

Раздел V. Биомедицинские нанотехнологии

УДК 615.011.3; 615.014.21

**О.М. Канунникова, О.В. Карбань, Ю.Г. Васильев, В.В. Аксенова,
В.В. Мухгалин, И.А. Вольхин, В.И. Ладьянов**

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УЛЬТРАДИСПЕРСНЫХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ МОДИФИКАЦИЙ I, II, III ПИРАЦЕТАМА

Проведены сравнительные исследования физико-химических свойств кристаллических модификаций 2-оксо-1-пирролидинацетамида, который является действующим веществом лекарственного препарата пирацетам, и взаимосвязи физико-химических и биологических свойств этих модификаций. Изменение дисперсности исследуемых модификаций I, II, III осуществлялось методом механоактивации в шаровой планетарной мельнице. При используемых режимах механоактивации не наблюдалось деградации пирацетама и образования новых химических соединений. Растворимость пирацетама одинакова для всех исследованных кристаллических модификаций, при этом обнаружена зависимость растворимости в воде от размеров частиц порошков пирацетама. Скорость растворения растёт с уменьшением размеров частиц порошка и уменьшается в результате формирования агрегатов мелких частиц. Коэффициенты распределения в системе октанол-вода ($\log P$) незначительно возрастают в ряду модификаций I < II < III. При этом коэффициенты распределения механоактивированной модификации II и модификации III почти одинаковы. Пирацетам модификации II обладает большей биологической активностью по сравнению с пирацетамом модификации I. Это свойство проявляется, во-первых, в более высокой осмотической резистентности эритроцитов в растворах пирацетама модификации II и, во-вторых, в более эффективном действии этой модификации пирацетама в остром периоде ишемической реакции мозга, главным образом из-за защитной реакции в клеточной популяции. Причиной наблюдаемого эффекта является формирование внутримолекулярной водородной связи в молекуле механоактивированного пирацетама между NH_2 - и $\text{C}=\text{O}$ группами, которая приводит к повышению липофильности пирацетама и улучшению усваиваемости организмом. Через 4 месяца после механоактивации пирацетама внутримолекулярная водородная связь в молекуле модификации II разрушается, и биологическая активность этой модификации становится такой же, как для модификации I.

Пирацетам; механоактивация; размер частиц; растворимость; коэффициент распределения в системе октанол-вода; биологическая активность.

**O.M. Kanunnikova, O.V. Karban, Yu.G. Vasilyev, V.V. Aksenova, V.V. Mughalin,
I.A. Volkhin, V.I. Ladyanov**

PHYSICAL-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF ULTRADISPERSED CRYSTALLINE FORMS I, II, III OF PIRACETAM

Comparative studies of physical-chemical properties of crystal modifications of 2-oxo-1-pyrrolidineethanol, which is the group is the active substance of the drug piracetam, and the relationship of physical-chemical and biological properties of these modification. The change in the dispersion of the investigated modifications I, II, III implementation has been given by the method of ball milling. When used modes of ball milling was not observed degradation of piracetam and the formation of new chemical compounds. Solubility of piracetam the same for all the crystal modifications, the dependence of the water solubility from the dimensions of particles of powders

of piracetam. The rate of dissolution increases with decreasing particle size of the powder decreases due to the formation of aggregates of small particles. The distribution coefficients in the system octanol-water ($\log P$) the insignificant increase in the number of modifications are $I < II < III$. The coefficients of the distribution of ball milling modification II and modification III are almost identical. Piracetam modification II has a higher biological activity in comparison with piracetam modification I. This property is manifested, first, in higher osmotic resistance of red blood cells in solutions of piracetam modification II and, secondly, more effective action of this modification of piracetam in acute ischemic response of the brain, mainly due to the protective response in the cell population. The cause of the observed effect is the formation of intramolecular hydrogen bonds in the molecule mechanically activated piracetam between NH_2 - and $C=O$ groups, which leads to the increase of lipophilicity of piracetam and improve absorption by the body. Four months after mechanical activation of piracetam intramolecular hydrogen bond in the molecule modification II is destroyed, and biological activity of this modification becomes the same as for modification I.

