

УДК 547.461.3.615.015.11

Н. Г. ВАХНІНА

Національний фармацевтичний університет

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИВЧЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ НОВИХ ПОХІДНИХ АМІДІВ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Стаття присвячена скринінговому дослідженню гіпоглікемічної дії серед 43 нових похідних дикарбонових кислот – амідів маленової та щавлевої кислот. Дослідження проведено на нормоглікемічних кролях. Досліджувані сполуки вводили одноразово у дозі 1/20 ЛД₅₀. Препарат порівняння було обрано букарбан у дозі 50 мг/кг. Встановлено зв'язок «структура – гіпоглікемічна дія» для нових похідних амідів маленової та щавлевої кислот. Перспективною для подальших досліджень є сполука під лабораторним шифром № 21 у дозі 13,3 мг/кг, яка чинить потужну гіпоглікемічну дію на рівні препарату порівняння букарбану у дозі 50 мг/кг.

Ключові слова: похідні маленової кислоти; похідні щавлевої кислоти; гіпоглікемічна дія

ВСТУП

Оптимізація фармакотерапії інсулінонезалежного цукрового діабету (ЦД) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини та фармації [5, 6, 9]. Значне збільшення кількості хворих на ЦД 2 типу, а за даними Міжнародної федерації діабету це близько 350 мільйонів людей (10 % населення земної кулі), потребує особливої уваги до цього питання. Слід зазначити, що на думку експертів ВООЗ усі статистичні дані щодо кількості пацієнтів з ЦД є значно заниженими – не діагностованими умовно можна вважати випадки захворювання приблизно у 50 відсотків пацієнтів з ЦД, в першу чергу, з ЦД другого типу.

Летальність, пов'язана із ЦД та його ускладненнями, у декілька разів вища за середньостатистичні показники, а у 75-80 % випадків корелює з розвитком серцево-судинних катастроф. Враховуючи вищезазначене, найбільш актуальними питаннями сучасної медицини та фармації є ефективна фармакотерапія ЦД [7, 8]. Сьогодні клінічно доведено, що ефективне управління ЦД 2 типу вірогідно покращує глікемічний контроль і може значно знизити ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із цією хворобою, а саме полінейропатій та ангіопатій тощо [5, 6].

Розробка та впровадження в медичну практику принципово нових молекул із високою фармакологічною активністю та низькою токсичністю є актуальним питанням сучасної фармації [4].

Вченими НФаУ під керівництвом проф. Безугло П. А. було синтезовано нову бібліотеку сполук похідних амідів дикарбонових кислот.

Метою даної роботи було вивчення залежності зв'язку «структура – гіпоглікемічна дія» серед 43 похідних амідів маленової та щавлевої кислот.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені на тваринах, отриманих із віварію ЦНДЛ НФаУ, які утримувалися на звичайному харчовому та водному раціоні. Досліди здійснювали згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин» (Страсбург, 18.03.86) [3].

Динаміку вмісту глюкози [1] у крові визначали в дослідках на нормоглікемічних кролях масою 1,8-2,8 кг. Досліджувані сполуки (43 похідні амідів маленової та щавлевої кислот) вводили експериментальним тваринам одноразово у дозі 1/20 ЛД₅₀. Через 3, 6 та 9 годин після одноразового введення брали на дослідження кров із вени вуха. Концентрацію глюкози визначали на приборі «Ексан Г». Оцінку гіпоглікемічної активності нових сполук проводили у порівнянні з вихідними даними, які приймали за 100 %. Як препарат порівняння використовували букарбан у дозі 50 мг/кг. Отримані експериментальні дані обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження можливої гіпоглікемічної дії нових сполук наведені у таблиці.

Встановлено, що переважна більшість досліджуваних сполук похідних амідів дикарбонових кислот чинить помірну гіпоглікемічну дію.

Сполуки під лабораторним шифром з № 1 по № 13 – похідні дибензиламиду феніламіну маленової кислоти на третю годину експерименту знижують вміст

глюкози у нормоглікемічних кролів на 11-25 %. Слід відзначити, що сполука № 6 чинить вірогідну гіпоглікемічну активність відносно вихідних даних на 3 та 6 годину досліджу, вміст глюкози зменшився на 27 % та 29 % відповідно (таблиця).

