

Алынды: 25 ақпан 2023 / Қабылданды: 12 наурыз 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.  
 УДК 547.823:615.212  
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.63.45.017

А.М. Мақсатова<sup>1,2</sup>, Г.С. Ахметова<sup>1</sup>, Қ.Ж. Пірәлиев<sup>1</sup>, У.М. Датхаев<sup>2</sup>, М.Т. Омырзаков<sup>3</sup>, А.Б. Джумагазиева<sup>4</sup>,  
 Ж.А. Искакбаева<sup>4</sup>, Т.М. Сейлханов<sup>5</sup>

<sup>1</sup> «Ө.Б.Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup> «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup> «ГхРСотрапу» ЖШС, Алматы, Қазақстан

<sup>4</sup> «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан

<sup>5</sup> Ш.Уәлиханов атындағы Көкшетау мемлекеттік университеті, Қазақстан

## 1-(2-ФЕНИЛЭТИЛ-)-ПИПЕРИДИН-4-ОН СПИРТТЕРІНІҢ КҮРДЕЛІ ЭФИРЛЕРІ ҚАТАРЫНАН МИКРОБҚА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР ІЗДЕУ

**Түйін:** Көптеген дәрілерге төзімділікке ие инфекция қоздырғыштарына қарсы белсенді жаңа препараттарды алу қазіргі заманғы медицинаның өзекті мәселесіні туғызып отыр.

Жұмыстың мақсаты пиперидин қатарының жаңа туындыларының біріншілік фармакологиялық скринингін жүргізу, микробқа қарсы қасиеттерін анықтау, 1-(2-фенилэтил-)-пиперидин-4-он спирттерінің күрделі эфирлері қатарынан микробқа қарсы препараттарды іздеу және соның нәтижесінде кез келген фармацевтикалық зерттеудің негізгі мақсаты болып табылатын – жаңа дәрілік затты алуға болады.

Нәтижелер және оны талқылау: изопропанолда 1-(2-фенилэтил)-4-оксопиперидинді натрий боргидридпен тотықсыздандыру арқылы сәйкес екіншілік спирт алынды, ары қарай м-фтор-бензоилхлорид және циклогексанкарбонилхлоридпен ацилдеу нәтижесінде күрделі эфирлердің гидрохлоридтері синтезделіп алынды. Фаворский әдісі бойынша абсолютті тетрагидрофуранда техникалық ұнтақ КОН қатысында N-фенэтил-пиперидин-4онның ацетиленмен әрекеттесуі 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидиннің түзілуіне әкелді, п-фтор-, о-фтор-бензоилхлоридтермен ацилдеу нәтижесінде сәйкесінше пара-, орто-фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлері синтезделді. 1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-он спирттерінің МА-5, МА-10 шифрлы күрделі эфирлерінің микробқа қарсы белсенділігі зерттелді. МА-10 препараты *S.aureus* ATCC 6538-Р және *E. coli* ATCC 8739 мұражайлық сезімтал тест-штамдарына қатысты 500 мкг/мл минималды бактерицидтік концентрацияда микробқа қарсы белсенділік көрсетті. МА-5 препараты 1000 мкг/мл концентрацияда бактериостатикалық әсерге ие және тиімді. Салыстыру препараты – ампициллин антибиотигі осы тест-штамға қатысты бактерицидтік әсерді 2000 мкг/мл концентрацияда көрсетті. МА-5 және МА-10 үлгілерінің *Candida albicans* ATCC 10231 текті ашытқытипті саңырауқұлақтарға қатысты микоцидтік концентрациясы, яғни тест-штамдардың өсуін тежейтін концентрациясы 1000 мкг/мл құрады. МА-5 және МА-10 қосылыстарының зең саңырауқұлақтарына, *A. brasiliensis* ATCC 16404 мұражайлық тест-штамына қатысты фунгицидтік белсенділігі минималды фунгицидтік концентрацияны - 125 мкг/мл құрады. Салыстыру препараты нистатин антибиотигі де 31 мкг/мл концентрацияда фунгицидтік әсерге ие.

**Түйінді сөздер:** пиперидол, N-фенэтилпиперидин, күрделі эфирлер, циклогексанкарбонилхлорид, п-, м-, о-фторбензоаттар, микробқа қарсы белсенділік.

А.М. Мақсатова<sup>1,2</sup>, Г.С. Ахметова<sup>1</sup>, Қ.Ж. Пирәлиев<sup>1</sup>,  
 У.М. Датхаев<sup>2</sup>, М.Т. Омырзаков<sup>3</sup>, А.Б. Джумагазиева<sup>4</sup>,  
 Ж.А. Искакбаева<sup>4</sup>, Т.М. Сейлханов<sup>5</sup>

<sup>1</sup>АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектұрова»,  
 г. Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>АО «Казакский национальный медицинский университет имени  
 С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан

A.M. Maksatova<sup>1,2</sup>, G.S. Akhmetova<sup>1</sup>, K.Zh. Piraliev<sup>1</sup>,  
 U.M. DathaeV<sup>2</sup>, M.T. Omyrzakov<sup>3</sup>, A.B. Dzhumagazieva<sup>4</sup>,  
 J.A. Iskakbaeva<sup>4</sup>, T.M. Seilkhanov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>JSC "Institute of Chemical Sciences named after AB Bekturov",  
 Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>"Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov"  
 JSC, Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup>ТОО «GxPCompany», Алматы, Казахстан

<sup>4</sup>АО «Научный центр противомикробных препаратов», Алматы, Казахстан

<sup>5</sup>Кокшетауский государственный университет имени Ш. Уалиханова, Казахстан

### ПОИСК ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЯДУ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ СПИРТОВ 1-(2-ФЕНИЛЭТИЛ-)-ПИПЕРИДИН-4-ОНА

**Резюме:** Разработка новых препаратов, активных против возбудителей инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, является актуальной проблемой современной медицины. В рамках настоящей работы проведен поиск противомикробных препаратов в ряду сложных эфиров спиртов 1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-она, проведено изучение первичного фармакологического скрининга новых производных пиперидинового ряда, выявление антимикробных свойств, в результате которых можно достичь конечной цели любого фармацевтического изыска - получения нового лекарственного средства.

