

- логії: технічний, медичний та соціальний аспекти // Вісн. НАН України. — 2009. — №6. — С. 18–26.
7. Чекман І.С. Биохимическая фармакодинамика. — К.: Здоровья, 1991. — 200 с.
 8. Чекман І.С. Нанофармакологія. — Київ: Видавництво ПВП «Задруга». — 2011. — 423 с.
 9. Чекман І.С. Квантова фармакологія. — Київ: Науково-виробниче підприємство «Видавництво «Наукова думка» НАН України». — 2012. — 181 с.
 10. Чекман І.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Нагорна Е.А. Метаболитные и метаболитоторпные препараты в системе кардио- и органопротекции. — Киев: 2009. — 155 с.
 11. Черкес А.И. Фармакодинамика сердечных гликозидов в биохимическом аспекте. В кн. «Достижения современной фармакологии». Л. Медицина. — 1976. — С. 49–58.
 12. Французова С.Б. Действие сердечных гликозидов и процесс адренергической медиации // Фармакология и токсикология. — 1977. — №6. С. 733–745.
 13. Черкес А.И., Французова С.Б. Особенно-сти действия сердечных гликозидов на некоторые показатели медиаторного обмена миокарда в условиях экспериментальной патологии // Бюллетень эксп. биол и мед. — 1972. — №12. — С. 52–54.
 14. Французова С.Б. Ингибиторы биосинтеза катехоламинов // Фармакология и токсикология. — 1973. — №5. — С. 624–628.
 15. Caruthers S.D., Wickline S.A., Lanza G.M. Nanotechnological application in medicine // Curr. Opin. Biotechnol. — 2007. — Vol. 18, №1. — P. 26–30.
 16. Medina C., Santos-Martinez M.J., Radomski A. et al. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance // Br. J. Pharmacol. — 2007. — Vol. 150. — P. 552–558.
 17. Popelier P.L., Smith P.J. QSAR models based on quantum topological molecular similarity // Eur. J. Med. Chem. — 2006. — Vol. 41, № 5. — P. 862–873.
 18. Yong D.C. Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real-world problems. — New-York: Wiley J.& Sons, Inc., 2001. — 370 p.

UDK.615.015`54.182.024(02):577.33

І. С. Чекман, С. Б. Французова

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ІСТОРИЧНІ ЕТАПИ РОЗВИТКУ ФАРМАКОЛОГІЇ: ДОСЯГНЕННЯ, ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕНЬ (ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ)

В статті узагальнені дані літератури та результати власних досліджень, що торкаються історичних етапів розвитку фармакологічної науки різних напрямків: феноменологічної (фізіологічної), біохімічної, молекулярної, фізико-хімічної, квантової, а також нанофармакології. Звернуто увагу, що молекулярні механізми первинної фармакологічної реакції лікарських засобів остаточно не встановлені і залишаються предметом інтенсивних досліджень науковців різних спеціальностей.

Исторические этапы развития фармакологии: достижения, перспективы исследований (взгляд на проблему) И.С. Чекман, С.Б. Французова Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

UDC.615.015`54.182.024(02):577.33

I. S. Chekman, S. B. Frantsuzova

A. A. Bogomoletz National medical university

A. A. Bogomoletz Institute of physiology, National Academy of Sciences of Ukraine

HISTORICAL PERIODS OF PHARMACOLOGY DEVELOPMENT: ACHIEVEMENTS, PERSPECTIVES OF INVESTIGATIONS (OUTLOOK ON THE PROBLEM)

The paper generalized the data of literature and the results of own investigations concerning historical periods of pharmacological science development: phenomenological (physiological), biochemical, molecular, physic-chemical, quantum pharmacology, and also nanopharmacology. The attention was drawn to the fact that molecular mechanisms of primary pharmacological drug reactions are not fixed yet and are the subject of intensive investigations of scientists of different specialties.

