

В процесі дослідження було проведено спектрофотометричну реєстрацію аутоокислення адреналіну та інгібування цієї реакції в присутності розчинів чистого Нес у ДМСО та водних розчинів ТДС (Нес в системі з фармацевтично прийнятним полімером та К-ПАР) в концентраціях 25, 50 та 100 мкМ. Вимірювання проводили протягом 6 хв з інтервалом в 15 с. Використовували скануючий УФ-спектрофотометр «Optizen POP» (Mecasys, Південна Корея).

Розрахували та порівняли константи швидкостей першого порядку реакцій аутоокислення адреналіну та інгібування цієї реакції в присутності розчинів чистого Нес та ТДС в концентраціях 25, 50 та 100 мкМ, середні значення яких становили  $7,6 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ ;  $3,8 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ ;  $5,1 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ ;  $5,8 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ ;  $3,5 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ ;  $2,5 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$  та  $2,5 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$  відповідно.

В результаті дослідження було підтверджено антиоксидантні властивості Нес та встановлено їх безпосередню залежність від розчинення флавоноїду в полярному середовищі. Підвищення розчинності Нес завдяки ТДС значно знизило швидкість реакції аутоокислення адреналіну. Тому, ТДС на основі Нес можна розглядати як потенційний АФІ лікарських засобів для зниження окислювального стресу та зменшення масштабу його наслідків.

### **Розрахунок константи адсорбційної рівноваги фенігідину**

**Погосян О.Г., Полуян С.М.**

*Кафедра аналітичної хімії та аналітичної токсикології*

*Національний фармацевтичний університет,*

*м. Харків, Україна*

*olenapogosyan64@gmail.com*

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед інших форм патології. Для лікування нападів стенокардії використовується досить широкий арсенал засобів, що мають антиангінальну дію. Зокрема до них відносяться антагоністи кальцію, які є ефективними для лікування стенокардії і артеріальної гіпертонії, серед яких одним з широко застосовуваних є фенігідин. Фенігідин (ніфедипін, корінфар)–2,6-диметил-4-(2-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти диметилловий етер, відноситься до препаратів списку Б і в літературі описані випадки отруєння цим препаратом [2].

Цікавим є вивчення електрохімічних властивостей фенігідину як джерело його аналітичного сигналу, що дає можливість розглянути ряд аспектів хімії цього препарату, зокрема розрахунок константи адсорбційної рівноваги фенігідину. Це дає можливість вивчити

та обґрунтувати умови для кількісного визначення фенігідину методом диференційної імпульсної полярографії.

**Матеріали та методи.** Електрохімічні методи аналізу, зокрема метод диференційної імпульсної полярографії. У літературі описані спроби застосування диференціальної імпульсної полярографії для кількісного визначення фенігідину [3, 4]. Разом з тим, приведені в цих роботах дані по ряду аспектів виявляються в певних випадках неповними, спірними, а в деяких випадках навіть суперечливими. Сам процес адсорбції, на якому заснований експеримент, не розглянутий авторами з кількісної точки зору, що не дає змоги обґрунтовано поширити вказаний прийом на більш складні системи. Подальший розвиток та вдосконалення аналітичного контролю антагоністів природних біохімічних реакцій неможливо без застосування фізико-хімічних методів аналізу. Повною мірою це можна віднести і до групи електрохімічних методів, в тому числі, і полярографії. Певну перспективу в плані генерування стійкого аналітичного сигналу мають модифіковані варіанти полярографічних методів. Одним із варіантів є метод імпульсної полярографії [1]. Тому нами було поставлене завдання вивчити електрохімічні властивості препарату, зокрема розрахунок константи адсорбційної рівноваги фенігідину.

Суттєвим фактором підвищення чутливості методики аналізу фенігідину є попереднє адсорбційне нагромадження деполаризатора на електроді. Зрозуміло, що ефективність цього засобу залежить від присутності в досліджуваній пробі інших поверхнево-активних речовин. Конкурентами в такому процесі можуть бути як низькомолекулярні сполуки, так і полімери, наприклад, біополімери за умов біохімічного аналізу. При цьому необхідно враховувати, що на відміну від низькомолекулярних сполук, що вільно знаходяться при адсорбції у вірно складеній плоскій структурі, білкові молекули, необоротно адсорбуючись на поверхні ртутного електрода та створюючи міцні адсорбційні плівки, розплющуються до товщини поліпептидного ланцюга. Це призводить до гальмування електродних процесів або внаслідок блокування поверхні електрода та створення допоміжного енергетичного бар'єру, або через витіснення деполаризатора з поверхні електрода та зменшення з цієї причини його навколо електродної концентрації, а відповідно, і  $i_p$ .

