монотерапія статинами.

Використання такої комбінованої терапії було підтверджено нашими дослідженнями. В дослідженні приймали участь 36 пацієнтів: (20 жінок і 16 чоловіків; середній вік $56,3 \pm 3,6$ роки) – з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу в стадії субкомпенсації вуглеводного обміну. Всім учасникам дослідження був визначений ліпідний спектр крові перед початком дослідження та через 4 та 12 тижнів використання розувастатину та його комбінованої форми з езетимібом, а також показники вуглеводного обміну. Гіпоглікемічна терапія за час дослідження не змінювалась. Учасники дослідження були поділені на 2 групи. Пацієнти першої групи приймали розувастатин (препарат розуліп) в дозі 20 мг, а другої – комбінацію: розуліп +езетиміб (10 на 10). Пацієнти з ІХС отримували базисну терапію з використанням антитромбоцитарних препаратів, β -адреноблокаторів та інгібіторів АПФ. Контроль цільового рівня ліпідів проводився за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (ЄТА) щодо лікування дисліпідемії [4].

Таблиця 1

Вихідні показники ліпідного спектру крові у хворих з ІХС + цукровий діабет

№ групи	ЗХС ммоль/л	ХС ЛПНЩ ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХС ЛПВЩ ммоль/л
1 (n=18)	6,82	4,82	2,56	0,94
2(n=18)	6,88	4,76	2,63	0,96

В результаті дослідження ліпідограми було встановлено, що поєднання ІХС та ЦД супроводжується дисліпідеміями з високими показниками ХС ЛПНЩ, ЗХС, підвищеним рівнем ТГ (Табл. 1). * % похибки – 5 %.

Протягом чотирьох тижнів спостереження, перша терапевтична група, яка приймала розуліп (розувастатин у дозі 20 мг), показала недостатнє зниження ХС ЛПНЩ (на 9,6 %) на відміну від групи, яка отримувала комбінований препарат розуліп плюс (розувастатин в дозі 10 мг, езетиміб – 10 мг), в якій зниження ХС ЛПНЩ спостерігалось на 12,2 %. Використання комбінованого препарату протягом чотирьох тижнів дало можливість досягнути цільового рівня ХС ЛПНЩ та його зниження на 54,4 %, порівняно з 25,3 % за монотерапії розувастатином (р. менше 0,01), а також зниження рівня ТГ на 24,7 % порівняно з 8,2 % за використання монотерапії. Початкова доза розуліпу 20 мг була ефективною для досягнення цільових показників холестерину в 71,2 % пацієнтів через 12 тижнів. У цілому по 1 групі зниження ЗХС через 12 тижнів склало 21,2 %, а зменшення рівня тригліцеридів – 25, 8 %. Цікавим було те, що у 71,3 % пацієнтів першої групи через 12 тижнів лікування було досягнуто цільового рівня ЛПНЩ. У пацієнтів другої групи цей показник був вищим на 21,0 %. Лікування розувастатином в цілому оцінюється, як безпечне та ефективне. Проте, у 14,3 % хворих першої

групи не всі показники ліпідограми (цільовий рівень ТГ) до 12 тижня наблизились до цільових. Отримані дані підтверджували те, що максимальна фармакологічна дія розуліпу проявилась саме щодо найбільш проатерогенної ліпідної фракції – ЛПНЩ. За використання розуліпу плюс з дозою розувастатину в 2 рази меншою, було відмічено суттєве зростання гіполіпідемічного ефекту: рівень ЗХ зменшився в 1,6 рази порівняно з аналогічним показником при монотерапії розувастатином, а рівень ХС ЛПНЩ в 2,1 рази ($p < 0,05$).

Необхідно відмітити, що використання монотерапії розувастатином забезпечила хороший результат через невеликий проміжок часу. Це обумовлено тим, що розувастатин займає особливе місце серед статинів, оскільки володіє суттєвими фармакологічними особливостями та перевагами, а саме: висока гепатоселективність за рахунок гідрофільності, яка превалює над селективністю до інших тканин і забезпечує його потенційну безпечність порівняно з іншими статинами. Низький рівень метаболічної взаємодії робить його препаратом вибору для включення в багатокомпонентні схеми лікування пацієнтів з коморбідною патологією. Варто зазначити, що особливістю розувастатину є його системна протизапальна активність, як складова комплексної фармакотерапії різних варіантів дисліпідемій. Перевагою лікарського засобу також є висока безпека, оскільки індекс проникнення в позапечінкові тканини мінімальний [12].

Список використаних джерел

1. Стратифікація ризику у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань: системи оцінки, додаткові маркери і техніки візуалізації [Текст]. *Ліки України*. 2012. №3– 4(2). С.6– 8.
2. Кардиоваскулярная профилактика [Текст]. *Серцева недостатність*. 2012. №1. С.83– 113.
3. Konyi A., Sarszegi Z., Hild G., Gaszner V. Безопасность и эффективность комбинации антигипертензивной и холестеринснижающей терапии у пациентов из группы высокого /очень высокого риска [Текст]. *Ліки України*. 2016. №7– 8. С. 59– 67.
4. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2012 року щодо профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці. Частина 1 [Текст]. *Серце і судини*. 2013. №2. С.16– 25.
5. Статины в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [Текст]. *Практична ангіологія*. 2009. №5– 6. С.12.
6. Кобалава Ж. Д., С.В. Виллевалде. Статины в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [Текст]. *Терапевтический архив*. 2011. Т.83, №9. С.70– 75.
7. Статины в профилактике сердечно - сосудистых осложнений: позиции розувастатина [Текст]. *Участковый врач*. 2015. №10. С.12– 14.
8. Барна О. М. Ефективна та результативна серцево-судинна профілактика: місце розувастатину [Текст]. *Український медичний часопис*. 2013. №5. С.93– 98.
9. Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете(Американская ассоциация сахарного диабета, 2015. Раздел 8. Ведение пациентов с сердеч-

- но-сосудистыми заболеваниями и кардиоваскулярным риском [Текст]. *Артериальная гипертензия*. 2015. №4. С.97– 110.
10. Аметов А. С., М.А. Лысенко. Сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания как столкновение двух глобальных неинфекционных эпидемий [Текст]. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011. №7. С.56– 59.
11. Giugliano R.P, Cannon C.P., Blazing M.A. [at al]. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus *Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease*. 2018. Vol. 137(15).P. 1571– 1582.
12. Сусеков А.В. Эзетимиб — ингибитор абсорбции холестерина: новые возможности в лечении дислипидемий. *Тер. архив*. 2005. № 8. С. 24– 29.

УДК 373.5.016:54

¹Сорощук К.М., ²Шпарик М.М., ¹Іваніцька В.Г.

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

²Стрільченська ЗОШ I-II ступенів Городенківський р-н, Івано-Франківська обл.

ВИКОРИСТАННЯ ПРОЕКТНО-ДОСЛІДНИЦЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ НА УРОКАХ ХІМІЇ

Робота є результатом втілення в освітню діяльність методу проектів, як одного із методів підвищення пізнавальної активності учнів. Для реалізації даного проекту було сформовано 5 учнівських груп, які проаналізували історію використання жувальної гумки, її хімічний склад, вплив на людський організм. Під час виконання проекту реалізовано міжпредметні зв'язки хімії, біології, історії, іноземної мови та інформатики.

Ключові слова: метод проектів, педагогічна технологія, учень.

Робота является результатом внедрения в образовательную деятельность метода проектов, как одного из методов повышения познавательной активности учеников. Для реализации проекта было сформировано 5 ученических групп, которые проанализировали историю использования жевательной резинки, ее химический состав, влияние на организм человека. Во время исполнения проекта реализованы межпредметные связи химии, биологии, истории, иностранного языка и информатики.

Ключевые слова: метод проектов, педагогическая технология, ученик.

The study is the result of the implementation of the method of projects in educational activities, as one of the methods of increasing the cognitive activity of students. To implement this project, we formed 5 student groups, which analyzed the history of the chewing gum usage, its chemical composition, the impact on the human body. During the project, interdisciplinary links between chemistry, biology, history, foreign language and computer science were implemented.

Key words: project method, pedagogical technology, student.

Випускник сучасної школи зацікавлений в одержанні знань, які потрібні йому для успішної інтеграції в соціум і адаптації в ньому. Тому метою шкільної освіти сьогодні є максимально можлива соціалізація випускників. Одним із шляхів її реалізації є відхід від класичного формування знань, умінь та навичок і перехід до ідеології розвитку на основі особистісно-орієнтованої моделі освіти, у якій дослідницькі, творчі методи навчання відіграють провідну роль. В арсеналі подібних педагогічних засобів і методів навчання проектування розглядається як основний вид навчальної діяльності [1]. Метод проектів – це освітня технологія, спрямована на здобуття учнями знань у взаємозв'язку з реальним життям, вироблення умінь та навичок за рахунок організації проблемного навчання. Мета проектної діяльності – навчити дітей думати самостійно, знаходити й розв'язувати проблеми, використовуючи знання з різних наукових галузей, прогнозувати результати й можливі наслідки обраних варіантів розв'язування. Проектна діяльність відкриває в учнів здібності лідерів, які вміють доводити свою точку зору. У школярів розвивається вміння співпрацювати, почуватися членом команди, нести відповідальність за членів групи, аналізувати результати діяльності [2].

Метод проектів містить у собі сукупність дослідних, пошукових творчих за самою своєю сутністю підходів, сприяє творчому розвитку учнів. Виконання проекту здійснюється в декілька етапів, які містять в собі спільну діяльність усіх учнів від початку визначення певної проблеми та мети до реалізації результатів у вигляді презентації, шкільної газети тощо. Перший етап проектної діяльності – ціннісно-орієнтований, містить в собі визначення мети проекту, обговорення проблеми, постановка ключового питання. Другий етап – конструктивний, власне проектування. На даному етапі учні складають план, здійснюють вибір джерел та способи збирання інформації. Даний період є найбільш тривалим. Третій етап – оціночно-рефлексивний. На даному етапі учні обробляють інформацію, аналізують та формують висновки. Четвертий етап – презентативний, на якому здійснюється захист проекту. Учні доповідають про те як вони отримували інформацію, описують прийоми, методи які використовували для виконання проекту, демонструють знання, вміння та навички, які отримали [3]. В основі проектної технології лежить розвиток пізнавальної та дослідної діяльності учнів, вміння самостійно конструювати свої знання, орієнтуватись в інформаційному просторі. На передній план постає випереджальний розвиток самої людини як творчої особистості. Це вимагає оволодіння педагогами теорією та методологією проектування, культурою проектної діяльності, вмінням ефективного використання методу проектів під час викладання різних предметів [4].

Наш досвід впровадження методу проектів у освітній процес на уроках хімії полягав у плануванні, організації, здійсненні проектно-дослідницької діяльності учнями 9 класу Стрільченської загальноосвітньої школи I-II ступенів Городенківської районної ради Івано-Франківської області. Наш проект за методом діяльності – інформаційно-дослідний. Інформаційний тому, що спрямований на пошук, збір та обробку інформації, на узагальнення фактів. Проект водночас є і дослідним, тому що для його виконання учнями здійснювався аналіз інформації, мало місце дослідження об'єктів, проводилось анкетування – а це все ознаки дослідної

діяльності. За видом діяльності проект є навчальним, за предметно-змістовим аспектом – міжпредметним. Термін, достатній для виконання проекту 2 тижні.

Для реалізації даного проекту із учнів 9-го класу сформовано 5 команд: «Журналісти», «Соціологи», «Лаборанти», «Лікарі», «Інформатики». Поділ учнів на команди відбувався за бажанням, координаторами команд були школярі, які мали високі рівні навчальних досягнень. В рамках проекту команда «Журналісти» повинна була знайти і опрацювати інформацію про історію виникнення, походження та використання жувальної гумки. Команда «Соціологи» проводила анкетування серед учнів 1-9 класів. Загалом в опитуванні брало участь 110 учнів. Для проведення такого соціологічного дослідження командою було створено анкету, що складалась із 8 запитань. Аналіз результатів опитування дав їм можливість провести узагальнення всіх даних та сформулювати висновки. Команда «Лаборанти» експериментальним методом визначала наявність підсолоджувачів та барвників у складі жувальної гумки. Учні цієї групи також вивчали вплив жувальної гумки на кислотно-лужний баланс в ротовій порожнині. Для даного дослідження були взяті найбільш поширені серед молоді жувальні гумки: “Orbit”, “Dirol”, “Eclipse”. Команда «Лікарі» вивчала показання і протипоказання використання жувальної гумки. Виявлена і зібрана інформація щодо цього питання, дала можливість зробити цікаві висновки про корисну дію жувальної гумки (призначена для очищення зубів і ротової порожнини, маскує неприємний запах із рота; позитивно впливає на управління стресом, на здатність концентрувати увагу, оскільки жування збільшує приплив крові до мозку), а також негативні наслідки її вживання (постійне жування приводить до здавлювання кровоносних судин в яснах, що загрожує розвитком таких запальних процесів, як пародонтит і гінгівіт, ризик розвитку карієсу через наявність цукру). «Лікарями» розроблено практичні рекомендації для учнів щодо вживання жувальної гумки. Завданням команди «Інформатики» було узагальнити зібрані іншими командами дані та за допомогою знань набутих на уроках інформатики оформити результати та підготувати презентацію проекту.

Показано, що при виконанні проекту учні виявили значно вищу активність і інтерес до одержання нових знань у порівнянні із засвоєнням нових знань на класичному уроці. Вони набули навичок пошуку і обробки потрібної інформації, розвинули свої організаторські і комунікативні навички, навички зв'язного мовлення, ораторські здібності, уміння доводити, аргументувати, відповідати на запитання, уміння давати оцінку власним діям, робити узагальнення та висновки. Все це безумовно сприяє розвитку творчої активності й самостійності учнів, їхніх нахилів, здібностей, світогляду, трудового, морального, естетичного, екологічного виховання, підвищення інтересу до предмета, що є вагомим аргументом необхідності використання проектної технології у практиці шкільної освіти.

Список використаних джерел:

1. Задорожний К.М. Сучасні форми та методи навчання / К.М. Задорожний. – Х.: Видавнича група «Основа», 2010. – 127 с.
2. Логвин В.Л. Метод проектів у контексті сучасної середньої освіти / У збірнику: Проекти, реалії, перспективи. – К., 2003. – 120 с.

3. Родигіна І.В. Компетентнісно орієнтований підхід до навчання / Ірина Вікторівна Родигіна. – Х.: Вид. група «Основа», 2005. – 96 с.
4. Лебедева Л. И. Метод проектов в продуктивном обучении / Л. Лебедева, Е. Иванова // Школьные технологии. – 2002. – № 5. – С. 116-120.

УДК 547.792.9

¹Ткаченко І. О., ²Макей О.П., ¹Янченко В.О.

¹Національний університет «Чернігівський колегіум» ім. Т. Г. Шевченка

²Науково-виробничий комплекс Укроргсинтез

АЦИЛЬОВАНІ ПОХІДНІ 5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПІРИДИН-3-ІЛАЦЕТОНІТРИЛУ ТА ЇХ ЙМОВІРНА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

У даній статті наведено синтез нових похідних ацетонітрilів, здійснено моделювання фармакологічної активності одержаних похідних та з'ясовано їх ймовірну токсичність.

Ключові слова: похідні ацетонітрilів, токсичність, фармакологічна активність.

В данной статье показан синтез новых производных ацетонитрила, осуществлено моделирование фармакологической активности полученных производных и выяснено их вероятную токсичность.

Ключевые слова: производные ацетонитрила, токсичность, фармакологическая активность.

This article presents the synthesis of new derivatives of acetonitrile, simulated the pharmacological activity of the derivatives obtained, and their acute toxicity is elucidated.

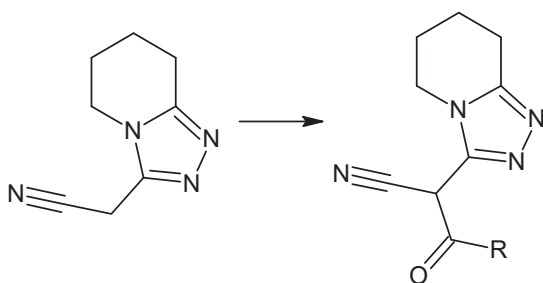
Key words: derivatives of acetonitrile, toxicity, pharmacological activity.

Останнім часом розроблено досить багато різноманітних методів синтезу 2-азагетарилацетонітрilів та детально досліджено їх взаємодію з Ацилюючими агентами. Серед продуктів ацилювання 2-азагетарилацетонітрilів чимала кількість речовин характеризується різними видами біологічної активності та має корисні властивості. Зокрема похідні ацетонітрilів використовуються в якості інсектицидів, акарицидів, гербіцидів, виявляють антибактеріальну та протигрибкову активності.

У літературі описано значну кількість прикладів ацилювання ціанметильних азолів та азинів [1, 2], однак взаємодія ацилюючих агентів з 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрilом не досліджувалася.

Метою нашої роботи є розглянути можливість взаємодії хлороангідридів та ангідридів карбонових кислот з 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрilом.

Для синтезу похідних 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрilу було використано наступну схему:



де

1	R	1	R
a	H	d	Et
b	CH ₃	e	i – Pr
c	CF ₃	f	C ₆ H ₅ CH ₂

Склад та будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ¹H-спектроскопії.

Таблиця 1

Залежність фармакологічної активності синтезованих сполук від їх будови

Фармакологічна властивість	1a	1b	1c	1d	1e	1f
HIV attachment inhibitor	49,2	48,9	48,0	46,9	48,2	51,3
Alopecia treatment	49,6	52,2	44,9	46,6	46,6	53,8
Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	-	87,9	46,7	62,3	58,7	-
HIF1A expression inhibitor	-	-	-	-	85,3	-
3-Methyl-2-oxobutanoate hydroxymethyltransferase inhibitor	-	-	-	-	71,6	-

Прогнозування фармакологічних властивостей нових похідних було здійснено за допомогою Prediction of Activity spectra for Substances. Встановлено, що синтезовані сполуки можуть проявляти активності HIV attachment inhibitor, alopecia treatment, gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor, HIF1A expression inhibitor, 3-methyl-2-oxobutanoate hydroxymethyltransferase inhibitor.

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми GUSAR Online.

Таблиця 2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP LD ₅₀ , mg/kg	Rat IV LD ₅₀ , mg/kg	Rat Oral LD ₅₀ , mg/kg	Rat SC LD ₅₀ , mg/kg
	Classification	Classification	Classification	Classification
1a	63,860	92,060	171,500	112,300
	Class 3	Class 4	Class 3	Class 3
1b	63,610	72,440	197,000	152,800
	Class 3	Class 4	Class 3	Class 4
1c	199,300	122,100	186,200	199,400
	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4
1d	124,000	56,410	268,300	220,100
	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4
1e	124,000	56,410	268,300	220,100
	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4
1f	189,100	22,730	202,700	121,600
	Class 4	Class 3	Class 3	Class 3

Виявлено, що всі синтезовані сполуки, не залежно від шляху введення, належать до 3-4 класів токсичності. При внутрішньочеревному шляху введення токсичність сполук коливається в межах від 63,61 до 199,300 мг/кг, при внутрішньовенному введенні в межах 22,73 – 122,10 мг/кг, при оральному шляху введення в межах 186,20 – 268,3 мг/кг а при підшкірному — від 152,80 до 220,10 мг/кг.

За допомогою пакету програм ACDLABS було визначено коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації. Отримані дані (табл. 3) вказують, що сполуки мають низку ліофільність і можуть легко проникати крізь мембрану клітину і не проявляють здатності до біоконцентрації.

Таблиця 3

Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації синтезованих сполук

Сполука	LogP	LogBCF
1a	0,35±0,66	0,0±1,0
1b	0,72±0,64	0,3±1,0
1c	3,20±1,13	1,1±1,0
1d	0,88±0,66	0,4±1,0
1e	1,23±0,66	0,6±1,0
1f	1,89±0,71	0,8±1,0

Таким чином, вказаний метод є досить зручним для синтезу похідних 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрилу і може бути застосований у подальшому для отримання нових сполук вказаного ряду а ацильовані похідні 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрилу є перспективними для подальшого дослідження та пошуку високоефективних біологічно-активних сполук.

Список використаних джерел

1. Elmoghayar M. R., Ghali E. A., Ramiz M. M., Elnagdi M. H. Synthesis of 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*.1985.Vol.10.P.1962–1968.
2. Preparation of 3-heterocycl-2-thiazolidinylidene-3-oxopropionitrile derivatives and insect rest control agents: пат. 9633995 Японія, МКИ С07D417/06. № 96/95,096; заявл. 17.04.96; опубл. 31.10.96. - с 183.

УДК 547.32+547.556.7

**Тулайдан М.Д., Пастернак В.А., Васильків О.А., Петрушка Б.М.,
Симчак Р.В., Барановський В.С.**

Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка

РЕАКЦІЇ АРИЛДІАЗОНІЄВИХ СОЛЕЙ З КОРИЧНОЮ КИСЛОТОЮ У ПРИСУТНОСТІ АНІОННИХ НУКЛЕОФІЛІВ

Досліджено купрокаталітичну взаємодію хлоридів та тетрафлуороборатів арилдіазонію з коричною кислотою в умовах реакцій Меєрвейна та тіоціанатоарилування і з'ясовано основні закономірності їх перебігу. Встановлено, що хлор- та тіоціанатоарилування коричної кислоти відбувається з утворенням продуктів приєднання арильного радикалу та атомів хлору або тіоціанатної

групи до кратного карбон-карбонового зв'язку зі збереженням в структурі синтезованих сполук карбоксильної групи.

Исследовано купрокаталитическое взаимодействие хлоридов и тетрафторборатов арилдiazония с коричной кислотой в условиях реакций Меервейна и тиоцианатоарилрования, установлены основные закономерности их протекания. Показано, что хлор- и тиоцианатоарилрование коричной кислоты проходит с образованием продуктов присоединения арильного радикала и атомов хлора или тиоцианатной группы к двойной углерод-углеродной связи с сохранением в структуре синтезированных соединений карбоксильной группы.

The copper-catalytic interaction of aryldiazonium chlorides and tetrafluoroborates with cinnamic acid under the conditions of Meyerwein and thiocyanatoarylation reactions was investigated. The basic regularities of their passage were determined. Chloro- and thiocyanatoarylation of cinnamic acid have been found to form products of aryl radical and chlorine atoms or a thiocyanate group attachment to a multiple carbon-carbon bond while maintaining the carboxyl group in the structure of synthesized compounds.

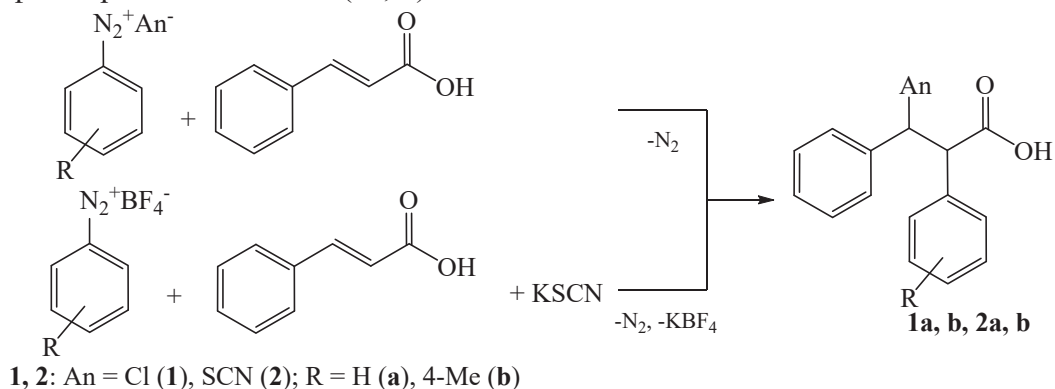
Ключові слова: солі арилдіазонію, галоген- і тиоціанатоарилування, корична кислота, 2-арил-3-хлоро(тіоціанато)-3-фенілпропанові кислоти.