Адреса для листування:

04114, м. Київ, вул. Ежена Пот'є, 14

Надійшла до редакції:

25.06.2013 р.

UDK 615.31:547.857.4`572.3/6`211.024:615-222

О. С. Шкода, М. В. Дячков, К. В. Александрова, І. Ф. Бєленгєв

Запорізький державний медичний університет

ПОШУК МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУЮЧИХ БАР СЕРЕД БЕНЗІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНІЛ-8-МЕТИЛТІОАЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ.

В статті представлені результати досліджень антиоксидантної активності бензіліденгідразидів 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти з використанням in vitro методу шляхом неферментативного ініціювання вільнорадикального ліпоперекиснення, визначені певні закономірності «структура — біологічна дія» та встановлений ймовірний механізм антиоксидантної дії.

Ключові слова: похідні 3-бензилксантину, АОА, ПОЛ.

ВСТУП

Сучасна медицина розглядає біологічну мембрану не тільки як оболонку, що огорожує клітину від навколишнього середовища, але і як один з найактивніших учасників метаболічного процесу [9]. Біологічна мембрана забезпечує транспорт речовин, виконує каталітичну та регуляторну функції, приймає безпосередню участь в енергопродукції [2]. Згідно з уявленнями інтегративної медицини біологічна мембрана забезпечує біологічну цілісність організму [8].

Порушення структури і як наслідок дисбаланс в мембранних функціях викликають патологічні зміни в тканинах і органах і призводять до відповідних органічних патологій. Одними з найбільш деструктивних факторів, що впливають на біомембрані є активні метаболіти кисню (АМК). Безпосередньо шкідлива дія АМК впливає на найважливіші компоненти біомембран — ліпіди і призводить до перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [11].

Таким чином, органопротекція, реалізована через мембраностабілізуючу дію антиоксидантних лікарських препаратів, що пригнічують ПОЛ, є однією з актуальних проблем медицини.

Враховуючі те, що антиоксидантна дія 3-метилксантинів достатньо висвітлена в літературі [4;5;6], метою нашого дослідження став пошук антиоксидантів в ряді отриманих нами раніше нових бензіліденгідразидів 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти [7].

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Антиоксидантну активність (АОА) визначали з використанням *in vitro*-методу шляхом не-

ферментативного ініціювання вільнорадикального ліпоперекиснення [1, 10].

В якості субстрату використовували суспензію яєчних ліпопротеїнів. Робоча кількість ліпопротеїнів, приготованих із розрахунку: ліпопротеїни: 0,15 М КСl=1:1, розводять в 10 раз 0,04 М фосфатним буфером до рН=7,4. До 4 мл суспензії додавали 1 мл розчину речовини, що досліджується (в концентраціях 10⁻³, 10⁻⁵ та 10⁻⁷ моль/л) в об'ємі 0,5 мл та 1,0 мл 0,025 М розчину FeSO₄·7H₂O (розчин готують *ex tempore*; ферум (II) сульфат повинен бути свіжокристалізованим зі спирту). Суміш інкубували 30 хв при температурі 37°C. Реакцію зупиняли розчином 0,5 мл 20 % трихлороцтової кислоти (ТХО), що містить 250 мг/100 мл трилону Б для зв'язування іонів феруму (II) та зупинки ВРО. Після центрифугування при 2000 об/хв протягом 15 хв відбирали надосадкову рідину, вносили у пробірку з 1 мл 0,8 % тіобарбітурової кислоти та розміщували на 30 хв на киплячій водяній бані. Після охолодження забарвлений комплекс виділяли додаванням до проби 4 мл бутанолу-1, струшували та центрифугували 15 хв при 2000 об/хв. Ретельно відбирали верхній шар дозатором та спектрофотометрично при λ = 532 нм проти бутанолу-1 визначали оптичну щільність. В якості етанолу порівняння використовували дибунол. Результати дослідження АОА наведені в таблиці 1.

