

тканинах. Ці зміни свідчать про активацію катаболічних процесів в клітинах, посилення вільнорадикального окиснення та порушення процесів виділення. За цих умов одночасне застосування екстрактів винограду значно полегшувало протікання стрес-реакції, що відображалось в зниженні вмісту сечової кислоти. Разом з тим, сам комплекс з винограду "Каберне" дещо підвищував вміст сечової кислоти, що вказує на необхідність подальших досліджень.

Ключові слова: насіння винограду, поліфеноли, стрес, сечова кислота.

Резюме

Загайко А.Л., Воронина Л.Н., Кравченко А.Б., Волощенко М.В.
Влияние полифенолов винограда на изменения содержания мочевой кислоты при продолжительном введении адреналина.

В работе исследовано влияние лечебного введения полифенольных экстрактов, полученных из семян винограда разных сортов, на динамику изменений содержания мочевой кислоты в тканях крыс при продолжительном введении адреналина. Показано, что избыток адреналина у подопытных крыс сопровождается гиперурикемией и накоплением мочевой кислоты в тканях. Эти изменения свидетельствуют об активации катаболических процессов в клетках, усилении свободнорадикального окисления и нарушении процессов выделения. В этих условиях применение экстрактов винограда значительно облегчало протекание стресс-реакции, что отображалось в снижении содержания мочевой кислоты. Вместе с тем, сам комплекс из винограда "Каберне" несколько повышал содержание мочевой кислоты, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: семена винограда, полифенолы, стресс, мочевая кислота

Summary

Voronina L.M., Zagayko A.L., Kravchenko G.B., Voloshchenko M.V.
Influence of a grape polyphenols on changes of the uric acid contents under prolonged epinephrine introduction.

The influence of prophylactic administration of the polyphenol extracts obtained from the seed of vine grape "Cabernet" on the dynamic changes of the uric acid contents in rat tissues under prolonged epinephrine introduction was investigated in this work. It was shown that epinephrine excess in experimental rats was accompanied by hyperuricemia and accumulation of uric acid in tissues. These changes are the evidence of activation of the catabolic and free-radical processes in cells and excretory processes derangements. Under these conditions the grape extracts application significantly facilitated stress-reaction development that led to decrease of uric acid contents. At the same time, complex from vine grape "Cabernet" insignificantly increased uric acid contents that pointed the necessity of the further researches.

Key words: grape seeds, polyphenols, stress, uric acid.

Рецензент: д.мед.н., проф. О.П.Гудзенко

АНАЛІЗ ЗАЛЕЖНОСТІ "СТРУКТУРА-ДІЯ" В РЯДУ ПОХІДНИХ ЕТИЛОВИХ ЕФІРІВ R-N-ОКСАМОІЛГІДРАЗИДІВ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇХ 2-D-(+)-ГЛЮКОЗИЛ-АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ, ПОТЕНЦІЙНИХ КОРЕКТОРІВ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МІОКАРДА

І.А.Зупанець, А.М.Семенов, С.Г.Ісаєв, О.І.Павлій
Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Відомо, що запальні захворювання міокарда, такі як міокардити, кардіоміопатії, інфаркт міокарда та інші, становлять 10% в загальному числі захворювань серцево-судинної системи [1-5]. В комплексному лікуванні запальних захворювань міокарда поряд з кардіопротекторами - засобами базисної терапії (нітрати, β -адреноблокатори, блокатори Ca^{2+} каналів тощо) застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та препарати метаболічної дії [1,2,3,9]. НПЗП поряд з основними проявляють ряд характерних побічних ефектів, пов'язаних з механізмом їх дії, таких як гастротоксичність, гепатотоксичність, дистрофогенний вплив на внутрішні органи, в тому числі і міокард, здатність порушувати регіонарну гемодинаміку, підвищуючи при цьому вживання кисню міокардом [2,3,6,7, 8,9]. Препарати з метаболітною активністю відновлюють енергетичний обмін, гліколітичні процеси, оптимізують потребу міокарда в кисні і таким чином попереджують деструктивні зміни в кардіоміоцитах та сприяють швидкому відновленню порушених функцій міокарда [2,5,9], але на відміну від НПЗП, не мають значної протизапальної дії - складової кардіопротекторного ефекту при захворюваннях міокарда запального генезу. Глюкозамін - коректор метаболізму сполучної тканини, яка широко представлена в серцевому м'язі та відіграє

надзвичайно важливу роль в збереженні структурно-функціональної цілісності міокарда, проявляє також ефекти, властиві НПЗП, зокрема, протизапальний [9].