Восстановлением 1-(2-фенилэтил)-4-оксопиперидина натрийборгидридом в изопропанолу получен соответствующий вторичный спирт, дальнейшим ацилированием которого м-фтор-бензоилхлоридом и циклогексанкарбонилхлоридом получены соответствующие гидрохлориды сложных эфиров. Взаимодействие N-фенэтил-пиперидин-4она с ацетиленом по методу Фаворского в абсолютном тетрагидрофуране в присутствии порошкообразного технического КОН при атмосферном давлении привело к образованию 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидрокси-пиперидина, ацилированием которого п-фтор-, о-фтор-бензоилхлоридами синтезированы соответствующие сложные эфиры пара-, орто-фтор-бензойных кислот. Сложные эфиры спиртов 1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-она под шифрами MA-5, MA-10 изучены на антимикробную активность. Антимикробную активность в отношении музейных чувствительных тест-штаммов *S. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 8739 препарат MA-10 проявил при минимальной бактерицидной концентрации 500 мкг/мл. Препарат MA-5 эффективен и обладает бактериостатическим действием (подавляющие размножение бактерий) в концентрации 1000 мкг/мл. Препарат сравнения – антибиотик ампициллин оказывал бактерицидное действие в отношении данного тест-штамма в концентрации 2000 мкг/мл. В отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida albicans* ATCC 10231 для образцов MA-5 и MA-10 минимальная концентрация, концентрации при которой подавляют рост тест-штамма, составила 1000 мкг/мл. Фунгицидной активностью в отношении плесневого грибка, музейного тест-штамма *A. brasiliensis* ATCC 16404 соединения MA-5 и MA-10, для которых значение минимальной фунгицидной концентрации составило - 125 мкг/мл. Препарат сравнения антибиотик нистатин также обладает фунгицидным эффектом в концентрации 31 мкг/мл. Ключевые слова: пиперидол, N-фенэтилпиперидин, сложные эфиры, циклогексанкарбонилхлорид, п-, м-, о-фторбензоаты, противомикробная активность

<sup>3</sup>"GxPCompany" LLP, Almaty, Kazakhstan

<sup>4</sup>"Scientific center of anti-infective drugs" JSC, Almaty, Kazakhstan

<sup>5</sup>Kokshetau State University named after Sh. Ualikhanov, Kazakhstan

### SEARCH FOR ANTIMICROBIAL DRUGS IN THE SERIES OF 1-(2-PHENETHYL-)-PIPERIDIN-4-ONE ALCOHOLS ESTERS

**Resume:** The development of new drugs active against multidrug-resistant infectious agents is an urgent problem of modern medicine. Within the framework of this work, we searched for antimicrobial drugs in the series of 1-(2-phenylethyl)-piperidin-4-one alcohol esters, studied the primary pharmacological screening of new piperidine derivatives, identified antimicrobial properties, as a result of which it is possible to achieve the ultimate goal of any pharmaceutical research - obtaining a new drug.

Reduction of 1-(2-phenylethyl)-4-oxopiperidine with sodium borohydride in isopropanol gave the corresponding secondary alcohol, further acylation of which with m-fluoro-benzoyl chloride and cyclohexanecarbonyl chloride gave the corresponding ester hydrochlorides. The interaction of N-phenethyl-piperidin-4one with acetylene according to the Favorsky method in absolute tetrahydrofuran in the presence of powdered technical KOH at atmospheric pressure led to the formation of 1-(2-phenylethyl)-4-ethynyl-4-hydroxypiperidine, acylation of which with p-fluoro-, o-fluoro-benzoyl chlorides synthesized the corresponding esters of para-, ortho-fluorobenzoic acids. Esters of 1-(2-phenylethyl)-piperidin-4-one alcohols under codes MA-5, MA-10 were studied for antimicrobial activity. Antimicrobial activity against museum sensitive test strains *S. aureus* ATCC 6538-P and *E. coli* ATCC 8739 was shown by MA-10 at a minimum bactericidal concentration of 500 µg/ml. The drug MA-5 is effective and has a bacteriostatic effect (suppressing the reproduction of bacteria) at a concentration of 1000 µg/ml. The reference drug, the antibiotic ampicillin, had a bactericidal effect on this test strain at a concentration of 2000 µg/ml.

With regard to yeast-like fungi of the genus *Candida albicans* ATCC 10231 for samples MA-5 and MA-10, the mycotoxic concentration, the concentration at which the growth of the test strain was inhibited, was 1000 µg/ml. Fungicidal activity against the mold fungus, museum test strain *A. brasiliensis* ATCC 16404 compounds MA-5 and MA-10, for which the value of the minimum fungicidal concentration was 125 µg/ml. The reference drug antibiotic nystatin also has a fungicidal effect at a concentration of 31 µg/ml.

**Keywords:** piperidol, N-phenethylpiperidine, esters, cyclohexanecarbonyl chloride, p-, m-, o-fluorobenzoates, antimicrobial activity

**Кіріспе.** Бүгінгі таңда қолданыстағы дәрілердің орасан көп түріне және жаңа препараттарды жасаудағы қиыншылықтарға қарамастан әсері жоғары және сапалы биологиялық белсенді заттарды жасауға бағытталған зерттеулердің өзектілігі даусыз. Осы мәселемен айналысуға итермелейтін себептер әртүрлі: адамның иммундық жүйесінің әлсіреуі, қауіпті вирустық инфекцияның тез таралуы, қоршаған ортаның экологиялық жағдайының төмендеуі, сонымен қатар қолданыстағы дәрілік заттарға қауіпті микроағзалардың рези стенттілігі.

