

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ВІСНИК ? ФАРМАЦІЇ

NEWS  
OF PHARMACY

№ 3(51)2007

Харків  
Видавництво НФаУ

Рекомендована д.м.н., професором С.Ю.Штриголем

УДК 615.216.2.57.089.5.00.5

## ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЗІ СТРЕСПРОТЕКТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДУ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Р.В.Луценко, Т.О.Дев'яткіна, О.М.Важнича, В.В.Болотов, С.В.Колісник

Українська медична стоматологічна академія  
Національний фармацевтичний університет

**У досліджах на 50 білих щурах-самцях досліджено антистресорну активність 3-х нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти. Показано, що субстанція № 18 виявила максимальну протективну дію на загально-соматичні зрушення і процеси перекисного окиснення ліпідів за умов гострого іммобілізаційного стресу. Двоє інших похідних були менш активними.**

Відомо, що головним завданням фармакології є створення нових більш ефективних лікарських засобів, яке, зазвичай, починається з синтезу хімічних сполук. Українськими вченими синтезовано ряд похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, у яких виявлено значну біологічну активність. Ці сполуки мають антигіпоксичну, антирадикальну та антиоксидантну активність у досліджах *in vivo* та *in vitro* [8]. За умов гострої нормобаричної гіпоксії 7 біологічно активних речовин (БАР) з числа похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти виявили антигіпоксичну активність більшу за таку в мексидолу [2]. Антиоксидантна дія часто поєднується з антистресорною активністю і є передумовою останньої [1, 3, 10, 11]. Це дало можливість припустити існування стреспротективних властивостей у похідних 2-оксіндолу, які раніше з такої позиції не досліджувались.

Мета роботи — скринінг БАР зі стреспротективними властивостями серед похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти.

### Матеріали та методи

У досліджах *in vitro* вивчено 3 БАР з ряду похідних 2-оксіндолу під умовними номерами 2, 16, 18.

Експерименти виконані на статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200-250 г. Для моделювання стресорного uszkodження у щурів був обраний гострий іммобілізаційний стрес за Сельє, який відтворювали шляхом жорсткої іммобілізації щурів на спині протягом трьох годин [5]. Субстанції *ex tempore* суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор "Твін-80" (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини) і вводили

тваринам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньо-очеревино за 30 хв до початку гострого стресу. Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревино) через 1,5 год після завершення стресорного впливу шляхом забору крові з серця до його зупинки. Вивчали вплив БАР на відносну масу тимусу, надниркових залоз і виразкоутворення у шлунку, а також показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ): вміст ТБК-активних продуктів [4], активність супероксиддисмутази (СОД) [7] і каталази [6] в крові. Одержаний цифровий матеріал обробляли за допомогою програми Microsoft Statistika (з використанням критерію Стьюдента  $t$  і критерію  $\chi^2$ ).

### Результати та їх обговорення

Розвиток стрес-синдрому супроводжувався зменшенням відносної маси тимусу в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) і збільшенням відносної маси надниркових залоз у 2 рази ( $p < 0,01$ ) порівняно з інтактними тваринами (табл. 1). За цих умов у 100% щурів розвивались виразково-ерозивні uszkodження слизової оболонки шлунка, 2,5 виразки на одного щура.

Перебіг стрес-синдрому характеризувався активацією процесів пероксидації і порушенням антиоксидантного захисту (табл. 2). Про це свідчило вірогідне зростання в сироватці крові вмісту ТБК-активних продуктів у 2,2 рази ( $p < 0,01$ ), підвищення активності каталази в 1,9 рази ( $p < 0,02$ ) і зниження активності СОД в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ).

БАР № 18 при гострому стресі запобігала розвитку тріади Сельє, а саме, підвищувала відносну масу тимусу в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), нормалізувала відносну масу надниркових залоз і цілком попереджувала розвиток виразкоутворення в шлунку тварин порівняно зі стресом без фармакологічної корекції (див. табл. 1).

Запобіжне введення субстанції № 18 сприяло зниженню в крові вмісту ТБК-активних продуктів у 2 рази ( $p < 0,02$ ) порівняно з показниками при стресі без введення БАР (див. табл. 2). Це супроводжувалось нормалізацією активності антиокси-

Таблиця 1

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на показники тріади Сельє при гострому стресі (кількість спостережень – 10)

Показники	Відносна маса		Ушкодження слизової оболонки шлунка	
	тимус	надниркові залози	частота, %	множинність
1. Інтактні	0,061+0,007	0,013+0,008	0	0
2. Стрес	0,043+0,009*	0,027+0,001*	100*	2,5*
3. Стрес + БАР №2	0,046+0,002	0,024+0,002	70	2
4. Стрес + БАР №16	0,062+0,006**	0,023+0,003	40	0,7
5. Стрес + БАР №18	0,062+0,01**	0,016+0,001**	0**	0**

Примітки: (у табл. 1 і 2)

1) \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з інтактними тваринами (контроль);

2) \*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні зі стресом.