Отже, вищевикладене свідчить про актуальність, необхідність та доцільність пошуку, створення, вивчення та впровадження в медичну практику нових високоефективних та малотоксичних лікарських засобів - коректорів запальних захворювань міокарда, які б сполучали в своїй дії метаболітні та протизапальні властивості. Для вирішення цієї проблеми був проведений пошук перспективних коректорів запальних захворювань міокарда речовин серед оксамоїлгідразидів шавлевої кислоти та їх глюкозиламонієвих солей за допомогою фармакологічного скринінгу з визначення антиексудативної дії та гострої токсичності сполук цього ряду похідних.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до планів НДР Національного фармацевтичного університету у складі комплексних тем "Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення зв'язку "структура-активність", створення нових лікарських препаратів" (№ держ. реєстр. 0198U007011); "Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного і природного походження, їх застосування в медичній практиці" (№ держ. реєстр. 0103U000478); "Вивчення ролі глюкозаміну в молекулярних механізмах запалення і розробка критеріїв створення нових антифлогістиків" (№ держ. реєстр. УАО 1002852).

Мета нашої роботи - проаналізувати залежність "структура - дія" в ряду 21 похідного оксамоїлгідразидів шавлевої кислоти та їх глюкозиламонієвих солей та визначити фармакофори, що забезпечують високу ефективність та низьку токсичність найперспективніших коректорів запальних захворювань міокарда сполук.

Матеріали та методи дослідження

У якості об'єктів дослідження були обрані 21 похідне: 12 етилових ефірів оксамоїлгідразидів шавлевої кислоти та 9 похідних 2-D-(+)-глюкозиламонієвих солей оксамоїлгідразидів шавлевої кислоти, структура останніх має 2 біологічно актив-

них центри: аміноцукор D-(+)-глюкозамін (D-(+)-ГА) та аглікон, який представлений оксамоїлгідразидами шавлевої кислоти.

Як препарати порівняння використовували аналоги за фармакологічною дією, ефективні представники групи НПЗП - не-селективні інгібітори ЦОГ-1/ЦОГ-2 індометацин і диклофенак натрію, селективний інгібітор ЦОГ-2 мелоксикам та НПЗП з метаболітною дією глюкозаміну гідрохлорид (ГА·НСІ).

Антиексудативні властивості похідних D-(+)-ГА вивчали на моделі гострого ексудативного карагенінового набряку стопи у білих мишей вагою 18-20 г [10]. Похідні D-(+)-ГА вводили в діапазоні доз 5,0-25,0 мг/кг, що дозволило розрахувати їх ED₃₀, ED₄₀, ED₅₀ з використанням методу найменших квадратів [10].

Далі вивчали гостру токсичність сполук, найефективніших за антиексудативною дією, при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим мишам вагою 18-20 г, за якими вели спостереження протягом 14 днів, з подальшим визначенням LD₅₀ та їх довірчих інтервалів [11].

Також розраховували терапевтичний індекс (ТІ) найефективніших сполук за формулою: $TI = LD_{50} / ED_{50}$, який характеризує широту терапевтичної дії сполуки і є критерієм оцінки безпеки при порівнянні фармакологічної дії препаратів.

Для аналізу залежності "структура-дія" використовувались методи узагальнення, логістики та статистики.

Отримані результати та їх обговорення

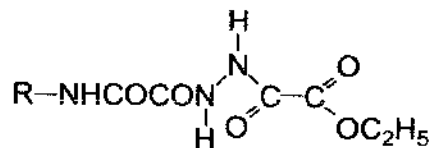
Результати проведеного дослідження надані в таблицях 1-2.