Особливий інтерес як в теоретичному, так і препаративному плані становить введення в реакції аніонарилування ненасичених одно- та двоосновних карбонових кислот, які на даний час вивчені в реакціях з арилдіазонієвими солями лише частково [1, 2].

Зокрема, в роботі [3] встановлено, що реакції арилдіазоній хлоридів з ітаконною та аконітовою кислотою супроводжуються утворенням продуктів арилування з одночасним декарбоксілуванням карбоксильних груп, а виходи цільових α -бензилакрилових кислот не перевищують 20% [3]. Виділення цільових продуктів з реакційних сумішей у даному випадку проводили вакуумною дистиляцією етерних екстрактів.

З метою з'ясування впливу структури замісників на реакційну здатність похідних α, β -ненасичених кислот в реакції Меервейна нами вивчено купрокаталітичну взаємодію арилдіазоній хлоридів з коричною (β -фенілакриловою) кислотою.

Встановлено, що в умовах реакції утворюються продукти хлорарилування за місцем розриву кратного карбон-карбонового зв'язку – 2-арил-3-хлоро-3-фенілпропанові кислоти (**1a, b**) за схемою:



В знайдених нами умовах, реакції хлорарилування проходить таким чином, що не відбуваються процеси елімінування хлороводню та декарбоксілювання COOH-групи.

З метою перевірки даної гіпотези і остаточного підтвердження збереження карбоксильної групи в структурі коричної кислоти нами досліджено тіоціанатоарилування цієї ненасиченої сполуки.

Показано, що в умовах реакції аніонарилування, арилдіазоній тетрафлуороборати взаємодіють з коричною кислотою у присутності калій роданіду з виділенням азоту діазогрупи і утворенням продуктів тіоціанатоарилування – 2-арил-3-тіоціанато-3-фенілпропанових кислот (**2a, b**).

Хлорарилування відбувається у водно-ацетоновому середовищі (1:2) при 30÷35°C у присутності каталізатора – купрум (II) хлориду, а тіоціанатоарилування при –20÷–15°C (каталізатор – купрум (II) тетрафлуороборат). Виходи цільових продуктів **1, 2** складають 35-45% у розрахунку на коричну кислоту.

Хлорарилування коричної кислоти також супроводжується утворенням побічних продуктів – хлораренів (30-40%), а тіоціанатоарилування – суміші тіо- (10-15%) та ізотіоціанатоаренів (25-30%), які є результатом перебігу конкуруючої реакції Зандмейєра.

2-Арил-3-хлоро(тіоціанато)-3-фенілпропанові кислоти (**1a, b, 2a, b**) безбарвні кристалічні речовини відповідно з температурами плавлення 120-185°C, нерозчинні у воді, добре розчинні у дихлорометані, метанолі, етанолі і ацетоні.

Виходи, температури плавлення, дані ІЧ та ¹H ЯМР спектрів синтезованих сполук **1a, b, 2a, b** подані в табл. 1.

Структура синтезованих сполук узгоджується з даними ІЧ та ¹H ЯМР спектроскопії. Зокрема, в ІЧ спектрах сполук **1a, b, 2a, b** спостерігаються характеристичні смуги поглинання карбонільної (1700-1712 см⁻¹), а сполук **2a, b** додатково тіоціанатної (2152-2156 см⁻¹) груп. Спектри ¹H ЯМР характеризуються сигналами протонів двох ароматичних ядер (арильного замісника і фенільного ядра коричної кислоти) у вигляді мультиплетів (Ar = Ph) або двох дублетів (Ar = 4-MeC₆H₄) в ділянці 7.64-7.08 м.ч. Протони OH-групи карбоксильного фрагменту резонують в ділянці слабого поля (12.79-12.42 м.ч.), утворюючи широкий синглет. Протони метинових груп, зв'язаних з атомом хлору або тіоціанатною групою утворюють дублети при 5.70-5.31 м.ч., а протони СН-груп, зв'язаних з ароматичними ядрами – дублети при 4.41-4.33 м.ч.

Таблиця

Виходи, температури плавлення, дані ІЧ та ¹H ЯМР спектрів 2-арил-3-хлоро(тіоціанато)-3-фенілпропанових кислот (**1a, b, 2a, b**)

Сполука	Вихід, %	T _{пл.} , °C*	Формула	ІЧ спектр		Спектр ¹ H ЯМР, δ, м.ч.
				ν (SCN), см ⁻¹	ν (C=O), см ⁻¹	
1a	35	120-121	C ₁₅ H ₁₃ ClO ₂	–	1712	12.42 с (1H, HOOC); 7.74-7.63 м (5H, C ₆ H ₅); 7.46-7.33 м (5H, Ph), 5.65 д (1H, CH(Cl)); 4.33 д (1H, <u>CH</u> C ₆ H ₅)

1b	40	159-161	C ₁₆ H ₁₅ ClO ₂	–	1700	12.79 с (1H, HOOC); 7.39д, 6.95 д (4H, C ₆ H ₄); 7.28-7.08 м (5H, Ph), 5.70 д (1H, CH(Cl)); 4.39 д (1H, <u>CH</u> C ₆ H ₄); 2.13 с (3H, CH ₃)
2a	36	183-185	C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ S	2156	1708	12.62 с (1H, HOOC); 7.64-7.52 м (5H, C ₆ H ₅); 7.49-7.32 м (5H, Ph), 5.34 д (1H, CH(SCN)); 4.41 д (1H, <u>CH</u> C ₆ H ₅)
2b	45	167-168	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S	2152	1712	12.65 с (1H, HOOC); 7.58 д, 7.24 д (4H, C ₆ H ₄); 7.50-7.32 м (5H, Ph), 5.31 д (1H, CH(SCN)); 4.34 д (1H, <u>CH</u> C ₆ H ₄); 2.32 с (3H, CH ₃)

* Речовини перекристалізовані з дихлорометану CH₂Cl₂

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що наявність у структурі ненасичених сполук карбоксильної групи забезпечує достатньо високий ступінь активації кратного зв'язку і не впливає на регіонаправленість реакцій аніонарилювання. Дещо нижчі виходи цільових продуктів хлоро- і тіоціанатоарилювання коричної кислоти, порівняно з іншими ненасиченими моно- та дикарбоновими кислотами, зумовлені, насамперед, стеричними перешкодами з боку наявного в її структурі фенільного фрагменту.

Експериментальна частина

ІЧ спектри синтезованих сполук **1**, **2** записані у вазеліновій олії на спектрофотометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 см⁻¹. Спектри ¹H ЯМР зняті в ДМСО-d₆ на приладі Bruker Avance DRX-500, робоча частота 500 МГц, зовнішній стандарт – ТМС.

Елементний аналіз проводили за стандартними методиками. Дані елементного аналізу відповідають брутто-формулам.

Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (елюент – дихлорометан : метанол : ацетон – 3:2:1).

2,3-Дифеніл-2-хлоропропанова кислота (1a) До 5.9 г (0.04 моль) коричної кислоти, 0.75 г (0.0044 моль) дигідрату купрум (II) хлориду у 120 мл водно-ацетонового розчину (1:2) додавали впродовж 1 год. 7.4 г (0.048 моль) фенілдіазоній хлориду. Азот виділявся при +30÷+35⁰ С впродовж 3 год. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 70 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою. Після упарювання етеру залишок витримували при – 25⁰С впродовж доби в результаті чого проходила його кристалізація. Одержану тверду фазу перекристалізовували з дихлорометану і одержали 3.65 г (35%) сполуки **1a** у вигляді безбарвних кристалів з T_{пл.} = 120-121⁰С.

За аналогічною методикою одержано сполуку **1b**.

2,3-Дифеніл 3-тіоціанатопропанова кислота (2a) До 7.4 г (0.05 моль) коричної кислоти, 1.9 г (0.0055 моль) гексагідрату купрум (II) тетрафлуороборату і 5.8 г (0,06 моль) калій роданіду в 150 мл водно-ацетонового розчину (1:2) додавали при перемішуванні 9.6 г (0.05 моль) фенілдіазоній тетрафлуороборату. Азот виділявся при температурі –20÷ –15⁰С впродовж 4.5 год. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 100 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою. Після упарювання етеру залишок витримували при –

25⁰С впродовж доби в результаті чого проходила його кристалізація. Одержану тверду фазу перекристалізували з дихлорометану і одержали 5.1 г (36%) сполуки **2a** у вигляді безбарвних кристалів з $T_{пл.} = 183-185^0\text{C}$.

Аналогічно одержували сполуку **2b**.

Список використаних джерел

1. Rondestvedt C. S. Arylation of Unsaturated Compounds by Diazonium Salts [The Meerwein Arylation Reaction]. *Organic Reaction*. New-York-London : John Wiley and Sons, 1976. Vol. 247. P. 224–259.
2. Гришук Б. Д., Горбовий П.М., Барановський В.С., Ганущак М. І. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2008. Т.6, Вип. 3(23). С. 16–32.
3. Mathur K. B. L. Coupling of Aconitic Acid and Itaconic Acid with Certain Diazonium Chlorides. *J. Amer. Chem. Soc.* 1953. Vol. 75, N 13. P. 3240, 3241.

УДК 577.1+577.11+577.2+581.1

**Циганкова В.А., Андрусевич Я.В., Копіч В.М., Штомпель О.І.,
Волощук І.В., Пільо С.Г., Велігіна Є.С., Качасва М.В., Броварець В.С.**

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України,

ПОДІБНИЙ АУКСИНАМ РЕГУЛЮЮЧИЙ ЕФЕКТ ПОХІДНИХ [1,3]ОКСАЗОЛО[5,4-D]ПІРИМІДИНУ НА РІСТ РОСЛИН ГІРЧИЦІ БІЛОЇ (*SINÁPIS ÁLBA* L.) ПРОТЯГОМ ПЕРІОДУ ВЕГЕТАЦІЇ

В лабораторних умовах досліджено вплив синтетичних низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних [1,3]оксазоло[5,4-d]піримідину на ріст і розвиток рослин гірчиці білої (*Sinápis álba* L.) сорту Еталон. Встановлено, що досліджувані хімічні сполуки, застосовані у концентрації 10^{-8}M , виявили подібний рослинному гормону ауксину ІОК стимулюючий вплив на формування та розвиток пагонів та кореневої системи проростків гірчиці протягом 8-ми тижнів. Проведено аналіз взаємозв'язку між хімічною структурою та рістстимулюючою активністю похідних [1,3]оксазоло[5,4-d]піримідину. Обговорюються можливі механізми дії хімічних сполук на клітинному та молекулярному рівнях. Запропоновано практичне використання хімічних сполук для покращення росту та розвитку протягом періоду вегетації рослин гірчиці білої (*Sinápis álba* L.) сорту Еталон.

Ключові слова: гірчиця біла, похідні [1,3]оксазоло[5,4-d]піримідину, ауксин ІОК, регулятори росту рослин.

В лабораторных условиях исследовано влияние синтетических низкомолекулярных гетероциклических соединений, производных [1,3]оксазоло[5,4-d]пириимидина на рост и развитие растений горчицы белой (*Sinápis álba* L.) сорта Эталон. Установлено, что исследуемые химические соединения, использованные в концентрации 10^{-8}M , проявили подобное растительному гормону ауксину ИОК стимулирующее влияние на формирование и развитие побегов и корневой системы проростков горчицы на протяжении 8-ми недель. Проведен анализ взаимосвязи между химической структурой и ростстимулирующей активно-

стью производных [1,3]оксазоло[5,4-d]пиримидина. Обсуждаются возможные механизмы действия химических соединений на клеточном и молекулярном уровнях. Предложено практическое использование химических соединений для улучшения роста и развития на протяжении периода вегетации растений горчицы белой (*Sinapis álba L.*) сорта Эталон.

Ключевые слова: горчица белая, производные [1,3]оксазоло[5,4-d] пиримидина, ауксин ИУК, регуляторы роста растений.

In laboratory conditions the effect of synthetic low molecular weight heterocyclic compounds, derivatives of [1,3]oxazolo[5,4-d]pyrimidine on the growth and development of white mustard (*Sinapis álba L.*) plants cultivar Etalon was studied. It was found that the investigated chemical compounds used at the concentration of 10^{-8} M showed a similar to plant hormone auxin stimulating effect on the formation and development of shoots and the root system of mustard seedlings during 8 weeks. The analysis of the relationship between the chemical structure and growth regulatory activity of derivatives of [1,3]oxazolo[5,4-d]pyrimidine was conducted. The possible mechanisms of action of chemical compounds at the cellular and molecular levels are discussed. The practical application of chemical compounds to improve the growth and development of white mustard plants (*Sinapis álba L.*) cultivar Etalon during the vegetative stage is proposed.

Key words: white mustard, derivatives of [1,3]oxazolo[5,4-d]pyrimidine, auxin IAA, plant growth regulators.

Вельми актуальним завданням для сучасної аграрної галузі України є створення нових регуляторів росту рослин як ефективних заміників природних рослинних гормонів - ауксинів, які як відомо виконують ключову роль у регуляції росту та розвитку рослин та їх адаптації до стресових чинників зовнішнього середовища [1]. Розробкою регуляторів росту рослин, які є структурними або фізіологічними аналогами рослинних гормонів, що здатні змінювати гормональний статус рослин у бажаному напрямі, сьогодні займаються провідні науково-дослідні центри та компанії-лідери світового ринку агрохімікатів.

На сьогодні проводиться розробка інтенсивних технологій вирощування рослин із застосуванням синтетичних низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних різних класів як ефективних та безпечних для довкілля заміників рослинних гормонів та їх синтетичних аналогів [2-4]. Основними перевагами застосування низькомолекулярних синтетичних гетероциклічних сполук у практиці сільськогосподарства є їх широка специфічність дії на різних видах сільськогосподарських рослин і висока фізіологічна активність при низьких концентраціях 10^{-7} M – 10^{-9} M порівняно з рослинними гормонами та їх синтетичними аналогами, які виявляють фізіологічну активність при більш високих концентраціях 10^{-4} M– 10^{-6} M [5, 6]. Завдяки застосуванню синтетичних низькомолекулярних гетероциклічних сполук при низьких нешкідливих для довкілля концентраціях стає можливим прискорити ріст та розвиток рослин, підвищити їх урожайність та водночас зменшити негативний вплив токсичних для здоров'я людини і тварин хімічних протруйників та традиційних регуляторів росту, надлишкова кількість яких накопичується у ґрунтах та в сільськогосподарських рослинах, які є

продуктами споживання для людини та тварин [7-9]. Тому, створення нових ефективних замінників рослинних гормонів ауксинів на основі нових синтетичних низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних різних класів є велими актуальним та перспективним напрямком для сільськогосподарської галузі України. Впровадження у практику аграрної галузі нових ефективних і екологічно безпечних вітчизняних регуляторів росту рослин дозволить економити державні кошти на закупівлю рослинних гормонів та їх синтетичних аналогів іноземного виробництва.

Метою даної роботи було порівняльний аналіз регулюючої активності рослинного гормону ауксину ІОК (1*H*-індол-3-оцтової кислоти) та низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідину, синтезованих в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, на ріст та розвиток важливої для сільського господарства олійної культури - гірчиці білої (*Sinapis alba* L.) сорту Еталон [10].

У лабораторних умовах досліджено рістрегулюючу активність синтетичних низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідину: сполука №1 - 2,5-дифеніл-7-піперазин-1-іл-оксазоло[4,5-*d*] піримідин, MW=357,42; сполука № 2 - 2-феніл-7-піперазин-1-іл-5-(4-метилфеніл) оксазоло[4,5-*d*]піримідин, MW=371,45; сполука №3 - 5-феніл-7-піперазин-1-іл-2-(4-метилфеніл) оксазоло[4,5-*d*]піримідин, MW=371,45; сполука №4 - 7-піперазин-1-іл-2,5-ди-(4-метилфеніл) оксазоло[4,5-*d*]піримідин, MW=385,47; сполука №5 - 7-(4-етилпіперазин-1-іл)-2,5-дифенілоксазоло[4,5-*d*]піримідин, MW=385,47; сполука №6 - 2-[4-(2,5-дифенілоксазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл) піперазин-1-іл]етанол, MW= 401,47; сполука №7 - 7-(4-метансульфонілпіперазин-1-іл)-2,5-дифенілоксазоло[4,5-*d*]піримідин, MW=435,51; сполука №8 - 7-(4-бензенсульфонілпіперазин-1-іл)-2,5-дифенілоксазоло[4,5-*d*]піримідин, MW=497,58; сполука №9 - 2,5-дифеніл-7-[4-(метилфеніл-4-сульфоніл)піперазин-1-іл]оксазоло[4,5-*d*]піримідин, MW=511,61; сполука №10 - 7-[1,4]діазепан-1-іл-2,5-дифенілоксазоло[4,5-*d*] піримідин, MW=371,45; сполука №11 - 7-(4-метансульфоніл-[1,4]діазепан-1-іл)-2,5-дифенілоксазоло[4,5-*d*]піримідин, MW=449,54; сполука №12 - 7-(4-бензенсульфоніл-[1,4]діазепан-1-іл)-2,5-дифенілоксазоло[4,5-*d*]піримідин, MW=511,61; сполука №13 - 2,5-дифеніл-7-[4-(метилфеніл-4-сульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]оксазоло[4,5-*d*]піримідин, MW=525,63, яку ми порівнювали з активністю рослинного гормону ауксину ІОК (1*H*-індол-3-оцтової кислоти).

Проведені дослідження морфометричних показників [11] рослин гірчиці білої (*Sinapis alba* L.) сорту Еталон показали, що деякі з досліджуваних сполук, похідних [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідину, застосованих у концентрації 10⁻⁸М, виявляють подібну ауксину ІОК регулюючу активність, покращуючи ріст та розвиток пагонів та кореневої системи рослин протягом 8-ми тижнів (Рис. 1).

Статистичний аналіз показників довжини пагонів (мм) у 8-ми тижневих проростків гірчиці білої (*Sinapis alba* L.) сорту Еталон [12] показав, що серед досліджуваних сполук найвищу активність виявили сполуки № 1, 3, 6, 8, 11 та 13. Показник довжини пагонів у проростків гірчиці, вирощених на водному середовищі зі сполуками № 1, 3, 6, 8, 11 та 13, застосованих у концентрації 10⁻⁸М, збільшувався у середньому на 25-47 %, відповідно, порівняно з аналогічним показ-

ником контрольних рослин, вирощених на водному середовищі, та на 9 – 34%, порівняно з показником рослин, вирощених на водному середовищі з ауксином ІОК, застосованим в аналогічній концентрації 10^{-8} М (рис.1).

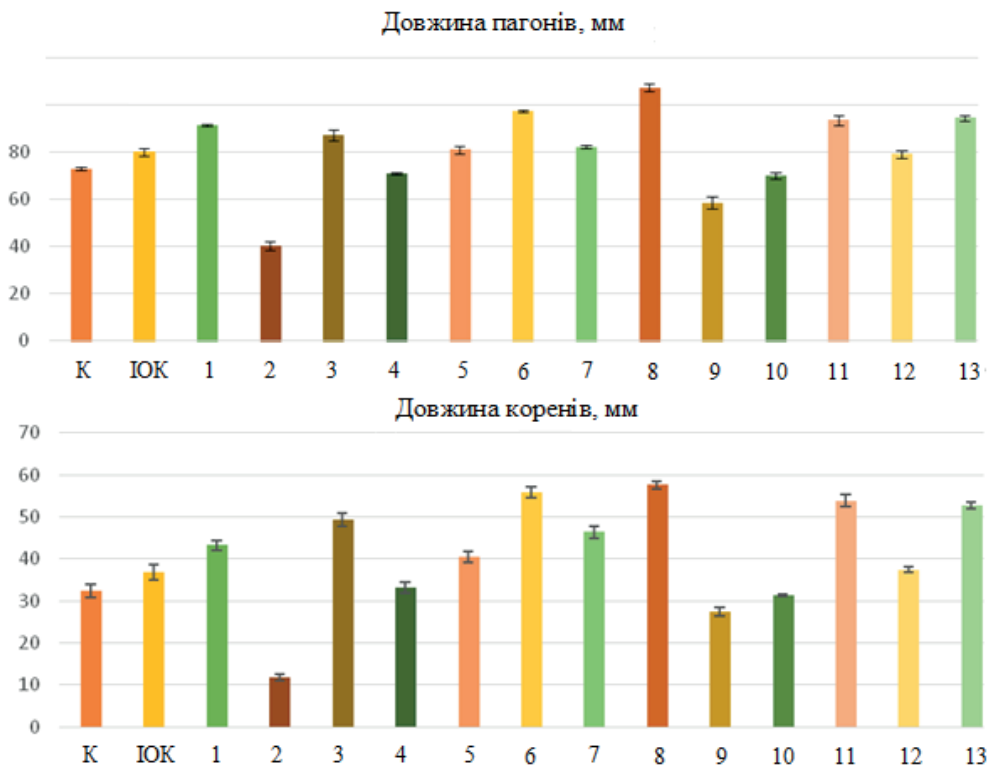


Рис. 1. Вплив ауксину ІОК та похідних [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідину (діюча концентрація сполук у водному розчині 10^{-8} М) на показники довжини пагонів (мм) та довжини коренів (мм) у 8-ми тижневих проростків гірчиці білої (*Sinapis alba* L.) сорту Еталон, порівняно з контрольними рослинами, вирощених на дистильованій воді

За показником довжини коренів (см) у 8-ми тижневих проростків гірчиці білої (*Sinapis alba* L.) сорту Еталон найвищу активність виявили також сполуки № 1, 3, 6, 8, 11 та 13. У 8-ми тижневих проростків гірчиці, вирощених на водному середовищі із цими сполуками застосованими у концентрації 10^{-8} М, показник довжини коренів збільшувався у середньому на 33–77 %, порівняно з аналогічним показником контрольних рослин, вирощених на водному середовищі та на 18–57 % порівняно з аналогічним показником рослин вирощених на водному середовищі з ауксином ІОК (рис. 1).