Серед похідних дизамічених анілідів малонової кислоти (сполуки під лабораторним шифром з № 14 по № 26) середня гіпоглікемічна дія на 6 годину досліджу становила 20-30 %. Статистично значущу гіпоглікемічну дію відносно вихідних даних виявлено

Таблиця

ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ 43 ПОХІДНИХ АМІДІВ МАЛОНОВОЇ ТА ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТ У КРОЛІВ

Група, шифр сполуки	Доза, мг/кг	Вихідні дані	Вміст глюкози у крові після введення сполуки		
			3 год	6 год	9 год
Сполука № 1	8,1	3,79 ± 0,32	3,79 ± 0,33	3,43 ± 0,24	3,51 ± 0,14
Сполука № 2	9,4	4,32 ± 0,17	4,21 ± 0,18	4,26 ± 0,25	4,32 ± 0,12
Сполука № 3	6,9	3,76 ± 0,33	3,58 ± 0,21	3,66 ± 0,19	3,75 ± 0,29
Сполука № 4	10,6	3,15 ± 0,32	3,10 ± 0,27	3,12 ± 0,13	3,17 ± 0,26
Сполука № 5	12,9	4,52 ± 0,18	4,69 ± 0,21	4,98 ± 0,24	4,36 ± 0,24
Сполука № 6	15,6	3,95 ± 0,21	2,90 ± 0,22*	2,84 ± 0,36*	3,92 ± 0,17
Сполука № 7	8,9	3,87 ± 0,28	3,63 ± 0,13	3,75 ± 0,15	3,83 ± 0,31
Сполука № 8	18,1	4,12 ± 0,13	3,97 ± 0,32	3,64 ± 0,23	4,05 ± 0,19
Сполука № 9	21,3	4,27 ± 0,37	4,21 ± 0,18	4,23 ± 0,27	4,29 ± 0,14
Сполука № 10	26,3	3,46 ± 0,29	3,14 ± 0,23	2,98 ± 0,24	3,11 ± 0,18
Сполука № 11	26,8	3,27 ± 0,11	3,00 ± 0,19	2,76 ± 0,22	2,93 ± 0,24
Сполука № 12	81,2	3,81 ± 0,15	3,56 ± 0,21	3,68 ± 0,14	3,72 ± 0,16
Сполука № 13	66,3	4,21 ± 0,19	4,07 ± 0,25	3,92 ± 0,33	3,84 ± 0,26
Сполука № 14	16,3	3,67 ± 0,23	3,75 ± 0,12	3,84 ± 0,27	3,64 ± 0,19
Сполука № 15	15,8	4,28 ± 0,29	4,08 ± 0,32	3,92 ± 0,18	3,75 ± 0,23
Сполука № 16	14,6	3,17 ± 0,16	3,34 ± 0,17	3,06 ± 0,23	2,85 ± 0,18
Сполука № 17	16,8	4,36 ± 0,32	4,03 ± 0,12	3,68 ± 0,25	3,99 ± 0,28
Сполука № 18	20,0	4,55 ± 0,22	4,37 ± 0,15	4,72 ± 0,23	4,62 ± 0,11
Сполука № 19	17,0	4,28 ± 0,14	3,86 ± 0,26	3,69 ± 0,29	3,98 ± 0,32
Сполука № 20	17,3	3,37 ± 0,25	3,17 ± 0,19	2,98 ± 0,22	2,40 ± 0,16*
Сполука № 21	13,3	3,94 ± 0,33	2,84 ± 0,17*	2,75 ± 0,25*	2,88 ± 0,24*
Сполука № 22	14,8	3,89 ± 0,17	3,21 ± 0,23	3,48 ± 0,21	3,53 ± 0,27
Сполука № 23	14,5	4,41 ± 0,26	4,01 ± 0,38	3,84 ± 0,27	3,94 ± 0,32
Сполука № 24	5,6	3,78 ± 0,19	3,27 ± 0,21	2,98 ± 0,17*	3,32 ± 0,27
Сполука № 25	17,8	4,06 ± 0,31	3,92 ± 0,18	4,11 ± 0,17	4,17 ± 0,27
Сполука № 26	18,3	3,84 ± 0,24	3,34 ± 0,23	3,04 ± 0,17*	2,84 ± 0,19*
Сполука № 27	43,3	3,82 ± 0,28	3,88 ± 0,14	4,31 ± 0,18	3,10 ± 0,11
Сполука № 28	37,3	3,62 ± 0,34	2,83 ± 0,23	3,07 ± 0,16	3,54 ± 0,24
Сполука № 29	45,8	4,18 ± 0,25	3,95 ± 0,16	3,88 ± 0,21	3,79 ± 0,19
Сполука № 30	50,3	4,34 ± 0,38	4,21 ± 0,23	4,12 ± 0,21	4,05 ± 0,32
Сполука № 31	23,4	3,64 ± 0,29	3,66 ± 0,12	4,11 ± 0,16	4,10 ± 0,17
Сполука № 32	18,8	4,62 ± 0,18	3,67 ± 0,25*	4,44 ± 0,33	3,72 ± 0,24*
Сполука № 33	13,3	3,55 ± 0,31	3,44 ± 0,29	3,21 ± 0,28	3,61 ± 0,41
Сполука № 34	6,7	4,16 ± 0,27	4,10 ± 0,22	4,05 ± 0,27	4,13 ± 0,31
Сполука № 35	5,6	4,35 ± 0,35	4,23 ± 0,27	4,15 ± 0,24	4,26 ± 0,32
Сполука № 36	4,4	5,13 ± 0,43	4,93 ± 0,21	4,54 ± 0,23	4,15 ± 0,19
Сполука № 37	24,8	4,17 ± 0,23	4,09 ± 0,26	3,55 ± 0,21	3,98 ± 0,17
Сполука № 38	34,0	4,65 ± 0,20	4,35 ± 0,37	4,02 ± 0,21	3,97 ± 0,16*
Сполука № 39	11,8	5,97 ± 0,36	4,93 ± 0,23	4,56 ± 0,24*	4,18 ± 0,25*
Сполука № 40	7,8	4,39 ± 0,23	4,01 ± 0,32	3,75 ± 0,29	4,00 ± 0,24
Сполука № 41	13,0	3,72 ± 0,31	3,55 ± 0,28	3,14 ± 0,17	3,12 ± 0,26
Сполука № 42	6,3	4,08 ± 0,17	3,72 ± 0,31	4,04 ± 0,29	4,12 ± 0,35
Сполука № 43	6,5	4,14 ± 0,21	3,74 ± 0,23	3,50 ± 0,27	3,24 ± 0,21*
Букарбан	50	3,80 ± 0,16	3,00 ± 0,23*	2,42 ± 0,20*	2,09 ± 0,30*