Таким чином, послідовний висновок про вплив присутності поверхнево-активних речовин на адсорбцію фенігідину можна зробити лише на підставі оцінки її кількісної характеристики безпосередньо за експериментальних умов запропонованої методики аналізу. Припускаючи, що між нейтральними молекулами фенігідину в адсорбційному шарі відсутня сильна атракційна взаємодія, кількісно процес їх адсорбції можливо описати за відомою ізотермою адсорбції Ленгмюра:  $\frac{\Gamma}{\Gamma_{\infty}} = \frac{KC}{1+KC}$ , где  $\Gamma$  – число молів адсорбованої на  $1\text{ см}^2$  поверхні електрода,  $\Gamma_{\infty}$  - число молів адсорбованої на  $1\text{ см}^2$  поверхні речовини при її повному

багатошаровому заповненні,  $C$  – концентрація адсорбованої речовини в розчині,  $K$  – адсорбційний показник (адсорбування). Складається припущення, що молекули фенігідину хімічно не взаємодіють зі ртуттю, тобто адсорбція має врівноважений характер,  $K$  виявляється константою адсорбційної рівноваги. Оскільки процес адсорбції проходить дуже швидко (час адсорбції менший  $10^{-5}$  с), то його обмежуючою стадією в цілому виявляється дифузія речовини до поверхні електрода. В таких випадках слід чекати лінійної залежності між  $C_A$  та  $i_p$  фенігідину, що й спостерігається в експерименті.

Також нами були вивчені термодинамічні параметри адсорбції фенігідину на ртуті з водних розчинів з метою їх кількісного визначення, що важливо для оцінки можливості електрохімічної ідентифікації деполяризатора в присутності інших адсорбатів. Рішення поставленого завдання здійснювалося із застосуванням методу диференційної імпульсної полярографії при імпульсі поляризуючої напруги  $\Delta E = 50$  мВ з абсолютним відхиленням, не більшим 2,5 мВ і лінійною швидкістю розгортки робочого потенціалу в 10 мВ/с з помилкою  $\pm 0,5$  мВ/с і фіксованою поверхнею ртутної краплі 1,05 мм<sup>2</sup>. Вибір розчинника при полярографуванні оснований на його впливі як на власне реакцію перенесення електрона, так і на процеси, що її супроводжують (адсорбція на електроді, дифузія в об'ємі розчину та інші). До складу молекули фенігідину входить ароматична нітрогрупа ( $R-NO_2$ ), здатна до багатоелектронного відновлення. Зниженню ефекту адсорбції сприяє додавання в аналізований розчин спиртів (до 40% для неводного компоненту), діючого за механізмом поверхнево-активних речовин, тому оптимальними розчинниками у нашому випадку є використання водних фонових розчинів.

На хід багатьох електродних процесів за участю органічних сполук істотний вплив має кислотність розчинів. Це відноситься до відновлення ароматичних нітросполук, у тому числі й фенігідину. Для того, щоб у процесі електрохімічної реакції рН розчину було фіксованим і постійним, використовували універсальну буферну суміш, яка містить кислоти фосфорну, ацетатну і борну з додаванням натрій гідроксиду. Така суміш забезпечує стійку буферну ємність системи в інтервалі рН від 1,81 до 11,98. При цьому постійність іонної сили розчину забезпечувалася додатками калій хлориду.

За умов диференційної імпульсної полярографії з нагромадженням величина струму піку суттєво залежить від площі поверхні електрода. Для встановлення цієї залежності нами був використаний спеціальний електрод з подачею ртуті крізь капіляр та фіксацією її кількості по лімбовій шкалі. Це забезпечило стандартизацію робочого електрода до експерименту і, в тому числі, контроль площі його поверхні. Експеримент показав, що максимальна поверхня робочого електрода за умов використаної нами конструкції капілярної системи складала 1,05 мм<sup>2</sup>. Підвищенню розрізнення диференційної імпульсної полярографії фенігідину сприяє

