

15. Chernobrovuj, V. M., Melashhenko, S. T., Fishhenko, L. V. (2015). Osnovni pytannja reformuvannja systemy ohorony zdorov'ja na zasadah zagal'noi' praktyky – simejnoi' medycyny: dosvid roboty komunal'nogo zakladu «Centr pervynnoi' medyko-sanitarnoi' dopomogy №1», m. Vinnyca. Simejna medycyna, 4, 14–16.

16. Pestun, I. V. (2012). Optyimizacija upravlinnja asortymentom likars'kyh zasobiv u farmacevtychnyh organizacijah. Kyiv, 15.

17. Gyrina, O. M., Grishylo, P. V., Lemzjakova, T. G. et al; Moskalenko, V. F., Gyrina, O. M. (Eds.) (2007). Simejna medycyna. Organizacijni osnovy simejnoi' medycyny. Kyiv: Medycyna, 392.

Дата надходження рукопису 16.03.2016

Понюмаренко Микола Семенович, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра організації і економіки фармації, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: pms2054980@yandex.ua,

Кабачна Алла Василівна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра організації і економіки фармації, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: reforma.zoz@gmail.com

Соловійов Олексій Станіславович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра організації і економіки фармації, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: pms2054980@yandex.ua

Аугунас Сабіна Валерійвна, аспірант, кафедра організації і економіки фармації, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: sabina.augynas@li.ru

Борищук Володимир Олександрович, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра організації і економіки фармації, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112

УДК 541(183.12+64):542.944

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.66881

СИНТЕЗ И ЭМИССИЯ АКТИВНОГО ХЛОРА ИЗ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ N-ХЛОР-N-АЛКИЛСУЛЬФОАМИДОВ

© В. Н. Торопин, К. С. Бурмистров, Б. В. Мурашевич, Г. Н. Кременчуцкий

Цель. Синтезировать иммобилизованные N-хлор-N-алкилсульфонамиды с алкильными радикалами различной длины, изучить их свойства и эмиссию активного хлора из них при активации.

Методы. По реакции иммобилизованного на сополимере стирол-дивинилбензол (8 % дивинилбензола) сульфохлорида с аминами: метиламином, этиламином, n-пропиламином, n-бутиламином, циклогексиламином, n-додециламином – синтезированы иммобилизованные N-алкилсульфонамиды. Реакцией их с гипохлоритом натрия получены иммобилизованные N-хлор-N-алкилсульфонамиды. Исследована эмиссия активного хлора из синтезированных соединений в водные растворы, содержащие таурин.

Результаты. Показано, что содержание активного хлора в N-хлор-N-алкилсульфонамидах симбатно снижается с увеличением длины алкильного радикала. С увеличением длины алкильного заместителя в матрице полимера увеличивается количество N-алкилсульфонамидных групп, не реагирующих с гипохлоритом натрия вследствие стерических затруднений, создаваемых алкильными группами.

Иммобилизованные N-хлор-N-алкилсульфонамиды при активации их таурином более устойчивы в водных растворах по сравнению с аналогичными N-хлорсульфонамидами натрия. Через 24 часа в растворах достигается псевдоравновесная концентрация активного хлора, которая остается постоянной в течение 192 часов. Достигаемая концентрация активного хлора при активации составляет 40–130 мг/дм³, в зависимости от алкильного радикала. Методом УФ спектроскопии изучено равновесие N-хлортаурин – N,N-дихлортаурин в растворе. Изучены антимикробные свойства раствора, полученного из иммобилизованного N-хлор-N-(n-пропил)-сульфонамида.

Выводы. Содержание активного хлора в иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидах симбатно снижается с увеличением длины алкильного радикала.

Иммобилизованные N-хлор-N-алкилсульфонамиды проявляют большую устойчивость к действию таурина по сравнению с соответствующими N-хлорсульфонамидами натрия. Отличие по отношению к активатору – таурину для иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидов и N-хлорсульфонамида натрия связано с различиями в строении фрагментов –SO₂NAlkCl и –SO₂NNaCl, а также энергией связи N–Cl.

Иммобилизованные N-хлор-N-алкилсульфонамиды могут быть использованы в качестве источников активного хлора пролонгированного действия

Ключевые слова: активный хлор, эмиссия, N-алкилсульфонамиды, таурин, N-хлортаурин, N,N-дихлортаурин, иммобилизованный N-хлор-N-алкилсульфонамид, антимикробная активность, ИК спектры, УФ спектры

Aim. To synthesize immobilized N-chloro-N-alkylsulfonamides with different lengths alkyl radicals, to study their properties and emission of active chlorine from them upon activation.

Methods. Immobilized N-alkylsulfonamides were synthesized by reaction of immobilized on a styrene-divinylbenzene copolymer (8 % of divinylbenzene) sulfochloride with amines, e. g.: Methylamine, Ethylamine, n-Propylamine, n-Butylamine, Cyclohexylamine, n-Dodecylamine. Immobilized N-chloro-N-alkylsulfonamides were obtained after their reaction with Sodium hypochlorite. Active chlorine emission from the synthesized substances into the Taurine – containing aqueous solutions was studied.

Results. It has been shown, that the content of active chlorine in N-chloro-N-alkylsulfonamides decreases symbatically with increasing length of the alkyl radical. Upon increasing length of the alkyl substituent in the polymer matrix, quantity of N-alkylsulfonamide groups, not reacting with Sodium hypochlorite due to steric hindrance generated by alkyl groups, decreases.

Immobilized N-chloro-N-alkylsulfonamides upon their activation by Taurine are more stable in aqueous solutions in comparison with analogous Sodium N-chloro sulfonamides. After 24 hours, active chlorine pseudo-equilibrium is achieved and remains stable within 192 hours. Active chlorine achieved concentration upon activation is 40–130 mg/dm³, depending on alkyl radical. N-chlorotaurine – N, N-dichlorotaurine equilibrium in solution was studied by UV-spectroscopy method. Antimicrobial properties of the solution, produced from the immobilized N-chloro-N- (n-propyl) sulfonamide, were studied.

