

**Изучение зависимости острой токсичности от химической структуры новых синтезированных производных амидов малоновой и щавелевой кислот**

**Вахнина Н.Г.**

*Национальный фармацевтический университет,  
г. Харьков, Украина  
natavaха@mail.ua*

Целью данного исследования было изучение зависимости острой токсичности от химической структуры среди новых 43 производных малоновой и щавелевой кислот.

Исследуемые вещества были синтезированы учеными НФаУ, под руководством проф. П.А. Безуглого.

Изучение острой токсичности проводили на интактных белых мышах обоего пола, массой 20-25 г. Исследования проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Страсбург, 18.03.86) [2].

Исследуемые вещества вводили внутривентриально, ЛД<sub>50</sub> рассчитывали по методу Кербера.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с использованием *t* – критерия Стьюдента [1].

Анализ полученных данных показал, что параметры острой токсичности производных дибензиламид фениламина малоновой кислоты (соединения 1-13) являются малотоксичными. Их ЛД<sub>50</sub> находятся в интервале доз от 132,5 мг/кг до 535,0 мг/кг.

Выявлены некоторые закономерности зависимости между показателями острой токсичности и характером заместителя в молекуле дибензиламид фениламина малоновой кислоты. Среди изученных веществ данной группы наиболее токсичным оказалось соединение под лабораторным шифром 13, содержащее додецильный радикал в молекуле дибензиламида малоновой кислоты. Замена додецильного радикала на бромфенильный (соед. 9), метилфеноксильный (соед. 10) и аминифенильный (соед. 8) способствует снижению острой токсичности. Наименее токсичным в исследуемом классе производных было соединение под лабораторным шифром 11.

Большинство дизамещенных дианилидов малоновой кислоты (соединения 14-26) являются малотоксичными веществами. Значения их средних токсических доз находятся в интервале от 112,5 мг/кг до 365,0 мг/кг. Наибольшую токсичность проявило соединение под лабораторным шифром 24, содержащее метоксильный и децильный радикалы в молекуле дианилида малоновой кислоты. Следует отметить, что введение в молекулу дианилида малоновой кислоты атома брома и метильного радикала (соед. 25, 26) приводит к снижению острой токсичности – их ЛД<sub>50</sub> составили 355,0 мг/кг и 365,0 мг/кг соответственно.

Установлено, что большинство производных 4-(адамантил-1)-тиазолил-2-амида щавелевой кислоты (соед. 27-30) являются малотоксичными или

практически нетоксичными веществами, их средние летальные дозы находятся в интервале от 745,0 мг/кг до 1005,0 мг/кг. Следует отметить, что значительному снижению острой токсичности способствует введение в общую структуру пропаноламида (соед. под лабораторным шифром 30) и циклогексиламида (соед. 29) – их ЛД<sub>50</sub> составили 1005,0 мг/кг и 915,0 мг/кг соответственно.

Сравнительный анализ данных изучения острой токсичности производных 4-(адамантил-1)-тиазолил-2-амидов малоновой кислоты (соед. 31-36) показал, что значения их средних летальных доз находятся в диапазоне от 88,5 мг/кг до 467,5 мг/кг. Наиболее токсичным в изучаемом ряду производных является соединение под лабораторным шифром 36, в малонильном остатке которого присутствует оксиэтиламинный заместитель. Незамещенный 4-адамантил-тиазолил-2-амид малоновой кислоты оказался наименее токсичным. Следует отметить, что замещение атома водорода на фенильный (соед. 32), меткарбоксильный (соед. 33) и доудецильный (соед. 34) радикалы приводит к увеличению острой токсичности.

Полученные экспериментальные данные изучения острой токсичности производных дизамещенных бензиламинов щавелевой кислоты (соед. 37-43) позволяют отнести данную группу веществ к умеренно или малотоксичным соединениям. Их средние летальные дозы находятся в интервале от 125,0 мг/кг до 680,8 мг/кг. Сравнительный анализ полученных данных показал, что наиболее токсичными были соединения под лабораторными шифрами 40, 42 и 43, ЛД<sub>50</sub> которых составили 155,0 мг/кг, 125,0 мг/кг и 150 мг/кг соответственно. Минимальные значения средних летальных доз имеют соединения под лабораторными шифрами 37, 38 и 41, ЛД<sub>50</sub> которых находятся в интервале от 325,0 мг/кг до 565,0 мг/кг. При этом следует отметить, что увеличению острой токсичности способствует введение в общую структуру молекулы бензиламида щавелевой кислоты наноилгидразильного радикала.

Таким образом, полученные данные позволяют выявить закономерности зависимости острой токсичности от химической структуры и сделать вывод, что среди 43 изучаемых соединений наименьшей токсичностью обладает группа производных 4-(адамантил-1)-тиазолил-2-амида щавелевой кислоты (соед. 27-30), содержащее в своей структуре пропаноламид.

В соответствии с классификацией [К.К.Сидоров, 1973], из 43 изучаемых соединений 41 можно отнести к малотоксичным, 1 к умеренно токсичным и 1 является практически нетоксичным соединением, что может свидетельствовать о перспективности дальнейшего фармакологического скрининга новых групп веществ.

### Литература

1. Программа статистического анализа. Режим электронного доступа : [www.analystsoft.com/ru](http://www.analystsoft.com/ru)
2. Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резников // Ендокринологія. – 2003. – Т.8, № 1. – С. 142-145.