Таблиця 2

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на показники ПОЛ при гострому стресі (кількість спостережень – 10)

Показники	ТБК-активні продукти, мкмоль/л	Каталаза, ммоль/хвт	СОД, % гальмування
1. Інтактні	0,021+0,002	0,081+0,007	85,1+4,3
2. Стрес	0,046+0,006*	0,15+0,017*	56,7+4,2*
3. Стрес + БАР №2	0,045+0,005	0,14+0,008	64,7+6,4
4. Стрес + БАР №16	0,036+0,002**	0,12+0,007	78,2+5,7**
5. Стрес + БАР №18	0,023+0,003**	0,074+0,004**	84,2+7,1**

дантних ферментів (СОД і каталази) у крові порівняно зі стресом без введення БАР.

Профілактичне введення БАР №16 вірогідно запобігало зменшенню відносної маси тимусу ( $p < 0,05$ ), викликало тенденцію до зменшення відносної маси надниркових залоз порівняно з таким за умов гострого стресу і зменшувало виразкоутворення в шлунку шурів (див. табл. 1). Виразки спостерігались у 40% тварин даної групи, а їх множинність складала 0,7 виразки на одного шура.

Застосування речовини №16 викликало зниження в сироватці крові вмісту ТБК-активних продуктів у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) і підвищення активності СОД в 1,4 разів ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2). При цьому БАР №16 не впливала на активність каталази порівняно зі стресом без корекції.

При профілактичному введенні БАР №2 не спостерігалось вірогідного впливу на показники тріади Сельє порівняно з патологічним фоном (див. табл. 1).

Речовина №2 вірогідно не впливала на показники ПОЛ і антиоксидантного захисту в крові порівняно зі стресом без корекції (див. табл. 2).

Як бачимо, отримані результати свідчать, що найбільшу стреспротективну активність виявила БАР №18, яка рівною мірою запобігала розвитку як післястресорної інволюції тимусу, гіпертрофії надниркових залоз і виразкоутворенню в шлунку,

так і активації ПОЛ та змінам активності антиоксидантних ферментів у крові на фоні гострого стресу.

При цьому БАР №16 виявила меншу активність за умов модельної патології. На відміну від БАР №18 вона вірогідно не впливала на відносну масу надниркових залоз і не попереджала виразкоутворення в шлунку. Також субстанція №16 не впливала на активність антиоксидантного ферменту каталази в крові при гострому стресі.

Профілактичне введення БАР №2 на відміну від БАР №18 вірогідно не впливало на розвиток тріади Сельє і процеси пероксидації в крові.

Таким чином, антистресорна активність похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, на нашу думку, залежить від структури алкільного радикалу, як це виявлено при дослідженні антигіпоксичної і діуретичної активності БАР з цієї групи [9].

#### ВИСНОВКИ

1. Похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти є перспективним класом сполук для пошуку серед них БАР, які виявляють антистресорну і антиоксидантну дію.

2. Найбільшу антистресорну активність при профілактичному введенні виявила БАР №18 у дозі 12 мг/кг за умов гострого іммобілізаційного стресу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданти и антигипоксанты в акушерстве. (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). — СПб.: Изд-во ДЕАП, 2001. — 400 с.
2. Березнякова М.Є., Торяник Е.Л., Шевцов І.І. та ін. //Проблеми екології та медицини. — 2005. — Т. 9, №3-4. — С. 14-15.
3. Важничая Е.М., Девяткина Т.А. Ноотропы и система крови в условиях стресса. — Полтава: Полимет, 2002. — 160 с.
4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. // Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33, №1. — С. 118-122.
5. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. — М.: Медицина, 1983. — 240 с.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. //Лабораторное дело. — 1988. — №1. — С. 16-19.
7. Сирота Т.В. // Вопр. мед. химии. — 1999. — Т. 45, Вып. 3. — С. 263-272.
8. Торяник Е.Л., Березнякова М.Є., Шевцов І.І. та ін. //Проблеми екології та медицини. — 2005. — Т. 9, №5-6. — С. 6-7.
9. Шевцов Березняков В.І., Торяник Е.Л., Колісник С.В. //Мед. хімія. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
10. Ester M., Lambert G, Kaye D. et al. // Biogerontol. — 2002. — Vol. 3, №1-2. — P. 45-49.
11. Hu Y., Cardounel A., Gursoy E. et al. //Biochem. Pharmacol. — 2000. — Vol. 59, №7. — P. 753-762.