Жаңа дәрілік препараттарды жасау саласындағы зерттеулердің инновациялық және озық бағыттарының дамуына, сонымен қатар өткен ғасырдағы ғылыми ашылуларға қарамастан, әлем елдерінде инфекциялық аурулардың мәселесі өзекті. Бұған дәлел ДДСҰ мәліметтері көрсеткендей, инфекциялық аурулардан науқастардың өлімі әлемде инфекциялық емес (ЖИА, инсульт, ӨСОА) аурулардан кейін үшінші орын алады [1]. Жүргізіліп жатқан емдеудің тиімсіз болу себептерінің бірі инфекция қоздырғыштарының дәрілік төзімділігінің арту деңгейі мен жүргізіліп жатқан терапия әсерінің төмендеуіне немесе толығымен жойылуына әкеледі, сәйкесінше жаңа дәрі-дәрмек іздеу қажеттілігін туындатады [2].

Антибиотиктердің тәжірибедегі қолданыс мерзімінің және масштабының артуына байланысты төзімді микроағзалардың штамм сандары да артуда.

Дәрілік препараттарға төзімділік мәселесінің жаһандық сипатының дәлелі әлем бойынша әртүрлі ұйымдардың микроағзалардың дәріге төзімді түрлерін бақылауға және олармен күресуге өз күштерін біріктіруге тырысып жатқаны болып табылады [3-5].

Төтенше эпидемиялық жағдайларда тұрғылықты мекенді дер кезінде қорғау мәселесінде химиялық профилактика және химиялық терапия шамаларын бактериялық инфекциялармен күрес әдісі ретінде асыра бағалау қиын.

Сондықтан жаңа дәрілік заттарды зерттеу және дайындау, сонымен қатар максималды терапевтік әсер мен қауіпсіздікті қамтамасыз ету үшін олардың сапасын бағалау әдістерін жетілдіріп отыру фармацевтикалық химияның басты мәселелердің бірі.

Осыған байланысты синтетикалық органикалық химияның өзекті мәселелерінің бірі шынайы құрылымды, жорамалды қасиеттер кешеніне ие жаңа қосылыстарды синтездеу өзекті болып отыр.

Пиперидин сақинасы көптеген алкалоидтық табиғи өнімдер мен дәрілердің құрамында кездесетін құрылымдық ерекшелік болып табылады. Watson P.S. және басқа да ғалымдардың [6] пайымдауынша, соңғы 10 жыл аралығында клиникалық және клиникаға дейінгі зерттеулерде мыңдаған пиперидинді қосылыстар атап өтілді. Пиперидинді нысанда табылған функционалды және орынбасушы құрылымның әртүрлілігі пиперидиндердің биологиялық қасиеттері гетероциклді сақинадағы орынбасардың типі мен орнала-

суына қатты тәуелді екендігі туралы жалпы қабылданған концепция негізі болып табылды.

Көптеген жылдар бойы «Ө.Б.Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында пиперидин туындылары арасынан әсері жоғары және қауіпсіз дәрілік заттарды қарқынды іздеу жұмыстары жүргізілуде. Осы зерттеулердің нәтижесінде фармакологиялық әсері кең препараттар табылды [7-10].

**Материалдар мен әдістер.** Реакцияның жүру бағыты мен қосылыстардың даралығын жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісі көмегімен, белсенділігі үшінші дәрежедегі алюминий оксидінде жүргізіліп, йод буында көрінген дақтар бойынша табылды. Зерттелетін қосылыстардың ИҚ спектрлері «Nicolet 5700» спектрометрінде KBr пластинкалары арасындағы жұқа қабатта түсірілді.

ЯМР 13С пен 1Н спектрлері «JEOL» фирмасының «JNM-ECA400» (400 және 100,8 МГц) спектрометрінде CDCl<sub>3</sub>-те, ішкі стандарт - ГМДС жазылды.

1-(2-фенилэтил)-4-(м-фторбензоилокси)пиперидин гидрохлориді (4)

Хлороформдағы 1,0 г (0,0049 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-гидроксипиперидин (2) ерітіндісіне араластыра отыра 1,2 мл (0,0097 моль) м-фторбензоилхлоридінің хлороформдағы ерітіндісін тамшылатып қосады. Қоспаны 24 сағ бөлме температурасында ұстайды. Түзілген ақ тұнбаны фильтрлеп алып, диэтил эфирімен жуады. Қалдық затты изопропил спиртімен қайта кристалдау әдісімен бөліп алады. Нәтижесінде 0,95 г (53,67 % теориялықтан) 1-(2-фенилэтил)-4-(м-фтор)-бензоилокси)пиперидин гидрохлориді алынды,  $T_{\text{балқу}}$  220-222°C, Rf 0,91 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент - бензол: диоксан - 4:1).

Табылғаны, % : С 65,96; Н 6,32 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>FCl  
Есептелгені, % : С 66,88; Н 6,25.

1-(2-фенилэтил)-4-циклогексанкарбониллоксипиперидин гидрохлориді (5)

Абсолютті диоксандағы 0,5 г (0,0024 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-гидроксипиперидин (2) ерітіндісіне тоқтаусыз араластыра отыра абсолютті диоксандағы 0,97 мл (0,0073 моль) циклогексанкарбонилхлориді ерітіндісін тамшылатып қосады. Реакциялық қоспаны 24 сағ бөлме температурасында ұстайды. Түзілген ақ тұнбаны фильтрлеп алып, диэтил эфирімен жуады. Қалдық затты изопропил спиртімен қайта кристалдау әдісімен бөліп алады. Нәтижесінде 0,63 г (73,25 % теориялықтан) 1-(2-фенилэтил)-4-циклогексанкарбониллоксипиперидин гидрохлориді алынды,  $T_{\text{балқу}}$  180-183 °C, Rf 0,89 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент - бензол : диоксан - 4:1).