Розрахунок квантово-механічних енергетичних дескрипторів граничних молекулярних орбіталей: (E_{ВМО}) — енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі та E_{НМО} — енергія нищої вакантної молекулярної орбіталі для синтезованих сполук був проведений в програмному комплексі WinMopac (ver 7.2, дескриптори —

НOMOEnergy, LUMOEnergy, напівемпіричний метод AM1, з параметрами: Calculation = SinglePoint, WaveFunction = ClosedShell (RHF) [13].

Показник ліпофільності (LogP) був розрахований в програмному комплексі ChemAxon (chemicalize.org) [12].

Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу [3] з використанням стандартного пакету програм Microsoft Office 2007 (Microsoft Excel) та «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень — $p < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

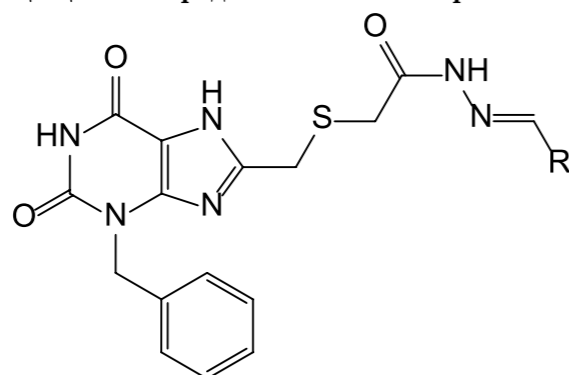
Як видно із даних, наведений в таблиці 1, досліджувані бензіліденгідрозиди 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти вияв-

ляють антиоксидантну активність в концентраціях 10^{-3} моль/л, 10^{-5} моль/л та 10^{-7} моль/л, за винятком сполуки А-77, яка в концентрації 10^{-7} моль/л виявляє слабкі прооксидантні властивості. Серед вивчаємих сполук в концентрації 10^{-3} моль/л найбільш активною виявилась сполука А-90 (п-метоксифенілметиліденгідрозид 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти), АOA становить 67,71%, що вище за АOA референс-препарату дибунолу на 54,31%. Слід зазначити, що в концентрації 10^{-3} моль/л всі сполуки без винятку виявляють високий антиоксидантний ефект, що перевищує еталонний препарат.

При зміні концентрації до 10^{-5} моль/л АOA сполук дещо зменшується і тільки три з них мають показники АOA дещо вищі за дибунол. Це сполуки А-74, А-102 та А-103, які містять в складі ариліденового фрагменту молекули електроакцепторні замісники.

Таблиця 1

Антиоксидантна активність досліджуваних речовин *in vitro* (n = 5) при ініціації вільнорадикального ліпоперекиснення



Сполука	R	10^{-3} моль/л		10^{-5} моль/л		10^{-7} моль/л	
		МДА, мкмоль/л	АОА, %	МДА, мкмоль/л	АОА, %	МДА, мкмоль/л	АОА, %
А-74	м-нітрофеніл	0,13 ± 0,002*	53,82	0,19 ± 0,002*	32,99	0,24 ± 0,004*	16,32
А-77	п-гідроксифеніл	0,11 ± 0,003*	61,11	0,22 ± 0,006*	22,22	0,30 ± 0,003*	-4,86
А-90	п-метоксифеніл	0,09 ± 0,003*	67,71	0,21 ± 0,001*	26,74	0,23 ± 0,002*	20,49
А-93	феніл	0,15 ± 0,004*	47,92	0,26 ± 0,006*	8,68	0,24 ± 0,002*	15,28
А-102	п-бромофеніл	0,17 ± 0,003*	39,93	0,20 ± 0,004*	28,82	0,2 ± 0,001*	30,56
А-103	п-хлорофеніл	0,13 ± 0,005*	55,56	0,20 ± 0,002*	29,17	0,20 ± 0,001*	31,94
А-110	п-толіл	0,12 ± 0,005*	59,37	0,21 ± 0,001*	25,35	0,20 ± 0,003*	30,90
Інтакт		0,08±0,001	—	0,08±0,001	—	0,08±0,001*	—
Контроль		0,29 ± 0,003					
Дибунол		0,22±0,033	13,4	0,185±0,02	27,1	0,199±0,018	21,6

Примітка: * — $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

Для сполук А-102 та А-103 ця тенденція зберігається і в концентрації 10^{-7} моль/л. АOA сполуки А-74 знижується.