УДК 615.216.2.57.089.5.00.5

ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СО СТРЕСПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Р.В.Луценко, Т.А.Девяткина, Е.М.Важничая, В.В.Бологов, С.В.Колесник

В опытах на 50 белых крысах-самцах исследована антистрессорная активность 3-х новых производных 2-оксоиндолин-3-глиооксиловой кислоты. Показано, что субстанция №18 оказывала максимальное протективное действие на общесоматические сдвиги и процессы перекисного окисления липидов в условиях острого иммобилизационного стресса. Двое других производных были менее эффективными.

UDC 615.216.2.57.089.5.00.5

SCREENING OF BIOLOGICALLY-ACTIVE SUBSTANCES WITH STRESSPROTECTIVE ACTIVITY AMONG NEW DERIVATIVES OF 2-OXOINDOLIN-3-GLIOXILIC ACID

R.V.Lutsenko, T.A.Devyatkina, Ye.M.Vazhnychaya, V.V.Bolotov, S.V.Kolesnik

In experiments on 50 albino male rats it is investigated the antistressor activity of 3 new derivatives of 2-oxoindolin-3-glioxilic acid. It is shown, that substance №18 manifested maximal protective effect concerning somatic disturbances and processes of lipids peroxidation under the conditions of acute immobilization stress. Two other derivatives were less active screening of biologically active substances with stress-protective activity among new derivatives of 2-oxoindolin-3-glioxilic acid.

## СОДЕРЖАНИЕ

РЕАКЦИИ АМИДИРОВАНИЯ ДИЭТОКСАЛИЛАНТРАНИЛОГИДРАЗИДА Л.А.Шемчук, В.П.Черных, П.С.Арзуманов, К.М.Сытник	3
СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ γ-(Б-БЕНЗОЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ В.А.Георгиянц, Н.И.Банная, В.Н.Савченко	7
СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ (±)1,2,2-ТРИМЕТИЛ-3-(2-Б-4-ОКСО- 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНАЗОЛИН-3-ИЛ-КАРБАМОИЛ)- ЦИКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ Е.А.Папко, И.С.Гриценко, О.А.Красильникова, Н.Э.Бушля	12
МОНО- И БИЦИКЛИЧЕСКИЕ МОНОТЕРПЕНОИДЫ ЭФИРНОГО МАСЛА PTARMICA SPECIOSA DC А.А.Кисличенко, А.М.Ковалева, А.Н.Комиссаренко, С.Н.Комиссаренко	18
ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЕТАМИНА МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКИХ СЛОЯХ СОРБЕНТА Г.П.Петюнин, Н.В.Гузенко	21
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ "ФЕМИПРОЛЕН" А.И.Тихонов, Ю.В.Черных	24
ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОЛУЧЕНИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРЫ ДУБА Т.Г.Ярных, Н.В.Хохленкова, В.М.Чушенко	27
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК КАЛЬЦИЯ ЦИТРАТА С ЛЕЦИТИНОМ Н.Н.Белей, Т.А.Грошовый	30
ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОВОЛНОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ХИМИИ И ФАРМАЦИИ В.И.Чуешов, А.Ю.Волошко, О.В.Шишкин, Д.С.Софронов	35
ИССЛЕДОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ ГОСУДАРСТВЕННОГО И ОБЩЕСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В ФАРМАЦИИ В.М.Хоменко	38
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУР МОНОКОМПОНЕНТНЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАЗНЫХ СТРАН О.Ю.Сергеева, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов	43
СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ АПТЕЧНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ, ОРИЕНТИРОВАННЫХ НА ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННОГО СЕРВИСА Е.В.Тутутченко, З.Н.Мнушко	47
МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОРГОВЫХ МАРОК СИМВАСТАТИНА Н.Н.Слободянюк, С.В.Жадько	51
МАТРИЦА ОТВЕТСТВЕННОСТИ КАК ИНСТРУМЕНТ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ПРОЕКТАМИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЯХ Г.В.Костюк, Я.Н.Деренская	55
УКРАИНСКИЙ РЫНОК АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДЕРМАТОМИКОЗАМИ Е.Л.Халеева	58
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СВЕКЛЫ ОБЫКНОВЕННОЙ НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК И.В.Сенюк	61
ФАРМАКОТЕРАПИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ: ВОЗМОЖНОСТИ АЛОПАТИИ И ГОМЕОПАТИИ Е.А.Гайдукова, С.А.Тихонова, А.И.Квитчатая	64
ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СО СТРЕСПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ Р.В.Луценко, Т.А.Девяткина, Е.М.Важничая, В.В.Болотов, С.В.Колесник	67
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛЕКТИНАМИ УГЛЕВОДОВ, ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В РАСТИТЕЛЬНЫХ ГЛИКОЗИДАХ В.О.Антонюк, Л.В.Панчак	70
АНТИАРРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЙ Ю.А.Чубатенко, В.А.Волковой, Н.Н.Шахватова	75