Дані фармакологічного скринінгу 12 похідних етилових ефірів R-N-оксамоїлгідразидів шавлевої кислоти загальної формули "1.1-1.12" вказують на їх значущу антиексудативну дію різного ступеня вираженості та малотоксичність (табл.1).

Значення LD₅₀ 8 сполук знаходиться в межах 1490-3300 мг/кг, що згідно з загальноприйнятою класифікацією речовин за токсичністю [11] дозволяє віднести їх до IV класу "Малотоксичні речовини", та свідчить про перевагу над препаратами порівняння диклофенаком натрію (LD₅₀=350 мг/кг) у 4,3-9,4 рази та індометацином (LD₅₀=30,6 мг/кг) - у 48,7-107,9 рази (табл.1).

Таблиця 1

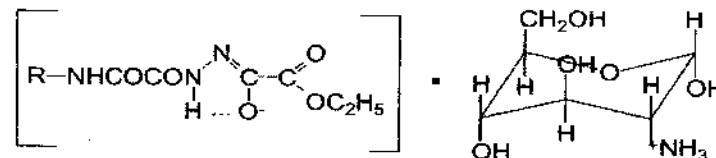
Хімічна структура, антиексудативна активність та гостра токсичність похідних етилових ефірів R-N-оксамойлідразидів щавлевої кислоти та препаратів порівняння



Шифр сполуки	R	Активність, мг/кг			LD ₅₀ , мг/кг	ТІ
		ED ₃₀	ED ₄₀	ED ₅₀		
1.1	C ₆ H ₅	-	15	-	2490 (2420+3460)	-
1.2	C ₆ H ₅ -CH ₂	-	20	-	1490 (910+2070)	-
1.3	4-NOCC ₆ H ₄	-	-	12,5	2580 (1930+3220)	206,4
1.4	4-C ₂ H ₅ OOCC ₆ H ₄	-	-	-	2720 (2200+3240)	-
1.5	2-NO ₂ , 4-Cl-C ₆ H ₃	-	-	-	-	-
1.6	2-NO ₂ , 4-CH ₃ -C ₆ H ₃	-	5	-	1870 (1150+2600)	-
1.7	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	-	12,2	-	2300 (1660+2950)	-
1.8	2,4-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃	-	12,8	-	3060 (2480+3630)	-
1.9	2-NO ₂ , 4,6-Br ₂ -C ₆ H ₂	-	-	-	-	-
1.10	2,4,6-Br ₃ -C ₆ H ₂	11,5	-	-	-	-
1.11	4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	-	-	-	-	-
1.12	H-C ₁₀ H ₂₁	-	-	-	3300 (2720+3870)	-
Диклофенак натрію		-	-	8,0	350 (311+394)	43,7
Індометацин		-	-	2,0	30,6 (24,8+36,3)	15,3
Мелоксикам		-	-	1,0	>50	>50
Глюкозаміну гідрохлорид		-	-	50,0	>10000	>200,0

Таблиця 2

Хімічна структура, антиексудативна активність та гостра токсичність похідних 2-D-(+)-глюкозиламонієвих солей етилових ефірів R-N-оксамойлідразидів щавлевої кислоти та препаратів порівняння



Шифр сполуки	R	Активність, мг/кг			LD ₅₀ , мг/кг	ТІ
		ED ₃₀	ED ₄₀	ED ₅₀		
2.1	C ₆ H ₅	-	-	11,5	3700(3060+4320)	321,7
2.2	3-NO ₂ -C ₆ H ₅	18,5	-	-	-	-
2.3	2,4-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃	-	-	-	-	-
2.4	2-Br-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
2.5	2-NO ₂ , 4-Br-C ₆ H ₃	-	-	3,5	2180(1460+2900)	622,8
2.6	2-NO ₂ , 4-Cl-C ₆ H ₃	-	14,0	-	2300(1660+2950)	-
2.7	3-NO ₂ , 4-CH ₃ -C ₆ H ₃	-	-	11,0	2940(2420+3460)	267,2
2.8	2-Br, 4-CH ₃ -C ₆ H ₃	-	-	-	-	-
2.9	4-C ₂ H ₅ OOCC ₆ H ₄	-	-	16,4	3850(3120+4570)	234,7
Диклофенак натрію		-	-	8,0	350(311+394)	43,7
Індометацин		-	-	2,0	30,6(24,8+36,3)	15,3
Мелоксикам		-	-	1,0	>50	>50
Глюкозаміну гідрохлорид		-	-	50,0	>10000	>200,0