Аналіз хімічної структури бензіліденгідрозидів 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти та характеру АOA дії дозволяє зробити припущення, що досліджувані сполуки за механізмом дії можна віднести до «скавенджерів» вільних радикалів або «спінових пасток». В якості обґрунтування даної гіпотези нами був проведений кореляційний аналіз між квантово-механічними енергетичними та молекулярними дескрипторами сполук і АOA, що вони виявляють (табл. 2).

Як видно з даних таблиці 2 енергетичні параметри E_{HOMO} — енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (дескриптор НOMO_{Energy}) та E_{LUMO} — енергія вакантної молекулярної орбіталі (дескриптор LUMO_{Energy}) з найбільшим ступенем впливають на значення АOA. При цьому, як для параметра E_{HOMO} так й для параметра E_{LUMO}

найбільший коефіцієнт зворотної кореляції розрахований для концентрації 10^{-5} моль/л та становить відповідно $R = -0,7743$ та $R = -0,7786$. Це можна пояснити наявністю в структурі досліджуваних молекул атому Сульфуру, який при утворенні інтермедіатів з вільними радикалами може виступати в якості донору або акцептору електронів.

Слабка кореляційна залежність між квантово-хімічними енергетичними дескрипторами та АOA в концентрації 10^{-3} моль/л та 10^{-7} моль/л свідчить, що в більшій концентрації досліджувані сполуки можуть переважно виступати в якості донорів електронів, а в низькій — акцепторів.

Також нами був досліджений взаємозв'язок дескриптора LogP, який характеризує здатність сполуки розчинятися в ліпідному бішарі мембран та показника АOA (табл. 2). В цьому випадку найбільша залежність спостерігається в концентрації 10^{-7} моль/л, оскільки коефіцієнт кореляції в даному випадку становив $R = 0,7538$.

Таблиця 2

КВАНТОВО-МЕХАНІЧНІ ЕНЕРГЕТИЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ ДЕСКРИПТОРИ ДОСЛІДЖУВАНИХ РЕЧОВИН

Сполука	E_{HOMO} , eV	E_{LUMO} , eV	LogP
А-74	-1,12526	-9,16944	2,1
А-77	-0,9165	-9,13519	2,33
А-90	-0,82139	-9,11464	2,58
А-93	-0,70536	-9,07008	2,36
А-102	-0,99654	-9,19113	3,23
А-103	-0,98053	-9,18782	3,08
А-110	-0,75239	-9,09709	2,86

ВИСНОВКИ

В результаті проведених *in vitro* досліджень АOA шляхом неферментативного ініціювання вільнорадикального ліпоперекиснення було встановлено, що бензіліденгідрозиди 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти виявляють виражену антиоксидантну активність, показники якої корелюються з квантово-механічними енергетичними та молекулярними дескрипторами. Проведене дослідження свідчить, що досліджувані сполуки можуть бути віднесені до групи скавенджерів або «спінових пасток» з вираженою мембраностабілізуючою дією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Ванін А. Ф. Динитрозольные комплексы железа и S-нитротиолы — две возможные формы стабилизации и транспорта оксида