Проведений аналіз зв'язку між хімічною структурою та рістстимулюючою активністю похідних [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідину свідчить, що найвищу активність виявляє сполука № 8, яка містить фенільні залишки по 2 та 5 положенням та 4-бензенсульфонілпіперазиніл по 7 положенню, модифікація останнього метилом по 4 положенню фенілу, як у сполуки 9, призводить до значного зниження активності, що може вказувати на зниження ймовірності зв'язування цієї сполуки з активним центром молекули-мішені. Проте, заміна ароматичного фрагменту замісника на аліфатичний металний у сполуки № 8, подібно сполуки №7, збільшує ак-

тивність молекули порівняно із сполукою № 9, проте, активність цієї сполуки залишається значно нижчою ніж у сполуки №8. Так, введення 4-піперазиніл етанольного фрагменту по 7 положенню, також підвищує ріст регулюючи активність сполуки № 8 порівняно із сполуками № 7 та 9, що, вочевидь, можливо пояснити поліпшенням транспорту сполуки через мембрани завдяки наявності етанольного фрагменту. Високий рістстимулюючий ефект виявила сполука № 3, що обумовлено наявністю у цієї сполуки метилфенільного фрагменту по 2 положенню оксазолу. Протилежний пригнічуючий ріст рослин ефект виявила сполука № 2, яка містить метилфенільний фрагмент по 5 положенню піримідинового кільця.

Високий стимулюючий ефект на ріст проростків гірчиці білої також виявили сполуки № 1, 6, 11 та 13, який перевищував ефект рослинного гормону ІОК. Вочевидь, що регулюючий ефект цих сполук залежить від наявності у них двох фенільних замісників біля оксазольного та піримідинового кілець. В ряду піперазинзаміщених сполук сприятливим для рістрегулюючої активності є наявність залишку етанолу біля піперазинового кільця (сполука № 6 є активнішою в порівнянні зі схожою структурою № 5, яка містить етильну групу біля піперазинового кільця). Введення сульфонільної групи біля піперазинового кільця не сприяє підвищенню рістрегулюючої активності в ряду піперазинзаміщених оксазолпіримідинів, проте в ряду діазепанзаміщених сполук її присутність зумовлює покращення рістрегулюючого впливу (сполуки № 11 і 13 є активнішими в порівнянні зі схожою структурою № 10, яка не містить у своєму складі сульфонільний замісник, та сполукою № 12, яка не містить метильної групи біля сульфонільного замісника або арильного кільця).

Обговорюючи питання, що стосується можливих механізмів стимулюючої дії досліджених похідних [1,3]оксазол[5,4-*d*]піримідину, можливо передбачити, що сполуки № 1, 3, 6, 8, 11 та 13 виявляють подібний рослинному гормону ауксину регулюючий ефект на процеси розтягнення, проліферації та диференціації клітин рослин, що є основоположними процесами росту та розвитку рослин [1, 2]. Ми припускаємо, що регулюючий вплив похідних [1,3]оксазол[5,4-*d*]піримідину на ріст та розвиток рослин може здійснюватися шляхом їх безпосередньої участі в регулюванні мережі сигнальних шляхів рослинних гормонів ауксинів, або шляхом підвищення синтезу ендогенних гормонів ауксинів в рослинних клітинах та посилення їх активності [13-15].

Проведені дослідження свідчать про перспективність застосування низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних [1,3]оксазол[5,4-*d*]піримідину, синтезованих в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, як нових ефективних регуляторів росту важливої для сільського господарства олійної культури - гірчиці білої (*Sinapis alba* L.) сорту Еталон.

Список використаних джерел

1. Sauer M. Auxin: simply complicated. / M. Sauer, S. Robert, J. Kleine-Vehn // Journal of Experimental Botany. – 2013. – Vol.64, № 9. – P. 2565 - 2577.
2. Cansev A., Gulen H., Zengin M.K., Ergin S., Cansev M., Kumral N.A. Use of pyrimidines in stimulation of plant growth and development and enhancement of stress tolerance. Patent US 20160000075. 2016.

3. Minn K., Dietrich H., Dittgen J., Feucht D., Häuser-Hahn I., Rosinger C.H. Pyrimidine derivatives and their use for controlling undesired plant growth. Patent US 8329717 B2. 2008.
4. Whittingham W.G., Winn C.L., Glithro H., Boussemgoune M.A., Aspinall M.B. Pyrimidine derivatives and their use as herbicides. WO Patent 2010092339 A1. 2010.
5. Tsygankova V. Phytohormone-like effect of pyrimidine derivatives on regulation of vegetative growth of tomato / V. Tsygankova, Ya. Andrusevich, O. Shtompel, V. Kopich, R. Solomyanny, O. Bondarenko, V. Brovarets // International Journal of Botany Studies – 2018. – Vol. 3, №2. – P. 91-102.
6. Tsygankova V.A. Auxin-like effect of derivatives of pyrimidine, pyrazole, isoflavones, pyridine, oxazolopyrimidine and oxazole on acceleration of vegetative growth of flax / V.A. Tsygankova, Ya.V. Andrusevich, O.I. Shtompel, O.V. Shablykin, A.O. Hurenko, R.M. Solomyanny, G.P. Mrug, M.S. Frasinuk, S.G. Pilyo, A.M. Kornienko, V.S. Brovarets // International Journal of PharmTech Research – 2018. – Vol. 11, №3. – P. 274-286.
7. Hąc-Wydro K. The studies on the toxicity mechanism of environmentally hazardous natural (IAA) and synthetic (NAA) auxin - the experiments on model *Arabidopsis thaliana* and rat liver plasma membranes / K. Hąc-Wydro, M. Flasiński // Colloids Surf B Biointerfaces – 2015. – Vol.130. – P. 53 - 60.
8. Celik I. Determination of toxicity of subacute treatment of some plant growth regulators on rats / I. Celik, Y. Tuluce // Environ Toxicol. – 2007. – Vol. 22, № 6. – P. 613 - 9.
9. Bukowska B. Toxicity of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid – Molecular Mechanisms / B. Bukowska // Polish J. of Environ. Stud. – 2006. – Vol. 15, № 3. – P. 365 - 374.
10. Brown J. Pacific Northwest Condiment Yellow Mustard (*Sinapis alba* L.) / J. Brown, J.B. Davis, and A. Esser // Grower Guide: 2000-2002.
11. Voytsehovska O.V. Plant Physiology: Praktykum. / O.V. Voytsehovska, A.V. Kapustyan, O.I. Kosik, M.M. Musienko, O.P. Olkhovich, O.O. Panyuta, T.V. Parshikova, P.S. Glorious // Ed. Parshikova T.V.- Lutsk: Teren. - 2010. - 420 p.
12. Bang H. Statistical Methods in Molecular Biology. Series: Methods in molecular biology / H. Bang, X.K. Zhou, H.L. van Epps, M. Mazumdar (Eds.) – New York: Humana press – 2010. – Vol. 13, № 620. – P. 636.
13. Chapman E.J. Mechanism of Auxin-Regulated Gene Expression in Plants / E.J. Chapman and M. Estelle // Annu Rev Genet. – 2009. – Vol. 43. – P. 265–285.
14. Serrano M. Considerations for designing chemical screening strategies in plant biology / M. Serrano, E. Kombrink and C. Meesters // Front. Plant Sci. – 2015. - Vol. 6. - P. 1-19.
15. Dejonghe W. Plant Chemical Genetics: From Phenotype-Based Screens to Synthetic Biology / W. Dejonghe, and E. Russinova // Plant Physiology. – 2017. - Vol. 174. – P. 5–20.

ВИКОРИСТАННЯ БРОМВИДІЛЯЮЧИХ ТРАВНИКІВ НА ОСНОВІ СИСТЕМИ $K_2Cr_2O_7 - HBr$ ДЛЯ ФОРМУВАННЯ ПОЛІРОВАНОЇ ПОВЕРХНІ МОНОКРИСТАЛІВ $CdTe$ ТА $Zn_xCd_{1-x}Te$

У відтворюваних гідродинамічних умовах досліджено особливості хімічного розчинення монокристалів $CdTe$ та $Zn_xCd_{1-x}Te$ у водних розчинах $K_2Cr_2O_7 - HBr$ – оксалатна кислота. Побудовано діаграми “склад травника – швидкість травлення” та визначено концентраційні межі поліруючих травників. Оптимізовано склади травників та режими проведення процесу хіміко-динамічного полірування вказаних напівпровідників.

Ключові слова: хімічне травлення, травник, швидкість розчинення, хіміко-динамічне полірування.

В воспроизводимых гидродинамических условиях исследованы особенности химического растворения монокристаллов $CdTe$ и $Zn_xCd_{1-x}Te$ в водных растворах $K_2Cr_2O_7 - HBr$ – щавелевая кислота. Построены диаграммы “состав травителя – скорость травления” и определены концентрационные границы полирующих травителей. Оптимизированы составы травителей и режимы проведения процесса химико-динамического полирования указанных полупроводников.

Ключевые слова: химическое травление, травитель, скорость растворения, химико-динамическое полирование.

The chemical dissolution of the $CdTe$ and $Zn_xCd_{1-x}Te$ single crystals in aqueous solution of $K_2Cr_2O_7 - HBr$ – oxalic acid in reproducible hydrodynamics conditions has been investigated. It have been constructed the graphic dependences “etchant concentration – etching rate” and determined the concentration limits of polishing etchant. The etchants composition and condition of realization of chemical-dynamic polishing process of these semiconductors were optimized.

Keywords: chemical etching, etchant, dissolution rate, chemical-dynamic polishing.

Метою роботи є дослідження закономірностей хіміко-динамічного полірування (ХДП) поверхні монокристалів $CdTe$ та твердих розчинів $Zn_xCd_{1-x}Te$ травильними композиціями $K_2Cr_2O_7 - HBr$ – оксалатна кислота, встановлення концентраційних меж травильних композицій за характером їх дії на поверхню напівпровідників, оптимізація складів поліруючих розчинів та режимів проведення процесу ХДП для формування полірованої поверхні досліджуваних монокристалів.

Для експериментальних досліджень використовували вирощені методом Бріджмена монокристали $CdTe$ та $Zn_{0,1}Cd_{0,9}Te$, а також $Zn_{0,04}Cd_{0,96}Te$ отриманий з газової фази. Зразки площею $0,5 \text{ см}^2$ та товщиною $1,5-2 \text{ мм}$ вирізали струнною різкою з алмазним напиленням. Порушений під час різки шар частково видаляли механічним шліфуванням абразивними порошками марок М10, М5 та М1 у вигляді водних суспензій. Потім для видалення приповерхневих структурно-дефектних

шарів проводили механічне полірування зразків алмазними пастами, поступово зменшуючи розмір зерна абразиву. Після кожного етапу механічної обробки проводили міжопераційну очистку за розробленою [1] технологічною схемою:

промивка (H_2O дист. + ПАР) → промивка (H_2O дист.) → знежирювання (ацетон, C_2H_5OH) → висушування (потік сухого повітря).

Перед виконанням ХДП із поверхні зразків видаляли порушений шар товщиною близько 100 мкм універсальним травником на основі $HNO_3 - HBr - C_4H_6O_6$. Травильні розчини готували з 40 % HBr (ос.ч), 10,9 %-го водного розчину $K_2Cr_2O_7$, 9 % $C_2H_2O_4$ (х.ч) та витримували 2 години для встановлення рівноваги хімічної реакції :



Оксалатну кислоту додавали до складу травників для кращої розчинності продуктів реакції, щоб уникнути пасивації полірованої поверхні, а також для зменшення швидкості хімічного розчинення.

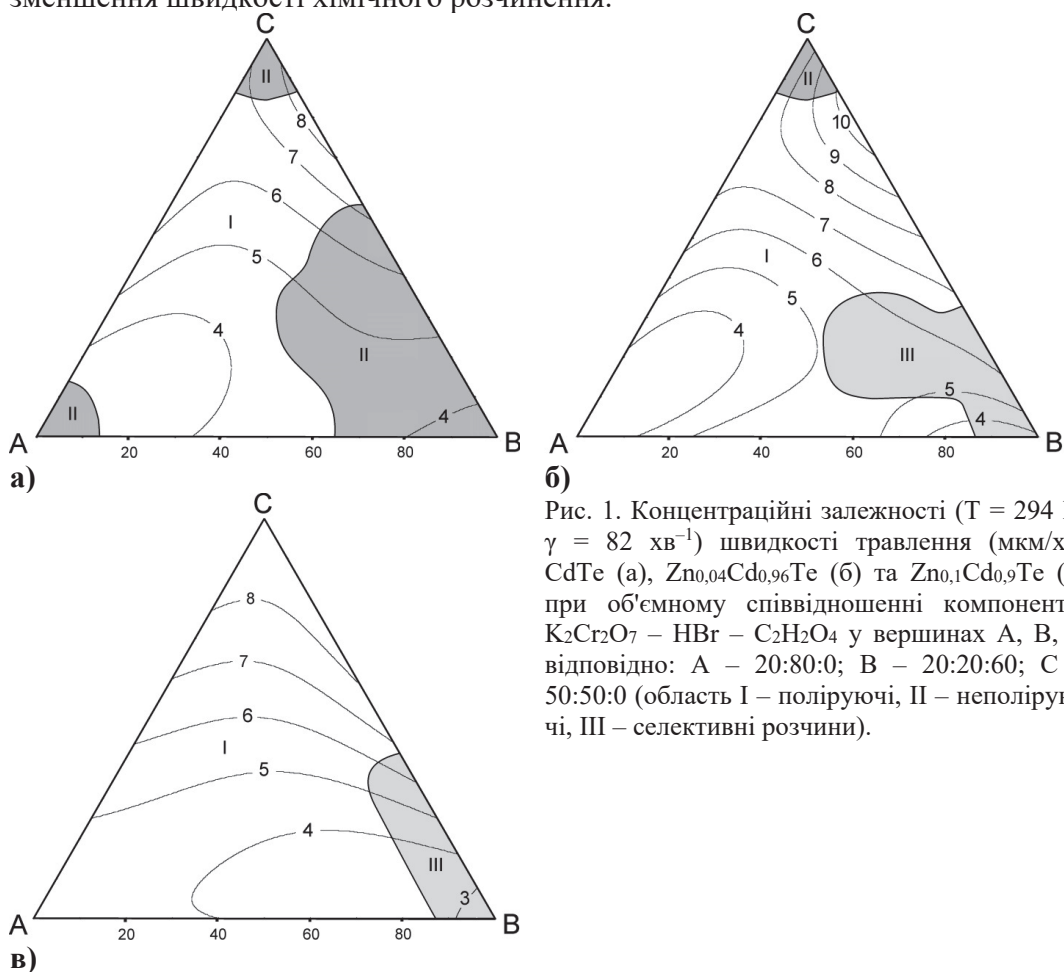


Рис. 1. Концентраційні залежності ($T = 294$ К, $\gamma = 82$ xv^{-1}) швидкості травлення (мкм/хв) $CdTe$ (а), $Zn_{0,04}Cd_{0,96}Te$ (б) та $Zn_{0,1}Cd_{0,9}Te$ (в) при об'ємному співвідношенні компонентів $K_2Cr_2O_7 - HBr - C_2H_2O_4$ у вершинах А, В, С відповідно: А – 20:80:0; В – 20:20:60; С – 50:50:0 (область I – поліруючі, II – неполіруючі, III – селективні розчини).

Для формування полірованої поверхні монокристалів $CdTe$ та $Zn_xCd_{1-x}Te$ проводили фінішне ХДП розробленими травниками на основі розчинів $K_2Cr_2O_7 - HBr$ у відтворюваних гідродинамічних умовах із використанням методики диску, що обертається (при $T = 294$ К та швидкості обертання диску $\gamma = 82$ xv^{-1}).

Швидкість розчинення визначали за зменшенням товщини зразка перед та після ХДП за допомогою годинникового індикатора 1-МИГП (точність $\pm 0,5$ мкм).

Діаграми «склад травника – швидкість травлення» (рис. 1) побудовано з використанням методу математичного планування експерименту на симплексі [2], при цьому виявлено області з поліруючими (область I), неполіруючими (область II) та селективними (область III) розчинами по відношенню до досліджуваних монокристалів.

З рис. 1 видно, що швидкості розчинення монокристалів невеликі та становлять близько 3-10 мкм/хв. Виявлено, що зі збільшенні вмісту $K_2Cr_2O_7$ в складі травників швидкість ХДП зростає до 8,3 мкм/хв для CdTe, 10,3 мкм/хв для $Zn_{0,04}Cd_{0,96}Te$ та 9 мкм/хв для $Zn_{0,1}Cd_{0,9}Te$. Розведення розчинів оксалатною кислотою та відповідно зменшення концентрації $K_2Cr_2O_7$ зумовлює зменшення швидкості хімічного розчинення. Травильні суміші з максимальним вмістом $C_2H_2O_4$ (поблизу кута В) володіють найменшими швидкостями ХДП (2,8-3,5 мкм/хв). Виявлено, що області поліруючих розчинів займають більшу частину досліджуваного концентраційного інтервалу, а швидкості хімічного полірування ними становлять: 3,5-8 мкм/хв для CdTe, 3,7-10,3 мкм/хв для $Zn_{0,04}Cd_{0,96}Te$ та 3,3-9 мкм/хв для $Zn_{0,1}Cd_{0,9}Te$. Встановлено, що суміші насичені оксалатною кислотою (45-60 об.% $C_2H_2O_4$) формують на поверхні $Zn_{0,04}Cd_{0,96}Te$ та $Zn_{0,1}Cd_{0,9}Te$ круглі ямки травлення (область III). Це може бути обумовлено «вимиванням» з поверхні цих напівпровідників цинку, адже утворений внаслідок взаємодії ZnC_2O_4 краще розчинний у воді ніж CdC_2O_4 . З рисунка видно, що хід ізоліній швидкостей ХДП зразків подібний, а це, ймовірно, свідчить про однотиповий механізм їх хімічної взаємодії з компонентами травників.

На основі отриманих експериментальних даних встановлено, що для формування високоякісної полірованої поверхні CdTe та твердих розчинів $Zn_xCd_{1-x}Te$, процес ХДП необхідно проводити поліруючими травниками при $T = 293-295$ К та швидкості обертання диску $\gamma = 82$ хв⁻¹. Після закінчення травлення зразки необхідно спочатку промивати 0,1 М водним розчином $Na_2S_2O_3$ для видалення з поверхні непрореагованих залишків травника (реакція 2), а потім великою кількістю дистильованої води та висушувати в потоці сухого повітря.



Результати металографічного та профілометричного аналізів поверхні зразків після полірування показали перспективність розроблених травильних композицій для фінішного ХДП монокристалів CdTe та $Zn_xCd_{1-x}Te$ (шорсткість полірованої поверхні становить $R_z \leq 0,05$ мкм). Оптимізовані склади поліруючих травників характеризуються низькими швидкостями травлення (3,3-10,3 мкм/хв) і можуть бути використані для контрольованого зменшення товщини пластин до заданих розмірів, пошарового травлення та фінішного полірування поверхні досліджуваних напівпровідникових матеріалів.

Список використаних джерел

1. Чайка М.В. Особливості хімічного розчинення монокристалів CdTe, $Zn_xCd_{1-x}Te$ та $Cd_xHg_{1-x}Te$ у водних розчинах $K_2Cr_2O_7 - HBr - C_4H_6O_6$ / М.В.

Чайка, З.Ф. Томашик, В.М. Томашик, Г.П. Маланич, А.А. Корчовий // Вопросы химии и химической технологии. – 2018. – № 6. – С. 99-106.

2. Томашик В.Н. Применение математического планирования эксперимента для жидкостного травления полупроводников / В.Н. Томашик, А.А. Сава // Заводск. лабор. – 1987. – Т. 53, № 7. – С. 65.

УДК 54.04:556.5

Шевченко А. І., Калінін І.В.

Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова

ХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ВОДИ РІЧОК УКРАЇНИ

У статті наведено хімічні показники якості води річок України, розкрито причини забруднення водних ресурсів, описано хімічні показники якості води.

Ключові слова: водні ресурси, забруднення, річки України, хімічні показники, якість води, кислотність (рН), газы, домішки, сполуки, токсичні речовини.

В статье приведены химические показатели качества воды рек Украины, раскрыты причины загрязнения водных ресурсов, описано химические показатели качества воды.

Ключевые слова: водные ресурсы, загрязнение, реки Украины, химические показатели, качество воды, кислотность (рН), газы, примеси, соединения, токсичные вещества.

The article presents the chemical indicators of water quality in the rivers of Ukraine, discloses the causes of water pollution, describes the chemical indicators of water quality.

Key words: water resources, pollution, rivers of Ukraine, chemical indicators, water quality, acidity (pH), gases, impurities, compounds, toxic substances.

Сьогодні Україна є однією з найменш водозабезпечених країн Європи, її водокористування здійснюється переважно нераціонально, непродуктивні витрати води збільшуються, об'єм придатних до використання водних ресурсів внаслідок забруднення і виснаження зменшується. Грунтові води та поверхневі водні джерела є досить забруднені. Основні речовини, які призводять до забруднення – сполуки важких металів, сполуки азоту та фосфору, нафтопродукти, феноли, сульфати, поверхнево-активні речовини. Система державного управління в галузі охорони вод потребує невідкладного реформування. Екологічний стан поверхневих водних об'єктів і якість води в них є основними чинниками санітарно-епідемічного благополуччя населення. Водночас більшість водних об'єктів за ступенем забруднення віднесені до забруднених та дуже забруднених. Підземні води України в багатьох регіонах за своєю якістю не відповідають нормативним вимогам до джерел водопостачання, що пов'язано передусім з антропогенним забрудненням. Основними джерелами забруднення вод є скиди з промислових об'єктів, змив з сільськогосподарських полів та недотримання норм щодо водоохоронних зон. Забруднення води нітратами призводить до виникнення різноманітних захворювань, зниження загальної резистентності організму і, як наслідок, до підвищення рівня загальної

захворюваності, зокрема на інфекційні та онкологічні захворювання. Діюча на сьогодні система моніторингу стану вод є неефективною та застарілою і не відповідає сучасним європейським стандартам, тому є актуальною до вивчення [1, 8].

Нині основною метою Національної програми екологічного оздоровлення басейну Дніпра та поліпшення якості питної води є відновлення і забезпечення сталого функціонування Дніпровської екосистеми, якісного водопостачання, екологічно безпечних умов життєдіяльності населення і господарської діяльності та захисту водних ресурсів від забруднення та виснаження [6].

Значної шкоди екосистемі Дніпра поряд із щорічним забрудненням басейну органічними речовинами (40 тис. тонн), нафтопродуктами (745 тонн), хлоридами, сульфатами (по 400 тис. тонн), солями важких металів (65–70 тонн) завдає забруднення біогенними речовинами внаслідок використання відсталих технологій сільськогосподарського виробництва, низької ефективності комунальних очисних споруд. Забезпечення водою населення України в повному обсязі ускладнюється через незадовільну якість води водних об'єктів. Якість води більшості з них за станом хімічного і бактеріального забруднення класифікується як забруднена і брудна (IV–V клас якості). До основних забруднюючих речовин належать нафтопродукти, еноли, азот амонійний та нітритний, важкі метали тощо [4, 7].

Для переважної більшості підприємств промисловості та комунального господарства скид забруднюючих речовин істотно перевищує встановлений рівень гранично допустимого скиду (ГДС). Це призводить до забруднення водних об'єктів, порушення норм якості води.

Якість води визначається комплексом її хімічних, біологічних компонентів та фізичних властивостей, які зумовлюють придатність води для певних видів водокористування. До хімічних показників якості води належать: активна реакція (рН), окиснюваність, наявність азотних сполук, розчинені гази, сухий залишок, твердість, лужність, хлориди, сульфати, залізо, марганець, а також специфічні забруднювальні речовини, радіонукліди, важкі метали. Залежно від значення показника рН води поділяють на сильнокислі (рН < 3), кислі (3,0–5,0), слабкокислі (5,0–6,5), нейтральні (6,5–7,5), слабколужні (7,5–8,5), лужні (8,5–9,5), сильнолужні (рН > 9,5) [2].