Виражену антиексудативну активність проявляє тільки 1 речовина під шифром 1.3, її $ED_{50}=12,5$ мг/кг і поступається значенню ED_{50} диклофенака натрію (8 мг/кг) у 1,6 рази, індометацину (2 мг/кг) - у 6,3 рази, мелоксикаму (1 мг/кг) - у 12,5 рази, та переважає значення ED_{50} ГА·НСІ (50 мг/кг) у 4 рази (табл.1). Середньосмертельна доза сполуки під шифром 1.3 дорівнює 2580 мг/кг і за значенням LD_{50} вона поступається в 4 рази ГА·НСІ (>10000 мг/кг) та переважає диклофенак натрію (350 мг/кг) у 7,4 рази та індометацин (30,6 мг/кг) - у 84,3 рази (табл.1). Але за широтою терапевтичної дії ця сполука ($TI=206,4$) знаходиться на рівні ГА·НСІ ($TI=200$) та переважає диклофенак натрію (43,7) у 4,7 рази, індометацин (15,3) - у 13,5 рази та мелоксикам (50) у 4,1 рази (табл.1).

Речовини під шифрами 1.1, 1.2, 1.6, 1.7 та 1.8 проявили антиексудативну активність на рівні ED_{40} в інтервалі 5-20 мг/кг та дещо поступаються препаратом порівняння за ефективністю, але мають перевагу над деякими з них за рівнем нешкідливості, бо їх LD_{50} знаходяться в межах 1490-3060 мг/кг та переважають LD_{50} диклофенака натрію (350 мг/кг) у 4,3-8,7 рази та індометацину (30,6 мг/кг) - у 48,7-100 разів, що робить їх перспективними коректорами запальних захворювань міокарда (табл.1). Ще одна речовина під шифром 1.10 проявила антиексудативну активність на рівні ED_{30} , для решти похідних під шифрами 1.4, 1.5, 1.9, 1.11 та 1.12 антиексудативна активність не властива (табл.1).

Аналіз залежності "структура-дія" в ряді з 12 похідних етилових ефірів R-N-оксамоїлгідрозидів шавлевої кислоти загальної формули "1.1-1.12" дозволив зробити висновок про те, що їх нешкідливість не залежить від зміни замісника в молекулі оксамоїлгідрозиду шавлевої кислоти (табл.1), бо значення їх LD_{50} свідчать про однаковий клас токсичності, але зміна радикала впливає на наявність та ступінь вираженості антиексудативної активності (табл.1). Так, найефективнішою є сполука під шифром 1.3 ($ED_{50}=12,5$ мг/кг), яка містить в 4-му положенні карбоксильну групу, введення у 2-ге або 3-є положення нітрогрупи та зміна замісника в 4-му положенні на хлор, бром

та інші знижує ступінь антиексудативного ефекту у сполук під шифрами 1.1, 1.2, 1.6, 1.7 та 1.8 до рівня ED_{40} , у сполуки під шифром 1.10 - до рівня ED_{30} , а у решти під шифрами 1.4, 1.5, 1.9, 1.11 та 1.12 - до 0.

Поєднання структури оксамоїлгідрозиду шавлевої кислоти з D-(+)-ГА призвело до підвищення антиексудативної активності в ряді з 9 похідних 2 D-(+)-глюкозиламонієвих солей етилових ефірів R-N-оксамоїлгідрозидів шавлевої кислоти загальної формули "2.1-2.9" та не вплинуло на ступінь їх нешкідливості (табл. 2).