Piracetam; mechanical activation; particle size; solubility; distribution coefficient in the system octanol-water; biological activity.

Известно, что деформационные воздействия в процессе механоактивации являются источником различных превращений органических веществ, связанных с образованием и деформацией валентных связей, изменением межмолекулярных взаимодействий, что может сопровождаться изменением кристаллической структуры, конформационными превращениями и пр. [1, 2]. Все эти превращения могут приводить к существенным изменениям химической и биологической активности этих веществ [3, 4].

Данная работа является частью комплексных исследований влияния различных видов деформационных воздействий на структуру, физико-химические и биологические свойства 2-оксо-1-пирролидинацетамида, который является действующим веществом лекарственного препарата пирацетам [5, 6].

Кристаллическая структура пирацетама имеет пять полиморфных модификаций [7–10]. Модификации IV и V устойчивы лишь при повышенных давлениях. Модификации II и III устойчивы при комнатной температуре и атмосферном давлении, высокотемпературная модификация I устойчива при комнатной температуре в присутствии ацетата натрия [5].

Объектами исследования являлись модификации I, II, III пирацетама. Механоактивация пирацетама проводилась в шаровой планетарной мельнице АГО-2С (600 об/мин) в среде аргона. Аттестация образцов проводилась методами рентгеновской дифракции и ИК-спектроскопии. Инфракрасные спектры получены на ИК Фурье спектрометре ФСМ 1202. Рентгенофазовый анализ порошков проводился на дифрактометре BrukerD8 Advance с использованием монохроматизированного $CuK\alpha$ -излучения.

Исследование морфологии порошков пирацетама после механоактивации проводилось методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) на сканирующей зондовой лаборатории Интегра Прима (NT-MDT) в прерывисто-контактной методике на воздухе. Порошок предварительно крепился на пленку полистирола, полученную испарением этилацетата из раствора полистирола в этилацетате. Пленка наносилась на ситал, с последующим закреплением порошка под ультрафиолетовым излучением.

Рентгенофазовый анализ показывает, что механоактивация I формы уже после 15 мин приводит к формированию формы II. Увеличение времени механоактивации до 6 ч не приводит к другим полиморфным превращениям. Механоактивация формы III по данным РФА и ИК-спектроскопии вплоть до 6 ч не изменяет ее структурного состояния.

Анализ ИК-спектров свидетельствует о том, что механоактивация пираретама модификаций I, II и III не приводит к его деструкции и образованию новых химических соединений. В то же время, в ИК-спектре механоактивированного образца пираретама модификации II наблюдаются незначительные изменения в области деформационных C-N колебаний гетероцикла ($1050\text{--}1100\text{ см}^{-1}$) и уширение на 30 % полос поглощения в области спектра $1600\text{--}1800\text{ см}^{-1}$, соответствующей валентным колебаниям C=O гетероцикла и C=O амида. Причиной этого может быть формирование различных надмолекулярных структур.

Ранее [5, 11, 12] нами было установлено, что при механоактивации модификации II в молекуле пираретама формируется внутримолекулярная водородная связь, которая не вносит явных изменений в ИК-спектры, но проявляется в структурно-чувствительных свойствах водных растворов.

По данным АСМ-исследований, исходные порошки всех модификаций пираретама представляют собой крупные частицы камневидной формы с неровной поверхностью размером несколько десятков микрон. Механоактивация приводит к уменьшению размеров и изменению формы частиц.

Частицы механоактивированной формы II имеют продолговатую чешуйчатую форму. Минимальная толщина частиц наблюдается после механоактивации в течение 30 мин. При увеличении времени активации частицы формируют агломераты, размеры которых увеличиваются с ростом времени механоактивации. При этом толщина чешуйчатых частиц также увеличивается.