Conclusion. Active chlorine content in immobilized N-chloro-N-alkylsulfonamides decreases symbatically with increasing length of the alkyl radical.

Immobilized N-chloro-N-alkylsulfonamides show a significant resistance to the Taurine effect comparing with corresponding Sodium N-chloro sulfonamides. In relation to the activator – Taurine, the difference between immobilized N-chloro-N-alkylsulfonamides and Sodium N-chloro sulfonamides is connected with distinctions in the structure of –SO₂NAlkCl and –SO₂NNaCl fragments, as well as N–Cl binding energy.

Immobilized N-chloro-N-alkylsulfonamides can be used as a prolonged action active chlorine sources

Keywords: active chlorine, emission, N-alkylsulfonamides, Taurine, N-chlorotaurine, N, N-dichlorotaurine, immobilized N-chloro-N-alkylsulfonamide, antimicrobial activity, IR-spectra, UV-spectra

1. Введение

В последнее десятилетие применение растворов гипохлорита натрия и хлорноватистой кислоты в медицине и ветеринарии испытывает некий «ренессанс» [1]. Это связано, в первую очередь, с резко возросшей резистентностью бактерий и вирусов к антибиотикам [2], в то время как она отсутствует к растворам активного хлора [3]. Хлорноватистая кислота является биогенным антимикробным агентом, синтезируется в организме высших млекопитающих и человека (главным образом, в сыворотке крови) при появлении чужеродных микроорганизмов за счет окисления хлорид иона миелопероксидазой [4]. В организме находится в равновесной форме HOCl/OCl⁻, причем в очаге воспаления ее концентрация может достигать 25–50 мМ [5].

2. Постановка проблемы в общем виде, актуальность темы и ее связь с важными научными или практическими вопросами

В качестве источника активного хлора (растворов хлорноватистой кислоты) для лечения инфицированных ран и приготовления дезинфицирующих растворов по-прежнему актуальными остаются N-хлор (арил)сульфонамиды натрия (хлорамин Т и др.). Однако существенным их недостатком является попадание в приготавливаемый антимикробный раствор молекул – носителей хлорамидной функции (арилсульфамидов), загрязняющих его. Кроме того, отработанные растворы, попадая в сточные воды, оказывают нагруз-

ку на природную экосистему. В этой связи представляют интерес N-хлорамины, привитые к полимерному носителю, применение которых исключает недостатки, присущие обычным N-хлораминам.

Впервые иммобилизованные N-хлорсульфонамиды натрия были синтезированы в 1954 г., в качестве полимерного носителя использовался линейный полистирол [6]. Однако такие полимеры оказались неудобными для применения, так как в воде материал приобретал студнеобразное состояние, что затрудняло его отделение и регенерацию. Позднее были синтезированы N-хлорсульфонамиды на сетчатом сополимере стирола с дивинилбензолом, что позволило получить гранульную форму полимера, удобную в применении [7]. В дальнейшем на основе сополимера стирола с дивинилбензолом были синтезированы N,N-дихлорсульфонамиды и отдельные представители N-хлор-N-алкилсульфонамидов [8–10].

Авторы [5–10] показали, что синтезированные полимерные N-хлорсульфонамиды являются эффективными бактерицидными агентами для обеззараживания воды, как в стационарных, так и проточных системах.

3. Анализ последних исследований и публикаций, в которых начато решение данной проблемы и на которые опирается автор

Данных о применении иммобилизованных N-хлорсульфонамидов в медицинской практике нет.

Ранее нами, с целью выяснения возможности использования иммобилизованных N-хлорсульфонамидов натрия для приготовления антимикробных растворов, была изучена эмиссия активного хлора из них и оценена стабильность полученных растворов [11]. Показана возможность использования иммобилизованных N-хлорсульфонамидов натрия для приготовления таких растворов и исследованы их антимикробные свойства. Установлено, что скорость эмиссии активного хлора и стабильность раствора зависят от типа полимерной матрицы и активатора. При этом в качестве активаторов эмиссии активного хлора наиболее эффективными агентами оказались сульфаминовая кислота и 2-аминоэтансульфокислота (таурин) [11].

4. Выделение не решенных ранее частей общей проблемы, которой посвящена статья

В литературе отсутствуют данные о влиянии длины алкильного радикала на синтез иммобилизо-

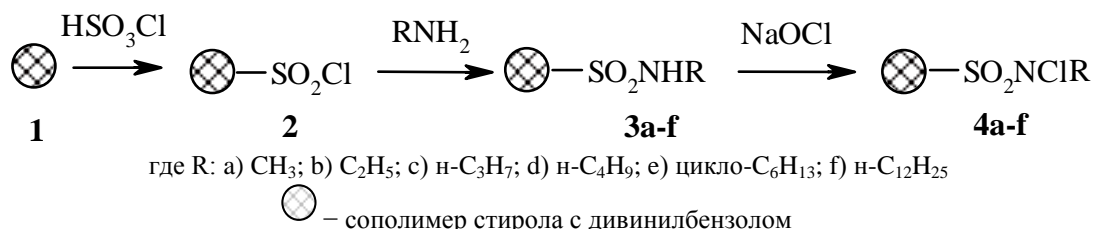
ванных N-хлор-N-алкилсульфонамидов, а также нет сведений об эмиссии активного хлора из них.

5. Формулирование целей (задачи) статьи

Целью настоящего исследования явился синтез иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидов с алкильными заместителями различной длины, а также изучение эмиссии активного хлора при активации таурином.

6. Изложение основного материала исследования (методов и объектов) с обоснованием полученных результатов

Ранее нами была изучена эмиссия активного хлора из иммобилизованных N-хлорсульфонамидов натрия [11]. Представлялось интересным изучить эмиссию активного хлора из материалов, не содержащих ионносвязанного натрия. Одним из представителей такого типа соединений являются иммобилизованные N-хлор-N-алкилсульфонамиды, которые синтезированы нами по приведенной ниже схеме:



В качестве исходного материала использован сополимер стирола с дивинилбензолом макропористой структуры производства ГП «Смоля» г. Днепропетровск (Украина) с содержанием дивинилбензола 8 %.