Окиснюваність води визначає витрати окисника чи еквівалентної кількості кисню на окиснення органічних речовин в 1 дм³ води. Окиснюваність річкової води коливається в межах 2–8 мг/л О₂. Підвищена окиснюваність може свідчити про забрудненість водойми промисловими стічними водами, що потребує виконання заходів санітарної охорони.

Азотні сполуки (нітритні та нітратні сполуки, йони амонію) утворюються переважно в результаті розкладання сечовини і білкових сполук, які потрапляють у воду з господарсько-побутовими стоками, а також із водами содових, коксохімічних, азотно-тукових та інших заводів. Аміак, який є кінцевим продуктом розкладу білкових речовин під дією мікроорганізмів, може слугувати критерієм забрудненості водного об'єкта.

Сухий залишок після випаровування певного об'єму води визначає кількість солей у природних водах. За питомою масою сухого залишку в 1 л води природні води поділяються на ультрапрісні (сухий залишок, мг/л – до 100), прісні (100–

1000), слабкосолоні (1000–3000), солоні (3000–10000), сильносолоні (10000–50000), розсоли (50000–300000), ультрарозсоли (сухий залишок > 300000 мг/л).

Хлориди є майже в усіх водах через велику розчинність хлористих солей (NaCl – 360 г/л, MgCl₂ – 545 г/л), а також унаслідок вимивання хлористих сполук з найближчих шарів та скидання у воду промислових і господарсько-побутових стічних вод. При контакті з бетоном хлориди руйнують його в результаті вилугування з вапна розчиненого кальцію хлориду і магнію гідроксиду. Лужність води визначається наявністю в ній гідратів і солей слабких кислот (вугільної, кремнієвої, фосфорної тощо) [3, 5].

Твердість води зумовлюється наявністю в ній йонів кальцію і магнію, велика кількість яких у воді робить її не придатною для господарсько-побутових потреб і багатьох технологічних процесів. У твердій воді погано розварюються овочі та м'ясо, псується вигляд, смак і якість чаю, перевитрачаються мийні засоби під час прання, збільшується крихкість тканин. Постійна робота парових котлів з твердою водою призводить до аварій. За твердістю води класифікуються (ммоль/л): дуже м'які (до 1,5), м'які (1,5–3), середні (3–6), тверді (6–10), дуже тверді (більше 10). Присутні у воді залізо і марганець, вміст яких не перевищує десятих часток міліграма на літр, не шкодять здоров'ю. Однак за концентрацій заліза вище 1 мг/л вода набуває неприємного чорнильного чи залізного присмаку, збільшується її кольоровість. Наявність у воді заліза і марганцю спричинює розвиток у трубопроводах залізнистих і марганцевих бактерій, продукти життєдіяльності яких можуть забивати водопроводи. Розчинені гази, найбільш поширеними з яких у воді є кисень, сірководень, азот, метан, вуглекислота, за певних умов можуть надавати бетону і металам корозійних властивостей [2].

Таким чином, жителі прилеглих акваторій можуть самостійно здійснювати запити до відповідних установ, щоб визначити стан якості води у їхніх водних ресурсах. Більшість річок України непридатні до споживання з них питної води без відповідної хімічної очистки. Якість питної води ґрунтується на застосуванні ранжирування хімічних показників якості і точок контролю водопровідної мережі. Показники диференціюються за ознаками шкідливості та класів небезпеки забруднюючих речовин (властивостей) та нормативних величин показників – гранично допустимих концентрацій. Значної шкоди здоров'ю людини завдають важкі метали, токсичні речовини, що потрапляють у воду переважно з промисловими стічними водами – свинець, цинк, мідь, арсен, анілін, ціаніди тощо, а також радіоактивні елементи природного і штучного походження.

Список використаних джерел

1. https://menr.gov.ua/files/docs/Proekt/proekt_zakony_11_09_2017.pdf
2. https://pidruchniki.com/68489/ekologiya/pokazniki_yakosti_vodi
3. <http://eprints.kname.edu.ua/41917/1/4.pdf>
4. Андрейцев В.І. Екологічна експертиза, право і практика / В.І. Андрейцев, М.А. Пустовойт. – К., 1992. – 152 с.
5. Білявський. Г. О. Основи екології: навчальний посібник / Г.О. Білявський. – К.: Либідь, 2006. – 408 с.
6. Ворнов А. К. Навколишнє середовище та розвиток / А.К. Воронов. – Харків, 1998. – 243 с.

7. Законодавство України у галузі охорони навколишнього середовища. Ч. 2 Охорона водних екосистем. Хрестоматія / Укладачі О.Є. Пахомов, В.В. Бригадиренко. – Д.: ДНУ, 2005. – 255 с.
8. Постанова Верховної Ради України «Про Основні напрями державної політики України у галузі охорони довкілля, використання природних ресурсів та забезпечення екологічної безпеки». – 5 березня 1998 р. – № 188/98-ВР.

UDC 547.67+541.127

Shendryk A.M., Ponomarev M.E., Kamenska T.A.

National technical university of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv polytechnic institute"

EFFECT OF SALTS' ADDITIVES ON KINETIC PARAMETERS OF UNIMOLECULAR HETEROLYTIC REACTIONS

Досліджено вплив солей на швидкість мономолекулярних гетеролітичних реакцій (S_N1 , $E1$) у температурному інтервалі 14 – 36 °С, визначено кінетичні параметри реакцій (k , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger) як у відсутності солей, так і у присутності солі в умовах нормального сольового ефекту. Доведено, що нормальний сольовий ефект у даних умовах має суто каталітичну природу. Каталітична дія катіону солі зменшує ентальпію активації, каталітична дія аніону солі збільшує ентропію активації реакції.

Ключові слова: Нормальний сольовий ефект, кінетичні параметри, катализ, ентальпія активації, ентропія активації, мономолекулярний гетероліз.

Исследовано влияние солей на скорость мономолекулярных гетеролитических реакций (S_N1 , $E1$) в температурном интервале 14 – 36 °С, определены кинетические параметры реакций (k , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger) в отсутствии солей и в присутствии соли в условиях нормального солевого эффекта. Нормальный солевой эффект в данных условиях имеет чисто каталитическую природу. Каталитическое действие катиона соли уменьшает энтальпию активации, каталитическое действие аниона соли увеличивает энтропию активации реакции.

Ключевые слова: Нормальный солевой эффект, кинетические параметры, катализ, энтальпия активации, энтропия активации, мономолекулярный гетероліз.

The influence of salts on the rate of monomolecular heterolytic reactions (S_N1 , $E1$) under 14 - 36 °С is studied, the reactions' kinetic parameters (k , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger) are determined both in the absence of salts and in the presence of salt under conditions of normal salt effect. It is proved that the normal salt effect in these conditions has a purely catalytic nature. The catalytic action of the salt's cation reduces reaction's ΔH^\ddagger , but such action of the salt's anion increases reaction's ΔS^\ddagger .

Key words: Normal salt effect, kinetic parameters, catalysis, activation enthalpy, activation entropy, unimolecular heterolysis.

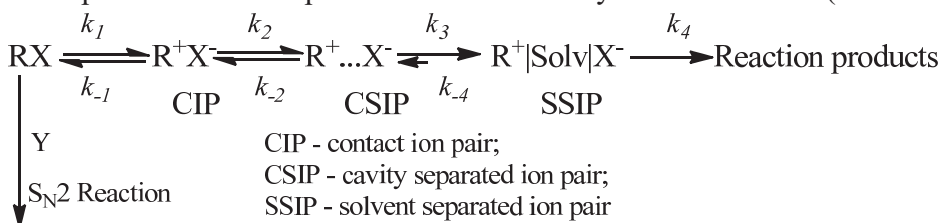
The effect of salt additives on the course of reactions can be powerful and versatile. Additives of salts change the speed of reactions, affect their stereochemistry, change the direction of reagents' attacks. The most prominent are the salt effects in the reactions of unimolecular heterolysis, which run through consecutive formation of a number of polar cationic intermediates [1].

Linear increase of the reaction rate with increasing of salt's concentration C_{salt} is called "normal salt effect" and is quantitatively described by Winstein equation (1):

$$k_s = k_0[1 + bC_{\text{salt}}], \quad (1)$$

where k_s – rate constant of the reaction in the presence of the salt with concentration C_{salt} , k_0 – rate constant of the reaction in the absence of a salt, b – salt efficiency parameter.

For a normal salt effect $b = \text{const} > 0$. The normal salt effect was explained by the increase in the ionic strength of the solution when salt was added. This explanation is refuted by experiments, since there are many cases where salts do not affect at all the rates of unimolecular heterolysis reactions, but other salts exhibit a normal salt effect under the same conditions, and different salts in solutions having the same ionic strength give different acceleration to the same reaction (salt efficiency parameter b typically varies from 4 to 40) [1]. An alternative explanation, which is also sometimes taken as such that requires no evidence, is that the covalent substrate RX reacts with nucleophile Y to form a parallel reaction flow by $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanism (Scheme 1).



Scheme 1. Scheme of unimolecular heterolysis reactions

To advance the studies of the nature of normal salt effect, we measured kinetics of 2-chloro-2-phenylpropane (cumyl chloride) heterolysis, including runs in the presence of LiClO_4 additives (normal salt effect under the action of Li^+ cation) and kinetics of 2-bromo-2-methylpropane (tert-butyl bromide) heterolysis in acetonitrile, including runs in the presence of Bu_4NBr additives (normal salt effect under the action of Br^- anion) in the temperature range 14-36 °C by Verdazyl method [1]. Activation parameters for these processes were determined both in the absence of salts as well as in their presence (Tables 1 and 2).

Table 1.

Kinetic parameters of cumyl chloride heterolysis without and in the presence of lithium perchlorate additives

$c(\text{LiClO}_4) \cdot 10^2, \text{ mol/dm}^3$	0	2.5	5	10
$\Delta H^\ddagger, \text{ kJ/mol}$	64.3 ± 1.1	62.4 ± 1.1	61.3 ± 1.1	60.1 ± 1.1
$\Delta S^\ddagger, \text{ J/(mol} \cdot \text{K)}$	-131.1 ± 2.3	-133.7 ± 2.3	-134.8 ± 2.4	-134.9 ± 2.4
$\Delta G^\ddagger, \text{ kJ/mol}$	103.4 ± 1.2	102.2 ± 1.2	101.5 ± 1.2	100.4 ± 1.2

Table 2.

Kinetic parameters of tert-butyl bromide heterolysis without and in the presence of tetrabutylammonium bromide additives

$c(\text{Bu}_4\text{NBr}) \cdot 10^2, \text{ mol/dm}^3$	0	5	10	20
$\Delta H^\ddagger, \text{ kJ/mol}$	78.1 ± 1.3	79.7 ± 1.3	80.10 ± 1.4	80.5 ± 1.4
$\Delta S^\ddagger, \text{ J/(mol} \cdot \text{K)}$	-96.3 ± 2.3	-88.4 ± 2.5	-84.9 ± 2.5	-80.4 ± 2.8
$\Delta G^\ddagger, \text{ kJ/mol}$	106.9 ± 1.4	106.0 ± 1.4	105.4 ± 1.3	104.5 ± 1.3

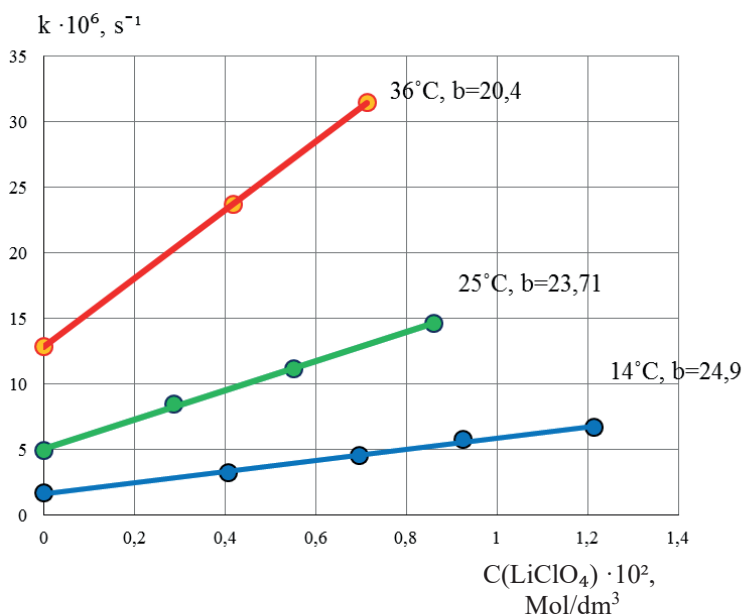


Figure 1. The effect of the lithium perchlorate concentration on the rate of cumyl chloride heterolysis in acetonitrile under different temperatures

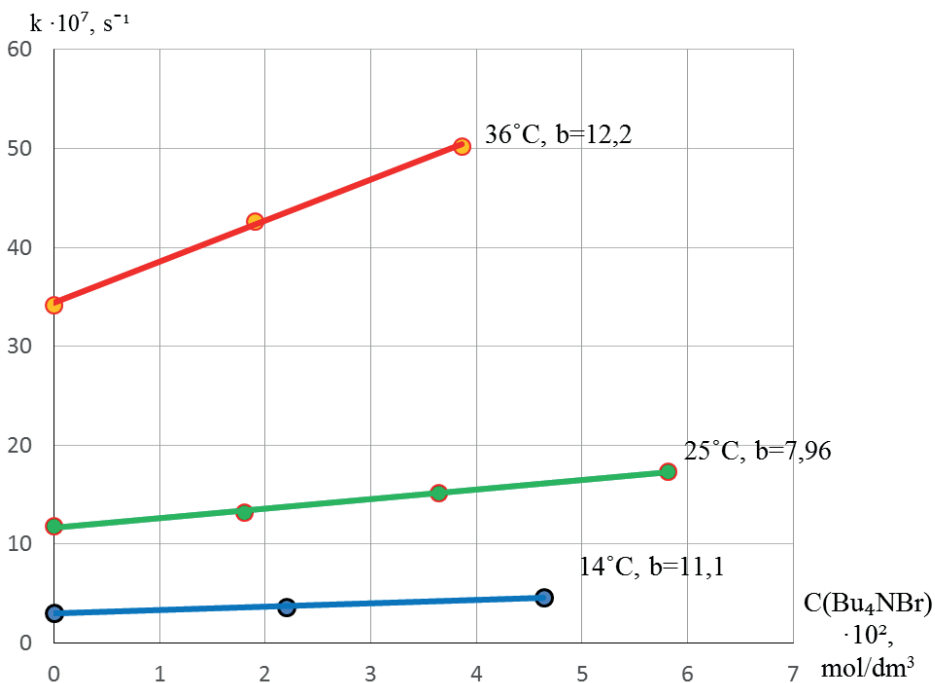


Figure 2. The effect of the tetrabutylammonium bromide concentration on the rate of tert-butyl bromide heterolysis in acetonitrile under different temperatures

Our kinetic studies have confirmed the data of [2] on the presence of a normal salt effect during cumyl chloride heterolysis in the presence of LiClO_4 additives and the data of [3] on the presence of a normal salt effect on the tert-butyl bromide heterolysis in acetonitrile in the presence of Bu_4NBr additives. We extended the data of [2] and [3] and

studied salt effects under 3 temperatures each effect (Fig. 1 and Fig. 2 respectively) to obtain kinetic parameters of the heterolysis under presence of the corresponding salts.

It was found that in the presence of LiClO_4 the rate of cumyl chloride dehydrochlorination increases solely due to a decrease of activation enthalpy ΔH^\ddagger by 5 kJ/mol with a constant (within error) activation entropy ΔS^\ddagger . Thus, for the normal salt effect caused by the action of the salt's cation, the purely catalytic nature of the salt effect is confirmed.

More complex trend has been found for $t\text{-BuBr}$ dehydrobromination in the presence of Bu_4NBr (action of Br^- anion). In this case, the free activation energy of the reaction is reduced by increasing the activation entropy ΔS^\ddagger by 16 J/(mol·K) with almost unchanged enthalpy of activation ΔH^\ddagger . Such a catalytic action is rather unusual, it can be explained by a significant desolvation under formation of the ion triplet $\text{Br}^- \cdots t\text{-Bu}^+ \cdots \text{Br}^-$ in the transition state of the reaction.

Our studies give way to some important conclusions:

1. Normal salt effect in the reactions of unimolecular heterolysis is caused by the catalytic action of the salt particles, but not by $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction and certainly not by the increase in the ionic strength of the solution.
2. The catalytic action of the salt's cation reduces reaction's ΔH^\ddagger , but such action of the salt's anion increases reaction's ΔS^\ddagger .

References

1. Dvorko G. F., Ponomareva E. A., Ponomarev M. E., Stambirsky M. V. Nature of salt effects and mechanism of covalent bond heterolysis. *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism*. 2007. Vol.32, № 2. P. 73–118.
2. Дворко Г.Ф., Евтушенко Н.Ю. Кинетика и механизм мономолекулярного гетеролиза промышленных галогенорганических соединений. Влияние солей на скорость ионизации 2-хлор-2-фенилпропана в ацетонитриле. *Журнал общей химии*. 1991. Т.61, Вып.9. С.2051-2059. (*Rus. Journ. Gen. Chem.* 1991. Vol. 61, N 9. P. 2051-2059.)
3. Василькевич А.И. Кинетика и механизм дегидрогалогенирования 2-галоген-2-метиладамантанов и трет-бутилгалогенидов: автореферат дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03. Киев: КПИ, 1992. 17 с. (Vasykevich A.I. Autoref. of Candid. Tesis (Chemistry), Kyiv, KPI, 1992.)

UDC 541.127+577.161.2+542.95

¹Shendryk A.M., ¹Ponomarev M.E., ¹Kamenska T.A., ¹Byrka D.D.,
¹Korolchuk V.V., ²Kulik I.B.

¹National technical university of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv polytechnic institute"

²V.P.Kukhar Institute of bioorganic chemistry and petrochemistry of NAS of Ukraine

KINETIC PARAMETERS OF EPIMERIZATION AND DEHYDROBROMINATION OF 7-BROMOCHOLESTEROL BENZOATE IN DIGLYME

Кінетика епімеризації 7-бромохолестерол бензоату та кінетика дегідробромовання 7 α -бромоепімеру вивчені у диглімі у температурному інтервалі 25-45 °С. Визначено константи швидкості та ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger і ΔS^\ddagger процесів. Визначено

константи епімерної рівноваги та ΔG і ΔH епімеризації. Встановлено, що 90% затрат вільної енергії на утворення перехідного стану реакції відбувається на першій стадії при утворенні контактної іонної пари. Добавки Bu_4NBr сильно каталізують епімеризацію, підвищуючи ΔS^\ddagger процесу.

Ключові слова: Епімеризація, кінетичні параметри, каталіз, ентальпія активації, ентропія активації, 7-бромхолестерол бензоат.

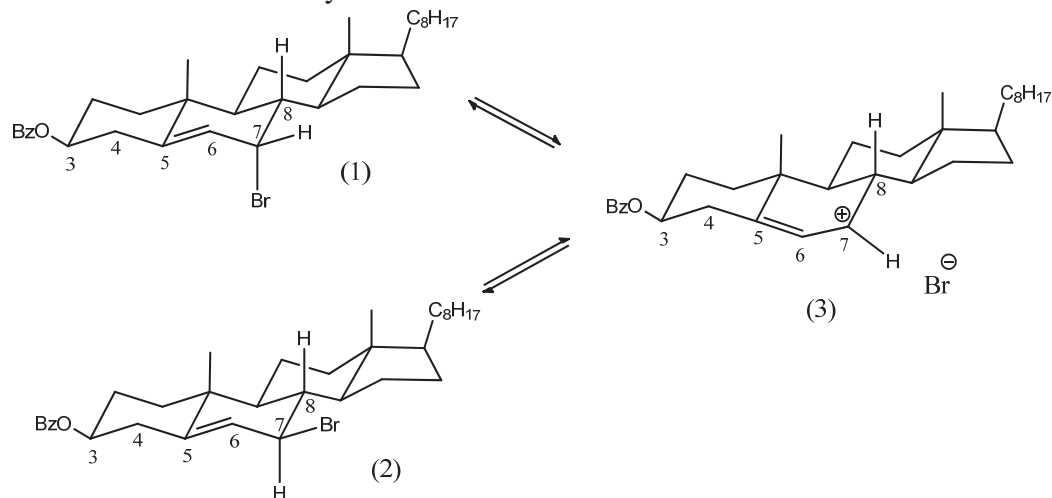
Кинетика эпимеризации 7-бромхолестерол бензоата и кинетика дегидробромирования 7α -бромэпимера изучены в диглиме в температурном интервале 25-45 °С. Определены константы скорости и ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger процессов. Определены константы эпимерного равновесия, ΔG и ΔH эпимеризации. 90% затрат свободной энергии на образование переходного состояния реакции требуется на первой стадии при образовании контактной ионной пары. Добавки Bu_4NBr сильно катализируют эпимеризацию, повышая ΔS^\ddagger процесса.

Ключевые слова: Эпимеризация, кинетические параметры, катализ, энтальпия активации, энтропия активации, 7-бромхолестерол бензоат.

Kinetics of 7-bromocholesterol benzoate epimerization and kinetics of its 7α -bromoepimer dehydrobromination were studied in diglyme in the temperature range 25-45 °C. The rate constants and ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger and ΔS^\ddagger of the processes are determined. The epimer equilibrium constants and ΔG and ΔH for epimerization are determined. 90% of reaction's ΔG^\ddagger is required on the first step – formation of a contact ion pair. Bu_4NBr additives strongly catalyze epimerization, increasing the ΔS^\ddagger of the process.

Key words: Epimerization, kinetic parameters, catalysis, activation enthalpy, activation entropy, 7-bromocholesterol benzoate.

Among all stages of modern synthesis of vitamin D_3 , the greatest interest for research has dehydrobromination of 7-bromocholesterol esters, which has the lowest yield among all stages, and its improvement can significantly increase the total output of industrial vitamin D_3 synthesis.



Scheme 1. Epimerization of 7-bromocholesterol benzoate.

7-Bromocholesterol benzoate is obtained by the allylic bromination of cholesterol benzoate. As a result of cholesterol benzoate bromination, the ratio of 7α - and

7 β -bromo-epimers (1) and (2) in Scheme 1) is close to 1: 1, ie the bromine atom attacks the substrate from both sides equally.

In polar solvents or in the presence of bromide anion, the epimers are capable of interacting. This mutual transition obviously occurs because of the formation of an intermediate cationic intermediate (3), since the rate of interaction depends on the solvent polarity. In the literature, it is generally accepted that the epimeric ratio of 7-bromocholesterol esters is important for the success of 7-dehydrocholesterol synthesis, but there is no correct data on the kinetics of epimerization of esters of 7-bromocholesterol in the literature sources [1-4].

We have conducted various studies of the kinetics of epimerization of 7-bromocholesterol benzoate. The experiments were carried out for epimerically pure 7 α -bromocholesterol benzoate and for an equimolar mixture of 7 α - and 7 β -epimers.