При механоактивации модификации III частицы не имеют явно выраженной формы. Для большинства частиц сохраняется камневидная форма, хотя присутствуют и чешуйчатые частицы. Частицы формируют плотные агломераты, размеры которых сравнимы с размерами исходных частиц (табл. 1).

Размеры частиц порошка влияют на его растворимость согласно уравнению Оствальда – Фрейндлиха [13]: $\rho (RT/M) \ln (S_r/S_\infty) = 2\gamma sl/r$, где ρ – плотность; M – молекулярный вес; R – универсальная газовая постоянная; T – температура; S_r и S_∞ – растворимости сферического кристалла (кристаллита); γsl – поверхностное натяжение жидкость – твердое тело. Хотя данное уравнение подвергалось в литературе критике, экспериментальные результаты показывают, что растворимость действительно увеличивается для достаточно мелких кристаллитов – не более 20 нм [14–16]. Хотя проверить выполнение уравнения в количественном аспекте затруднительно, на качественном уровне оно выполняется.

Уменьшение размеров частиц приводит к заметному повышению растворимости порошков пираретама. При этом влияния кристаллической структуры на растворимость не наблюдается. Возможно, что еще одной причиной повышения растворимости механоактивированного порошка пираретама модификации II является формирование внутримолекулярной водородной связи [11].

В табл. 1 также приведены экспериментальные оценки коэффициентов распределения пираретама в системе октанол-вода, который используется для оценки липофильности соединения, описания транспорта вещества через биологические мембраны и фармакологической активности [17–20]. Наименьшая величина $\log P$ исходного порошка модификации III позволяет предположить, что фармакологическая активность этой модификации выше, чем модификаций I и II. После механоактивации модификации II в течение 30 мин величина $\log P$ становится равной таковой для модификации III.

Таблица 2

Размер частиц, растворимость и коэффициент распределения в системе октанол-вода исходных и механоактивированных порошков пираретама

Образец	Размер частиц	Растворимость, г/100 г H ₂ O	Коэффициент распределения в системе октанол-вода, logP (± 0,1)
Форма 1 Форма 2 Форма 3 (исходные)	20–50 мкм	72,5 ± 0,4	–0,80 –0,95 –1,20
Форма II МА 15 мин	Агломераты 15–20 мкм, частицы 300–1500 нм толщиной 40–60 нм	74,5 ± 0,8	–1,15
Форма II МА 30 мин	Агломераты 1,5–2 мкм, частицы 150–700 нм толщиной 30 нм	80,0± 1,0	
Форма II МА 1 ч	Агломераты 5–15 мкм, частицы 500–900 нм толщиной 110–170 нм	73,0±0,5	
Форма II МА 6 ч	Агломераты более 20 мкм, частицы 5 мкм, высота 2,5 мкм	69,5± 1,5	
Форма III МА 1ч	Агломераты размером несколько десятков мкм	72,0±0,5	–1,20
Форма III МА 6 ч	Агломераты размером несколько десятков мкм	71,0± 1,0	

Биологические свойства пираретама оценивались на основании исследований осмотической резистентности эритроцитов крови человека и неврологического статуса белых лабораторных крыс [6]. Оценка неврологического статуса проводилась по шкале Т.А. Ворониной.

Одним из предполагаемых механизмов ноотропного действия пираретама является его влияние на эластические свойства биологических мембран [21]. Отмеченное подтверждается исследованием воздействия пираретама модификаций I и II на осмотическую резистентность эритроцитов человека. Без применения пираретама гемолиз наблюдался при смешивании образца крови с 0,4 %-м раствором хлорида натрия. Смешивание крови с раствором модификации I давало тот же результат. Пираретам модификации II повышал устойчивость эритроцитов к осмотическому гемолизу до 0,35 %-го раствора хлорида натрия.