Введение в структуру полимера объемных групп, по нашему мнению, может затруднить диффузию активного хлора из материала в раствор, что позволит создать вещества пролонгированного действия. С другой стороны, такие объемные группы могут повлиять на содержание активного хлора и механические свойства материала.

Исходный полимерный сульфохлорид (2) синтезирован нами по ранее предложенной методике [11]. Для синтеза N-алкилсульфонамидов (3a-c) использовали реакцию (2) с водными растворами аминов. При синтезе соединений (3d-f) использовали спиртовые растворы аминов. Синтез N-хлор-N-алкилсульфонамидов (4a-f) осуществлялся по ранее использованной методике [11]. Синтезированные соединения представляют собой гранулы желтого цвета со слабым запахом хлора и содержанием активного хлора от 2,8 % до 11,2 % (табл. 1).

Таблица 1

Свойства синтезированных полимерных N-хлор-N-алкилсульфонамидов

Alk*		Влажность при естественной сушке, %	Содержание активного хлора в пересчете на сухой продукт, % масс	Содержание SO ₃ H-групп, мг-экв/г	Выход в пересчете на исходный алкилсульфонамид, %
a	CH ₃	21,0	11,2	0,86	73,1
b	C ₂ H ₅	22,2	8,8	0,92	60,9
c	n-C ₃ H ₇	19,8	7,7	0,96	56,3
d	n-C ₄ H ₉	20,5	6,9	1,05	53,2
e	цикло-C ₆ H ₁₃	20,5	6,0	0,68	47,0
f	n-C ₁₂ H ₂₅	20,1	2,8	0,75	28,0

Примечание: * –  -SO₂NClAlk

Синтезированные соединения устойчивы при хранении, потеря активного хлора составляет около 0,5 % в год. Как следует из данных табл. 1, содержание сульфогрупп колеблется от 0,68 до 1,05 мг-экв/г, а содержание активного хлора симбатно снижается с уве-

личением длины алкильного радикала. Таким образом, в матрице содержится существенное количество непрореагировавших с раствором гипохлорита N-алкилсульфонамидных групп. Это объясняется стерическими затруднениями, создаваемыми алкильными группами.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК спектров. Так в спектрах иммобилизованных N-алкилсульфонамидов присутствуют колебания N–H связи сульфамидного фрагмента, проявляющиеся в виде диффузных полос поглощения в области 3320–3300 см⁻¹. В спектрах присутствуют колебания, характеризующие СН-группы бензольного кольца в области 3060-3030 см⁻¹. Колебания алкильных групп проявляются в области 2930–2900 см⁻¹. Наличие двух связей S→O сульфамидного фрагмента характеризуется антисимметричными валентными колебаниями в области 1330–1310 см⁻¹, дублетом при 1250–1190 см⁻¹ и симметричными валентными колебаниями в области 1050 см⁻¹ и 1010 см⁻¹.

В спектрах иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидов в области 3500-3470 см⁻¹ наблюдаются диффузные полосы воды, которые остаются даже после длительной сушки образцов над серной кислотой. Наличие связей S→O фрагмента –SO₂NCIAlk подтверждается полосами антисимметричных валентных колебаний в области 1370–1330 см⁻¹, и 1240–1175 см⁻¹, характерных для гидратированных молекул [12], а также симметричных валентных колебаний в области 1048 см⁻¹ и 1012 см⁻¹. Полосы поглощения в области 1135 см⁻¹ и 1092 см⁻¹ относятся к плоскостным скелетным колебаниям C–H связей бензольного кольца с участием сильно электроноакцепторной группы –SO₂NCIAlk. Подтверждением нахождения этой группы в пара-положении бензольного ядра является полоса в области 846–835 см⁻¹, относящаяся к внеплоскостным деформационным колебаниям СН-групп бензольного кольца. В ИК спектре N,N-дихлорполистиролсульфонамида связи S→O фрагмента –SO₂NCI₂ проявляются в виде полос ва-

лентных колебаний в области 1382 см⁻¹ (антисимметричные) и 1184 см⁻¹ (симметричные) [13].

Ранее было показано [11], что для получения из N-хлорсульфонамидов натрия растворов с высокой концентрацией активного хлора в качестве активатора-стабилизатора целесообразно использовать таурин или сульфаминовую кислоту, так как они оказались наиболее эффективными. Известно, что в присутствии активного хлора таурин образует N-хлортаурин и N,N-дихлортаурин. Кроме того, таурин и N-хлортаурины не являются (в отличие от сульфаминовой кислоты) абиогенными соединениями, они могут синтезироваться в организме человека [14, 15]. В последнее время в медицине к растворам N-хлортаурина и N,N-дихлортаурина проявляется большой интерес, поскольку они являются эффективными антимикробными агентами обладающими широким спектром активности, низкой токсичностью, высокой стабильностью и малым временем экспозиции [16, 17].

Для изучения эмиссии активного хлора из иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидов (4a-f) в качестве активатора использовался таурин. Для этого брались навески соответствующих полимеров (4a-f) массой 1,2 г и таурин массой 0,6 г. Методика проведения эксперимента приведена в экспериментальной части. Следует отметить, что из иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидов (4a-f) активный хлор выделяется гораздо медленнее, чем из соответствующих N-хлорсульфонамидов натрия. Так через 4 ч после начала активации концентрация активного хлора в растворе составила всего 15–70 мг/дм³ (рис. 1), тогда как из иммобилизованных N-хлорсульфонамидов натрия 850–900 мг/дм³ [11].