Так, п'ять найефективніших з цього ряду сполук під шифрами 2.1, 2.5, 2.6, 2.7 та 2.9, як і похідні етилових ефірів R-N-оксамоїлгідрозидів шавлевої кислоти загальної формули "1.1-1.12", за значенням LD_{50} в межах 2180-3850 мг/кг належать до IV класу "Малотоксичні речовини" за загальноприйнятою класифікацією речовин за токсичністю [11], поступаються за нешкідливістю ГА·НСІ ($LD_{50}>10000$ мг/кг) та переважають диклофенак натрію ($LD_{50}=350$ мг/кг) у 6,2-11 разів і індометацин ($LD_{50}=30,6$ мг/кг) - у 71-126 разів (табл. 2).

На відміну від ряду похідних етилових ефірів R-N-оксамоїлгідрозидів шавлевої кислоти загальної формули "1.1-1.12" виражену антиексудативну активність проявили 4 речовини під шифрами 2.1, 2.5, 2.7 та 2.9, їх ED_{50} знаходяться в інтервалі 3,5-16,4 мг/кг і за значенням ED_{50} поступаються диклофенаку натрію (8 мг/кг) у 1,4-2 рази, індометацину (2 мг/кг) - у 1,75-8,2 рази та мелоксикаму (1 мг/кг) - у 3,5-16,4 рази та переважають ГА·НСІ (50 мг/кг) у 3-14 разів (табл. 2). За широтою терапевтичної дії ці сполуки мають перевагу над усіма препаратами порівняння, їх TI лежать в межах 234,7-622,8 та переважають значення TI диклофенака натрію (43,7) у 5,4-14,3 рази, індометацину (15,3) - у 15,3-40,7 рази, мелоксикаму (50) - у 4,7-12,5 рази та ГА·НСІ (>200,0) - у 1,2-3,1 рази (табл. 2).

Речовина під шифром 2.6 проявила антиексудативну активність на рівні ED_{40} , яка дорівнює 14 мг/кг та враховуючи її високу ступінь нешкідливості також є перспективною у якості коректора запальних захворювань міокарда (табл. 2).

Сполука під шифром 2.2 проявила слабку на рівні ED₃₀ антиексудативну дію, а решта - під шифрами 2.3; 2.4 та 2.8 є зовсім неактивними (табл. 2).

Аналіз залежності "структура-дія" в ряді похідних 2-D-(+)-глюкозиламонієвих солей етилових ефірів R-N-оксамоїлгідрозидів щавлевої кислоти показав, що від зміни замісника в молекулі R-N-оксамоїлгідрозиду щавлевої кислоти токсичність сполук не залежить та змінюється ступінь вираженості антиексудативної дії (табл. 2). Так, найбільшу антиексудативну дію проявляють сполуки під шифром 2.1, 2.5, 2.7 та 2.9, молекула оксамоїлгідрозиду щавлевої кислоти яких містить в ароматичній системі в 2-му або 3-му положенні нітрогрупу в сполученні з ковалентно зв'язаним бромом (табл. 2). Заміна радикалу в 2-му положенні на бром та/або введення в 4-е положення нітрогрупи призводить до зменшення вираженості антиексудативної дії у речовини під шифром 2.2 до рівня ED₃₀ та у решти під шифрами 2.3, 2.4 та 2.8 - до 0 (табл. 2).

Висновки

За результатами фармакологічного скринінгу з визначення антиексудативної дії, гострої токсичності та аналізу залежності "структура-дія" в ряді похідних етилових ефірів R-N-оксамоїлгідрозидів щавлевої кислоти та їх 2-D-(+)-глюкозиламонієвих солей встановлено, що:

1. За класифікацією К.К.Сидорова R N оксамоїлгідрозиди щавлевої кислоти та їх 2-D-(+)-глюкозиламонієві солі належать до класу малотоксичних речовин та їх гостра токсичність не залежить від зміни замісника в ароматичному фрагменті синтезованої сполуки.

2. Введення в структуру R-N-оксамоїлгідрозидів щавлевої кислоти 2-D-(+)-глюкозаміну підвищує антиексудативну активність отриманих солей.