видалення з розчинів кисню, який утворює піки відновлення в робочому діапазоні катодних потенціалів  $E_{\text{п}} = -0,1$  і  $-0,9$  В відн. нас. к. е. в  $0,1$  М КСІ. З цією метою крізь полярографовані розчини попередньо пропускався струм аргону. Питання про режим деаерування аналізованих розчинів вирішувався нами в комбінації з визначенням оптимальних умов попереднього адсорбційного навантаження фенігідину. Для цього було встановлено оптимальне значення потенціалу електрода, при якому забезпечувалася максимальна адсорбція на ньому молекул деполаризатора. Аналіз експериментальних даних вказує на те, що за обраних умов ефект адсорбції фенігідину на ртутному електроді в інтервалі концентрацій  $5 \cdot 10^{-9}$  -  $5 \cdot 10^{-6}$  М досягає своєї максимальної величини за час  $\tau$ , що не перевищує 3 хвилин. Крім того, контроль поляризаційних кривих показав, що для зниження концентрації  $O_2$  до значень, що не спотворюють пік відновлення фенігідину, достатньо продувати розчин аргонем на протязі 5 хвилин. При цьому важливе неконтрольоване утворення гідроксидних іонів при взаємодії ртуті та кисню, що не впливає на електродний процес завдяки застосуванню буферних розчинів. При визначенні оптимального режиму полярографування фенігідину слід також відзначити особливість електронної структури його реакційного центру відновлення, що пов'язано з характерною для нітрогрупи присутністю багатоелектронних процесів переносу  $e^-$  та  $H^+$ . Це, в свою чергу призводить до необхідності окремого розглядання впливу рН на аналітичний сигнал фенігідину. У зв'язку з цим нами розглянуто вплив рН середовища на першу ( $4e^-$ ) стадію відновлення фенігідину. Знайдена залежність  $i_{\text{п}}$  фенігідину від рН середовища дала можливість знайти оптимальне для аналізу фенігідину значення рН, рівне 5,72, при якому  $i_{\text{п}}$  має максимальне значення.

**Результати та їх обговорення.** З одержаних експериментальних даних встановлено, що константа адсорбційної рівноваги фенігідину на ртуті за умов аналізу складає величину порядку  $1,2 \cdot 10^5$  дм<sup>3</sup>/моль. Високе значення  $K$ , таким чином, вказує на надійність запропонованої методики кількісного визначення фенігідину. При цьому стандартна вільна енергія активації адсорбції становить 28,9 кДж/моль.

**Висновки.** Вивчені електрохімічні властивості фенігідину, адсорбційне навантаження деполаризатора на електроді, що є суттєвим фактором підвищення чутливості методики кількісного аналізу фенігідину методом диференційної імпульсної полярографії. Вивчені умови мають перевагу перед існуючими за рахунок скорочення часу проведення аналізу та зменшення помилки визначення.

#### Література:

1. Гейровский, Я., Кута, Я. Основы полярографии; пер. с чеш.; под. ред. С. Г. Майрановского. – М. : Мир, 2010. – 559 с.

2. Косов, Ю. Г. Идентификация нифедипина физико-химическими методами / Ю. Г. Косов // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. / Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 241-242.

3. Nifedipine: differential pulse polarography and photodecomposition of nifedipine / J.A. Squella, E. Barnafi, S. Perna, L.J. Nuner-Vergare // Talanta. – 1989. – 36, № 3. – P. 363-366.

4. Shapovalov V. A. Determination of nifedipine by differential pulse adsorptive stripping polarography / V.A. Shapovalov // I. of Analytical chemistry. – 2002. – Vol. 57, № 2. – P. 157-158.

## **Перспективні напрямки лікування хронічної форми вірусного гепатиту В**

**Поліщук Д. В., Тітова Л. О.**

*Національний технічний університет України*

*«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»*

dashapolischuck@ukr.net

Гепатит В – антропонозне вірусне захворювання, викликане вірусом гепатиту В, яке призводить до пошкоджень печінки, викликаючи руйнування й загибель гепатоцитів, а у 5%-10% випадків переходить у хронічну форму, при якій люди переносять захворювання в прихованій (субклінічній) формі [1]. За оціночними даними, станом на 01.01.2019 року в Україні 1,5% (632 298) осіб інфіковано ВГВ.

Сучасні методики лікування ХГВ включають різноманітні форми інтерферонів, препарати аналогів нуклеозидів і нуклеотидів, що ефективно гасить реплікацію вірусу, але після скасування лікування, як правило, спостерігається рецидив захворювання. Повне видужання – елімінація вірусу з організму в даний час є недосяжною ціллю [2]. Це пов'язано з персистенцією кільцевої ковалентно замкнутої ДНК (ккзДНК) вірусу гепатиту В у клітинах печінки, на яку сучасні препарати не діють, саме тому великий інтерес в даному напрямку представляють технології «редагування» геному, засновані на використанні нуклеаз — ферментів, здатних вибірково зв'язуватися з певними нуклеотидними послідовностями в складі цільової молекули ДНК і каталізувати її розщеплення.

Жоден з сучасних лікарських засобів не діє безпосередньо на ккзДНК ВГВ. Однак відомо, що безпосередньо деградувати цю ДНК можуть АРОВЕС-дезамінази і сайтспецифічні нуклеази систем CRISPR / Cas9, ZFNs (нуклеази з цинковими пальцями), TALENs (ефекторні нуклеази, подібні активаторам) [3].

Найбільш перспективною в даний час є технологія «редагування» генома на основі сайт-специфічних нуклеаз CRISPR / Cas9, що викликають дволанцюгові розриви ДНК і