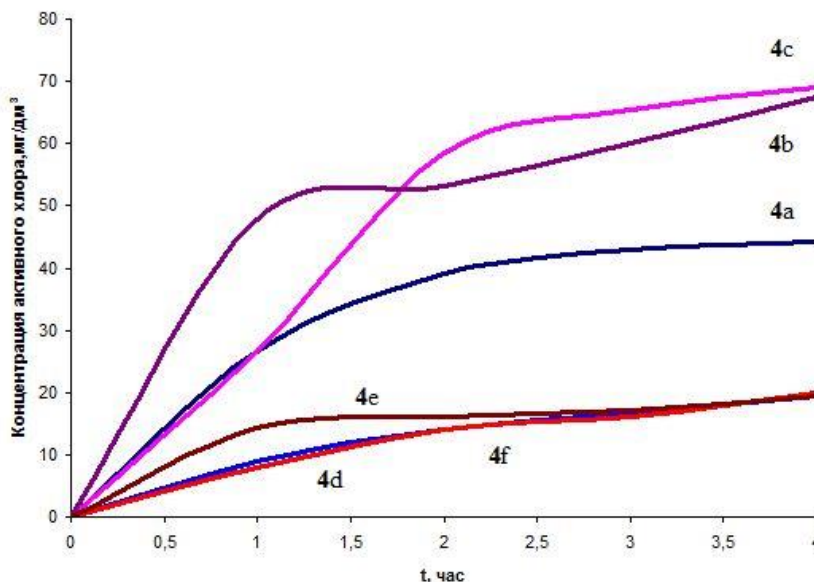


Рис. 1. Зависимость концентрации активного хлора от времени выдержки (4 ч) полимеров (4a-f) при активации таурином

В этой связи изучение эмиссии активного хлора из иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидов (4a-f) проводилось на протяжении 192 ч (8 суток). Полученные зависимости концентрации активного хлора в растворе от времени выдержки приведены на рис. 2. Как видно из приведенных данных,

через 24 ч концентрация выделившегося активного хлора из N-хлор-N-алкилсульфонамидов (4d-f) с большими алкильными радикалами находится в пределах 20–40 мг/дм³, тогда как для соединений (4a-c) – она составляет 80–130 мг/дм³. При этом для всех соединений достигается псевдостационарная концентрация.

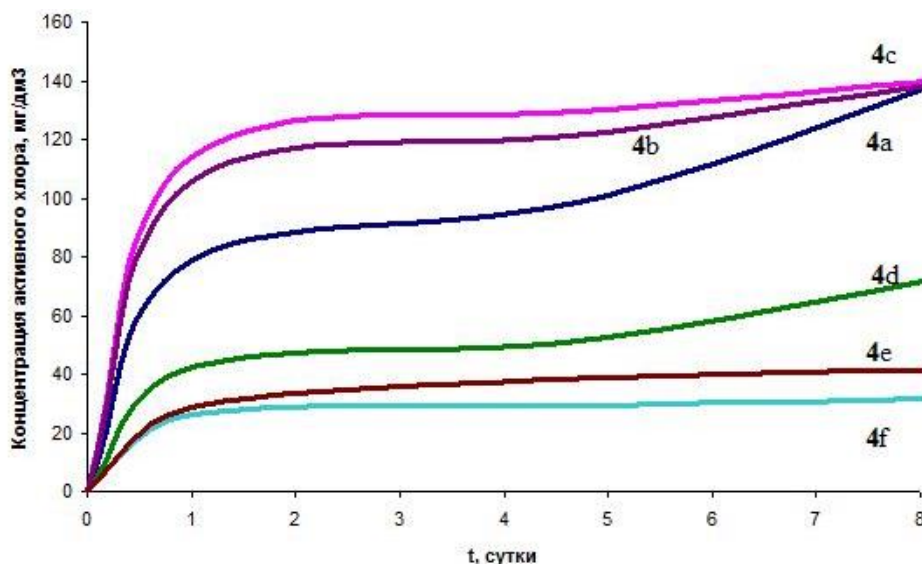


Рис. 2. Залежність концентрації активного хлора від часу видержки (8 суток) полімерів (4a-f) при активації таурином

Таким образом, по эмиссии активного хлора в раствор в течение 192 ч (8 суток) синтезированные нами соединения можно расположить в следующий ряд: 4c > 4b > 4a >> 4d > 4e > 4f.

Для доказательства того, что при активации иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидов (4a-f) таурином первоначально образуется N-хлортаурин, были записаны УФ спектры растворов. В спектрах присутствует полоса поглощения в области 250 нм, которая характерна именно для N-хлортаурина [15], для N,N-дихлортаурина максимум поглощения находится около 300 нм [17]. Следует отметить, что при записи УФ спектров растворов, полученных из N-хлор-N-алкилсульфонамидов (4a-d) и выдержанных в течение 8 суток над ними, обнаружено смещение полос поглощения с 250 нм (первоначально зарегистрированных), в область 300 нм, что свидетельствует о присутствии в растворе N,N-дихлортаурина. В то же время в спектрах растворов, полученных из N-хлор-N-циклогексил- (4e) и N-хлор-N-(н-додецил)- (4f) сульфонамидов в условиях аналогичных (4a-d), по-прежнему присутствует

полоса поглощения при 250 нм, характеризующая наличие N-хлортаурина.



Обнаруженный нами факт образования N,N-дихлортаурина в растворе в присутствии таурина является довольно неожиданным результатом и может свидетельствовать о легкости протекания реакции хлорирования N-хлортаурина, при условии стабилизации активного хлора таурином и концентрации активного хлора. Отсутствие в растворе N,N-дихлортаурина в случае соединений (4e) и (4f) может быть объяснено недостаточной генерацией активного хлора таурином, из-за высокой их стабильности.

Анализ полимеров после окончания экспериментов по эмиссии активного хлора показал, что в них, в отличие от иммобилизованных N-хлорсульфонамидов натрия, присутствует значительное количество N-хлорсульфонамидных групп, данные приведены в табл. 2.