Табылғаны, % : С 68,19; Н 8,52 C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>Cl  
Есептелгені, % : С 69,28; Н 8,65.

1-(2-фенилэтил)-4-этинил-(4-п-фтор)бензоилокси пиперидин гидрохлориді (6).

1 г (0,0044 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидинді (3) абсолютті диоксанның белгілі мөл-

шерінде ерітеді, алынған ерітіндіге баяу араластыра отырып 1,037 г (0,0065 моль) п-фтор-бензоилхлоридінің абсолютті диоксандағы ерітіндісін тамшылатып қосады. Реакциялық қоспаны 48 сағ бөлме температурасында ұстайды. Реакцияның жүру барысын ЖҚХ бойынша бақылайды. Реакциялық қоспаны диэтил эфирімен жуады және тұнған тұнбаны фильтрлейді, изопропил спиртпен қайта кристалдау әдісімен бөліп алады. Нәтижесінде 0,92 г (70,1% теориялықтан) 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-(п-фтор)бензоилокси-пиперидин гидрохлориді (6) алынды, Тбалқу 188-1910С, Rf 0,84 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент - бензол : диоксан - 3:2), 1-(2-фенилэтил)-4-этинил--(4-о-фтор)бензоилокси пиперидин гидрохлориді (7).

Ыстық абсолютті диоксандағы 1 г (0,0044 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидрокси-пиперидин (3) ерітіндісі мен 0,78 мл (0,0065 моль) 2-фтор-бензоилхлоридінің ыстық диоксандағы ерітіндісін араластырады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында ұстайды. Реакцияның жүру барысын ЖҚХ бойынша бақылайды. Еріткішті айдайды, қалдық затты диэтил эфирімен жуады және изопропил спиртпен қайта кристалдау әдісімен бөліп алады. Нәтижесінде 1,17 г (69,23% теориялықтан) 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-(о-фтор)бензоилокси-пиперидин гидрохлориді (7) алынды, T<sub>балқу</sub> 93-96 °С, Rf 0,91 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент – бензол:диоксан –3:2).

**Тәжірибелік биологиялық бөлім.** Микробқа қарсы (антимикробтық және фунгицидтік) белсенділікті *in vitro* анықтау Зерттеуді сұйық қоректік ортада қос сериялы сұйылту әдісімен жүргізді. Микробқа қарсы белсенділікті анықтау үшін Мюллер-Хинтон сорпасы, фунгицидтік белсенділікті анықтау үшін – RPMI 1640 ортасы қолданылды. Антибиотикке сезімталдылығын зерттеу үшін алынған орталар CLSI бойынша стандартталған және ұсынылған [11,12].

Сыналатын заттардың (СЗ) қосарланған сұйылту арқылы бірқатар сұйылтулары дайындалды. «Eppendorf» типті пробиркаға 0,5 мл-ден қоректік орта құяды. Қатардың бірінші пробиркасына 0,5 мл сыналатын заттың негізгі ерітіндісін қосты, 2000 мкг/мл жұмыс концентрациясын алды. Араластырып, екі есе сұйылта отырып, қатардың екінші пробиркасына 0,5 мл қосты. Екінші пробиркадағы концентрация 1000 мкг/мл құрады.

Дәл осылай соңғы концентрация - 0,125 мкг/мл болғанша екі еселенген сериялық сұйылтулар дайындалды. Әр қатарға үш бақылау пробиркаларын қойды: ортаны бақылау, еріткішті бақылау (теріс бақылау - 20 %-тік этанол немесе 20 %-тік ДМСО әртүрлі концентрациясының жасушаның өміршеңдігіне әсерін бақылау) және дақылдардың өсуін бақылау. Ортаны бақылаудан басқа барлық пробиркаларға 0,05 мл сыналатын микроағза тест-штамын қосты. Бактериялық дақылдары бар үлгілер 18-24 сағ 37 ± 1 °С кезінде инкубацияланды. Инкубациялану уақыты аяқталған соң тығыз қоректік ортасы бар Пет-

ри табақшасына себу жүргізілді. Дақылдары бар табақшларды термостатқа 37 ± 1 °С инкубациялану үшін 18-24 сағ салды.

*Candida albicans* және *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 бар үлгілер 48-72 сағ кезінде 22 ± 1 °С температурада инкубацияланған. Инкубациялану уақыты аяқталған соң тығыз қоректік ортасы бар Петри табақшасына себу жүргізілді. Себуден кейін дақылдар бар табақшаларды термостатқа 22 ± 1 °С температурада 48-72 сағ инкубациялану үшін салды.