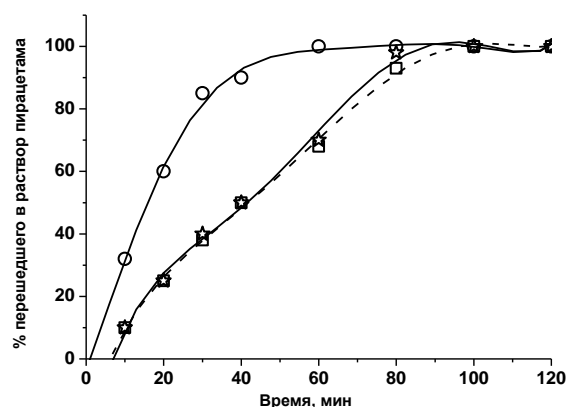


Рис. 1. Динамика растворения образцов пирецетама модификации II после механоактивации 30 мин (O) и 6 ч (□) и исходного образца (*)

Более высокая биологическая активность пирецетама модификации II проявляется, во-первых, в более высокой осмотической резистентности эритроцитов в растворе пирецетама этой модификации по сравнению с раствором пирецетама модификации I. Во-вторых, выявлено более эффективное действие пирецетама модификации II в острый период ишемической реакции мозга преимущественно за счет протективного ответа на клеточные популяции.

Через 4 месяца после механоактивации пирецетама внутримолекулярная водородная связь в молекуле модификации II разрушается, и биологическая активность этой модификации становится такой же, как для модификации I.

Таким образом, механоактивация пирецетама модификаций I, II и III вплоть до 6 ч не приводит к его деструкции и образованию новых химических соединений. Немонотонное уменьшение размеров частиц в процессе механоактивации приводит к немонотонным изменениям растворимости порошков. Минимальный размер частиц и максимальные растворимость и скорость растворения наблюдаются для пирецетама модификации II после механоактивации в течение 30 мин. Формирование внутримолекулярной связи механоактивированного порошка пирецетама модификации II является причиной увеличения повышения биологической активности по сравнению с пирецетамом модификации I.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Болдырев В.В. Механохимия и механическая активация твердых веществ // Успехи химии. – 2006. – Т. 75, № 3. – С. 203-216.
2. Фундаментальные основы механической активации, механосинтеза и механохимических технологий / под ред. Аввакумова Е.Г. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. – 343 с.
3. Dubinskaya A.M. Mechanochemical transformations in organic substances // Chemistry Reviews. – 1998. – Vol. 23. – P. 201-261.
4. Ломовский О.И. Прикладная механохимия: фармацевтика и медицинская промышленность // Обработка дисперсных материалов и сред: Межд. периодический сб. научн. трудов. – 2001. – Вып. 11. – С. 81-100.
5. Канунникова О.М., Михайлова С.С., Вольхин И.А., Мухгалин В.В., Аксенова В.В., Васильев Ю.Г., Берестов Д.С., Ладьянов В.И. Получение, физико-химические и биологические свойства кристаллических модификаций пирецетама I и II // Научное обозрение. – 2015. – № 5. – С. 74-82.