Таблица 2

Концентрация остаточного хлора в полимерах (4a-f)

Alk		Начальное содержание активного хлора в пересчете на сухой продукт		Содержание остаточного активного хлора в пересчете на сухой продукт, %	
		C ₀ , %	мг/навеска	C _к , %	κ _{исп}
a	CH ₃	11,2	134,4	4,3	61,6
b	C ₂ H ₅	8,8	105,6	3,5	60,2
c	н-C ₃ H ₇	7,7	92,4	2,9	62,3
d	н-C ₄ H ₉	6,9	82,8	2,6	62,3
e	цикло-C ₆ H ₁₃	6,0	72,0	4,4	26,7
f	н-C ₁₂ H ₂₅	2,8	33,6	1,6	42,9

Как видно из табл. 2, коэффициент использования активного хлора ($k_{исп.}$) через 8 суток примерно одинаков для продуктов (4a-d) и снижается при разветвлении (4e) и удлинении алкильного радикала (4f):

$$k_{исп.} = \frac{C_0 - C_k}{C_0} \cdot 100 \%$$

Нами проведены испытания на антимикробную активность раствора N-хлортаурина, полученного из иммобилизованного N-хлор-N-(н-пропил)-сульфонамида (4с) активацией таурином (концентрация активного хлора 130 мг/дм³) на тестовых культурах условно патогенных микроорганизмов (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *C.albicans*, *P.aeruginosa*), взятых из фонда музея культур кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и эпидемиологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины. Установлено, что антимикробная активность проявляется при внесении 0,4 мл испытуемого раствора в чашки Петри на питательную среду (МПА) с вышеуказанными тест-культурами. Результаты оказались такими же, как при внесении 0,1 мл раствора N-хлортаурина концентрацией 600 мг/дм³. [18]. Данные приведены в табл. 3.

Таблица 3

Влияние раствора N-хлортаурина на зоны роста тест-культур микроорганизмов

№	Тест-культуры	Зона задержки роста тест-культур, мм
1	<i>S.aureus</i>	7
2	<i>S.epidermidis</i>	6
3	<i>E.coli</i>	5
4	<i>P.aeruginosa</i>	3
5	<i>C.albicans</i>	2
6	<i>K.pneumoniae</i>	2

Экспериментальная часть

ИК спектры синтезированных соединений записаны на ИК-Фурье спектрометре Thermo Scientific Nicolet iS10 в виде мелкодисперсных порошков, методом диффузного отражения и обработаны в программе OMNIC 8. УФ спектры водных растворов N-хлортаурина и N,N-дихлортаурина концентрацией 5x10⁻⁴ моль/дм³ записаны на спектрофотометре СФ-2000 в кюветах К10, раствор сравнения – дистиллированная вода.

Методика синтеза иммобилизованного сульфохлорида (2) приведена в работе [11].

Синтез иммобилизованных N-метил (этил, н-пропил)- сульфонамидов (3a-c)

К 0,25 мол. сульфохлорида (2) порциями при перемешивании прибавляли смесь 100 мл охлажденной до 0°С воды и 1,0 мол. соответствующего амина, массу перемешивали 0,5 ч и оставляли на 12 ч. Затем смолу отфильтровывали под вакуумом на фильтре Шотта, промывали на фильтре водой. Выдерживали смолу на протяжении 12 ч в 5 % растворе соляной кислоты. Затем продукт отфильтровывали и промывали водой до нейтрального рН фильтрата. Полученную смолу сушили на воздухе до постоянного веса.

Синтез иммобилизованных N-н-бутил (циклогексил, н-додецил)- сульфонамидов (3d-f)

К 0,25 мол. сульфохлорида (2) порциями при перемешивании прибавляли смесь 350 мл изопропилового спирта, и 0,5 мол. соответствующего амина. Массу перемешивали в течение 2 ч и оставляли на 12 ч, затем отфильтровывали смолу на фильтре Шотта под вакуумом, промывали 200 мл изопропилового спирта, а затем водой. Для удаления избытка аминов смолу выдерживали в 5 % растворе соляной кислоты в течение 12 ч. Отфильтровывали смолу на фильтре Шотта, промывали водой до нейтральной среды фильтрата и сушили на воздухе до постоянного веса.

Синтез иммобилизованных N-хлор-N-алкил-сульфонамидов

К 0,25 мол. соответствующего N-алкил-сульфонамида (3a-f) прибавляли 500 мл 4 % раствора гипохлорита натрия, перемешивали в течение 30 мин и оставляли на 12 ч. Отфильтровывали смолу под вакуумом на фильтре Шотта, промывали водой до нейтрального рН фильтрата и сушили на воздухе до постоянного веса.

Определение влажности иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидов

Навеску смолы массой 1-2 г (точный вес) помещали в эксикатор с концентрированной серной кислотой и выдерживали до постоянного веса. По потере массы определяли влажность.

Определение содержания –SO₃H групп в иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидах

Иммобилизованный N-хлор-N-алкилсульфонамид обрабатывали 0,1 н раствором HCl и оставляли в растворе на 12 ч, продукт промывали водой до нейтральной реакции фильтрата и сушили сначала на воздухе, а затем в эксикаторе над серной кислотой до постоянного веса. Навеску N-хлор-N-алкилсульфонамида массой 1,0–1,5 г (точный вес) помещали в 100 мл 0,1 н раствора NaOH и выдерживали 2 ч, затем отбирали 25 мл раствора и титровали 0,1 н раствором HCl до перехода окраски индикатора – метилового красного. Определяли содержание –SO₃H групп (E) в мг-экв/г по формуле:

$$E = \frac{4aKN \cdot 100}{g(100 - W)},$$

где a – объем раствора NaOH, израсходованного на титрование, мл;

K – поправочный коэффициент 0,1 н. раствора NaOH;

N – нормальность раствора NaOH;

g – навеска N-хлор-N-алкилсульфонамида, г;

W – содержание воды в N-хлор-N-алкилсульфонамиде.

Результаты приведены в табл.1.

Определение содержания активного хлора в иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидах

Брали навеску высушенного над серной кислотой образца N-хлор-N-алкилсульфонамида массой около 1,0 г (точная навеска). Далее аналогично методике, приведенной в работе [11].