## CONTENTS

THE REACTIONS OF DIETHOXYALYLANTHRANILIC ACID HYDRAZIDE AMIDATION L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, P.S.Arzumanov, K.M.Sytnik	3
SYNTHESIS AND DIURETIC PROPERTIES OF THE γ-(R-PHENYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS V.A.Georgiyants, N.I.Bannaya, V.N.Savchenko	7
THE SYNTHESIS AND DIURETIC ACTIVITY OF DERIVATIVES OF (±)1,2,2-TRIMETHYL-3-(2-R-4-OXO- 1,2,3,4-TETRAHYDROQUINAZOLIN-3-YL-CARBAMOYL)- CYCLOPENTAN-1-CARBOXYLIC ACID Ye.A.Tsapko, I.S.Gritsenko, O.A.Krasilnikova, N.E.Bushlya	12
MONO- AND BICYCLIC MONO-TERPENOIDES OF THE ESSENTIAL OIL OF PTARMICA SPECIOSA DC A.A.Kislichenko, A.M.Kovalyova, A.N.Komissarenko, S.N.Komissarenko	18
IDENTIFICATION OF KETAMINE OF METHOD OF THIN LAYER CHROMATOGRAPHY G.P.Petyunin, N.V.Guzenko	21
BIOPHARMACEUTICAL AND RHEOLOGICAL STUDIES OF VAGINAL SUPPOSITORIES "FEMIPROLEN" A.I.Tikhonov, Yu.V.Chernykh	24
CHOICE OF OPTIMUM TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF DENSE EXTRACT OBTAINING FROM THE OAK BARK T.G.Yarnykh, N.V.Khokhlenkova, V.M.Chushenko	27
THE STUDY OF THE QUANTITATIVE FACTORS EFFECT ON SOME PROPERTIES OF TABLETS WITH CALCIUM CITRATES AND LECITHIN N.N.Beley, T.A.Groshoviy	30
THE APPLICATION OF THE MICROWAVE TECHNOLOGY IN CHEMISTRY AND PHARMACY V.I.Chuyeshov, A.Yu.Voloshko, O.V.Shishkin, D.S.Sofronov	35
RESEARCH OF MODERN MECHANISMS OF STATE AND PUBLIC CONTROL IN PHARMACY V.M.Khomenko	38
THE COMPARATIVE ANALYSIS OF NOMENCLATURES OF MONO-COMPONENT HOMEOPATHIC REMEDIES FROM DIFFERENT COUNTRIES O.Yu.Sergeyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov	43
THE STRATEGIC PURPOSES OF THE CHEMIST'S ENTERPRISES, FOCUSED ON GRANTING HIGH-QUALITY SERVICE Ye.V.Tututchenko, Z.N.Mnushko	47
MARKETING RESEARCH OF THE SIMVASTATIN TRADE MARKS N.N.Slobodyanyuk, S.V.Zhadko	51
MATRIX OF RESPONSIBILITY AS AN INSTRUMENT OF THE CONTROL PROJECTS SYSTEM IS IN PHARMACEUTICAL COMPANIES G.V.Kostyuk, Ya.N.Derenskaya	55
THE MODERN MARKET OF ANTIMYCOTIC MEDICAMENTS OF LOCAL APPLICATION FOR THE PHARMACOTHERAPY OF PERSONS SUFFERING FROM DERMATOMYCOSISES Ye.L.Khaleeva	58
EFFECT OF EXTRACTS FROM BEET OVERGROUND ON EXCRETORY KIDNEY FUNCTION I.V.Senyuk	61
THERAPY OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME: POSSIBILITIES OF ALLOPATHIC METHODS AND HOMOEOPATHY Ye.A.Gaydukova, S.A.Tikhonova, A.I.Kvitchataya	64
SCREENING OF BIOLOGICALLY-ACTIVE SUBSTANCES WITH STRESSPROTECTIVE ACTIVITY AMONG NEW DERIVATIVES OF 2-OXOINDOLIN-3-GLIOXILIC ACID R.V.Lutsenko, T.A.Devyatkina, Ye.M.Vazhnichaya, V.V.Bolotov, S.V.Kolesnik	67
THE STUDIES OF INTERACTION OF LECTINS WITH CARBOHYDRATES THAT FREQUENTLY OCCUR IN PLANT GLYCOSIDES V.O.Antonyuk, L.V.Panchak	70
THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF THE BAS COMPLEX FROM GRADES SOWING Yu.A.Chubatenko, V.A.Volkovoy, N.N.Shakhvatova	75