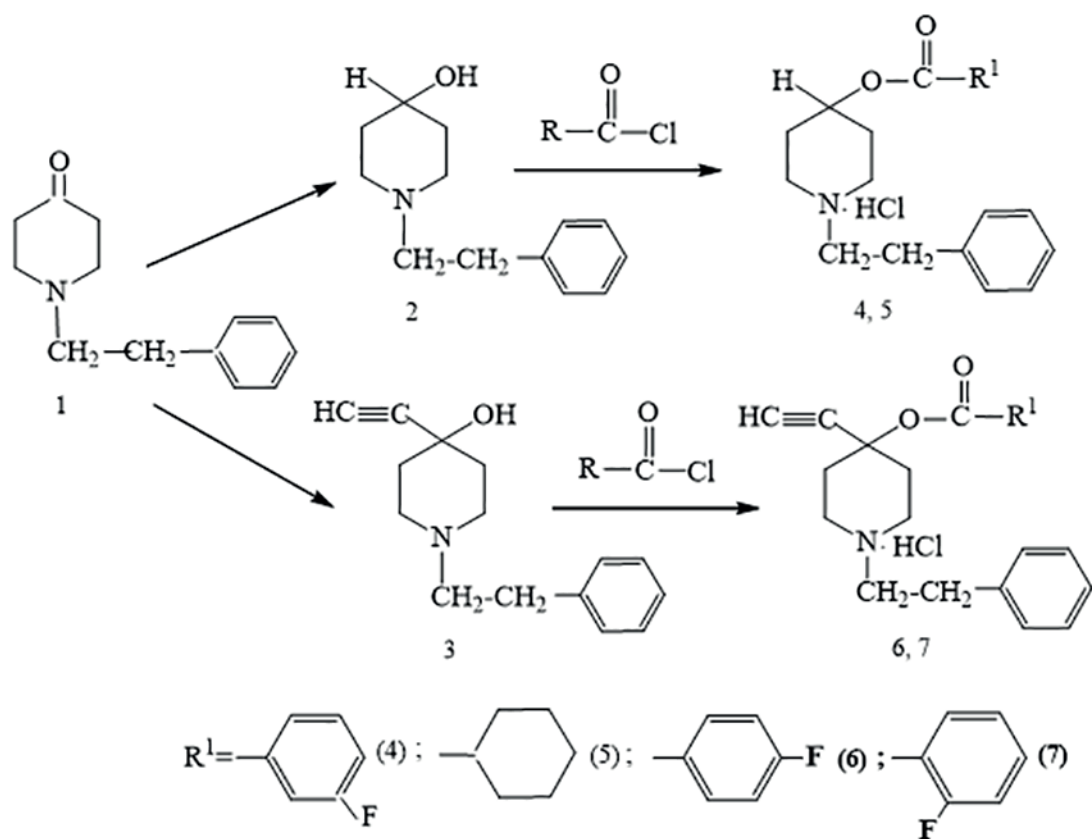
Барлық зерттеулер үш рет қайталаумен орындалды. Нәтижелерді есепке алу тығыз қоректік ортаның беттік қабатында микроағзалардың көзге көрінетін өсуі бойынша жүргізілді. Минималды бактерицидтік концентрация (МБК) деп микроағзалардың толық өсуін тоқтататын ең төменгі концентрацияны есептеді. Минималды бактерицидтік концентрация деп микроағзалардың өсуін тежейтін препарат концентрациясын есептейді.

**Нәтижелер мен оны талдау.** Жұмыстың мақсаты N-фенэтилпиперидин-4-он спиттеріннің негізінде молекулаға ацилокситоптарды және қосымша фармакофорлық, сондай-ақ циклогексан, п-,м-,о-фторфенил фрагменттерін енгізу арқылы потенциалды биологиялық белсенді жаңа туындыларды синтездеуге негізделеді.

Изопропанолда аминокетонды (1) натрийборгидридмен тотықсыздандыру нәтижесінде сандық шығыммен Rf 0,38 ақ кристалды зат екіншілік спирт (2) синтезделініп алынды.

Фаворский әдісі бойынша атмосфералық қысымда техникалық ұнтақ КОН қатысында абсолютті тетрагидрофуран немесе сұйық аммиак ортасында 1-(2-фенилэтил)-4-оксопиперидиннің (1) ацетиленмен әрекеттесуі 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидрокси-пиперидиннің (3) теориялықтан 75,0 % шығыммен түзілуіне әкелді.

Пиперидолдардың (2,3) ИҚ спектрінде 1720 см<sup>-1</sup> аймағында бастапқы кетонға (1) тән карбонилдік топтың валенттік ығысу жұтылу жолақтары жойылды және гидроксил тобына тән 3608 см<sup>-1</sup>, 3600 см<sup>-1</sup> аймағында жұтылу жолақтары пайда болды. Ацетиленді спирттегі (3) терминалді ацетиленді сутектің °С-Н валенттік ығысулары 3239 см<sup>-1</sup> аймағында байқалады. N-фенэтилпиперидиннің құрылымына циклогексан, фтор атомы, сондай-ақ, п-,м-,о-фторфенил фрагменттерін енгізу мақсатында екіншілік спирт (2) негізінде м-фтор-бензоилхлорид және циклогексанкарбонилхлоридтермен ацилдеу жүргізілді, сәйкесінше күрделі эфирлер түзілді (4,5), сонымен қатар ацетиленді спирт (3) негізінде п-фтор-, о-фтор-бензоилхлоридтермен ацилдеу реакциясы жүргізілді, нәтижесінде сәйкес пара-, орто-фторбензой қышқылдарының (6,7) күрделі эфирлері синтезделді. Реакцияны хлороформ, диоксан ортасында бастапқы пиперидолдарға хлорангидридтің артық мөлшерімен әсер ету арқылы жүргізді.



Циклогексанкарбон қышқылының, пара-, мета-, орто-фторбензой қышқылдарының (4-7) күрделі эфирлері су, этанол, ацетонда жақсы еритін ақ, крем түсті кристалды заттар болып табылады.

Синтезделініп алынған қосылыстардың (4-7) құрамы мен құрылысы элементтік талдау, ИҚ спектроскопия, ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектроскопия мәліметтерімен, тазалығы – жұқа қабатты хроматографиямен дәлелденді (1,2 кесте).

Күрделі эфирлік топтың  $\text{C}=\text{O}$  ығысуына негізделген  $1695\text{-}1726\text{ см}^{-1}$  аймағындағы қарқынды жұтылу жолақтары циклогексанкарбон қышқылының және *p*-, *m*-, *o*-фторбензой қышқылдарының (4-7) мақсатты пиперидол-4 эфирлерінің түзілгенін көрсетеді (1 кесте). 2 кестеде 1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-он спирттерінің күрделі эфирлерінің (4-7) көміртектік құрамын толық дәлелдейтін көміртектің химиялық ығысу шамалары келтірілген.