Определение эмиссии активного хлора из иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидов

Навеску соответствующего иммобилизованного N-хлор-N-алкилсульфонамида, высушенного в эксикаторе над серной кислотой, массой около 1,2 г (точная навеска) помещали в конус на 250 мл, прибавляли 100 мл дистиллированной воды и 0,6 г (4 ммоль) таурина перемешивали и закрывали пробкой. Содержимое термостатировали при температуре +20 °С в темном месте и периодически перемешивали. Через определенные промежутки времени (1 ч, 4 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 120 ч, 196 ч) из конуса отбирали пипеткой аликвоту раствора объемом 10 мл. Помещали ее в конус на 100 мл, добавляли 25 мл дистиллированной воды, 10 мл 10 % раствора KI и 10 мл 10 % раствора серной кислоты. Перемешивали раствор после добавления каждого реактива, и выдерживали 10 мин в темном месте. Титровали содержимое 0,01 н раствором тиосульфата натрия до светло-желтого цвета раствора, добавляли 1 мл 3 % раствора крахмала и продолжали титрование раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания раствора. Обработку результатов определения активного хлора проводили в соответствии с ГОСТ18190-72 [19].

Изучение антимикробной активности раствора N-хлортаурина, полученного из N-хлор-N-(н-пропил)-сульфонамида

Навеску полимера (4с) массой 1,2 г помещали в конус, добавляли 100 мл дистиллированной воды и вносили 0,6 г таурина, перемешивали в течение часа и оставляли на 24 ч. Затем отбирали пипеткой необходимое количество раствора для испытаний. На чашки Петри с застывшим мясо-пептонным агаром (МПА) делали посеы газонем 1 млрд. взвеси суточных тест-культур, после 24 ч инкубации на застывшую среду в середине чашки Петри делали лунку и в нее закапывали по 0,4 мл исследуемого раствора. Чашки Петри с пробами термостатировали в сушильном шкафу при 37 °С в течение 24 ч после чего производили замер зон подавления роста тестовых микроорганизмов.

7. Выводы из проведенного исследования и перспективы дальнейшего развития данного направления

Показано, что содержание активного хлора в иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидах симбатно снижается с увеличением длины алкильного радикала.

Полученные результаты свидетельствуют о большей устойчивости иммобилизованных N-хлор-N-алкилсульфонамидов к действию таурина, в сравнении с соответствующими N-хлорсульфонамидами натрия. Это связано с различиями в строении –SO₂NAlkCl и –SO₂NNaCl фрагментов и энергий связи N–Cl.

Синтезированные иммобилизованные N-хлор-N-алкилсульфонамиды могут быть использованы в качестве источников активного хлора пролонгированного действия.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке компании “Noosphere Ventures” (США) по гранту конкурса “Vernadski Challenge-2015”.

Литература

1. Петросян, Э. А. Гипохлорит натрия в лечении гнойного перитонита [Текст] / Э. А. Петросян // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1993. – № 5-6. – С. 18–21.
2. Самарин, Д. В. Антибиотикорезистентность [Текст] / Д. В. Самарин // Therapia. Український медичний вісник. – 2009. – № 12. – С. 43–45.
3. Бахир, В. М. Химический состав и функциональные свойства хлорсодержащих дезинфицирующих растворов [Текст] / В. М. Бахир, Б. И. Леонов, С. А. Паничева, В. И. Прилуцкий, Н. Ю. Шомовская // Вестник новых медицинских технологий. – 2003. – № 4. – С. 50.
4. Weiss, S. J. Chlorination of Taurine by Human Neutrophils [Text] / S. J. Weiss, R. Klein, A. Slivka, M. Wei // Journal of Clinical Investigation. – 1982. – Vol. 70, Issue 3. – P. 598–607. doi: 10.1172/jci110652
5. Панасенко, О. М. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах [Текст] / О. М. Панасенко, И. В. Горудко, А. В. Соколов // Успехи биологической химии. – 2013. – Т. 53. – С. 195–244.
6. Nakamura, Y. High polymers containing free functional groups. VII. Insoluble resins containing sulfonamide, sulfochloramide, or sulfodichloramide group [Text] / Y. Nakamura // The Journal of the Society of Chemical Industry, Japan. – 1954. – Vol. 57, Issue 11. – P. 818–819. doi: 10.1246/nikkashi1898.57.818
7. Emerson, D. W. Functionally Modified Poly (styrene-divinylbenzene). Preparation, Characterization and Bactericidal Action [Text] / D. W. Emerson, D. T. Shea, E. M. Sorensen // Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development. – 1978. – Vol. 17, Issue 3. – P. 269–274. doi: 10.1021/i360067a019
8. Emerson, D. W. Polymers for removal of free and combined active chlorine and active bromine from water. Sulfonamides derived from styrene-divinylbenzene copolymers. Polymer supported reagents 4 [Text] / D. W. Emerson // Industrial & Engineering Chemistry Research. – 1988. – Vol. 27, Issue 10. – P. 1797–1802. doi: 10.1021/ie00082a011
9. Emerson, D. W. Slow release of active chlorine and bromine from styrene-divinylbenzene copolymers bearing N,N-dichlorosulfonamide, N-chloro-N-alkylsulfonamide and N-bromo-N-alkylsulfonamide functional groups. Polymer-supported reagents 6 [Text] / D. W. Emerson // Industrial & Engineering Chemistry Research. – 1991. – Vol. 30, Issue 11. – P. 2426–2430. doi: 10.1021/ie00059a010
10. Emerson, D. W. Chlorine dioxide generated by reaction of sodium chlorite with N-halosulfonamide or N-alkyl-N-halosulfonamide groups on styrene-divinylbenzene copolymers [Text] / D. W. Emerson // Industrial & Engineering Chemistry Research. – 1993. – Vol. 32, Issue 6. – P. 1228–1234. doi: 10.1021/ie00018a031
11. Бурмистров, К. С. Эмиссия активного хлора из иммобилизованных N-хлорсульфонамидов [Текст] / К. С. Бурмистров, В. Н. Торопин, В. В. Рябенко, Г. Н. Кременчуцкий, А. К. Балалаев // Вопросы химии и хим. технологии. – 2014. – Т. 3. – С. 30–36.
12. Цундель, Г. Гидратация и межмолекулярное взаимодействие [Текст] / Г. Цундель. – М.: Мир, 1972. – 390 с.
13. Maddah, B. Preparation of N,N-dichloropolystyrene sulfonamide nanofiber as a regenerable self-decontaminating material for protection against chemical warfare agents [Text] / B. Maddah, M. Azimi // International Journal of Nano Dimension. – 2012. – Vol. 2, Issue 4. – P. 253–259. doi: 10.7508/ijnd.2011.04.006
14. Grisham, M. B. Role of monochloramine in the oxidation of erythrocyte hemoglobin by stimulated neutrophils [Text] / M. B. Grisham, M. M. Jefferson, E. L. Thomas // J. Biol. Chem. – 1984. – Vol. 259, Issue 11. – P. 6766–6772.