6. Васильев Ю.Г., Вольхин И.А., Берестов Д.С., Канунникова О.М. Морфологическое строение черной субстанции среднего мозга крыс при введении различных форм 2-оксо-1-пирролидинацетамида на фоне билатеральной окклюзии общих сонных артерий // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 9. – Ч. 8. – С. 1737-1741.
7. Fabbiani F.P.A., Allan D.R., Parsons S., Pulham C.R. An exploration of the polymorphism of piracetam using high pressure // Cryst. Eng. Comm. – 2005. – Vol. 7, No. 29. – P. 179-186.
8. Louer D., Louer M., Dzyabchenko V.A., Agafonov V., Ceolin R. Structure of a metastable phase of piracetam from X-ray powder diffraction using the atom-atom potential method // Acta Crystallographica. B. – 1995. – Vol. 51. – P. 182-187.
9. Admiraal G., Eikelenboom J.C., Vos A. Structures of the triclinic and monoclinic modifications of (2-oxo-1-pyrrolidinyl) acetamid // Acta Crystallographica B. – 1982. – Vol. 38. – P. 2600-2605.
10. Fabbiani F.P.A., Allan D.R., David W.I.F., Davidson A.J., Lennie A.R., Parsons S., Pulham C.R., Warren J.E. High-Pressure Studies of Pharmaceuticals: An Exploration of the Behavior of Piracetam // Cryst. Growth. Desig. – 2007. – Vol. 7, No. 6. – P. 1115-1124.
11. Канунникова О.М., Михайлова С.С., Карбань О.В., Мухгалин В.В., Аксенова В.В., Сеньковский Б.В., Печина Е.А., Ладьянов В.И. Влияние различных деформационных воздействий на структурно-химическое состояние пирacetама // Деформация и разрушение. – 2015. – № 2. – С. 9-16.
12. Канунникова О.М., Печина Е.А., Вольхин И.А., Мухгалин В.В., Васильев Ю.Г., Ладьянов В.И. Влияние вспомогательных веществ на физико-химические и биологические свойства пирacetама после деформационных воздействий // Наука и образование. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 105-108.
13. Adamson A.W., Gast A.P. Physical Chemistry of Surfaces. – New York: Wiley-Interscience Publications, 1997. – 804 p.
14. Grassi M., Grassi G., Lapasin R., Colombo I. Understanding drug release and absorption mechanisms: A physical and mathematical approach. – Boca Raton: CRC Press, 2007. – P. 29-248.
15. Grassi M., Colombo I., Lapasin R. Drug release from an ensemble of swellable crosslinked polymer particles // Journal of Controlled Release. – 2000. – Vol. 68. – P. 97-113.
16. Grassi M., Cocceani N., Magarotto L. Effect of milling time on release kinetics from co-ground drug polymer systems // 2003 AAPS Annual Meeting and Exposition: Proceed. – Salt Lake City. – 2003. – M1201.
17. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Advanced Drug Delivery // Review Adv. – 1997. – Vol. 23. – P. 3-25.
18. Leo A., Hansch C., Elkins D. Partition coefficients and their uses // Chemical Reviews. – 1971. – Vol. 71. – P. 525-616.
19. Medic-Saric M., Mormar A.J.J.a. Lipophilicity study of salicylamide // Acta Pharmaceutica. – 2004. – No. 54. – P. 91-101.
20. Moridani M.Y., Galati G., O'Brien P.J. Comparative quantitative structure toxicity relationships for flavonoids evaluated in isolated rat hepatocytes and HeLa tumor cell // Chemo-Biological Interaction. – 2002. – Vol. 139, No. 3. – P. 251-264.
21. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinic uses CNS Drug Reviews. – 2005. – Vol. 11. – P.169-182.

REFERENCES

1. Boldyrev V.V. Mekhanokhimiya i mekhanicheskaya aktivatsiya tverdykh veshchestv [Mechanochemistry and mechanical activation of solids], Uspekhi khimii [Uspekhi Khimii], 2006, Vol. 75, No. 3, pp. 203-216.
2. Fundamental'nye osnovy mekhanicheskoy aktivatsii, mekhanosinteza i mekhanokhimicheskikh tekhnologiy [Fundamental bases of mechanical activation, mechanochemical mechanochemistry and technology], ed. by Avvakumova E.G. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN, 2009, 343 p.

