



Властивості нових солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот у тесті толерантності до глюкози

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, тест толерантності до глюкози, гіперглікемія.

Нині кожна сьома людина старша за 40 років схильна до порушення толерантності до глюкози. З метою встановлення толерантності до глюкози вперше синтезованих солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот здійснили фармакологічний скринінг впливу на рівень глюкози цих солей у тесті толерантності до глюкози. Встановили деякі закономірності хімічної структури отриманих сполук та їх фармакологічної активності. Зокрема, всі аналізовані солі підвищували рівень глюкози у крові дослідних тварин, найвиразніше – в умовах застосування диетиламонієвої та диетаноламонієвої солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, наявність при N₄ атомі нітрогену метильного замісника призводить до найменш виразного підвищення. Це свідчить про перспективність наступних досліджень одержаних сполук.

Свойства новых солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4-R-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот в тесте толерантности к глюкозе

В. Н. Одинцова, Е. С. Пругло, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

В наше время каждый седьмой человек старше 40 лет склонен к нарушениям толерантности к глюкозе. С целью установления толерантности к глюкозе впервые синтезированных солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4-R-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот проведен фармакологический скрининг влияния на уровень глюкозы данных солей в тесте толерантности к глюкозе. Установлены некоторые закономерности химической структуры полученных соединений и их фармакологической активности. Так, все анализируемые соли повышали уровень глюкозы в крови опытных животных, в наибольшей степени – при использовании диетиламмониевой и диетаноламмониевой солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4-R-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот, наличие при N₄ атоме азота метильного заместителя обуславливает наименее выраженное повышение. Это свидетельствует о перспективности дальнейших исследований полученных соединений.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, тест толерантности к глюкозе, гипергликемия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 9–11

Properties of new salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazoles-3-ylthio)acetic acids in the glucose tolerance test

V. M. Odyntsova, Ye. S. Pruhlo, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh

Aim. Nowadays, every seventh person over forty years tends to glucose tolerance disturbance. In order to determine glucose tolerance of newly synthesized salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazoles-3-ylthio)acetic acids, pharmacological screening of the influence of corresponding salts on a glucose level in the glucose tolerance test has been carried out.

Methods and results. It was found, that there are some regularities between the chemical structure of the obtained compounds and their pharmacological activity.

Conclusion. This indicates the prospects of further researches of the received compounds.

Key words: Derivatives of 1,2,4-triazole, Glucose Tolerance Test, Hyperglycemia.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 9–11

Одним з інтегральних показників внутрішнього середовища, що показує обмін в організмі вуглеводів, білків і жирів, є концентрація у крові глюкози. Глюкоза є найважливішим компонентом процесів метаболізму людини, а також як джерело енергії для життєдіяльності клітин (зокрема клітин мозку) виконує в організмі пластичні функції. Нормальне функціонування клітин нервової системи, поперечносмугастих і гладких м'язів, для яких глюкоза є найважливішим енергосубстратом, можливе за умови, що приплив до них глюкози відповідатиме енергетичним потребам [1].

Нині кожна сьома людина старша за 40 років схильна до порушення толерантності до глюкози [2,3]. Рівень цукру (глюкози) у крові, або глікемія – одна з найважливіших керованих констант організму, що визначає гомеостаз і показує стан обміну вуглеводів [4,5].

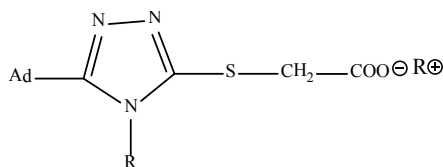
Низький цукор у крові, або гіпоглікемія – небезпечний стан, коли рівень глюкози критично малий. Він знижується в результаті катаболізму, особливо при підвищенні температури, фізичному навантаженні, стресі. Гіпоглікемія не менш небезпечна, ніж високий цукор у крові.

Мета роботи

Фармакологічний скринінг впливу на рівень глюкози у крові дослідних тварин вперше синтезованих солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

Матеріали і методи дослідження

У таблиці 1 наведені сполуки, що синтезовані на кафедрі токсикологічної і неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри – професор О.І. Панасенко).