азота в биосистемах / А. Ф. Ванін // Биохимия. — 1998. — Т. 63, Вып.7. — С. 924-938.
 2. Д. Г. Дерябин. Функциональная морфология клетки. — М.: КДУ, 2005.
 3. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика : Учебное пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. — 2-е изд. — СПб. : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. — 432 с.
 4. Патент України 38583 МПК C07D473/00 (8-N-бензиламінотеофілініл-7)ацетатної кислоти (1-фенілетиліден) гідрозид який виявляє антиоксидантну дію / Юрченко Д. М., Беленічев І. Ф., Александрова К. В., Романенко М. І., Бухтіярова Н. В. (Україна). — № u201114381; Заяв. 05.12.11 ; Опубл. 10.07.12. Бюл. № 13.
 5. Патент України 38873 МПК C07D473/00 8-N-(фурил-2)метиламіно-п-хлорбензил-

- теобромін, який виявляє діуретичну, протизапальну і антиоксидантну дію / Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Самура Б. А., Крісанова Н. В. (Україна). — № u200809552; Заяв. 21.07.08; Опубл. 26.01.09. Бюл. № 2.
6. Патент України 71209 МПК C07D473/00 (3-метил-7-п-хлорбензил-8-п-хлорбензилліденгідразиноксантин, який виявляє антиоксидантну дію / Романенко М. І., Євсєєва Л. В., Крісанова Н. В. (Україна). — № u200809550; Заяв. 21.07.08; Опубл. 12.01.09. Бюл. № 1.
7. Синтез і фізико-хімічні властивості гідразидів та іліденгідразидів 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8)метилтіоацетатних кислот / М. В. Дячков, О. С. Шкода, К. В. Александрова [та ін.] // Запорізький медичний журнал. — Запоріжжя, 2012 — № 3 (72) — С. 53-57.
8. Шифрин Г.А. Краткий курс управления биостойчивостью организма/Г.А. Шифрин, А.Г. Шифрин. — 2009, 144 с.
9. Bruce Alberts, et al. *Molecular Biology Of The Cell*. — 5th ed. — New York: Garland Science, 2007
10. Dean R.T., Hunt J.V., Grant A.J. et al. // *Free Radikal Biol. Med.* — 1991. — Vol. 11, N12. — P. 161- 165.
11. Halliwell B. *Free Radicals in Biology and Medicine* / B. Halliwell, J. M. Gutteridze. — Clarendon Press, Oxford, 2007. — Ed 4. — 704 p.
12. <http://www.chemicalize.org>.
13. <http://www.psu.ru/science/soft/winmopac/index.html>.

UDC: 615.31:547.857.4'572.3/.6'211.024:615-222

А. С. Шкода, М. В. Дячков, Е. В. Александрова, И. Ф. Беленичев
Запорожский государственный медицинский университет

ПОИСК МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИХ БАВ СРЕДИ БЕНЗИЛИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНИЛ-8-МЕТИЛТИОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ.

В статье представлены результаты исследований антиоксидантной активности бензилденгидразидов 3-бензилксантинил-8-метилтиоуксусной кислоты с использованием *in vitro* метода путем неферментативной инициации свободнорадикального липоперекисления, установлены определенные закономерности «структура — биологическое действие» и установлен вероятный механизм антиоксидантного действия.

Ключевые слова: производные 3-бензилксантина, АОА, ПОЛ.

UDC: 615.31:547.857.4'572.3/.6'211.024:615-222

A. S. Shkoda, M. V. Dyachkov, E. V. Aleksandrova, I. F. Belenichev
Zaporizhzhya state medical university

SEARCH BAC STABILIZATORS OF MEMBRANES AMONG BENZYLILIDENHYDRAZIDE 3-BENZYL- XANTHINYL- 8 — THIOACETIC ACID.

In the article the results of researches of antioxidant activity of benzylilidenhydrazide 3- benzylxanthinil- 8 — thioacetic acid re presented with the use of *in vitro* of method by notenzymic initiation of free-radical lipooveroxidation, certain conformities to law are set a “structure is a biological action” and the credible mechanism of antioxidant action is set.