3. *Dubinskaya A.M.* Mechanochemical transformations in organic substances, *Chemistry Reviews*, 1998, Vol. 23, pp. 201-261.
4. *Lomovskiy O.I.* Prikladnaya mekhanokhimiya: farmatsevtika i meditsinskaya promyshlennost' [Applied Mechanochemistry: pharmaceuticals and medical industry], *Obrabotka dispersnykh materialov i sred: Mezhd. periodicheskiy sb. nauchn. trudov* [Processing of disperse materials and environments: an international periodical collection of scientific works], 2001, Issue 11, pp. 81-100.
5. *Kanunnikova O.M., Mikhaylova S.S., Vol'khin I.A., Mukhgalin V.V., Aksenova V.V., Vasil'ev Yu.G., Berestov D.S., Lad'yanov V.I.* Poluchenie, fiziko-khimicheskie i biologicheskie svoystva kristallicheskiykh modifikatsiy pirasetama I i II [Obtaining, physico-chemical and biological properties of the crystalline modifications of the concentrations of I and II], *Nauchnoe obozrenie* [Science Review], 2015, No. 5, pp. 74-82.
6. *Vasil'ev Yu.G., Vol'khin I.A., Berestov D.S., Kanunnikova O.M.* Morfologicheskoe stroenie chernoy substantzii srednego mozga krysa pri vvedenii razlichnykh form 2-okso-1-pirrolidinasetamida na fone bilateral'noy okklyuzii obshchikh sonnykh arteriy [Morphological structure of the substantia nigra of the midbrain of rats at introduction of various forms of 2-oxo-1-pyrrolidineethanol on the background of bilateral occlusion of common carotid arteries], *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2014, No. 9, Part 8, pp. 1737-1741.
7. *Fabbiani F.P.A., Allan D.R., Parsons S., Pulham C.R.* An exploration of the polymorphism of piracetam using high pressure, *Cryst. Eng. Comm.*, 2005, Vol. 7, No. 29, pp. 179-186.
8. *Louer D., Louer M., Dzyabchenko V.A., Agafonov V., Ceolin R.* Structure of a metastable phase of piracetam from X-ray powder diffraction using the atom-atom potential method, *Acta Crystallographica. B*, 1995, Vol. 51, pp. 182-187.
9. *Admiraal G., Eikelenboom J.C., Vos A.* Structures of the triclinic and monoclinic modifications of (2-oxo-1-pyrrolidinyl) acetamid, *Acta Crystallographica B*, 1982, Vol. 38, pp. 2600-2605.
10. *Fabbiani F.P.A., Allan D.R., David W.I.F., Davidson A.J., Lennie A.R., Parsons S., Pulham C.R., Warren J.E.* High-Pressure Studies of Pharmaceuticals: An Exploration of the Behavior of Piracetam, *Cryst. Growth. Desig.*, 2007, Vol. 7, No. 6, pp. 1115-1124.
11. *Kanunnikova O.M., Mikhaylova S.S., Karban' O.V., Mukhgalin V.V., Aksenova V.V., Sen'kovskiy B.V., Pechina E.A., Lad'yanov V.I.* Vliyaniye razlichnykh deformatsionnykh vozdeystviy na strukturno-khimicheskoye sostoyaniye pirasetama [The influence of different deformation actions on the structural and chemical status of piracetam], *Deformatsiya i razrusheniye* [Deformation and Destruction], 2015, No. 2, pp. 9-16.
12. *Kanunnikova O.M., Pechina E.A., Vol'khin I.A., Mukhgalin V.V., Vasil'ev Yu.G., Lad'yanov V.I.* Vliyaniye vspomogatel'nykh veshchestv na fiziko-khimicheskie i biologicheskie svoystva pirasetama posle deformatsionnykh vozdeystviy [The influence of auxiliary substances on the physico-chemical and biological properties of piracetam after deformation effects], *Nauka i obrazovanie* [Science & Education], 2015, Vol. 12, No. 5, pp. 105-108.
13. *Adamson A.W., Gast A.P.* Physical Chemistry of Surfaces. New York: Wiley-Interscience Publications, 1997, 804 p.
14. *Grassi M., Grassi G., Lapasin R., Colombo I.* Understanding drug release and absorption mechanisms: A physical and mathematical approach. Boca Raton: CRC Press, 2007, pp. 29-248.
15. *Grassi M., Colombo I., Lapasin R.* Drug release from an ensemble of swellable crosslinked polymer particles, *Journal of Controlled Release*, 2000, Vol. 68, pp. 97-113.
16. *Grassi M., Coceani N., Magarotto L.* Effect of milling time on release kinetics from co-ground drug polymer systems, *2003 AAPS Annual Meeting and Exposition: Proceed.* Salt lake City, 2003, M1201.
17. *Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.* Advanced Drug Delivery, *Review Adv.*, 1997, Vol. 23, pp. 3-25.
18. *Leo A., Hansch C., Elkins D.* Partition coefficients and their uses, *Chemical Reviews*, 1971, Vol. 71, pp. 525-616.
19. *Medic-Saric M., Mormar A.J.J.a.* Lipophilicity study of salicylamide, *Acta Pharmaceutica*, 2004, No. 54, pp. 91-101.