Күрделі эфирлердің түзілгенін әлсіз аймақта карбонилдік көміртек сигналының пайда болғаны көрсетеді (2 кесте), циклогексанкарбонил окситуындыларының (5) және *p*-, *m*-, *o*-фторбензоил окситуындыларының (4,6,7) ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрінде  $162,12\text{-}164,23\text{ м.ү.}$  аймағында күрделі эфир карбонилі көміртегісінің синглетті сигналы кездеседі,  $\text{C}4$  синглетті сигналы  $64,33\text{-}72,45\text{ м.ү.}$  аймағында резонанс тудырады. Үштік байланыс кезіндегі  $\text{C}\equiv\text{C}$  көміртек атомдары  $69,99\text{-}82,38\text{ м.ү.}$  аймағында көрінеді. Спектрлердің әлсіз өріс аймағында ( $116\text{-}167\text{ м.ү.}$ ) ароматты көміртек сигналдары шоғыр-

ланған. (4,6,7) қосылыстардағы фтор атомының әртүрлі орналасуын әлсіз өрістегі ( $160\text{-}167\text{ м.ү.}$ ) сәйкес ароматты көміртек сигналдарының ығысуы растайды.  $27,01\text{-}29,36\text{ м.ү.}$  сигналдар циклогексан сақинасындағы көміртектерге тиесілі. Сонымен қатар, пиперидинді циклдің  $26,83\text{-}33,30\text{ м.ү.}$  және  $46,99\text{-}48,27\text{ м.ү.}$  аралығында соңғысының баяу инверсиясымен байланысты  $\text{C}_{3,5}$  және  $\text{C}_{2,6}$  көміртектерінің сигналдарының дублетті жиынтығы байқалады.

ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрлерде азот атомындағы, сонымен қатар 4-жағдайдағы орынбасарлардың көміртек атомдары сигналдарының бар екендігі синтезделініп алынған күрделі эфирлердің (4-7) құрылымын толық дәлелдейді.

**Биологиялық белсенділікті зерттеу.** 1-(2-фенилэтил)-4-(*m*-фторбензоилокси)пиперидин гидрохлориді (4, МА-5), 1-(2-фенилэтил)-4-циклогексанкарбонил оксипиперидин гидрохлориді (5, МА-10) «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ микробиология зертханасында микробқа қарсы белсенділікке сыналды. Биологиялық сынақтардың нәтижелері 3,4 кестелерде келтірілген.

*N*-фенэтилпиперидиндік қатар туындыларының микробқа қарсы тиімділігін бағалау үшін *in vitro* тәжірибелерде сезімтал мұражайлық тест-штамм микроағзаларға микробқа қарсы/фунгицидтік белсенділігін зерттеу бойынша зерттеулер жүргізілді. Тест-штамм микроағзаларды таңдау грам оң және грам теріс микроағзалардың, сондай-ақ ашытқы мен зең саңырауқұлақ-

1 кесте - 1-(2-фенилэтил-)-пиперидин-4-он спирттерінің күрделі эфирлері гидрохлоридтерінің (4-7) шығымдары мен физика-химиялық сипаттамалары

Қосы-лыс	Шығым, %	Rf	Т.балқу., °С	ИҚ спектр, см-1			Брутто формула
				C=O	C≡C	≡C-H	
4	53,6	0,91	220-222	1724	-	-	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> Cl
5	73,2	0,89	180-183	1726	-	-	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>2</sub> Cl
6	70,1	0,84 (бензол: диоксан)	188-191	1725	2103	3320	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> Cl
7	69,2	0,91 (бензол: диоксан)	93-96	1695	2281	3262	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> Cl

2 кесте - 1-(2-фенилэтил-)-пиперидин-4-он спирттерінің күрделі эфирлері гидрохлоридтерінің (4-7) ЯМР 13C спектріндегі көміртек атомының химиялық ығысу шамалары (d, м.у.)

№	C <sub>2,6</sub>	C <sub>3,5</sub>	C <sub>4</sub>	C=O	C≡O	R <sup>1</sup>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
4	46,99	26,98	66,08	164,23	-	3-фтор-Ph 116,15-126,28, 130,47, 132,48, 161,26	56,30; 30,13; 127,34-137,83
5	48,27	28,65	64,33	162,12	-	циклогексан 27,01-29,36	57,12; 30,08; 128,44-129,60
6	47,21	33,3	72,45	163,44	69,99, 82,53	4-фтор-Ph 116,41-132,93, 167,18	56,25; 30,04; 127,34-137,59
7	47,14	26,83	66,13	162,96	78,44, 82,38	2-фтор-Ph 117,46-125,12, 132,60, 135,52, 160,39	56,27; 30,06; 127,34-137,61

3 кесте – Сыналатын заттардың S. aureus ATCC 6538-P, E. coli ATCC 8739 қатысты минималды бактерицидтік концентрациясы

Концентрация СЗ, мкг/мл	Тест-штамм Staphylococcus aureus ATCC 6538-P		Тест-штамм Escherichia coli ATCC 8739		
	МА-5	МА-10	МА-5	МА-10	AMP
2000	-	-	-	-	-
1000	-	-	+	-	+
500	+	-	+	-	+
250	+	+	+	+	+
125	+	+	+	+	+
63	+	+	+	+	+
31	+	+	+	+	+
16	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+
0,125	+	+	+	+	+

Ескерту:

«AMP» - ампициллин, «+» – өсу бар; «-» – өсу жоқ; «\*» – бактериостатикалық әсер.