The experiments were performed in a low-polar diglyme, since this solvent solvates the cations, thereby increasing activity of the anions as particles that promote epimerization and dehydrobromination as the bases. The effect of temperature on the process was studied. Kinetic experiments were performed at 25.0 ° C and 45.0 ° C. The effect of salt (Bu₄NBr) additives was also studied (Table 1). Epimerization kinetics was studied on *Anton Parr* polarimeter, dehydrobromination kinetics was studied spectrophotometrically by Verdazyl method [5]. The values of the rate constants of epimerization were calculated according to the method given in [6].

The calculation of the temperature dependence of the epimerization rate constants according to Eyring equation gives the value of the enthalpy of activation for the process of 7 α -epimer to 7 β -epimer conversion $\Delta H^\ddagger_\alpha = 22.6$ kJ/mol, for the process of 7 β -epimer to 7 α -epimer conversion $\Delta H^\ddagger_\beta = 10,15$ kJ/mol.

Table 1.

Conditions and results of kinetic experiments of epimerization of 7-bromocholesterol benzoate in diglyme

No	Direction of epimers' transformation	t, °C	Salt's nature & concentration C·10 ³ , mol/dm ³	Rate epimerization constant k · 10 ⁵ , s ⁻¹	Efficiency parameter b, dm ³ /mol	Equilibrium constant
1	$\alpha \rightarrow \beta$	25	-	0.446 ± 0.009	6762	6.937
2	$\beta \rightarrow \alpha$			3.09 ± 0.09		
3	$\alpha \rightarrow \beta$		Bu ₄ NBr	9.07 ± 0.23		
4	$\beta \rightarrow \alpha$		2.858	62.9 ± 1,5		
5	$\alpha \rightarrow \beta$	45	-	0.844 ± 0.018	20057	5.061
6	$\beta \rightarrow \alpha$			4.27 ± 0.085		
7	$\alpha \rightarrow \beta$		Bu ₄ NBr	39.6 ± 0.8		
8	$\beta \rightarrow \alpha$		2.249	200 ± 4,5		
9	$\alpha \rightarrow \beta$		Bu ₄ NBr	48.2 ± 1,3		
10	$\beta \rightarrow \alpha$		2.800	244 ± 4,8		

Table 2.

Kinetic parameters of 7-Bromocholesterol benzoate epimerization in diglyme

C(Bu ₄ NBr) · 10 ³ , mol/dm ³	0	1	3	10
ΔH^\ddagger , kJ/mol $\beta \rightarrow \alpha$	10.15 ± 0.28	49.5 ± 0.6	51.74 ± 0.8	52.60 ± 0.8
ΔH^\ddagger , kJ/mol $\alpha \rightarrow \beta$	22.6 ± 0.3	61.9 ± 0.7	64.2 ± 0.9	65.0 ± 0.9
ΔS^\ddagger , J/(mol·K) $\beta \rightarrow \alpha$	-297.21 ± 3.5	-148.24 ± 2.8	-132.23 ± 2.7	-119.60 ± 2.5

ΔS^\ddagger , J/(mol·K) $\alpha \rightarrow \beta$	-271.62 ± 2.8	-122.65 ± 2.3	-106.64 ± 2.2	-94.01 ± 2.0
ΔG^\ddagger , kJ/mol $\beta \rightarrow \alpha$	98.7 ± 1.5	93.64 ± 1.5	91.14 ± 1.3	88.24 ± 1.3
ΔG^\ddagger , \ddagger , kJ/mol $\alpha \rightarrow \beta$	103.52 ± 1.6	98.44 ± 1.5	95.94 ± 1.5	93.04 ± 1.4

As the heat of conversion of the 7 β -epimer into a more stable 7 α -epimer of 7-bromocholesterol benzoate is negative, the conversion is exothermic,

$$\Delta H_{\beta \rightarrow \alpha} = \Delta H^\ddagger_{\beta} - \Delta H^\ddagger_{\alpha} = 10,15 - 22,58 = -12,43 \text{ kJ/mol}$$

and the epimeric equilibrium constant $K = k_{\alpha}/k_{\beta}$ with increasing temperature must decrease. Indeed, at a temperature of 25 °C $K_{25} = 6,937$, and at a temperature of 45 °C $K_{45} = 5,061$. These calculations and data show that from the point of view of the optimum epimeric ratio (preference for 7 α -epimer) it is desirable to carry out the epimerization process at the lowest possible temperature. The epimerization rate (for the 7 α -epimer $k_{\alpha} = 4.46 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$) is much higher than the rate of dehydrobromination (for the 7 α -epimer $k_{\alpha} = 4.98 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$), which shows that in the total process of C–Br covalent bond heterolysis in the 7-bromocholesterol benzoate, the first step of heterolysis is relatively fast and undoubtedly equilibrium, since epimerization occurs at the first step of the heterolytic process. In the absence of salt additives, the epimerization is slow (at 25 °C for 7 α -epimer $k_{\alpha} = 4.46 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, the half-life $\tau_{1/2}$ is 43 hours, for 7 β -epimer $k_{\beta} = 3.09 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, the half-life $\tau_{1/2}$ is 6.2 hours, and such velocities are unacceptable for the process in technology and therefore require significant acceleration.

Additives of Bu₄NBr salt significantly accelerate epimerization process without affecting the epimeric equilibrium. This clearly indicates the catalytic nature of the acceleration of epimerization by bromide salts.

The effect of salt concentration on the epimerization rate at 45 °C was studied for Bu₄NBr additives. For medium salt concentrations ($C_s = 0.022 \div 0.028 \text{ mol/dm}^3$), the epimerization rate is greatly increased (approximately 50 ÷ 60 times) (Table 1), the dependence of $k_s - C_s$ in the Winstein equation (1) is strictly linear, for bromide-ion salt efficiency parameter in the Winstein equation $b = 20000$.

$$k_s = k_0[1 + bC_{\text{salt}}], (1)$$

Table 2 shows that in diglyme with increasing salt concentration from zero to 0.01 mol/dm³ enthalpy of activation for the transformation of 7 α -epimer into 7 β -epimer $\Delta H^\ddagger_{\alpha}$, as well as enthalpy of activation for the transformation of 7 β -epimer in 7 α -epimer $\Delta H^\ddagger_{\beta}$ increase by about 40 kJ/mol, while the reduction of the free energies of activation $\Delta G^\ddagger_{\alpha}$ and $\Delta G^\ddagger_{\beta}$ by 10 kJ/mol is ensured by significant increases in the activation entropies of $\Delta S^\ddagger_{\alpha}$ and $\Delta S^\ddagger_{\beta}$ by 178 J/(mol·K) each. Thus, it can be concluded that the strong catalytic effect of salts on the epimerization process is provided not by a decrease in the enthalpy of activation, but by a strong increase in the entropy of activation of these processes, both forward and reverse. The free energies of activation $\Delta G^\ddagger_{\alpha}$ for epimerization of 7 α -epimer into 7 β -epimer and the free activation energy of ΔG^\ddagger for dehydrobromination of 7 α -bromocholesterol benzoate at the same concentrations of Bu₄NBr ($3 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$) have values, respectively, 95.9 kJ/mol and 108.4 kJ/mol. The comparison of these figures clearly demonstrates the fact that the lion share of energy costs in overcoming the overall potential barrier of the dehydrobromination reaction of 7 α -bromocholesterol benzoate (108.4 kJ/mol) are paid on the first step of the process, which is the formation of the contact ion pair of the substrate and equals *appr.* 90% of the total potential reaction barrier.

References

1. Schaltegger H., Müllner F. X. Über die epimeren 7-Brom-cholesterylester und die Konfiguration der C-7 - Substituenten in der Cholesterinreihe. *Helvetica chimica acta*. 1951. V.34, №4. S. 1096-1110.
2. Confalone P.N., Kulesha I.D., Uscocovič V.R. A New Synthesis of
3. 7-Dehydrocholesterols. *Journ. Org. Chem.* 1981. Vol.46, № 5. P. 1030-1032.
4. Яхимович Р.И., Дворко Г.Ф., Пономарева Э.А., Яворская И.Ф. Кинетика и механизм мономолекулярного гетеролиза промышленных галогенорганических соединений. I. Дегидробромирование
5. 7-бромхолестеринбензоата. *Журн. Общ. Химии*. 1982. Т.53, № 10. С. 2375-2389. (*Rus. Journ. Gen. Chem.* 1982. Vol. 53, N 10. P. 2375-2389.)
6. Пономарёв Н.Е. Солевые и сольватационные эффекты и механизм дегидробромирования бензоата 7 α -бромхолестерина: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 Киев, 1991. 126 с. (Ponomyrov N.E. Candid. Tesis (Chemistry), Kyiv, 1991.)
7. Дворко Г. Ф., Пономарева Э. А. Вердазильный метод исследования кинетики и механизма реакций мономолекулярного гетеролиза органических соединений. *Успехи химии*. 1991. Т.60, № 10. С. 2089–2112. (*Usp. Khim.* 1991. Vol.60, № 10. P. 2089–2112.)
8. Schmid R., Sapunov V.N. Non-formal kinetics in search for chemical reaction pathways. Weinheim: Verlag Chemie, 1982. 264 p.

УДК 547.466+577.11

Шкрабальюк А.В., Богатиренко В.А.

Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова

ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІЙ ВІЛЬНИХ АМІНОКИСЛОТ В РОСЛИНАХ

У статті узагальнено сучасну інформацію щодо складу і функцій вільних амінокислот в рослинних організмах. Показана можливість використання вільних амінокислот кислот рослин для створення фітопрепаратів та біологічно активних добавок. За літературними даними встановлено, що серед фруктів, які найчастіше споживає населення Київщини, практично всі протеїногенні вільні амінокислоти містяться в шовковиці чорній (*Morus nigra* L.).

Ключові слова. Вільні амінокислоти в рослинах, функції, фітопрепарати, біологічно активні добавки

В статье обобщена современная информация по составу и функциям свободных аминокислот в растительных организмах. Показана возможность использования свободных аминокислот кислот растений для создания фитопрепаратов и биологически активных добавок. По литературным данным установлено, что среди фруктов, которые чаще всего потребляет население Киевщины, практически все протеиногенные свободные аминокислоты содержатся в шелковице черной (*Morus nigra* L.).

Ключевые слова. Свободные аминокислоты в растениях, функции, фитопрепараты, биологически активные добавки

The article summarizes modern information on the composition and functions of free amino acids in plant organisms. The possibility of using of plant's free amino acids to creat herbal preparations and biologically active additives is shown. According to the literature data, it is found, that among the fruits most commonly consumed by the population of Kyiv region, almost all proteinogenic free amino acids are found in black mulberry (*Morus nigra* L.).

Keywords. Free amino acids in plants, functions, phytopreparations, biologically active additives.

Амінокислоти існують на нашій планеті більше трьох мільярдів років. Саме вони є основою та структурним елементом білків. Амінокислоти – це найпростіші сполуки, що утворюють фундаментальну основу будь-якої біологічної молекули, вони необхідні для нормального перебігу процесів метаболізму в тваринних і рослинних організмах, оскільки є тими «цеглинками», з яких в результаті будуються білки тканин всіх органів. Це органічні сполуки, фізико-хімічна поведінка і різноманітні реакції яких пояснюються одночасною присутністю в молекулі основної аміногрупи $-NH_2$ і карбоксильної групи $-COOH$. Відомо 20 протеїногенних амінокислот, що входять до складу білків, з яких незамінними для дорослої здорової людини є 8 амінокислот: валін, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, треонін, триптофан, фенілаланін; також часто до незамінних відносять гістидин. Аргінін прийнято вважати замінною амінокислотою для здорових людей. Проте, під час деяких захворювань та після ушкоджень аргінін використовується організмом настільки активно, що виникає його дефіцит. Тоді, L-аргінін вважається ситуативно незамінною амінокислотою. Аргінін і гістидин є незамінними амінокислотами для дітей [1, 2].

Незамінні амінокислоти беруть участь в обмінних процесах організму і як проміжні сполуки, донори метильної групи, вони є транспортною формою Нітрогену. Проте, амінокислоти відіграють важливу роль не тільки під час росту і розвитку самих організмів, але й в умовах розвитку стресу та патологічних захворювань. Їх можна використати як маркер на певне захворювання [2]. Харчування білком, що не містить будь-якої з амінокислот, тобто харчування не збалансоване за амінокислотним складом, поряд з іншими факторами може призводити до захворювань і ускладнень різних патологій. Тому, наприклад, L-Арг використовується наразі для лікування деяких захворювань та входить до складу багатьох біодобавок для спортивного харчування.

Для регулювання вмісту білкових і небілкових амінокислот останнім часом все частіше пропонують використовувати рослинні препарати і добавки, оскільки зелені рослини можуть синтезувати практично всі відомі на даний час амінокислоти. Крім того, людський організм поповнює половину з 20 відомих амінокислот за рахунок виключно рослинної їжі [8].

Метою нашої роботи стало виявлення й узагальнення сучасних відомостей про склад та основні функції вільних амінокислот в рослинах та можливість їх введення у склад фітопрепаратів та біологічно активних добавок різного призначення.

Протеїногенні та небілкові амінокислоти, які перебувають в рослинному організмі в незв'язаній в білки або пептиди формі відносять до групи «вільних амінокислот» (ВАК). Вони є продуктами первинного метаболізму і у вільному вигляді зустрічаються у всіх рослинах. Останнім часом їх часто вводять до складу комплексних фітопрепаратів. При цьому амінокислоти мають не тільки біологічну активність, але в складі супутніх речовин сприяють поліпшенню всмоктування, пролонгації терапевтичного ефекту і потенціювання дії основних компонентів.

На даний час відомо більше 400 непротеїногенних амінокислот [1,4,6]. Більшість з них можна розглядати як модифіковані білкові амінокислоти в наслідок подовження або скорочення карбонового ланцюга (додавання або видалення CH_2 - або CH_3 - фрагмента); гідрування і дегідрування; гідроксилування; амінування.

Фітохімічну класифікацію непротеїногенних амінокислот зазвичай пов'язують зі структурою «вихідних» протеїногенних амінокислот. Виділяють три основні групи небілкових ВАК – за подібністю по ізомерії, гомології та подібністю за аналогією. Так, деякі небілкові ВАК є ізомерами протеїногенних. Наприклад, ізомером протеїногенного α -аланіну є β -аланін, який міститься в пулі вільних амінокислот. Він входить до складу пантотенової кислоти, а отже, коензиму А. Ряд небілкових амінокислот є гомологами протеїногенних. Так, гомосерин є гомологом серину, оскільки містить в карбоновому ланцюзі на один атом Карбону більше. З гомосерину утворюється треонін і метіонін. У деяких випадках, коли в молекулі протеїногенних амінокислот один атом Гідрогену заміщується на певну групу, виникає аналогічна, але небілкова амінокислота – наприклад, цистеїн і S-метилцистеїн. S-метилцистеїн поширений в рослинах і може виступати донором метильних груп в реакціях метилювання. Аналогія може проявлятися і за подібністю в будові молекули, наприклад, канаванін має схожу будову з аргініном.

Вільні амінокислоти в рослинах виконують ряд важливих функцій: є транспортною формою Нітрогену, попередниками фітогормонів, входять до складу ферментів, захищають від несприятливих абіотичних чинників тощо. Так, у бобових рослин, що ростуть в зоні помірного клімату, домінуючу роль в транспорті Нітрогену відіграють вільні протеїногенні аспарагін і глутамін. У тропічних бобових таку функцію виконує алантоїн або алантоїнова кислота, у деревних порід – аргінін, у арахісу – метиленглутамін.

Вільні амінокислоти є основною запасною формою Нітрогену і Сульфору в насінні, причому у рослин, де Нітроген запасується у формі NO_3^- , вміст ВАК знижений і навпаки. Сульфур рослини відкладають у складі S-метилцистеїну. Непротеїногенні ВАК регулюють кількість доступного NH_4^+ , оскільки легко піддаються метаболізму. Знешкодження амоніаку відбувається в орнітиновому циклі за участі орнітину і цитруліну.

Кількість ВАК досить велика в молодих рослинах (або органах), з віком цей показник знижується. У вегетативних органах рослин вільних амінокислот більше, ніж в репродуктивних. Збільшення загальної кількості ВАК спостерігається при зниженому вмісті елементів живлення. Проте, вміст деяких білкових ВАК (аланін, ГАМК, пролін, цистеїн) використовують як показник стійкості рослин до стресових станів. Зокрема, збільшення рівня проліну та його похідних в рослинах свідчить про водний, сольовий і температурний стреси. Роль

проліну полягає у сприянні збільшення осмотичного тиску клітини, що і підвищує стійкість рослин до дефіциту вологи і зимостійкість. Стійкість рослин до несприятливих природних умов, крім проліну, підвищують також аланін, γ -аміномасляна кислота, цистеїн [5].

Відомо, що амінокислоти мають широкий діапазон позитивної фармакологічної дії, можуть також надавати мікроелементам та іншим біологічно активним речовинам (БАР) фармакологічно нешкідливу і легко засвоювану форму, одночасно збільшуючи їх терапевтичний ефект. Значна кількість амінокислот застосовуються як лікарські засоби, беручи участь в процесах нервової регуляції різних функцій організму, впливаючи на судинний тонус тощо [8]. Сучасні біодобавки, зокрема для спортивного харчування, теж містять амінокислоти. Безумовно використання (замість синтетичних) амінокислот рослинного походження з високою біологічною активністю є перспективним напрямком сучасної терапії. В цьому контексті використання фруктових добавок з певним амінокислотним складом повинно мати не тільки терапевтичний ефект, але й підвищувати смакові якості комплексного фітопрепарату.

Даних щодо амінокислотного складу плодів фруктових рослин небагато, проте відомо, що він різний залежно від виду рослини, табл. 1. Для порівняльного аналізу нами були вибрані фрукти, які зазвичай можна зустріти або на полицях магазинів в Києві, або на присадибних ділянках [3].

Таблиця 1

Вільні амінокислоти, виявлені в значних кількостях у деяких фруктах

Фрукти	Амінокислота															
	Метіонін	Лізин	Гліцин	Глутамінова кислота	Аспарагінова кислота	Тирозин	Тreonін	Серин	Фенілаланін	α -Аланін	Аргінін	Орнітин	Лейцин	Гістидин	Валін	Пролін
Шовковиця чорна	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		
Шовковиця біла													+	+	+	
Банан			+	+			+			+			+			
Ананас	+	+	+	+			+	+		+						
Гранат			+			+	+							+		+
Кизил		+		+	+	+		+						+		
Обліпіха			+			+							+			
Смородина чорна				+	+	+							+	+		
Авокадо		+		+			+	+		+	+		+			+
Манго				+						+			+			+

*- тільки в екстракті листя

Виявилось, що, серед найчастіше уживаних населенням Київщини фруктів, плоди шовковиці чорної (*Morus nigra* L.) мають найбільшу кількість і найбільшу різноманітність основних протеїногенних вільних амінокислот. Саме шовковиця чорна і кизил мають, наприклад, таку амінокислоту як лізин, яка здатна

доповнювати підвищення секреції інсуліну у відповідь на прийом їжі і сповільнювати розвиток діабетичної ретинопатії. Фізіологічне значення деяких інших амінокислот для організму людини, які є у цих фруктах подано в табл.2.

Таблиця 2

Фізіологічна дія амінокислот в організмі людини

Глютамінова кислота	Бере участь в білковому і вуглеводному обміні ацетилхоліну, аденозинтрифосфату і перенесенні йона Калію
Аспарагінова кислота	Покращує колатеральний серцевий кровообіг, серцево-судинний тонус, а також потенціює дію мікроелементів (Fe, Cu, Zn та ін.)
Метіонін	Бере участь в синтезі адреналіну, креатину та інших біологічно важливих сполук, активує дію вітамінів (аскорбінової, фолієвої кислоти і ін.), гормонів, ферментів
Гліцин	Покращує метаболічні процеси в тканині мозку при гіпоксіях і аритміях, при залізодефіцитних анеміях, атеросклерозах
Гістидин	Застосовується при гепатитах, виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки

Таким чином, в рослинних організмах, зокрема у фруктах, синтезується значна кількість вільних амінокислот, склад яких залежить від виду і умов існування рослини. Знання про амінокислотний склад рослини створюють передумови для цілеспрямованої розробки комплексних фітопрепаратів, біодобавок або принципів терапії, зорієнтованих на посилення певного фармакологічного ефекту, оскільки рослинні амінокислоти надають іншим біологічно активним речовинам (БАР) легко засвоювану форму. Використання в харчовому раціоні фруктів, овочів та зелені з певним набором амінокислот лежить у площині розробки моделей правильного харчування для людей з певними фізіологічними ускладненнями. Аналіз деяких фруктів, які найчастіше вживають на Київщині, свідчить що найбільш багатою за амінокислотним складом є шовковиця чорна, якій трохи поступається кизил. Серед «фруктів з магазину» найрізноманітніший амінокислотний склад має манго і ананас.

Список використаних джерел

1. Гринштейн Дж., Виниц М. Химия аминокислот и пептидов. Москва : Мир, 1965. 105 с.
2. Жибак М.Т. Розробка амперометричних наноконструктивних біо/хемосенсорів для визначення низькомолекулярних метаболітів у біологічних рідинах: дис.... кандидата біологічних наук (доктора філософії) : 03.00.20. / Інститут молекулярної біології і генетики НАН України. Київ, 2019. 153 с. URL : http://www.imbg.org.ua/docs/specscicouncil/20190122/Zhybak_disser.pdf
3. Кочикян А.Т., Кочикян В.Т., Топчян А.В. Аминокислотный состав некоторых пищевых и лекарственных растений флоры Армении. *Медицинская наука Армении* НАН РА. 2011. № 3. С.1-5.
4. Кретович В.Л. Биохимия растений. Москва : Высш.шк.,1986. 503 с.
5. Кретович В.Л., Кузнецов В.В., Шевяков Н.И. Пролин при стрессе: биологическая роль, метаболизм, регуляция. *Физиология растений*. 1999. т. 46. С.321-32.
6. Физиология растений: учебник для студентов вузов / под ред. И. П. Ермакова. Москва: Изд. центр «Академия», 2005. 640 с.

7. М. Августинович, А. Чумак. Амінокислоти: міф чи реальність. *Пропозиція*. 2018. № 12. URL: <https://propozitsiya.com/ua/aminokysloty-mif-chy-realnist>
8. О. К. Єренко, О. В. Мазулін, Г. П. Смойловська, О. В. Гречана, Г. В. Мазулін. Амінокислотний склад трави перспективних видів роду оман (*Inula L.*) Флори України. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 3. С. 94-98. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2012_3_16.

УДК 544.1+577

Шпак А. В., Богатиренко В. А.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

ВПЛИВ НА ОРГАНІЗМ ТА ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ СИНГЛЕТНОГО КИСНЮ

Резюме. У статті представлена узагальнена інформація щодо первинних активних форм кисню АФК з позиції теорії молекулярних орбіталей. Показана їх роль в живих істотах та сучасні методи їх використання в медичній практиці.

Ключові слова: активні форми кисню, триплетний кисень, синглетний кисень, фотодинамічна терапія, синглетно-киснева терапія.

В статье представлена обобщенная информация о первичных активных формах кислорода АФК с позиции теории молекулярных орбиталей. Показана их роль в живых организмах и современные методы их использования в медицинской практике.