Примітка. * – статистично значущі відмінності відносно вихідних даних, $p < 0,05$.

для сполуки № 20 – 29 % на 9 годину; для сполуки № 24 – 22 % на 6 годину; для сполуки № 26 – 21 % на 6 годину та 27 % – на 9 годину. З ряду вищезазначених похідних дизаміщених анілідів малонової кислоти максимальний та тривалий вплив щодо зниження вмісту глюкози у крові чинить сполука № 21 – 28 % на 3 годину, 31 % на 6 годину та 27 % на 9 годину.

Сполуки із помірною гіпоглікемічною дією виявлені серед похідних 4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-аміду щавлевої кислоти (сполуки під лабораторним шифром № 27-30). За умов одноразового введення зазначених сполук вміст глюкози зменшувався в середньому від 6 % до 22 %, але статистично значущої різниці відносно вихідних даних ці показники не набули.

Аналізуючи результати дослідження цукрознижуючої активності у ряду похідних 4-адамантил-тіазоліл-2-аміду малонової кислоти (сполуки під лабораторним шифром № 31-36), було встановлено, що вірогідну гіпоглікемічну дію виявляє сполука № 32, яка у своєму складі має н-гексильний замісник у малоніламідному фрагменті молекули. За умов введення зазначеної сполуки вміст глюкози у крові зменшився у 1,2 рази ($p < 0,05$) на 3 та 9 годину відносно вихідних даних.

Помірною здатністю знижувати вміст глюкози у крові нормоглікемічних кролів характеризуються похідні дизаміщених бензиламідів щавлевої кислоти (сполуки під лабораторним шифром № 37-43). Серед них максимальну гіпоглікемічну дію чинить сполука № 39, яка має ізобутильний радикал у молекулі бензиламіду щавлевої кислоти та вірогідно знижує вміст глюкози на 9 годину експерименту у 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно вихідних даних.

Препарат порівняння букарбан у дозі 50 мг/кг виявляє значну цукрознижуючу дію, яка верифікована за зменшенням вмісту глюкози у крові на 3 годину досліджу на 21 %, на 6 годину – на 36 %, на 9 годину – на 45 %. Отримані результати узгоджуються із даними літератури, що букарбан добре всмоктується у проксимальній частині шлунково-кишкового тракту та завдяки своєму повільному виділенню забезпечує тривалий терапевтичний рівень у крові. Механізм дії букарбану не залежить від гіпофізарно-надниркової системи. Букарбан не впливає на мобілізацію глікогену печінкою, але підвищує мобілізацію інсуліну. Препарат незворотно пригнічує фермент печінки, який інактивує інсулін, підвищує утилізацію глюкози та гальмує неоглікогенез [6].