3. Наявність в структурі R-N-оксамоїлгідрозидів щавлевої кислоти та їх солей з глюкозаміном карбоксильної, нітрогрупи та ковалентнозв'язаного бромом призводить до збільшення протизапального ефекту та зменшення ефективної дози.

Література

1. Коваленко В.Н. Новые возможности антиревматической терапии на основе нестероидных противовоспалительных средств / В.Н.Коваленко // *Мат. наук.-практ. конф. "Актуальні питання медицини", присвяченої 30-й річниці Центрального госпіталю МВС України.* - Київ, 1997. - С. 5-6.

2. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association / E.M. Antman, J.S. Bennett, A. Daugherty [et al.] // *Circulation.* - 2007. - Sup.115. - P. 1634-1642.

3. Мусеев В.С. Достижения и спорные вопросы в изучении кардиомиопатий и миокардитов / В.С.Мусеев // *Практикующий врач.* - 1996. - № 7 (4). - С. 4-6.

4. Перчикова Г.Е. Значение активности воспалительного процесса в сердце для возникновения сердечной недостаточности / Г.Е. Перчикова, А.В.Виноградов, С.П. Веселова // *Терапевтический архив.* - 1992. - № 9. - С. 68-71.

5. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies // *Brit. Heart. J.* - 2000. - Vol. 44. - P. 672-673.

6. Бруне К. Ретенция НПВП в очаге воспаления и быстрая элиминация из сайтов возможного развития побочных эффектов - факторы, определяющие переносимость препарата / К.Бруне // *РМЖ.* - 2009. - № 21. - С. 1490-1495

7. Каратеев А.Е. Возможность использования НПВП у больных с ЖКТ- и кардиоваскулярными факторами риска / А.Е. Каратеев // *РМЖ.* - 2009. - № 7. - С. 495-499.

8. Применение нестероидным противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Е.Л.Насонов, Л.Б.Лазебник, Ю.Н.Беленков [и др.]. - М.: Алмаз, 2006. - 88 с.

9. Зупанец І.А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: дисс. ... докт. мед. наук / Зупанец І.А. - Купавна, 1993. - 90 с.

10. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С.М.Дроговоз, І.А.Зупанець, М.А.Мо-

хорт [та ін.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. член.-кор. АМН України О.В.Стефанова. - Київ.: Авіцена, 2001. - С. 292-306.

11. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В.М.Коваленко, О.В.Стефанов, О.В.Максимов, І.М.Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. член.-кор. АМН України О.В.Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 74- 97.

Резюме

Зупанець І.А., Семенов А.М., Ісаєв С.Г., Павлій О.І. Аналіз залежності "структура-дія" в ряду похідних етилових ефірів R-N-оксамоїлгідразидів щавлевої кислоти та їх 2-D-(+)-глюкозиламонієвих солей, потенційних коректорів запальних захворювань міокарда.

За результатами фармакологічного скринінгу з визначення антиексудативної дії й гострої токсичності та аналізу залежності "структура-дія" в ряді похідних етилових ефірів R-N-оксамоїлгідразидів щавлевої кислоти та їх 2-D-(+)-глюкозиламонієвих солей, потенційних коректорів запальних захворювань міокарду, установлено, що вони належать до IV класу токсичності - "Малотоксичні речовини" та їх нешкідливість не залежить від зміни радикалів в молекулі R-N-оксамоїлгідразиду щавлевої кислоти. Поєднання в одній молекулі R-N-оксамоїлгідразиду щавлевої кислоти з D-(+)-ГА привело до підвищення антиексудативної дії. Так, виражена антиексудативна активність на рівні ED₅₀ спостерігається у 1-ї речовини з ряду етилових ефірів R-N-оксамоїлгідразидів щавлевої кислоти та у 4-х - з ряду 2-D-(+)-глюкозиламонієвих солей етилових ефірів R-N-оксамоїлгідразидів щавлевої кислоти. Вираженість антиексудативної дії в ряді похідних етилових ефірів R N оксамоїлгідразидів щавлевої кислоти та їх 2-D-(+)-глюкозиламонієвих солей залежить від наявності в ароматичній системі молекули оксамоїлгідразиду щавлевої кислоти в 2-му та/або 3-му положенні нітрогрупи в сполученні з ковалентно зв'язаним бромом.