Ключевые слова: активные формы кислорода, триплетный кислород, синглетный кислород, фотодинамическая терапия, синглетно-кислородная терапия.

The article presents the generalized information about the first active forms of oxygen AFO from the position of the theory of molecular orbitals. Their role in living beings and modern methods of their use in medical practice are shown.

Key words: active forms of oxygen AFO, triplet oxygen, singlet oxygen, photodynamic therapy, singlet oxygen therapy.

Людина в спокої вдихає близько 280 мл O_2 /хв, або не менше 400 л/добу, що відповідає 18 молям O_2 . Основна кількість молекулярного кисню O_2 (95-98 %) необхідна для ефективного вилучення хімічної енергії, що запасається у вуглеводах, ліпідах і білках. За допомогою цієї енергії ферменти класу оксидаз здійснюють в процесі метаболізму сотні тисяч життєво важливих окиснювальних реакцій. Вперше існування таких ферментів було показано в XVIII в кінці XIX столітті Габрієлем Емілем Бертрамом. Відносно невелика частина (2-5%) кисню в процесі аеробного метаболізму переходить в активні форми кисню (АФК). Їх «активність» проявляється в тому, що вони спонтанно, без допомоги ферментів, реагують з органічними молекулами, що зазвичай призводить до пошкодження останніх. Проте в ході еволюції живі організми навчилися боротися з АФК, а також використовувати їх на свою користь. Цим пояснюється існування численних ферментів, що генерують АФК. Утворення активних форм кисню і оксидативна модифікація макромолекул – нормальні і важливі біологічні процеси.

Біологічна роль АФК виключно висока. Вони визначають серію сигнальних реакцій в клітинах у відповідь на стресові впливи, стимулюють каскад біохімічних реакцій, що призводять до запрограмованої смерті клітин – апоптозу, викликають деструктивні процеси в сітківці ока, в поверхню тканини тварин і рослин під дією світла, пригнічують фотосинтез, визначають реакції імунітету і розвиток багатьох хвороб тварин і людини. З іншого боку, фотостимуляція утворення АФК веде до загибелі ракових клітин, що активно використовується при лікуванні ракових захворювань методом фотодинамічної терапії (ФДТ). АФК викликають інактивацію вірусів і бактерій, що використовується для лікування вогнищ гнійного запалення і інфекційних захворювань.

В процесі еволюції в організмах почали вироблятися спеціальні ферментативні системи, що відновлюють молекулярний кисень. Відновлюючись в організмі людини молекулярний кисень стає основним джерелом окиснення субстратів, наприклад, мембранних ліпідів тощо. В процесах окиснення, крім повного чотирьохелектронного відновлення молекули O_2 до води в дихальному ланцюзі мітохондрій, в аеробних клітинах завжди відбувається і неповне – одно - трьохелектронне відновлення з послідовним утворенням різних АФК.

Хоча реакції між киснем, який знаходиться в основному стані (O_2), та біологічними молекулами є термодинамічно сприятливими, внаслідок високого значення енергії активації (146—273 кДж/моль) вони відбуваються повільно: проста реакція між киснем і органічними сполуками значно гальмується, зважаючи на несумісність їх електронних «спінових» станів.

Молекулярний кисень ($^3\Sigma_g$) – бірадикал, два неспарених електрона якого з паралельними спінами розташовуються на розпушуючих молекулярних π^* -орбіталах (рис.1). Це робить його відносно інертною молекулою, так як за законом збереження спінів в електромагнітних взаємодіях, які лежать в основі хімічних реакцій, результатом реакції O_2 з речовинами, що мають заповненні орбіталі, повинен з'явитися бірадикал, а для перебігу такої реакції необхідна висока енергія активації.

Іншою причиною, що обмежує реакційність молекулярного кисню, є структура зв'язку $O=O$, завдяки якій чотирьох електронне відновлення O_2 до двох молекул води супроводжується вивільненням 627 кДж/моль енергії, в той час як приєднання одного електрона до O_2 з утворенням O_2^- є ендотермічним процесом і вимагає витрати 137,95 кДж/моль енергії [2].

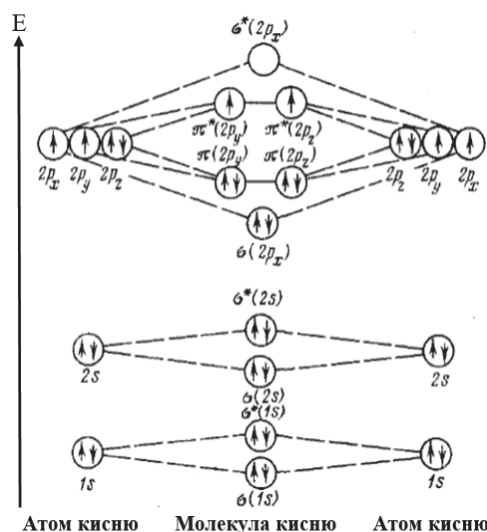


Рис. 1. Нормальний триплетний кисень ($^3\Sigma$)

Основний стан молекули кисню представлено діаграмою енергетичних рівнів, з якої видно, як відбувається утворення молекулярних орбіталей (МО) при зближенні двох атомів кисню. Кожен атом кисню має вісім електронів. Чотири електрона залишаються на $\sigma(1s)$ і $\sigma^*(1s)$ орбіталях, ще чотири електрона розміщуються на $\sigma(2s)$ - і $\sigma^*(2s)$ - орбіталях. Наступні шість електронів розташовуються на трьох зв'язуючих МО: $\sigma(2p_x)$, $\pi(2p_y)$ і $\pi(2p_z)$. Пара електронів, що залишилася, може розміститися або на одній з π^* - орбіталей (при цьому електрони повинні мати протилежні спіни), або на двох МО: $\pi^*(2p_y)$ і $\pi^*(2p_z)$, якщо їх спіни паралельні. Другий варіант енергетично більш вигідний, оскільки між двома електронами на одній і тій же орбіталі існує велика енергія міжелектронного відштовхування; розташовані на різних орбіталях електрони перебувають далі один від одного, і їх взаємне відштовхування менше.

Висока хімічна та біологічна активність кисню виявляється внаслідок здатності генерувати проміжні активні форми (АФК), серед яких первинними є супероксид-аніон-радикали, що виникає при приєднанні одного електрона зовнішньою незаповненою оболонкою молекули кисню, і синглетний кисень, який утворюється в наслідок електронного переходу молекули кисню з основного стану в збуджений стан [1]. Для синглетного кисню існує два енергетично різні метастабільні стани.

Синглетний кисень (1O_2) був відкритий у 1964 р. Він немає неспареного електрона, тобто не відноситься до вільних радикалів, що є його основною перевагою перед супероксид-радикалом (рис. 2). Два електрона синглетного кисню розміщені на одних і тих же молекулярних $\pi^*(2p)$ орбіталях. Синглетний стан молекули кисню позначається символом $^1\Delta$. За допомогою емісійної спектроскопії було визначено, що цей стан енергетично лежить вище основного стану ($^3\Sigma$) на 94,05 кДж/моль, рис. 2 та 3 А. Переходу $^1\Delta \rightarrow ^3\Sigma$ відповідає довжина хвилі 1269 нм (0,9772 еВ) [2].

Атомні орбіталі	Молекулярні орбіталі		
	$O_2 (^3\Sigma_g^-)$	$^1O_2 (^1\Delta_g)$	O_2^-
O^{2+} p_x p_y p_z 			
$2s$ 			
$1s$ 			

Рис. 2. Порівняння електронних конфігурацій триплетного, синглетного кисню та супероксид-радикалу

Інший, енергетично ще вищий за основний (на 156,75 кДж/моль), стан молекули синглетного кисню має електронну конфігурацію, зображену на (рис. 3 Б); він позначається символом $^1\Sigma$. На відміну від стану $^3\Sigma$ два останні електрони на π^* -орбіталях в стані $^1\Sigma$ мають антипаралельні спіни. В термінах теорії груп і властивостей симетрії ці три стану молекули кисню позначаються відповідно $^3\Sigma_g^-$, $^1\Delta_g$ і $^1\Sigma_g^+$. Синглетний кисень – це електрофіл, надзвичайно реакційно здатна і короткоживуча частинка. Друга форма ($^1\Sigma_g^+$) синглетного кисню має ще меншу тривалість існування і не бере активної участі в процесах окиснення.

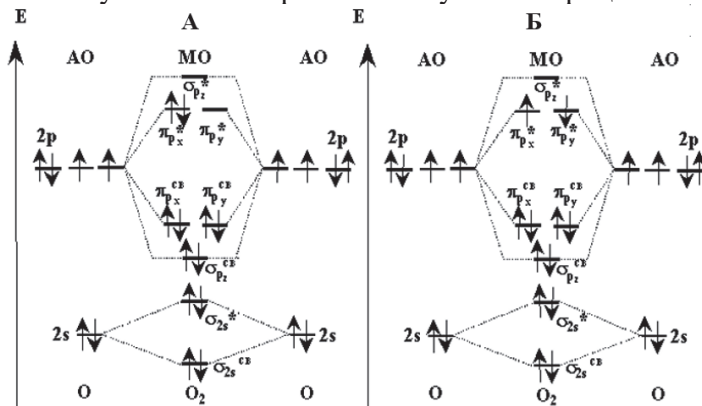


Рис. 3. Два метастабільні стани синглетного кисню: А - $^1\Delta_g$ Б - $^1\Sigma_g^+$

В експериментах *in vitro* показано антитромботичну дію синглетного кисню, яка проявляється, з одного боку, в інактивації тромбоцитів, фібриногену, факторів V, VIII і X, а з іншого – в активації фібринолізу за допомогою супресії інгібітора активатора плазміногену-1, $\alpha 2$ -антиплазміну і активації одноланцюгової урокінази плазміном і окисненим фібрином. Таким чином, через генерацію синглетного кисню фагоцити можуть посилювати фібриноліз, проникаючи в тромб і руйнуючи його, що особливо важливо при атеротромбозі [2]. В живих організмах не виявлено спеціалізованих механізмів утворення синглетного кисню, за винятком грибів виду *Cercospora*, які для свого захисту синтезують білок церкоспорін, що викликає фотоіндуковане утворення O_2^- і 1O_2 .

Синглетний кисень використовується в фотодинамічній і синглетно-кисневій терапії. Відкриття синглет-кисневої терапії належить голландському хіміку Тоні ван дер Валк (Tony van der Valk), якому вдалося вилікуватися від раку мозку прямим вливанням розбавлених розчинів гідроген пероксиду, коли традиційна медицина виявилася безсилою.

В основі сучасної фотодинамічної терапії пухлин лежить ефект, коли під дією світла, при наявності в середовищі ефективних сенсibilізаторів, синглетний кисень утворюється в результаті активації води ультрафіолетовим опромінюванням в кількості, достатній для прояву його цитотоксичних властивостей. Спочатку хворому вводиться барвник (часто застосовується фотофрін і його похідні), після чого пухлина опромінюється інтенсивним видимим світлом, при якому утворюється синглетний кисень, що і викликає загибель клітин пухлини. Синглетний кисень трансформується у вторинні довговічні фізіологічно активні синглетно-кисневі чинники, що спричиняють ланцюг біохімічних і біофізичних реакцій усередині клітин, спрямованих на нормалізацію обмінно-окисних процесів й оновлення природного антиоксидантного стану людини. Крім цитотоксичної дії на клітини в таких умовах O_2 здатний активувати промотор вірусу імунодефіциту людини.

Таким чином, згідно з сучасними уявленнями, активні форми кисню (АФК) є учасниками системи регуляції основних функцій клітини, як в звичайних умовах, так і при впливі на клітину різних патогенних факторів. Залежно від сили впливу патогенного фактору АФК можуть виступати або індукторами процесів адаптації, або індукторами апоптозу. Крім того, АФК здатні надавати пряму деструктивну дію на клітинні структури. Останнє наразі стало основою для розробки сучасних методів терапії, які використовуються в медичній практиці при лікуванні раку.

Список використаних джерел:

1. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах. *Соровский образовательный журнал*. 2000. №12. С. 13 – 19.
2. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. Москва : Фирма «Слово», 2006. 554 с.

УДК 547: 305: 582.584.1

Ярмутьська Т. О., Ковтун О. М.

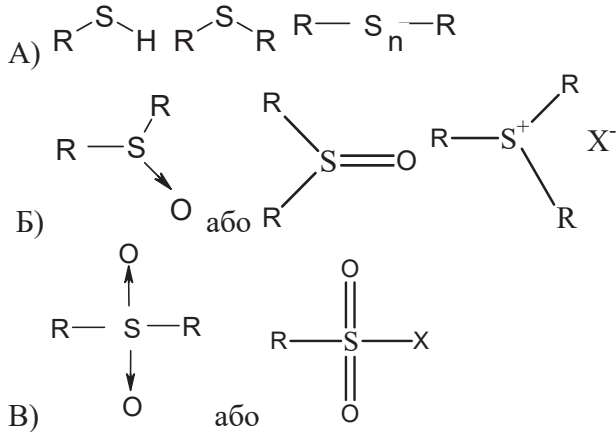
Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

ОРГАНІЧНІ СУЛЬФУРОВМІСНІ СПОЛУКИ

Серед елементорганічних сполук природного походження, як відомо, найбільш важливими і розповсюдженими є органічні сполуки, що містять зв'язок С – О та С – N. Разом з тим участь Сульфуру у формуванні природних речовин зі зв'язком С – S надзвичайно важлива, адже вони містяться практично в усіх організмах: рослинах, тваринах, мікроорганізмах. За властивостями сульфуровмісні природні органічні сполуки багато в чому подібні до оксигеновмісних речовин (спирти – тіоли, етери – сульфіди). Проте між ними існує і ряд суттєвих відмін-

ностей. Це в першу чергу пов'язано з валентними можливостями Сульфуру. Необхідно зазначити, що сульфати не відносять до природних органічних сполук.

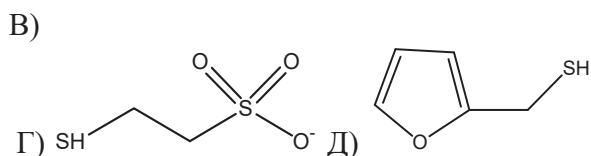
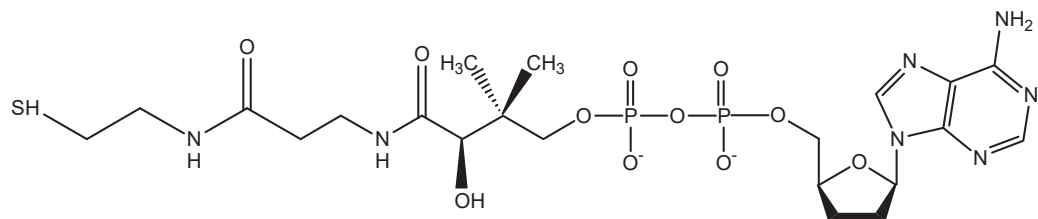
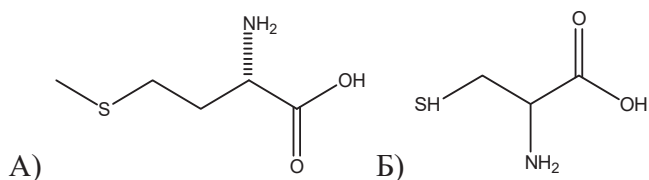
Дослідження показали, що Сульфур в природних органічних сполуках відповідно до його електронної будови може бути в декількох валентних станах: сульфідному, сульфоксидному, сульфонієвому, сульфонному:



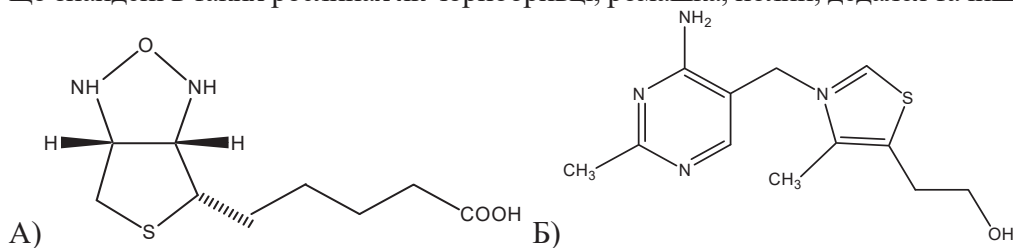
Дослідження колообігу Сульфуру у природі, показали, що рослини поглинають Сульфур у вигляді аніону SO_4^{2-} , джерелом якого служать солі сульфатної кислоти. Основна частина Сульфуру входить до складу рослинних білків (сірковмісних амінокислот – метіоніну, цистину, цистеїну), вітамінів (тіаміну, біотину), ферментів (дегідрогеназ та ін.), і лише невелика кількість знаходиться в тканинах у мінеральній формі, переважно у вигляді $CaSO_4$. Найбільшу кількість Сульфуру містять: ріпак, соняшник, соя, горох, кукурудза, значно менше – зернові культури і картопля. У багатих білком насінні та листі Сульфуру міститься більше, ніж в стеблах та коренях.

Сульфур в організмі людини є складовою частиною чотирьох амінокислот — метіоніну, цистеїну, цистину і таурину. Тому синтез білків не відбувається без участі сульфуровмісних сполук, кожна клітина людського організму містить Сульфур. Елемент входить, до складу кератину, інсуліну, ліпоевої кислоти, взаємодіє з вітамінами групи В і Н. Сульфур є ключовим компонентом гормонів, вітамінів, ферментів, тканин, антиоксидантів і антитіл. В організмі дорослої людини міститься близько 140 грам цього елемента, тому за кількістю вона займає третє місце після Кальцію і Фосфору.

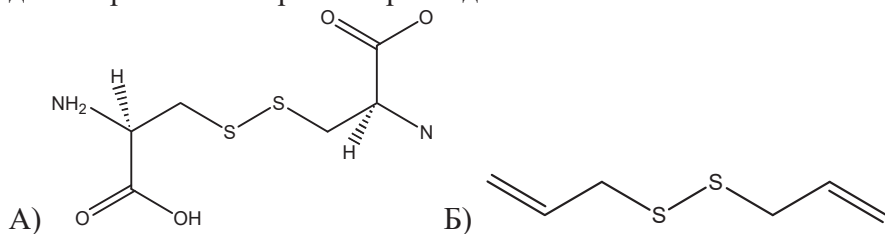
Серед сульфуровмісних природних речовин найбільш дослідженими є речовини двохвалентного Сульфуру. У живій природі вони утворюють три основні групи сполук: меркаптани (тіоли, А), сульфіді (Б), полісульфіді (В). Сульфіді – найбільш поширені природні сполуки серед яких: α -амінокислота метіонін (А) знаходиться у всіх живих організмах а також ще одна протеїногенна α -амінокислота цистеїн (Б), кофермент А (В), кофермент М (Г) та фурил-2-метантіол (Д), що обумовлює запах кави.



CH_3S -група, входить також до складу антибіотиків резортіоміцину, фунгіцидніраніну. Циклічні сульфіді у природі представлені як насиченими, так і ароматичними системами. Як приклад можна навести вітаміни-коферменти біотин (А) й тіамін (Б), алкалоїд неамфін, цілу серію природних сполук з тіофеновим ядром, що знайдені в таких рослинах як чорнобривці, ромашка, полин, дедалея та інші.

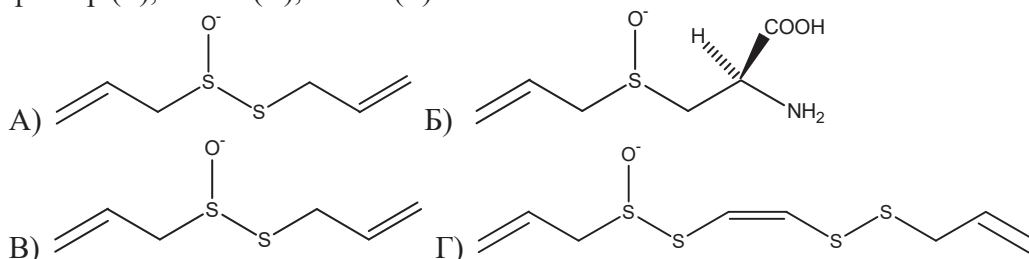


Різноманітні за хімічною структурою, поширенню в природі та біологічною активністю ди- і полісульфіди. Цим сульфуровмісним сполукам у науковій літературі приділяють значну увагу у зв'язку з тим, що їх відносять до фітонцидів – вторинних метаболітів рослин, які підсилюють захисні сили як організму господаря, так і організму людини. Найбільш відомими фітонцидами є сульфуровмісні сполуки часнику й цибулі (А,Б), що інгібують ріст черевнотифозних, холерних і дизентерійних бактерій. Наприклад:



Ці речовини утворюються у результаті ряду ферментативних перетворень цистеїну при пошкодженні клітин рослин. Проміжними нестійкими речовинами

у цих перетвореннях є сполуки такі як алліцин (А), так званий лакриматорний фактор (Б), алліїн (В), ахоен (Г).



Метою експериментальної частини дослідження було виділення та ідентифікація сульфуровмісних органічних сполук черемші (*Allium ursinum*) – рослини, яка широко розповсюджена в Україні.

З літературних джерел відомо, що хімічний склад часнику (*Allium Sativum*) й черемші (*Allium Ursinum*) подібний, проте сполуки останньої досліджено недостатньо, відомо тільки, що загальний вміст Сульфуру в черемші значно більший, ніж у часнику. Сульфуровмісні сполуки *Allium ursinum* досліджували в ефірній олії рослини, яку отримали перегонкою з водяною парою. Сполуки Сульфуру ідентифікували за допомогою якісної реакції (відновлення сульфідів цинком в соляній кислоті), методом ТШХ, за допомогою хромато-маспектрометричного аналізу. У результаті у складі отриманої ефірної олії виявили діалілдисульфід, метилалілдисульфід, диметилтрисульфід та діалілттрисульфід.

Крім того, враховуючи біохімічні перетворення сульфуровмісних сполук, які були встановлені для *Allium Sativum*, для подальших хроматографічних досліджень було використано інші класичні методи добування ефірних олій. Зокрема, підготовлені зразки, які отримали послідовною екстракцією неполярними розчинниками (олія, смалець) та подальшим екстрагуванням метанолом. Дослідження продовжуються.

Список використаних джерел

1. Неницеску К. Д. Органическая химия. Том 1,2 / Пер. с румынского Л. Бырлэдяну, под ред. акад. М.И. Кабачника — М.: Изд-во Иностранной литературы, 1963.
2. Химия органических соединений серы. Перевод с японского под ред. Е. Н. Прилежаевой. – М., «Химия», 1975. – 512 с.
3. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений. – Казань, 2001. – 376 с.

Sanislo S., Molnar F., Polin I.

Ferenc Rákóczi II. Transcarpathian Hungarian Institute

DETERMINE QUERCETIN AGLYCONE IN THREE DIFFERENT CALENDULA OFFICINALIS BY HPLC

In this study, we report a simple method for the analysis of quercetin content of three different types of Marigold inflorescence. Using an acidic hydrolysis, we quantify the aglycone itself and not the conjugates as rutin quercitrin. The acidic samples

purchased from Shanghai Synnad. Through analyzing the sample we found its purity as 90%, so for further calculations we use this purity. The HPLC solvent of acetonitrile and methanol was purchased from Merck.