Узагальнюючи отримані дані, слід зазначити, що серед 43 нових похідних амідів малонової та щавлевої кислот 9 сполук виявляють вірогідний гіпоглікемічний ефект відносно вихідних даних, а саме сполуки № 6, № 20, № 21, № 24, № 26, № 32, № 38, № 39, № 43. Із наведених сполук лише сполука № 21, подіб-

но до препарату порівняння букарбану, забезпечує тривалий терапевтичний рівень глюкози у крові з 3 по 9 годину експерименту.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що нові похідні амідів малонової та щавлевої кислот чинять помірну гіпоглікемічну дію. Проаналізовані та узагальнені дані щодо зв'язку «структура – гіпоглікемічна дія» для досліджуваних сполук, виявлено, що максимальна та тривала гіпоглікемічна дія, верифікована за зниженням вмісту глюкози у крові нормоглікемічних кролів, характерна при введенні радикалу $-NO_2$ у структуру дизаміщеного аніліду малонової кислоти (сполука № 21). Таким чином, перспективною для подальших досліджень з метою створення нового антидіабетичного засобу є сполука під лабораторним шифром № 21 у дозі 13,3 мг/кг, яка чинить потужну гіпоглікемічну дію на рівні препарату порівняння букарбану у дозі 50 мг/кг.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Програма статистического анализа. Режим электронного доступа www.analystsoft.com/ru
3. Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резников // *Ендокринолог.* – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
4. Chaparro M. New molecules in the treatment of inflammatory bowel disease / M. Chaparro, J. P. Gisbert // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 210-215.
5. Diabetes and related remedies in medieval Persian medicine / [Mohammad M., Zarshenas A., Khademian S. et al.] // *Ind. J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 18 (2). – P. 142-149.
6. García-Pérez L.-E. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes / [L.-E. García-Pérez, M. Álvarez, T. Dilla et al.] // *Diabetes Ther.* – 2013. – Vol. 4 (2). – P. 175-194.
7. Huri H. Z. Drug-related problems in type 2 diabetes mellitus patients with dyslipidemia / H. Z. Huri, L. C. Ling // *BMC Public Health.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1192-1194.
8. Standards of Medical Care in Diabetes-2013 // American Diabetes Association. *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36 (Suppl. 1). – P. S11-S66.
9. Vlassara H. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift / H. Vlassara, E. Striker Gary // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 24, № 7 (9). – P. 526-539.

УДК 547.461.3.615.015.11**Н. Г. Вахнина****СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИДОВ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Статья посвящена скрининговому исследованию гипогликемического действия 43 новых производных малоновой и щавелевой кислот. Исследования проведены на кролях с нормальным содержанием глюкозы в крови. Изучаемые соединения вводили в дозе 1/20 ЛД₅₀. Препаратом сравнения был выбран букарбан в дозе 50 мг/кг. Установлена связь «структура – гипогликемическое действие» для новых производных дикарбоновых кислот – амидов малоновой и щавелевой кислот. Перспективным для дальнейших исследований является соединение под лабораторным шифром № 21, которое в дозе 13,3 мг/кг проявляет выраженное гипогликемическое действие на уровне препарата сравнения букарбана в дозе 50 мг/кг.

Ключевые слова: производные малоновой кислоты; производные щавелевой кислоты; гипогликемическая активность

UDC 547.461.3.615.015.11**N. G. Vakhnina****THE SCREENING STUDIES ON THE HYPOGLYCEMIC ACTION NEW AMIDE DERIVATIVES OF DICARBOXYLIC ACIDS**

The article has been devoted to screening tests hypoglycemic action of 43 new derivatives of malonic and oxalic acids. Studies have been carried out on rabbits with normal blood glucose. The studied compounds were administered at a dose of 1/20 LD₅₀. As comparison drug was chosen bucarban in a dose of 50 mg/kg. The relationship “structure – hypoglycemic effect” was installed for new derivatives of dicarboxylic acids – amides of malonic and oxalic acids. A promising for further research is a compound under the laboratory code number 21, which shows at a dose of 13.3 mg/kg a pronounced hypoglycemic effect on the level of the reference drug bucarban at a dose of 50 mg/kg.

Key words: malonic acid; oxalic acid; hypoglycemic action

Адреса для листування:
E-mail: natavaха@mail.ua.
Вахніна Н. Г.

Надійшла до редакції 03.12.2015 р.