15. Thomas, E. L. Preparation and characterization of chloramines [Text] / E. L. Thomas, M. B. Grisham, M. M. Jefferson // *Methods in Enzymology*. – 1986. – P. 569–571. doi: 10.1016/s0076-6879(86)32042-1

16. Gottardi, W. N-Chloramines, a Promising Class of Well-Topical Anti-Infectives [Text] / W. Gottardi, D. Debabov, M. Nagl // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 57, Issue 3. – P. 1107–1113. doi: 10.1128/aac.02132-12

17. Gottardi, W. Chemical properties of N-chlorotaurine sodium, a key compound in the human defence system [Text] / W. Gottardi, M. Nagl // *Archiv der Pharmazie*. – 2002. – Vol. 335, Issue 9. – P. 411–421. doi: 10.1002/1521-4184(200212)335:9<411::aid-ardp411>3.0.co;2-d

18. Степанский, Д. А. Исследование антимикробных свойств раствора натрия гипохлорита и таурина [Текст] / Д. А. Степанский, Г. Н. Кременчущкий, И. П. Кошечая, Н. В. Торопін, В. Н. Торопін // *Biomedical and Biosocial Antropology*. – 2014. – № 22. – С. 79–82.

19. ГОСТ 18190-72 «Вода питьевая. Методы определения содержания активного хлора» [Текст]. – М.: Стандартинформ, 2009.

References

1. Petrosian, E. A. (1993). Hypokhloryt natriya v lechenyy hnojnoho perytonyta [Sodium hypochlorite in the treatment of purulent peritonitis]. *Vestnyk khyrurhyu ym. Y. Y. Hreko*, 5-6, 18–21.

2. Samaryn, D. V. (2009). Antybyotykorezystentnost [Antibiotic resistance]. *Therapia. Ukrains'kyj medychnyj visnyk*, 12, 43–45.

3. Bakhyr, V. M., Leonov, B. Y., Panycheva, S. A., Pryluts'kyj, V. Y., Shomovskaia, N. Yu. (2003). Khymycheskyj sostav y funktsional'nye svoystva khlorsoderzhaschykh dezynfytsyruischykh rastvorov [The chemical composition and functional properties of chlorine-containing disinfectants]. *Vestnyk novykh medytsynskykh tekhnolohiy*, 4, 50.

4. Weiss, S. J., Klein, R., Slivka, A., Wei, M. (1982). Chlorination of Taurine by Human Neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 70 (3), 598–607. doi: 10.1172/jci110652

5. Panasenko, O. M., Horudko, Y. V., Sokolov, A. V. (2013). Khlornovataystaia kyslota kak predshestvennykh svobodnykh radykalov v zhyvykh systemakh [Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems]. *Uspekhy byolohycheskoj khymyy*, 53, 195–244.

6. Nakamura, Y. (1954). High polymers containing free functional groups. VII. Insoluble resins containing sulfonamide, sulfochloramide, or sulfodichloramide group. *The Journal of the Society of Chemical Industry, Japan*, 57 (11), 818–819. doi: 10.1246/nikkashi1898.57.818

7. Emerson, D. W., Shea, D. T., Sorensen, E. M. (1978). Functionally Modified Poly(styrene-divinylbenzene). Preparation, Characterization, and Bactericidal Action. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, 17 (3), 269–274. doi: 10.1021/i360067a019

8. Emerson, D. W. (1988). Polymers for removal of free and combined active chlorine and active bromine from water. Sulfonamides derived from styrene-divinylbenzene copolymers. *Polymer supported reagents*. 4. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 27 (10), 1797–1802. doi: 10.1021/ie00082a011

9. Emerson, D. W. (1991). Slow release of active chlorine and bromine from styrene-divinylbenzene copolymers bearing N,N-dichlorosulfonamide, N-chloro-N-alkylsulfonamide and N-bromo-N-alkylsulfonamide functional groups. *Polymer-supported reagents*. 6. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 30 (11), 2426–2430. doi: 10.1021/ie00059a010

10. Emerson, D. W. (1993). Chlorine dioxide generated by reaction of sodium chlorite with N-halosulfonamide or N-alkyl-N-halosulfonamide groups on styrene-divinylbenzene copolymers. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 32 (6), 1228–1234. doi: 10.1021/ie00018a031

11. Burmystrov, K. S., Toropyn, V. N., Riabenko, V. V., Kremenchut'skyj, H. N., Balalaev, A. K. (2014). Emys'syia aktyvnoho khloru yz ymmobylyzovannykh N-khlorsulfonamydov [Emission of active chlorine immobilized N-chlorosulfonamides]. *Voprosy khymyy y khym. tekhnolohyy*, 3, 30–36.

12. Tsundel, H. (1972). Hydratatsyia y mezhmolekularnoe vzaymodejstvyie [Hydration and intermolecular interaction]. Moscow: Myr, 390.

13. Maddah, B., Azimi, M. (2012). Preparation of N,N-dichloropolystyrene sulfonamide nanofiber as a regenerable self-decontaminating material for protection against chemical warfare agents. *International Journal of Nano Dimension*, 2 (4), 253–259. doi: 10.7508/ijnd.2011.04.006

14. Grisham, M. B., Jefferson, M. M., Thomas, E. L. (1984). Role of monochloramine in the oxidation of erythrocyte hemoglobin by stimulated neutrophils. *J. Biol. Chem.*, 259 (11), 6766–6772.