Ключові слова: фармакологічний скринінг, аналіз, антиексудативна дія, гостра токсичність, залежність "структура-дія".

Резюме

Зупанець І.А., Семенов А.Н., Ісаєв С.Г., Павлій А.И. Аналіз залежності "структура-активність" в ряду производних етилових ефірів R N оксамоїлгідразидів щавлевої кислоти та їх 2-D-(+)-глюкозиламонієвих солей, потенціальних коректорів запальних захворювань міокарда.

В результаті фармакологічного скринінгу по визначенню антиексудативної активності й гострої токсичності та аналізу залежності "структура-активність" в ряду производних етилових ефірів R-N-оксамоїлгідразидів щавлевої кислоти та їх 2-D-(+)-глюкозиламонієвих солей, потенціальних коректорів запальних захворювань

міокарда, установлено, що вони относятся к IV классу токсичности - "Малотоксичные вещества" и их безопасность не зависит от замены радикала в молекуле R-N-оксамоил-гидразида щавелевой кислоты. Соединение в одной молекуле R-N-оксамоил-гидразида щавелевой кислоты и D-(+)-ГА привело к повышению антиэкссудативной активности. Так, выраженный антиэкссудативный эффект на уровне ED₅₀ наблюдался у 1-го соединения из ряда этиловых эфиров R-N-оксамоилгидразидов щавелевой кислоты и у 4-х - из ряда 2-D-(+)-глюкозиламониевых солей этиловых эфиров R-N-оксамоилгидразидов щавелевой кислоты. Выраженность антиэкссудативного действия в ряду производных этиловых эфиров R-N-оксамоилгидразидов щавелевой кислоты и их 2-D-(+)-глюкозиламониевых солей зависит от наличия в ароматической системе молекулы оксамоилгидразида щавелевой кислоты во 2-м и/или 3-м положении нитрогруппы в сочетании с ковалентно связанным бромом.

Ключевые слова: фармакологический скрининг, анализ, антиэкссудативная активность, острая токсичность, зависимость "структура-активность".

Summary

Zupanets I.A., Semenov A.M., Isaev S.G., Pavliy A.I. The analysis of "structure-activity" dependence in series of derivatives of aethylicus aethers of R-N-oxamoilhydrazids of the oxalic acid and their 2-D-(+)-glucosilammonic salts, potential correctors of inflammatory diseases of the myocardium.

As the result of pharmacological screening by definition of antiexudative activity and acute toxicity and the analysis of dependence "structure-activity" in series of derivatives of aethylicus aethers of R-N-oxamoilhydrazids of the oxalic acid and their 2-D-(+)-glucosilammonic salts, potential correctors of inflammatory diseases of the myocardium, was established, that they concern to the IV class of toxicity - "Slightly toxic substances" and their safety does not depend on replacement of radical in the molecule of R-N-oxamoilhydrazids of the oxalic acid. Combining in one molecule R-N-oxamoilhydrazids of the oxalic acid and D-(+)-GA has led to the rising of antiexudative activity. So, the expressed antiexudative effect at level ED₅₀ was observed in the 1-st compound from series of aethylicus aethers of R-N-oxamoilhydrazids of the oxalic acid and in the 4-th - from series of 2-D-(+)-glucosilammonic salts of aethylicus aethers of R-N-oxamoilhydrazids of the oxalic acid. The expression of antiexudative action in series of derivatives of aethylicus aethers of R-N-oxamoilhydrazids of the oxalic acid and their 2-D-(+) glucosilammonic salts depends on presence in aromatic system the molecule of oxamoilhydrazid of the oxalic acid in the 2-nd and/or 3-rd position of nitrogroup in combination with covalently incident Bromine.

Key words: pharmacological screening, the analysis, antiexudative activity, acute toxicity, dependence "structure-activity".