Sample preparation

For the analysis we use the whole inflorescence of the plant, not just the petals. All the plant materials (1 g) are dried further in the oven for 4 hours at 105 ± 2 °C. Then the samples were extracted with 20 ml of ethanol/water (83 w/w %) mixture for 2 hours at 50 °C [3]. The extractum was filtered and 10 ml of each sample was added to 4 ml 12% HCl solution. The mixture was kept at 80 °C for another 2 hours, for the hydrolysis of sugar conjugate of quercetin.

HPLC analysis

The HPLC analysis performed on an Agilent 1260 Infinity II with DAD detector. The Poroshell 120 EC-C18 (4.6 x 150 mm) column was used for the separation. The column temperature at the measurements was 40 °C. The eluent “A” was bidistilled water and “B” is the acetonitrile. The correlation coefficient of the calibration curve for quercetin was $r = 0,997$.

Results and discussion

After the hydrolysis of the sample, we took out 1 ml of acidic solution for HPLC analysis, and extracted the rest with n-hexane for further purification. In the organic layer the trace of quercetin was not present. It could be caused by the protonated form of quercetin, since it is more polar, therefore the quercetin has stayed in acidic solution. In the literature, the scans are usually made somewhere between 250 and 350 nm, but in the case of protonated quercetin, the absorption maximum is at ~375 nm [4,5]. For this reason, we scanned with a DAD detector of HPLC at 360 nm. As it was shown on the chromatograms (Fig. 2 – Fig. 4), all three samples contain quercetin in different concentrations.

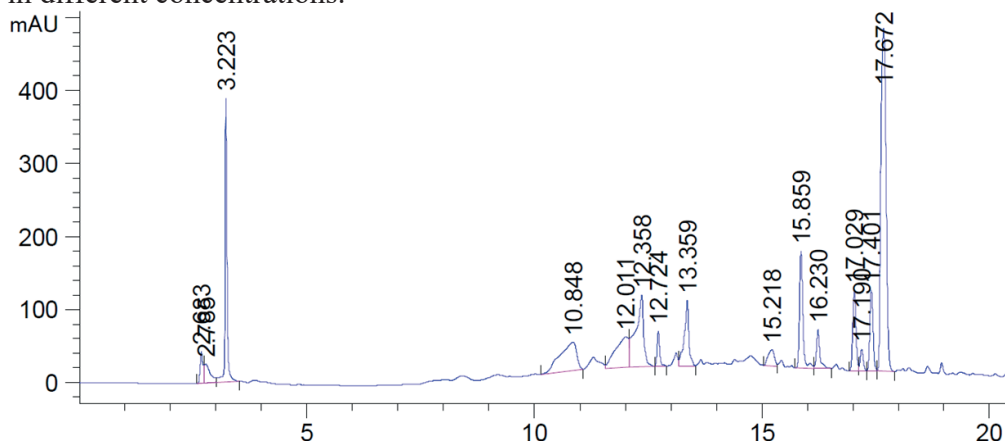


Figure 2. HPLC chromatograms (360 nm) of *Calendula off.* "Egypt Sun", the retention time of quercetin is at 15.859 minute.

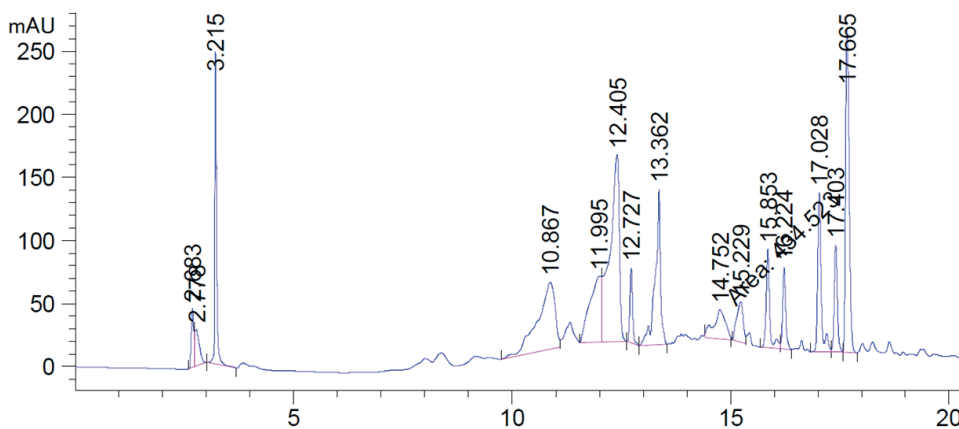


Figure 3. HPLC chromatograms (360 nm) of *Calendula off.* "Soroksári", the retention time of quercetin is at 15.853 minute

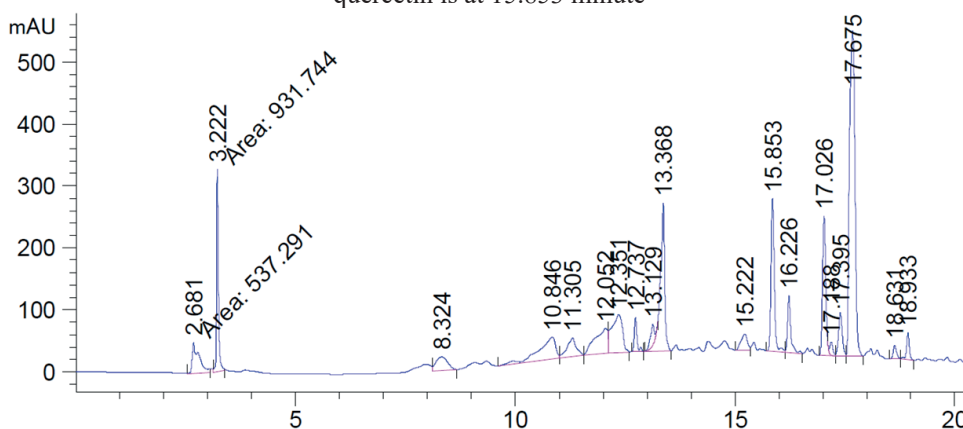


Figure 4. HPLC chromatograms (360 nm) of *Calendula off.* "Ball's Orange", the retention time of quercetin is at 15.853 minute

As it was shown in Table 1., the greatest quantity of quercetin was found in *C. o.* "Ball's Orange". All calculations are based on the oven-dried samples.

Table 1.

The quercetin content of the samples

Samples	mg/100 g of dry plant material
<i>C. o.</i> Egypt Sun	30,65
<i>C. o.</i> Soroksári	21,37
<i>C. o.</i> Ball's Orange	39,45

Conclusion

The amount of quercetin can vary in a wide range for *Calendula off.*. In the case of acidic hydrolysis of quercetin, it does not necessarily need further purification, unless the solution was neutralized. We analyzed the whole inflorescence, with this in mind this relatively low amount of quercetin is comparable with result from other studies [6,7].

Acknowledgment: To Zsuzsanna Csoma and Dr. Zoltan Csoma for advices.

Literature:

1. A.M. Nuutila, K. Kammiovirta, K.-M. Oksman-Caldentey: „Comparison of methods for the hydrolysis of flavonoids and phenolic acids from onion and spinach for HPLC analysis” *Food Chemistry* – 2002. - Vol. 76. - p. 519-525

2. E. Vidal-Ollivier et. all. „Flavonol Glycosides from Calendula officinalis Flowers” *Planta Medica* -1989.- Vol. 55.- p. 73-74
3. Claudia R.F Souza, Rubiana F. Bott & Wanderley P. Oliviera: ” Optimization of the Extraction of Flavonoids Compounds from Herbal
4. Material using Experimental Design and Multi-response Analysis” *Lat. Am. J. Pharm.* – 2007. – Vol. 26(5). – p. 682-690
5. A. R. Bilia, D. Salvini , G. Mazzi, F. F.Vincieri: “Characterization of Calendula Flower, Milk-Thistle Fruit, and Passion Flower Tinctures by HPLC-DAD and HPLC-MS” *Chromatographia* – 2001. – Vol. 53. – p. 210-215
6. Tahereh Asadollahi & Shayessteh Dadfarnia & Ali Mohammad Haji Shabani & Mooud Amirkavei: „Separation/preconcentration and determination of quercetin
7. in food samples by dispersive liquid–liquid microextraction based on solidification of floating organic drop –flow injection spectrophotometry” *J. Food. Sci. Technol.* – 2015. – Vol. 52(2) – p. 1103-1109
8. Roberta Piccaglia, M. Marotti, G. Chiavari and N. Gandini: “Effects of Harvesting Date and Climate on the Flavonoid and Carotenoid Contents of Marigold (*Calendula officinalis* L.)” *Flavour and Fragrance Journal* – 1997. – Vol. 12. – p. 85-90
9. A. Frum: „HPLC determination of polyphenols from calendula officinalis l. flowers” *Acta Universitatis Cibiniensis* – short communication

УДК 541.49:577.15/17:547.732:632.954

¹Одотюк М.Я., ¹Коновалюк М.М., ¹Лявинець О.С., ²Вовк М.В.

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

²Інститут органічної хімії НАН України

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ТРИФЛУОРОМЕТИЛЬНИХ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИН-2-ОНУ

Методами розкладу гідропероксиду кумену та ініційованого окиснення кумену вивчені антиоксидантні властивості трифлуорометильних похідних піримідин-2-ону. Розраховані основні кінетичні параметри даних процесів.

Ключові слова: похідні піримідин-2-ону, період індукції, швидкість поглинання кисню, гідропероксид, ініційоване окиснення.

Методами разложения гидропероксида кумена и инициированного окисления кумена изучены антиоксидантные свойства трифлуорометильных производных пириимидин-2-она. Рассчитаны основные кинетические параметры указанных процессов.

Ключевые слова: производные пириимидин-2-она, период индукции, скорость поглощения кислорода, гидропероксид, инициированное окисление.

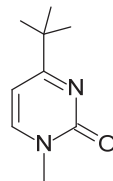
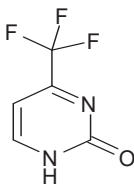
The antioxidant properties of trifluoromethyl derivatives of pyrimidin-2-one were studied by the methods of decomposition of cumene hydroperoxide and initiated oxidation of cumene. The main kinetic parameters of the studied processes.

Keywords: derivatives of pyrimidine-2-one, induction period, oxygen absorption rate, hydroperoxide, initiated oxidation.

Інгібітори або антиоксиданти, знаходять широке застосування у багатьох галузях промисловості для стабілізації найрізноманітніших речовин і матеріалів. Незважаючи на широкий спектр уже відомих інгібіторів, пошук нових ефектив-

ніших, доступніших і дешевших антиоксидантних систем продовжується. Значний інтерес викликають гетероциклічні похідні [1-3]. Нами показано, що перспективними інгібіторами можуть бути похідні 3,4-дигідропіримідинону [4,5].

У даній роботі вивчені антиоксидантні властивості деяких похідних піримідин-2-ону, а саме:



4-Трифлуорометилпіримідин-2-он (I) 1-Метил-4-трифлуорометилпіримідин-2-он (II)

Для дослідження використані два методи: розклад гідропероксиду кумену (ГПК) і газометричний метод

Розклад ГПК в присутності сполук I і II проводили за температури 363 К у розчині диметилформаміду (ДМФА) в атмосфері карбон(IV) оксиду, щоб запобігти окисненню розчинника.

За даних умов досліджуваній процес описується кінетичним рівнянням 1-го порядку: $W = k_{\text{сф}} [\text{ГПК}]$.

За наявності 4-трифлуорометилпіримідин-2-ону розклад ГПК сповільнюється, проте це сповільнення незначне. Сполука II взагалі не впливає на розклад гідропероксиду кумену (табл. 1).

Таблиця 1

Значення ефективних констант швидкості розкладу ГПК за наявності сполук I і II.

$T = 363 \text{ K}; V_{\text{ДМФА}} = 10 \text{ мл}; [\text{ГПК}]_0 = 0,10 \text{ моль/л}$

№ з/п	Сполука	$[\text{Сполука}] \cdot 10^3, \text{ моль/л}$	$k_{\text{сф}} 10^2, \text{ хв}^{-1}$
1	-	-	2,10
2	I	1,0	2,00
3	I	5,0	1,50
4	I	10,0	1,30
5	II	1,0	2,1
6	II	5,0	2,2
7	II	10,0	2,1

Далі досліджені антиоксидантні властивості сполук I і II волюмометричним методом. Ініційоване окиснення кумену здійснювали за температури 343 К, ініціатор – азодіізобутиронітрил (АІБН). Концентрація АІБН складала $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Концентрація досліджуваних сполук змінювалася інтервалі $(2,0 \div 10,0) \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Кінетичні криві поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполук I і II наведені на рис. 1.

З тангенсу кута нахилу одержаних прямих розрахована швидкість поглинання кисню і швидкість ініційованого окиснення кумену, чисельні значення якої наведені в табл. 2.

Як видно з рис. 1 табл. 2, антиоксидантна активність сполуки II порівняно з I невисока. Середня ефективність інгібування для 1-метил-4-трифлуорометилпіримідин-2-ону (II) складає 20%, а для 4-трифлуорометилпіримідин-2-ону – 95%.

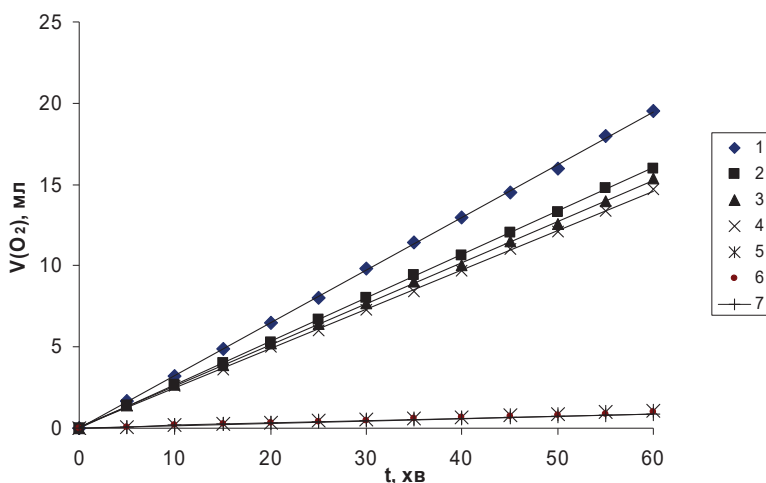


Рис. 1. Кінетичні криві поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполук I і II.

$T = 343 \text{ K}$; $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$;

1 – контрольний дослід; $[II] \cdot 10^3, \text{ моль/л}$: 2 – 5,0; 3 – 10,0; 4 – 2,0.

$[I] \cdot 10^3, \text{ моль/л}$: 5 – 10,0; 6 – 2,0; 7 – 5,0

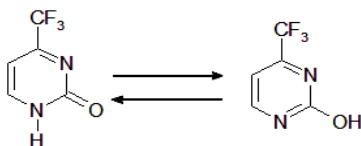
Таблиця 2

Значення швидкості ініційованого окиснення кумену за наявності сполук I і II.

$T = 343 \text{ K}$; $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$

№ з/п	Сполука	$[Сполука] \cdot 10^3, \text{ моль/л}$	Швидкість ініційованого окиснення кумену, $W_{ок} \cdot 10^6, \text{ моль/л} \cdot \text{с}$
1	-	-	22,9
2	I	2,0	1,2
3	I	5,0	1,1
4	I	10,0	1,3
5	II	2,0	17,6
6	II	5,0	19,2
7	II	10,0	18,3

Це пов'язано з тим, що 4-трифлуорометилпіримідин-2-он здатний внаслідок лактамно-лактимної таутомерії перетворюватися у 2-гідрокси-4-трифлуорометилпіримідин.



У разі 1-метил-4-трифлуорометилпіримідин-2-ону таке таутомерне перетворення неможливе.

Далі досліджені антиоксидантні властивості 4-трифлуорометилпіримідин-2-ону газометричним методом за значно нижчих його концентрацій, які змінювалися у межах $(1,0 \div 10,0) \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$ (рис. 2).

Величини швидкості ініційованого окиснення кумену в періоді індукції, розвиненому процесі та тривалість періоду індукції за різної початкової концентрації I наведені в табл. 3.

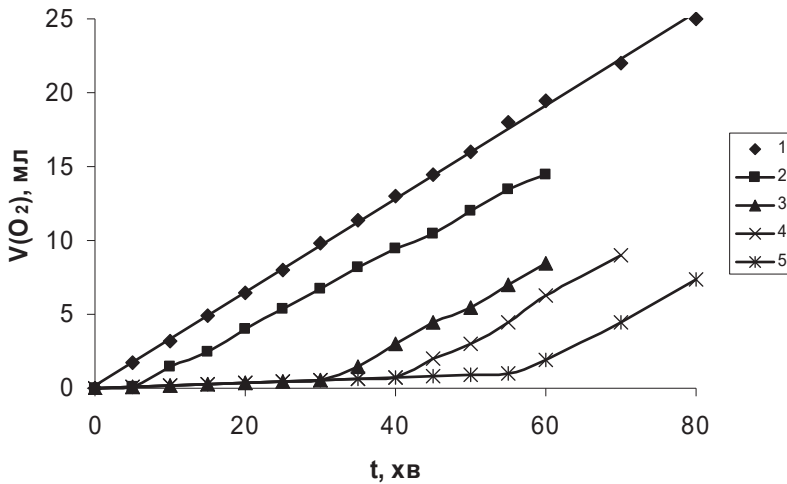


Рис. 2. Кінетичні криві поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки I.

$T = 343 \text{ K}$; $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$

1 – контрольний дослід; $[I] \cdot 10^4$, моль/л: 2 – 1,0; 3 – 5,0; 4 – 7,5; 5 – 10,0.

Таблиця 3

Значення швидкості окиснення кумену та тривалості періоду індукції за наявності сполуки I.

$T = 343 \text{ K}$; $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$

№ з/п	$[I] \cdot 10^4$, моль/л	Швидкість окиснення кумену в періоді індукції $W_{\text{ок.інд}} \cdot 10^6$, моль/л·с	Швидкість окиснення кумену в розвиненому процесі $W_{\text{ок.р}} \cdot 10^6$, моль/л·с	Тривалість періоду індукції, $\tau_{\text{інд}}$, хв
1	-	-	22,9	-
2	1,0	1,10	18,5	6
3	5,0	1,15	19,2	29
4	7,5	1,10	19,6	38
5	10,0	1,18	20,0	54

Із залежності тривалості періоду індукції від концентрації інгібітора розрахований коефіцієнт інгібування, який для сполуки I рівний одиниці.

З даних табл. 3 розраховані значення величини $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ (табл. 4).

Таблиця 4

Значення величини $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$ для інгібованого окиснення кумену.

$T=343 \text{ K}$, $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$

№ з/п	$[I] \cdot 10^4$ моль/л	Період індукції $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}} \cdot 10^4$, л ^{1/2} /(моль·с) ^{1/2}	Розвинений процес $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}} \cdot 10^3$, л ^{1/2} /(моль·с) ^{1/2}
1	-	-	5,8
2	1,0	2,8	4,7
3	5,0	2,9	4,9
4	7,5	2,8	5,0
5	10,0	3,0	5,1

Як видно з табл. 4, 4-трифлуорометилпіримідин-2-он є досить перспективним інгібітором процесів вільнорадикального окиснення.

Список використаних джерел

1. Карпов К.А., Пекарский Б.В., Потехин В.М. Ингибирующий эффект производных 2-аминотиазола в окислительных реакциях // Ж.общ. химии. – 2001. – Т.71, № 9, С. 1567-1570.
2. Рзаева И.А., Садигова С.Э., Векилова Т.М. Синтез и исследование антиокислительной активности различных производных 2-амино-4-фенил-1,3-тиазола//Нефтехимия. – 2005. – Т. 45, №6. –С.470-475.
3. Одарюк В.В. Нові антиоксиданти ряду 4-(3,4-дигідрофеніл)тіазолу: дис...канд.хім.нау: 02.00.04 / В.В. Одарюк. – Вінниця, 2015. – 140 с .
4. Єфтенєва Р.І., Вовк М.В., Лявинець О.С. Синтез і антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1н)-онів//Наук. вісник ЧНУ– 2012. – Вип. 606. – С. 43– 48.
5. Єфтенєва Р.І., Лявинець О.С., Малецька С.П. Антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1Н)-ону// Наук. вісник ЧНУ– 2014. – Вип. 722. – С. 48–54.

УДК 541.49:577.15/17:547.732:632.954

¹Боднарчук Г.В., ¹Капарчук С.В., ¹Лявинець О.С., ²Вовк М.В.

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича
²Інститут органічної хімії НАН України

БЕНЗИЛЬНІ ПОХІДНІ 4-ТРИФЛУОРОМЕТИЛПІРИМІДИН-2-ОНУ ЯК ІНГІБІТОРИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ

Методом волюмометрії досліджені антиоксидантні властивості 1-N-бензильних похідних 4-трифлуорометилпіримідин-2-ону. Розраховані основні кінетичні параметри процесу. Антиоксидантна активність вказаних сполук визначається стабільністю проміжного бензильного радикала.

Ключові слова: похідні піримідин-2-ону, період індукції, швидкість окиснення, ініційоване окиснення, стійкість радикалів.

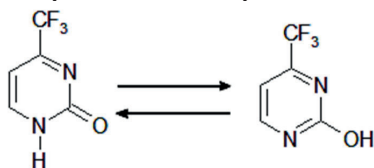
Методом волюмометрии исследованы антиоксидантные свойства 1-N-бензильных производных 4-флуорометилпиримидин-2-она. Рассчитаны основные кинетические параметры процесса. Антиоксидантная активность изученных соединений определяется стабильностью промежуточного бензильного радикала.

Ключевые слова: производные пиримидин-2-она, период индукции, скорость окисления, инициированное окисление, стабильность радикалов.

Antioxidant properties of 1-N-benzyl derivatives of 4-trifluoromethylpyrimidin-2-one werestudied by volumetry. The main kinetic parameters of the process wererecalculated. The antioxidant activity of the secompoundsis determined by the stability of the intermediate benzyl radical.

Keywords: derivatives of pyrimidine-2-one, induction period, oxygen absorption rate, initiated oxidation, radical stability.

Похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону виявляють досить значні антиоксидантні властивості [1-3]. Поряд з ними потенційними інгібіторами вільно-радикальних реакцій можуть бути похідні піримідин-2-ону [4-6]. Такі сполуки за умови відсутності замісника біля атома нітрогену у 1-му положенні гетероциклу внаслідок лактамно-лактимної таутомерії можуть утворити похідні гідроксипіримідину, який, у свою чергу, може генерувати стабільні вільні радикали і, тим самим, сповільнювати або повністю гальмувати процеси вільно-радикального окиснення.

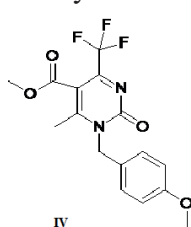


Стабільність і стійкість утвореного з гідроксипіримідину вільного радикала зумовлена можливістю делокалізації неспареного електрона.

За наявності замісника біля атома нітрогену у 1-му положенні піримідинового циклу лактамно-лактимна таутомерія для таких сполук неможлива. Тому варто очікувати, що антиоксидантні властивості 1-N-метилзаміщених піримідин-2-ону виражені значно слабше, ніж незаміщених.