Key words: derivatives 3-benzylxanthines, antioxidant activity, peroxide oxidization of lipids.

Адреса для листування:

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Надійшла до редакції:

25.06.2013 р.

UDC: 547.857.4.057.03/.04:543.422.27/.4:57.021

Д. Г. ІВАНЧЕНКО, М. І. РОМАНЕНКО, О. М. КАМИШНИЙ, Н. М. ПОЛЩУК
Запорізький державний університет

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-БЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗИНО-1-ЕТИЛТЕОБРОМІНІВ

*Розроблені прості препаративні методи синтезу неописаних раніше в літературі 1-етил-8-бензиліденгідразинотеобромінів — потенційних біологічно активних сполук. Будова синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії. За допомогою розрахованих молекулярних дескрипторів показано перспективність подальших досліджень *in vitro* та *in vivo* синтезованих речовин. Вивчено протимікробну, протигрибкову та антиоксидантну активність одержаних сполук.*

Ключові слова: теобромін, синтез, ПМР-спектроскопія, біологічна дія, протимікробна дія, протигрибкова дія, антиоксидантна активність.

ВСТУП

Сучасні антибіотики і синтетичні антимікробні препарати займають провідне місце в лікуванні бактеріальних інфекцій [1-3]. Незважаючи на високу вибірковість дії, антибіотики викликають ряд побічних ефектів: алергічні реакції, суперінфекції (дисбактеріоз, ослаблення імунітету) і токсичні явища (диспепсію, флебіти, порушення функції печінки і нирок та ін) [4-6]. Слід зазначити, що в останні роки значно зросла частота грибкових захворювань. Це пов'язано з різким збільшенням числа факторів ризику розвитку мікозів (активна антибіотикотерапія, проведення реанімаційних заходів, використання глюкокортикоїдних і імуносупресивних препаратів та ін.).

На сьогоднішній день досить актуальною є проблема перекисного окислення ліпідів. Даний процес є складовою частиною оксидативного стресу, який лежить в основі різноманітних хвороб серцево-судинної системи. Слід зазначити, що оксидативний стрес викликає не тільки ковалентну модифікацію ліпідів, а й білків, нуклеотидів, вітамінів та ін.

Виходячи з вищевказаного, розробка сучасних фармакологічних препаратів з протимікробною, протигрибковою, антиоксидантною дією є актуальним і перспективним напрямком сучасної фармацевтичної науки.

Раніше нами була показана перспективність пошуку антиоксидантів серед похідних теоброміну [7-11].

Метою даної роботи є розробка простих лабораторних методів синтезу неописаних в літера-

турі 1-етил-8-бензиліденгідразинотеобромінів та вивчення їх протимікробної, протигрибкової та антиоксидантної дії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри були зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота 400 МГц, розчинник ДМСО-d6 або ДМСО-d6 + CDCl₃, внутрішній стандарт — ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в таблицях 1, 2.

Молекулярні дескриптори розраховували за допомогою комп'ютерних програм ALOGPS та DRAGON. Біологічні властивості синтезованих сполук розраховувались за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Синтез 8-гідразино-1-етилтеоброміну (2). Суміш 2,87 г (0,01 моль) 8-бромо-1-етилтеоброміну (1) [12], 5 мл (0,1 моль) гідразину гідрату, 40 мл Н₂О, 10 мл діоксану кип'ятять 1 годину, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать. Кристалізують із водного діоксану.

Синтез 1-етилт-8-п-метилбензиліденгідразинотеоброміну (3). Суміш 1,2 г (5 ммоль) 8-гідразино-1-етилтеоброміну (2), 1 мл (6 ммоль) *p*-метилбензальдегіду, 15 мл Н₂О, 30 мл етанолу, 5 крапель НСІ кип'ятять 10 хвилин, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, пропанолом-2, естером, сушать.