15. Thomas, E. L., Grisham, M. B., Jefferson, M. M. (1986). Preparation and characterization of chloramines. *Methods in Enzymology*, 569–585. doi: 10.1016/s0076-6879(86)32042-1

16. Gottardi, W., Debabov, D., Nagl, M. (2013). N-Chloramines, a Promising Class of Well-Tolerated Topical Anti-Infectives. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57 (3), 1107–1114. doi: 10.1128/aac.02132-12

17. Gottardi, W., Nagl, M. (2002). Chemical properties of N-chlorotaurine sodium, a key compound in the human defence system. *Archiv der Pharmazie*, 335 (9), 411–421. doi: 10.1002/1521-4184(200212)335:9<411::aid-ardp411>3.0.co;2-d

18. Stepanskyj, D. A., Kremenchut'skyj, H. N., Koshevaia, Y. P., Toropyn, N. V., Toropyn, V. N. (2014). Ysle-dovanye antymykrobnykh svoystv rastvora natriya hypokhloryta y tauryna [Investigation of antimicrobial properties of sodium hypochlorite solution and taurine]. *Biomedical and Biosocial Antropology*, 22, 79–81.

19. ГОСТ 18190-72 «Вода py'tevaia. Metody opredeleniya soderzhaniya aktyvnoho khloru» (2009). Moscow: Standartynform.

Дата надходження рукопису 17.03.2016

Торопін Владимир Николаевич, кафедра «Технологія органічних речовин та фармацевтичних препаратів», ГВУЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», пр. Гагарина, 8, г. Дніпропетровськ, Україна, 49005; Головний спеціаліст-експерт, Отдел експертизи та досліджень харчової продукції, Спеціалізована лабораторія по питанням експертизи та досліджень державної фіскальної служби України, Дніпропетровський відділ по питанням експертизи та досліджень, ул. Дзержинського 2/4, г. Дніпропетровськ, Україна, 49044
E-mail: toropin.nv@gmail.com

Бурмістров Константин Сергеевич, доктор хімічних наук, професор, кафедра технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів, ГВУЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», пр. Гагарина, 8, г. Дніпропетровськ, Україна, 49005
E-mail: kkssburm@yandex.ru

Мурашевич Богдан Валерієвич, кандидат хімічних наук, доцент, кафедра фізическої хімії, ГВУЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», пр. Гагарина, 8, г. Днепропетровск, Україна, 49005
E-mail: eagleheart@ua.fm

Кременчуцький Геннадій Николаєвич, доктор медических наук, професор, кафедра мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології, ГУ "Днепропетровська медическа академія" МОЗ України, ул. Держинського, 9, Днепропетровск, Україна, 49044
E-mail: kremenchut@gmail.com

УДК 615.322.099.07:582.929.4

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.66753

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ SATUREJA HORTENSIS L.

© М. І. Шанайда, Л. М. Сіра, А. О. Мінаєва

*Враховуючи те, що морфолого-анатомічна характеристика цієї чи іншої лікарської рослини має вагоме значення при ідентифікації лікарської рослинної сировини та встановленні показників її якості, аналіз діагностичних макро- та мікроскопічних ознак трави неофіціальної лікарської рослини чаберу садового (*Satureja hortensis* L.) є актуальним напрямом фармацевтичних досліджень.*

Метою роботи було морфологічне та анатомічне дослідження трави *Satureja hortensis*.

Методи. Надземну частину (траву) чаберу садового заготовлено у 2014-2015 рр. в період масового цвітіння рослин при культивуванні на території Західного Поділля. Мікроскопічний аналіз висушеної і зафіксованої сумішшю спирт-гліцерин-вода (1:1:1) трави здійснювали відповідно до загальноприйнятих методик. Виготовлені поперечні зрізи і поверхневі препарати стебел, листків та квіток досліджували з використанням мікроскопа МС 10 та фотокамери Samsung PL50. При морфологічному аналізі було зафіксовано колір, форму, характер поверхні складових сировини, їх запах та смак.

Результати. Виявлено комплекс специфічних морфологічних та анатомічних діагностичних ознак виду, які дають змогу ідентифікувати сировину та не допустити потрапляння домішок трави інших видів при заготівлі та використанні трави чаберу садового.

Висновки. Встановлено основні морфолого-анатомічні діагностичні ознаки стебел, листків і квіток неофіціальної лікарської рослини – чаберу садового (*Satureja hortensis*). Отримані дані будуть використані при стандартизації сировини та розробці нормативної документації «Чаберу садового трава» як перспективного джерела фітосубстанції

Ключові слова: *Satureja hortensis*, родина губоцвіти, трава, стебла, листки, квітки, мікроскопічні ознаки, макрокопічні ознаки

*Considering the fact that morphological and anatomical characteristic of this or that medicinal herb is rather sufficient for both identification and determination of the quality parameters of herbs, the analysis of diagnostic macroscopic and microscopic features of the unofficial herb of Summer savory (*Satureja hortensis* L.) is relevant direction of pharmaceutical research.*

Aim of our research was morphological and anatomical study of the *Satureja hortensis* herb.

Methods. Aerial part (herb) of Summer savory was collected in 2014-2015 during full bloom period under cultivation in the Western Podillya region. Microscopic analysis of the dried and fixed in ethanol-glycerin-water (1:1:1) mixture herb was carried out according to the conventional methods. Prepared cross-sections and surface samples of stems, leaves and flowers was studied using MS 10 microscope and Samsung PL50 camera. Color, shape, surface character of the herbal material constituents were identified at morphological study, as well as their taste and odor.

Results. The complex of specific morphological and anatomical diagnostic features of the species, which allow to identify the herb and to avoid impurities of other species during collecting and using of Summer savory herb were determined.

Conclusion. The main morphological and anatomical features of stems, leaves and flowers of the unofficial herb of Summer savory (*Satureja hortensis*) were determined. The obtained data will be used for the herbal material standardization and development of the normative documentation "Summer savory herb" as a promising source for herbal substances creation

Keywords: *Satureja hortensis*, Lamiaceae family, herb, stems, leaves, flowers, microscopic features, macroscopic features