20. *Moridani M.Y., Galati G., O'Brien P.J.* Comparative quantitative structure toxicity relationships for flavonoids evaluated in isolated rat hepatocytes and HeLa tumor cell, *Chemico-Biological Interaction*, 2002, Vol. 139, No. 3, pp. 251-264.
21. *Winblad B.* Piracetam: a review of pharmacological properties and clinic uses *CNS Drug Reviews*, 2005, Vol. 11, pp.169-182.

Статью рекомендовал к опубликованию д.ф.-м.н.. профессор А.А. Лаврентьев.

Канунникова Ольга Михайловна – Физико-технический институт УрО РАН; e-mail: olam@nm.ru, 426000, г. Ижевск, ул. Кирова, 132; тел.: +79226814451; отдел структурно-фазовых превращений, ведущий научный сотрудник; д.ф.-м.н.

Карбань Оксана Владиславовна – e-mail: ocsa123@yahoo.com; тел. +79225056346; отдел структурно-фазовых превращений; старший научный сотрудник; д.ф.-м.н.

Аксенова Валерия Викторовна – e-mail: vava777@yandex.ru; тел.: +79124646888; отдел структурно-фазовых превращений, научный сотрудник; к.ф.-м.н.

Мухгалин Владислав Викторович – e-mail: muhgalin@gmail.com; тел.: +79226838508; отдел структурно-фазовых превращений, младший научный сотрудник.

Ладьянов Владимир Иванович – e-mail: fti@udmnet.ru; тел.: +73412430303; отдел структурно-фазовых превращений, заведующий отделом, д.ф.-м.н.

Васильев Юрий Геннадьевич – ФГБОУ ВПО, Ижевская ГСХА; e-mail: devugen@mail.ru, 426069, г. Ижевск, ул. Студенческая, 11; тел.: +73412589947, кафедра физиологии и зооигиены; зав. кафедрой; профессор; д.м.н.

Вольхин Иван Александрович – e-mail: wanokud@yandex.ru; кафедра физиологии и зооигиены; аспирант.

Kanunnikova Olga Mikhailovna – Institute of Physics and Technology e-mail: olam@nm.ru; 132, Kirov street, Izhevsk, 426000, Russia; phone: +79226814451; the department of structural-phase transformation; leading researcher; dr. of phys.-math. sc.

Karban Oksana Vladislavovna – e-mail: ocsa123@yahoo.com; phone +79225056346; the department of structural-phase transformation; senior researcher; dr. of phys.-math. sc.

Aksenova Valeriya Viktorovna – e-mail: vava777@yandex.ru; phone +79124646888; the department of structural-phase transformation; research associate; dr. of phys.-math. sc.

Muhgalin Vladislav Viktorovich – e-mail: muhgalin@gmail.com; phone +79226838508; the department of structural-phase transformation; research engineer.

Ladyanov Vladimir Ivanovich – e-mail: fti@udmet.ru; phone: +73412430302; department of structural-phase transformation; chair of department; dr. of phys.-math. sc.

Vasilyev Yurii Gennad'evich – Federal State Educational Institution of Higher Education "Izhevsk Agricultural Academy"; e-mail: devugen@mail.ru; 11, Studencheskaya street, Izhevsk, 426069, Russia; phone: +73412589947; the department of physiology and zoohygiene; chair of department; professor; dr. of med. sc.

Volkhin Ivan Aleksandrovich – e-mail: wanokud@yandex.ru, phone +73412589947; the department of physiology and zoohygiene; postgraduate student.