4 кесте – С3 *S. albicans* ATCC 10231 қатысты минималды фунгицидтік концентрациясы және *A. brasiliensis* ATCC 16404 қатысты бактерицидтік концентрациясы

Концентрация СЗ, мкг/мл	Тест-штамм <i>Candida albicans</i> ATCC 10231		Тест-штамм <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404		
	МА-5	МА-10	МА-5	МА-10	NS
2000	-	-	-	-	-
1000	-	-	-	-	-
500	+	-	-	-	-
250	+	+	-	-	-
125	+	+	-	-	-
63	+	+	+	+	-
31	+	+	+	+	-
16	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+
0,125	+	+	+	+	+

Ескерту:

«AMP» - ампициллин, «+» – өсу бар; «-» – өсу жоқ; «\*» – бактериостатикалық әсер.

тарының; *S. aureus* ATCC 6538-P, *E. coli* ATCC 8739, *A. brasiliensis* ATCC 16404 және *S. albicans* ATCC 10231 қолданылуына негізделді.

СЗ сезімтал микроағзалар *S. aureus* ATCC 6538-P, *E. coli* ATCC 8739, *A. brasiliensis* ATCC 16404 және *S. albicans* ATCC 10231 қатысты бактерияға қарсы және фунгицидтің белсенділіктерінің зерттеу нәтижелері 3,4 кестелерде келтірілген.

МА-10 үлгісі *S. aureus* ATCC 6538-P мұражайлық сезімтал тест-штамға қатысты микробқа қарсы белсенділік 500 мкг/мл минималды бактерицидтік концентрацияда көрсетті. МА-5 үлгісі 1000 мкг/мл концентрацияда стафилококк қарсы әсерге және бактериостатикалық әсерге (бактериялардың көбеюін тежейтін) ие. Салыстыру препараты – ампициллин антибиотигі осы тест-штамға қатысты 2000 мкг/мл концентрацияда бактерицидтік әсер көрсетті.

3 кестеде келтірілген мәліметтерден МА-10 500 мкг/мл концентрацияда *E. coli* ATCC 8739 тест-штамының өсуін және көбеюін тежейтінін көруге болады. МА-5 үлгісі 1000 мкг/мл концентрацияда *E. coli* ATCC 8739 тест-штамының өсуін тежейді және бактериостатикалық әсерге ие.

Осылайша, МА-5 препаратының мұражайлық сезімтал тест-штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P және *Escherichia coli* ATCC 8739 қатысты микробқа қарсы белсенділігі салыстыру препараты ампициллиннен 2 есе асып түсті, ал МА-10 қосылысы 5 есе асып түсті. 4 кестеде фунгицидтің белсенділігінің деректері көр-

сетілген. МА-5 пен МА-10 үлгілерінің *Candida albicans* ATCC 10231 текті ашытқыгөріздес саңырауқұлақтарға қатысты тест-штамның өсуін тежейтін, микоцидті концентрациясы 1000 мкг/мл құрады. Салыстыру препараты – нистатин, осы тест-штамға қатысты 31 мкг/мл концентрацияда тиімді.

4 кестеде көрсетілген, МА-5 пен МА-10 қосылыстарының зең саңырауқұлағына, мұражайлық тест-штамм *A. brasiliensis* ATCC 16404 қатысты фунгицидтік белсенділігі минималды фунгицидтік концентрацияны – 125 мкг/мл құрады. Салыстыру препараты – нистатин де фунгицидтік әсерді 31 мкг/мл концентрацияда көрсетеді. Қорытынды. Изопропанолда 1-(2-фенилэтил)-4-оксопиперидинді натрийборгидридімен тотықсыздандыру нәтижесінде сәйкес екіншілік спирт синтезделді, ары қарай м-фтор-бензоилхлорид және циклогексанкарбонилхлоридтермен ацилдеу арқылы күрделі эфирлердің гидрохлоридтері синтезделді.

Фаворский әдісі бойынша N-фенэтил-пиперидин-4-онның ацетилденмен әрекеттесуімен 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидин түзілді, ары қарай п-фтор-, о-фтор-бензоилхлоридтермен ацилдеу нәтижесінде пара-, орто-фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлері синтезделді.

МА-5 препаратының мұражайлық сезімтал тест-штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P және *Escherichia coli* ATCC 8739 қатысты микробқа қарсы белсенділігі салыстыру препараты ампициллиннен 2 есе, ал МА-10 қосылысы 5 есе жоғары, фунгицидтік белсенділігі

бойынша зерттелінген қосылыстар салыстыру препараты нистатинге қарағанда төмен болды.

In vitro тәжірибесінде жүргізілген микробиологиялық зерттеулер барысында МА-5, МА-10 шифрлы 1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-он спирттерінің күрделі эфирлері тәжірибеге алынған микроағзалардың мұражайлық штамдарына қатысты тиімділік көрсетті, ары қарай:  
- *Staphylococcus aureus* қоздырғышымен күресу заты ретінде;

- *Escherichia coli* қоздырғышымен күресу заты ретінде;  
- *C. albicans* қоздырғышымен күресу заты ретінде  
- *A. brasiliensis* қоздырғышымен күресу заты ретінде терең зерттеулер үшін перспективті болып табылады. Осылайша N-фенэтилпиперидиндердің құрылымына циклогексан, 3-фторфенил фрагменттерін бағытты енгізу инфекцияға/микробқа қарсы белсенді қосылыстардың түзілуіне әкелді.

#### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- 2 Боровик С.П. Устойчивость к антибиотикам: как это стало глобальной угрозой для общественного здоровья? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/79582/ustojchivost-k-antibiotikam-kak-eto-stalo-globalnoj-ugrozoj-dlya-obshhestvennogo-zdorovya>
- 3 Transatlantic taskforce on antimicrobial resistance (TATFAR). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/index.html>
- 4 Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* - 2018. - Vol. 18., No 3. - P. 318-327
- 5 Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendation. The review on antimicrobial resistance. – May, 2016. – 81 p.
- 6 P.M. Weintraub, J.S. Sabol, J.M. Kane, D.R. Borchering. Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines // *Tetrahedron.* – 2003. – V. 59 – P.2953–2989. doi:10.1016/S0040-4020(03)00295-3
- 7 Пралиев К.Д., ЮВ.К. Синтетические методы функционализации С- и N-замещенных 4-оксопиперидинов. Новые фармакологически активные соединения // *Хим. журн. Казахстана* – 2005. - №4. - С.186-207.
- 8 Pichkhadze G. M., Smagulova G.S., Kadyrova D.M., Praliev K.D., Yu V. K. Local Anesthetic Activity of a Promising Piperidine Derivative (LAS-54) in Combination with Epinephrine // *Pharmaceutical Chemistry Journal* December 2016, Volume 50, Issue 9, pp 600–602 DOI: 10.1007/s11094-016-1498-7. IF 0,461
- 9 Sharipov R. A., Sharapov K. S., Kemelbekov U. S., Volynkin V. A., Yu V. K. The structure and pharmacological properties of the 4-acetoxy-1-(2-ethoxyethyl)-4-phenylpiperidine inclusion complex with  $\beta$ -cyclodextrin // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2016. – 20 December. pp 1–8. DOI: 10.1007/s10847-016-0685-1. IF 1.253
- 10 Sadyrbayeva F.M., Akhmetova G.S., Praliyev K.D., Osman H., Korotetskaya N.V. New Anti-Infective Preparations of Naphthoxypropargylpiperidine Series // *Eurasian Chemo-Technological Journal* - 2017. - V. 19, №.2. - P. 183-190.
- 11 CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol. 35 – No 3. – 236 p.
12. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol. 22 – No. 15. – 51 p.

#### REFERENCES

- 1 Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- 2 Borovik S.P. Ustojchivost' k antibiotikam: kak jeto stalo global'noj ugrozoj dlja obshhestvennogo zdorov'ja? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/79582/ustojchivost-k-antibiotikam-kak-eto-stalo-globalnoj-ugrozoj-dlya-obshhestvennogo-zdorovya>
- 3 Transatlantic taskforce on antimicrobial resistance (TATFAR). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/index.html>
- 4 Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* - 2018. - Vol. 18., No 3. - P. 318-327
- 5 Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendation. The review on antimicrobial resistance. – May, 2016. – 81 p.
- 6 P.M. Weintraub, J.S. Sabol, J.M. Kane, D.R. Borchering. Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines // *Tetrahedron.* – 2003. – V. 59 – P.2953–2989. doi:10.1016/S0040-4020(03)00295-3
- 7 Praliev K.D., JuV.K. Sinteticheskie metody funkcionalizacii S- i N-zameshennyh 4-oksopiperidinov. Novye farmakologicheski aktivnye soedinenija // *Him. zhurn. Kazakhstan* – 2005. - №4. - S.186-207.
- 8 Pichkhadze G. M., Smagulova G.S., Kadyrova D.M., Praliev K.D., Yu V. K. Local Anesthetic Activity of a Promising Piperidine Derivative (LAS-54) in Combination with Epinephrine // *Pharmaceutical Chemistry Journal* December 2016, Volume 50, Issue 9, pp 600–602 DOI: 10.1007/s11094-016-1498-7. IF 0,461
- 9 Sharipov R. A., Sharapov K. S., Kemelbekov U. S., Volynkin V. A., Yu V. K. The structure and pharmacological properties of the 4-acetoxy-1-(2-ethoxyethyl)-4-phenylpiperidine inclusion complex with  $\beta$ -cyclodextrin // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2016. – 20 December. pp 1–8. DOI: 10.1007/s10847-016-0685-1. IF 1.253
- 10 Sadyrbayeva F.M., Akhmetova G.S., Praliyev K.D., Osman H., Korotetskaya N.V. New Anti-Infective Preparations of Naphthoxypropargylpiperidine Series // *Eurasian Chemo-Technological Journal* - 2017. - V. 19, №.2. - P. 183-190.
- 11 CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol. 35 – No 3. – 236 p.
12. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol. 22 – No. 15. – 51 p.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – Работа выполнена в рамках МВД РК № BR18574042



**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру - Жұмыс МҚП ҒК БҒМ ҚР № BR18574042 аясында орындалды.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - The work was carried out within the framework of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Kazakhstan No. BR18574042.

*Сведения об авторах:*

**Максатова Аяулым Максатовна** – PhD докторант, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан, e-mail: aika-172\_92@mail.ru , +7 775 370 70 19; ORCID: 0000-0001-6976-6096

**Ахметова Гульмира Сериковна** – доктор химических наук, АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан, e-mail: gulgakhmet@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9074-1464

**Пралиев Қалдыбай Джайлович** – доктор химических наук, профессор, академик НАН РК, АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан, e-mail: praliyevkd@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0381-7481

**Датхаев Убайдилла Махамбетович** – доктор фарм.наук, профессор, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан, e-mail: u.datkhayev@gmail.com, ORCID:0000-0002-2322-220X

**Омырзаков Манас Тоқтасынович** – докторPhD, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан, e-mail: manas.88@mail.ru, ORCID:0000-0002-2665-178X

**Джумагазиева Ардак Бисенбаевна** - докторPhD, АО «Научный центр противоинокционных препаратов», Алматы, Казахстан, e-mail: r\_dawa@mail.ru, ORCID: ORCID: 0000-0002-8610-7321

**Искабаева Жанар Алибаевна** – магистр, АО «Научный центр противоинокционных препаратов», Алматы, Казахстан, e-mail: zhanara\_07\_74@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7428-0074

**Сейлханов Төлеген Мұратович** - профессор, Кокшетауский государственный университет имени Ш.Уалиханова, Казахстан, e-mail: tseilhanov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0079-4755