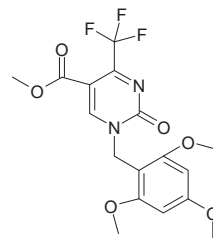
Вони будуть визначатися властивостями самих замісників у 1-ому положенні біля атома нітрогену гетероциклу.

У даній роботі досліджені антиоксидантні властивості бензильних похідних 4-трифлуорометилпіримідин-2-ону:



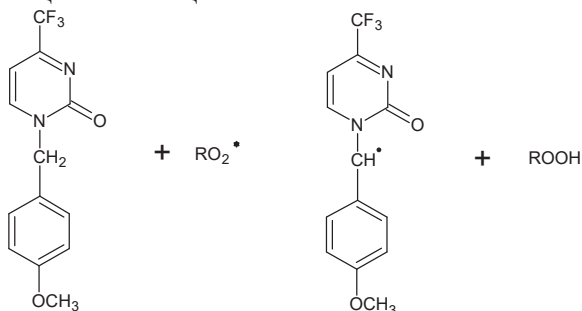
1-бензил-4-трифлуоро-метилпіримідин-2-он (I)

1-(4-метоксибензил)-4-трифлуорометил-5-метоксикарбонілпіримідин-2-он (II)



1-(2,4,6-триметоксибензил)-4-трифлуорометил-5-метоксикарбонілпіримідин-2-он (III)

Вибір сполук I-III зумовлений тим, що при взаємодії з вільними радикалами вони можуть утворити стабільні бензильні радикали, меншою мірою здатні до продовження реакційних ланцюгів:



Антиоксидантні властивості сполук **I-III** досліджували волюмометричним методом. Ініційоване окиснення кумену проводили за температури 343К. Як ініціатор використовували азодіізобутиронітрил (АІБН) [Ант]. Концентрація досліджуваних сполук змінювалася у межах $(1,0 \div 10) \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Кінетичні криві поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки **III** (як приклад) наведені на рис. 1.

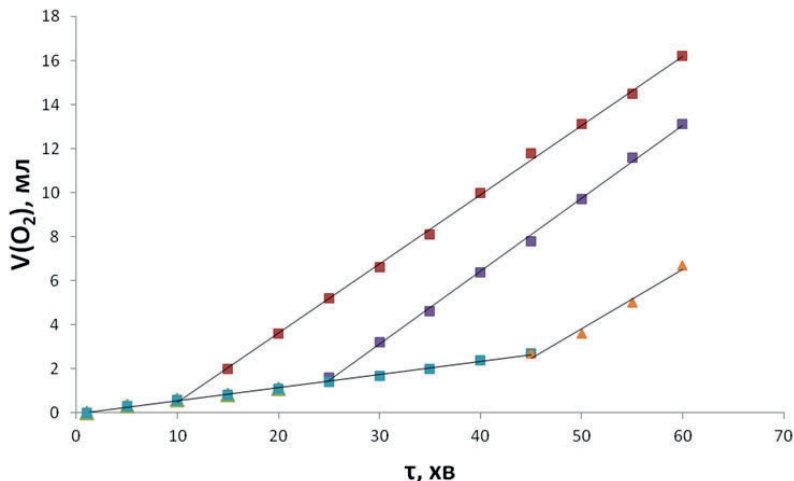


Рис. 1. Кінетичні криві поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену за наявності сполуки **III**.

$T = 343\text{K}$; $[АІБН] = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $[I] \cdot 10^4$ моль/л: 1 – 1,0; 2 – 5,0; 3 – 10,0

Як видно з рис. 1, кінетичні криві поглинання кисню за цих умов складаються якби з двох прямолінійних ділянок: періоду повільного розвитку процесу (періоду індукції) і розвинуеного процесу. З тангенса кута нахилу прямолінійних ділянок кінетичних кривих поглинання кисню (рис. 1) розраховані швидкості поглинання кисню, швидкість ініційованого окиснення кумену в періоді індукції та розвинуеному процесі, а також тривалість періоду індукції (табл. 1).

Таблиця 1

Значення швидкості ініційованого окиснення кумену та тривалості періоду індукції за наявності сполук **I-III**.

$T = 343\text{K}$; $[АІБН] = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л

№ з/п	Сполука	$[I] \cdot 10^4$, моль/л	Швидкість окиснення в періоді індукції $W \cdot 10^6$, моль/л·с	Швидкість окиснення в розвинуеному процесі $W \cdot 10^6$, моль/л·с	Тривалість періоду індукції, $t_{\text{нд}}$, хв.
1	-	-	-	22,9	-
2	I	1,0	8,9	22,8	3
3	I	5,0	9,2	22,4	12
4	I	10,0	8,7	22,8	26
5	II	1,0	7,4	23,3	4
6	II	5,0	6,9	21,9	15
7	II	10,0	7,2	22,7	32
8	III	1,0	3,9	22,2	5
9	III	5,0	4,0	22,2	21
10	III	10,0	3,8	23,6	40

Як видно з табл. 1, для всіх використаних сполук швидкість окиснення кумену і в періоді індукції, і в розвиненому процесі не залежить від концентрації досліджуваних сполук, а тривалість періоду індукції лінійно зростає зі збільшенням концентрації інгібітора (рис. 2).

Антиоксидантна активність досліджуваних сполук зростає у ряду:

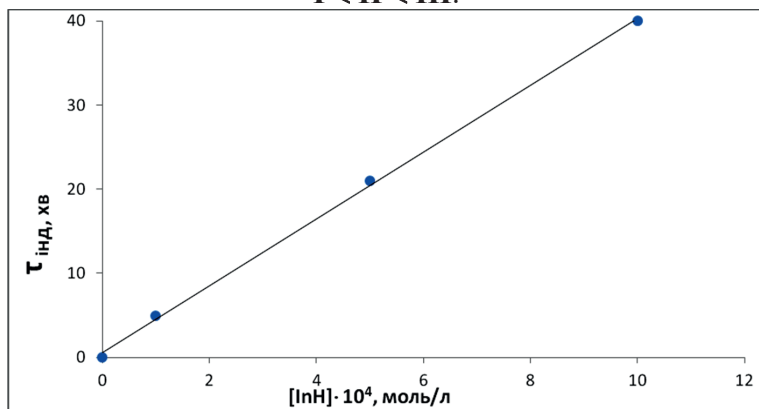
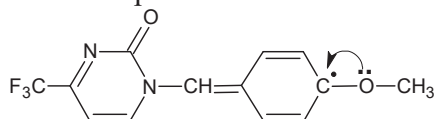


Рис. 2. Залежність тривалості періоду індукції під час ініційованого окиснення кумену від концентрації сполуки III.

$$T = 343\text{K}; [\text{АІВН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$$

У цьому ж ряду зростає стійкість проміжних бензильних радикалів за рахунок підвищення їхньої термодинамічної і, особливо, кінетичної стійкості. У разі наявності метоксильних замісників у бензильному фрагменті додатковим фактором стабілізації є взаємодія неподіленої пари електронів атома оксигену метоксигрупи з неспареним електроном:



На основі одержаних експериментальних даних розраховані ступінь інгібування, коефіцієнт інгібування і параметр $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$, які наведені в табл.2.

Як видно з табл. 2, всі досліджені сполуки є помірними інгібіторами вільно-радикального окиснення кумену, проте сполука III найефективніша.

Таблиця 2

Кінетичні параметри ініційованого окиснення кумену за наявності сполук I – III. T = 343K; [АІВН] = 1 · 10⁻² моль/л

Сполука	Ступінь інгібування β, %	Період індукції $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}} \cdot 10^4$ л ^{1/2} /(моль · с) ^{1/2}	Розвинений процес $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}} \cdot 10^3$ л ^{1/2} /(моль · с) ^{1/2}	Коефіцієнт інгібування f
I	61	22,7	5,8	0,47
II	69	18,2	5,8	0,55
III	83	9,9	5,7	0,76

Це зумовлено утворенням стабільнішого проміжного вільного радикалу внаслідок його вищої як термодинамічної, так і кінетичної стійкості.

Список використаних джерел

1. Єфтенєва Р.І., Вовк М.В., Лявинець О.С. Біфункціональні інгібітори окислювальних систем: синтез і властивості// Наук. вісник ЧНУ– 2011. – Вип. 581. – С. 35 – 40.
2. Єфтенєва Р.І., Вовк М.В., Лявинець О.С. Синтез і антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1н)-онів//Наук. вісник ЧНУ – 2012. – Вип. 606. – С. 43– 48.
3. Єфтенєва Р.І., Лявинець О.С., Малецька С.П. Антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1Н)-ону// Наук. вісник ЧНУ – 2014. – Вип. 722. – С. 48–54.
4. Карпов К.А., Пекарский Б.В., Потехин В.М. Ингибирующий эффект производных 2-аминотиазола в окислительных реакциях // Ж.общ. химии. – 2001. – Т.71, № 9, С. 1567-1570.
5. Рзаева И.А., Садигова С.Э., Векилова Т.М. Синтез и исследование антиокислительной активности различных производных 2-амино-4-фенил-1,3-тиазола//Нефтехимия. – 2005. – Т. 45, №6. –С.470-475.
6. Одарюк В.В. Нові антиоксиданти ряду 4-(3,4-дигідрофеніл)тіазолу: дис....канд.хім.нау: 02.00.04 / В.В. Одарюк. – Вінниця, 2015. – 140 с .

Зміст

<i>Аністратенко О.І., Калінін І.В.</i> ВИКОРИСТАННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ МЕТОДІВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКОСТІ БЕЗАЛКОГОЛЬНИХ НАПОЇВ.....	4
<i>Беркела П.О., Прибора Н.А.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ПЕРМАНЕНТНИХ ФАРБ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ.....	6
<i>Богинська В.В., Ковтун О. М.</i> КОМПЛЕКСИ «ГІСТЬ-ГОСПОДАР» β -ЦИКЛОДЕКСТРИНІВ.....	10
<i>Бондар Ю.О., Прибора Н.А.</i> КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ КАЛЬЦІУ У ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ.....	14
<i>Борто Д. Б., Сабов М.Ю.</i> СИНТЕЗ ПОДВІЙНОГО ФОСФАТУ $\text{Na}_3\text{Fe}_2(\text{PO}_4)_3$ ІЗ СТРУКТУРОЮ NASICON.....	17
<i>Василенко К. Ю., Макей О.П., Федорченко О.С., Янченко В.О.</i> ПОХІДНІ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПРИМІДИНУ ТА ЇХ ЙМОВІРНА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ.....	20
<i>Волкова С.А., Пилипчук Л.Л., Андріяш В.В.</i> УТИЛІЗАЦІЯ ВИКИДІВ ПЛАСТИКА З ОДЕРЖАННЯМ КОРИСТІ.....	22
<i>Гнесь О.В., Мартинюк Г.В., Мартинюк І.В., Гакало О.І.</i> СИНТЕЗ ПЛІВКОВИХ КОМПОЗИТІВ СТИРОМАЛЬ– ПОЛІАМІНОАРЕН... 25	25
<i>Голуб І. В., Макей О. П., Ясна Н.С., Янченко В. О.</i> ПОХІДНІ 5-ЦИКЛОПРОПІЛ-1,3-ОКСАЗОЛУ ТА ЇХ ЙМОВІРНА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ.....	29
<i>Грановська Т.Я., Бутиріна Є.О., Винник О.Ф.</i> ЗАСТОСУВАННЯ ПРОГРАМНОГО ЗАСОБУ «ColorKit» у STEM-ОСВІТІ....	32
<i>Грапов А.А., Беляєва Л.А.</i> СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИОНОВ БРОМА В РАССОЛАХ ПРИПЯТСКОГО ПРОГИБА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ.....	37
<i>Демченко С.А., Івасенко А.М., Суховеєв В.В. , Потебня Г.П.</i> СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ АРИЛАМІДІВ 1-(ПАРА-ТОЛІЛ)-4-ФЕНІЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО- 2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА [с,d]АЗУЛЕН-3-КАРБОНОВОЇ ТА КАРБОТІОНОВОЇ КИСЛОТ.....	39
<i>Денисюк Р.О., Мельничук О.Г., Соляр Ю.А., Камінський О.М., Чайка М.В.</i> ПОЛІРУВАННЯ ТВЕРДИХ РОЗЧИНІВ $\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{Te}$ ТА $\text{Cd}_{0,2}\text{Hg}_{0,8}\text{Te}$ В ТРАВНИКАХ СИСТЕМИ $\text{HNO}_3 - \text{KI}$ (ДМФА).....	44
<i>Дроздова Н.И., Конанкова И.В.</i> ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ПРОТЕАЗ В ПОЧВЕ ВДОЛЬ АВТОМАГИСТРАЛИ.....	47

<i>Індиченко Л.А., Богатиренко В.А.</i> СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ У ВИВЧЕННІ ФУНЦІЇ АЛЮМІНІУ В РОСЛИНАХ	51
<i>Каминский А.Н., Денисюк Р.А., Чайка Н.В., Панасюк Д.Ю., Горбик П.П.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СОРБЦИИ ИОНОВ СВИНЦА(II) НАНОРАЗМЕРНЫМ МАГНЕТИТОМ.....	55
<i>Кисорець К.С., Циганков С.А., Демченко А.М., Суховєєв В.В.</i> ПОХІДНІ 3-АРИЛ-2-(6,7,8,9-ТЕТРАГІДРО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3- а]АЗЕПІН-3-ЇЛ)-АКРИЛОНІТРИЛІВ ТА ЇХ ЙМОВІРНА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ.....	58
<i>Кормош С. М., Повлін І. Е., Митенко І. М., Нодь М. Л.</i> НАКОПИЧЕННЯ КОРИСНИХ РЕЧОВИН РОСЛИНАМИ ЛЮБИСТКУ ЛІКАРСЬКОГО (LEVISTICUM OFFICINALIS С. КОСН.) В УМОВАХ ЗАКАРПАТТЯ.....	60
<i>Коросько Я.В., Москаленко О.В., Демченко А.М.</i> ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ З ГЕРБІЦИДУ СИМАЗИН	64
<i>Ласа А.В., Мужєєв В.В., Москаленко О.В., Горідько Т.М., Шекєра О.В.</i> СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ СЕГМЕНТОВАНИХ ПОЛІУРЕТАНІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ З ПЕРФЛУОРОАРОМАТИЧНИМИ ЕКСТЕНДЕРАМИ ЛАНЦЮГА	66
<i>Лібак Б.Д., Філеп М.Й.</i> СИНТЕЗ 12-МОЛІБДОФОСФАТІВ НАТРІЮ ТА АМОНІЮ	70
<i>Ляхович О.Ю., Макєєв С.Ю.</i> ЕЛЕКТРОХІМІЧНЕ АНОДУВАННЯ НІОБІУ В БОРАТНОМУ ЕЛЕКТРОЛІТІ.....	73
<i>Музичка О.В., Кобзар О.Л., Глушко О.І., Суховєєв В.В., Шабликін О.В.</i> МЕТОКСИЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ N6-БЕНЗОЇЛАДЕНІНУ ЯК ІНГІБІТОРИ КСАНТИНОКСИДАЗИ	75
<i>Ногас С.І., Бендерська Н.В., Зданяк Н.Р., Тулайдан Г.М., Яцюк В.М., Барановський В.С.</i> СОЛІ 3,3'-ДИХЛОРО-4,4'-ДИФЕНІЛМЕТАН-БІСДІАЗОНІУ В РЕАКЦІЯХ ТІОЦІАНАТОАРИЛЮВАННЯ ПОХІДНИХ НЕНАСИЧЕНИХ КИСЛОТ	80
<i>Панченко М.В., Кондратенко О.У., Віленський В.О.</i> СОРБЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ ЩОДО ЙОНІВ CU(II) КОПОЛІМЕРІВ СТИРЕНУ ТА 4-ВІНІЛПРИДИНУ IN SITU ІММОБІЛІЗОВАНИХ НА ПОВЕРХНІ СИЛІКАГЕЛІУ	84
<i>Пець Я.А., Циганков С.А., Демченко А.М., Суховєєв В.В.</i> СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЙМОВІРНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 1-(3,4-ДИГІДРО-2Н-ПРОЛ-5-ІЛ)-1-(4- ЕТОКСИФЕНІЛ)-3-ФЕНІЛСЕЧОВИН.....	86

<i>Повстяной В.М., Речицкий А.Н., Резниченко Е.А.</i> СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОСИНТОНОВ – ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ГИПОКСАНТИНО-ПИРИМИДИНОВ	88
<i>Попович Т.А., Вишневецька Л.В., Щоткін В.В.</i> ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТИТРИМЕТРИЧНОГО І ФОТОМЕТРИЧНОГО МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ ЙОНІВ ФЕРУМУ У ВОДНИХ ОБ'ЄКТАХ	90
<i>Прокопчук Т.П., Суховєєв В.В.</i> ВИКОРИСТАННЯ ON-LINE ПЛАТФОРМ ДЛЯ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ ПІД ЧАС КАРАНТИНУ	93
<i>Пырх О.В., Головач Н.В.</i> ХИМИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ В ТЕХНОЛОГИИ ПРОБЛЕМНОГО ОБУЧЕНИЯ.....	98
<i>Пырх О.В., Головач Н.В.</i> ХИМИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ В ТЕХНОЛОГИИ ПРОБЛЕМНОГО ОБУЧЕНИЯ.....	101
<i>Решнова С.Ф., Речицкий О.Н., Гришко А.І.</i> ПОЄДНАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ І ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ПРОВІЗОРІВ З ХІМІЧНИХ ДИСЦИПЛІН	105
<i>Свєчнікова О.М., Колісник Ю.С.</i> РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ 2-(БЕНЗОЇЛАМІНО)- (1-R-2-ОКСОІНДОЛІН-3- ІЛІДЕН)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ	109
<i>Свідницька В., Богатиренко В. А.</i> ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ПЕРЕРОБКИ ПРОДУКТІВ СПИРТОВОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ	112
<i>Сердюк Я. М., Калінін І. В.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКОСТІ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ НА ВМІСТ АЛЮМІНІЮ.....	116
<i>Скорейко Р. С., Горевич С.С., Скорейко Н.Т.</i> ЗАСТОСУВАННЯ ТА МЕХАНІЗМ ДІЇ КОМБІНОВАНОЇ ФОРМИ РОЗУВАСТАТИНУ З ЕЗЕТИМІБОМ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ВИСОКИМ СЕРЦЕВО-СУДИННИМ РИЗИКОМ (ІХС+ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ)	119
<i>Сорошук К.М., Шпарик М.М., Іваніцька В.Г.</i> ВИКОРИСТАННЯ ПРОЕКТНО-ДОСЛІДНИЦЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ НА УРОКАХ ХІМІЇ	124
<i>Ткаченко І. О., Макей О.П., Янченко В.О.</i> АЦИЛЬОВАНІ ПОХІДНІ 5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3- а]ПРИДИН-3-ІЛАЦЕТОНИТРИЛУ ТА ЇХ ЙМОВІРНА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ.....	127

<i>Тулайдан М.Д., Пастернак В.А., Васильків О.А., Петрушка Б.М., Симчак Р.В., Барановський В.С.</i>	
РЕАКЦІЇ АРИЛДІАЗОНІЄВИХ СОЛЕЙ З КОРИЧНОЮ КИСЛОТОЮ У ПРИСУТНОСТІ АНІОННИХ НУКЛЕОФІЛІВ	129
<i>Циганкова В.А., Андрусевич Я.В., Коніч В.М., Штомпель О.І., Волощук І.В., Пільо С.Г., Велігіна Є.С., Качаєва М.В., Броварець В.С.</i>	
ПОДІБНИЙ АУКСИНАМ РЕГУЛЮЮЧИЙ ЕФЕКТ ПОХІДНИХ [1,3]ОКСАЗОЛО[5,4- <i>D</i>]ПІРИМІДИНУ НА РІСТ РОСЛИН ПІРЧИЦІ БІЛОЇ (<i>Sinapis álba L.</i>) ПРОТЯГОМ ПЕРІОДУ ВЕГЕТАЦІЇ	133
<i>Чайка М.В., Панасюк Д.Ю., Денисюк Р.О., Климчук П.О.</i>	
ВИКОРИСТАННЯ БРОМВИДЛЯЮЧИХ ТРАВНИКІВ НА ОСНОВІ СИСТЕМИ $K_2Cr_2O_7 - HBr$ ДЛЯ ФОРМУВАННЯ ПОЛІПРОВАНОЇ ПОВЕРХНІ МОНОКРИСТАЛІВ $CdTe$ ТА $Zn_xCd_{1-x}Te$	139
<i>Шевченко А. І., Калінін І.В.</i>	
ХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ВОДИ РІЧОК УКРАЇНИ.....	142
<i>Shendryk A.M., Ponomarev M.E., Kamenska T.A.</i>	
EFFECT OF SALTS' ADDITIVES ON KINETIC PARAMETERS OF UNIMOLECULAR HETEROLYTIC REACTIONS.....	145
<i>Shendryk A.M., Ponomarev M.E., Kamenska T.A., Byrka D.D., Korolchuk V.V., Kulik I.B.</i>	
KINETIC PARAMETERS OF EPIMERIZATION AND ENHYDROBROMINATION OF 7-BROMOCHOLESTEROL BENZOATE IN DIGLYME	148
<i>Шкрабальюк А.В., Богатиренко В.А.</i>	
ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІЇ ВІЛЬНИХ АМІНОКИСЛОТ В РОСЛИНАХ.....	152
<i>Шпак А. В., Богатиренко В. А.</i>	
ВПЛИВ НА ОРГАНІЗМ ТА ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ СИНГЛЕТНОГО КИСНЮ	157
<i>Ярмутьська Т. О., Ковтун О. М.</i>	
ОРГАНІЧНІ СУЛЬФУРОВМІСНІ СПОЛУКИ.....	161
<i>Sanislo S., Molnar F., Polin I.</i>	
DETERMINE QUERCETIN AGLYCONES IN THREE DIFFERENT CALENDULA OFFICINALIS BY HPLC	164
<i>Одотюк М.Я., Коновалюк М.М., Лявинець О.С., Вовк М.В.</i>	
АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ТРИФЛУОРОМЕТИЛЬНИХ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИН-2-ОНУ	168
<i>Боднарчук Г.В., Капарчук С.В., Лявинець О.С., Вовк М.В.</i>	
БЕНЗИЛЬНІ ПОХІДНІ 4-ТРИФЛУОРОМЕТИЛПІРИМІДИН-2-ОНУ ЯК ІНГІБІТОРИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ.....	172

ЗБІРНИК СТАТЕЙ
**«ФУНДАМЕНТАЛЬНІ
ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ»**

(за матеріалами VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених : Ніжин, 21 квітня 2020 р.)

Технічний редактор – І. П. Борис
Верстка, макетування – С. А. Циганков
Тираж виготовлено з оригінал–макету замовника

Підписано до друку 14.05.2020 р. Формат 60×80×16. Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Обл.-вид. арк. 15,32. Ум. друк. арк. 20,96. Тираж 100 прим.

Замовлення №



Ніжинський державний університет
імені Миколи Гоголя.
м. Ніжин, вул. Воздвиженська, 3/4
(04631)7–19–72
E-mail: vidavn_ndu@mail.ru
www.ndu.edu.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2137 від 29.03.05 р.