Таблиця 1

№	Шифр	R	R ⁺	Брутто-формула
1.	ОПК-10	C ₆ H ₅	K ⁺	C ₂₀ H ₂₂ KN ₃ O ₂ S
2.	ОПК-11	C ₆ H ₅	NH ₄ ⁺	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
3.	ОПК-19	CH ₃	піперидиній	C ₂₀ H ₃₂ N ₄ O ₂ S
4.	ОПК-16	C ₆ H ₅	диетиламоній	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₂ S
5.	ОПК-15	C ₆ H ₅	диетаноламоній	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₄ S
6.	ОПК-13	C ₆ H ₅	піперидиній	C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₃ S
7.	ОПК-12	C ₆ H ₅	морфоліній	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₃ S
8.	ОПК-14	C ₆ H ₅	моноетаноламоній	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₃ S

Вплив синтезованих солей 2-(5-адамтан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот на рівень глюкози у крові щурів оцінювали протягом внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) [6], який відтворювали шляхом навантаження тварин глюкозою в дозі 2 г/кг від маси тіла щура. У дослідях використали білих нелінійних щурів масою 160–230 г, котрих поділили на 13 груп по 7 тварин у кожній: 1 – інтактна; 2 – контроль із глікемією (без лікування); 3 – отримувала глібенкламід у дозі 1 мг/кг; тварини 4–13 групи одержували похідні 1,2,4-тріазолу.

Сполуки 1–8 розчиняли у воді, очищеній із розрахунку 1 мл розчину на 100 г тварини, та вводили щурам внутрішньочеревно.

Через 30 хвилин із моменту навантаження визначали вміст глюкози у крові за глюкозооксидазним методом із використанням глюкометра «Accu Chek Active».

Результати досліджень опрацювали сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої (±m). Вірогідність міжгрупових відмінностей за даними експериментів установили за допомогою t-критерію Стьюдента. Використали 3 рівні статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – p<0,05, p<0,01 та p<0,001 [7,8].

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановили: сполуки, які вивчили (табл. 1), та препарат порівняння по-різному змінювали рівень глюкози у крові щурів (табл. 2).

Список літератури

1. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство) / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская. – М. : Медицина, 2002. – С. 751.
2. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests / J. Wallach. – Lippincott : Williams & Wilkins, 2000. – P. 1026.

Таблиця 2
Вміст глюкози у крові щурів при ВЧТТГ під впливом похідних 1,2,4-тріазолу (n=7)

№	Сполука/ Група	Доза сполуки, мг/кг	Вміст глюкози у крові, мг/дл	P	Активність відносно контролю, %
	Контроль	-	156,29±9,64*	-	-
	Глібенкламід	1	70,43±3,34	<0,001	-54,94
1.	ОПК-12	305	294,57±7,48*	<0,001	88,48
2.	ОПК-13	291	240,57±3,97*	<0,001	53,93
3.	ОПК-19	242	206,86±2,81*	<0,001	32,36
4.	ОПК-15	263	487,71±5,16*	<0,001	212,07
5.	ОПК-16	308	455,29±6,69*	<0,001	191,32
	Контроль	-	197,14±5,61*		
6.	ОПК-10	209	293,14±7,35*	<0,001	48,70
	Контроль	-	152,29±3,09*		
7.	ОПК-11	312	247,43±2,64*	<0,001	62,48
	Контроль	-	138,57±4,81*		
8.	ОПК-14	320	220,71±11,64*	<0,001	59,28

Примітка: * – результати вірогідні щодо глібенкламїду p<0,01.

Серед досліджуваних солей 2-(5-адамтан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки 1–8) не виявили сполук, які б знижували рівень глюкози у крові тварин.

Найвиразніше рівень глюкози підвищувала диетаноламонієва сіль 2-(5-адамтан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука 4) – на 212,07% (p<0,001). Підвищення рівня глюкози на 191,32% (p<0,001) спостерігали в диетиламонієвої солі 2-(5-адамтан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука 5). Наявність при N₄ атомі нітрогену метильного замісника призводить до найменш вираженої гіперглікемії у щурів.

Так, найменше рівень глюкози знижувала піперидинієва сіль 2-(5-адамтан-1-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука 3) – на 32,36% (p<0,001).

У результаті досліджень встановили певні закономірності хімічної структури та фармакологічної активності.

Висновки

В умовах проведення тесту толерантності до глюкози всі солі, які вивчили, підвищували рівень глюкози у крові дослідних тварин.

Найвиразніше рівень глюкози підвищувався, коли застосовували диетиламонієву та диетаноламонієву солі 2-(5-адамтан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки 5, 4).

Наявність при N₄ атомі нітрогену метильного замісника призводить до найменш виразного підвищення рівня глюкози у крові дослідних тварин.

3. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinoma / A.M. Dizon, S. Kowalyk, B.J. Hoogwerf // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 106(3). – P. 307–310.
4. Калинин А.П. Инсулинома / А.П. Калинин // Медицинская газета. – 2007. – №45. – С. 8–9.
5. Кравец Е.Б. Неотложная эндокринология / Е.Б. Кравец. – Томск, 2005. – С. 195.

6. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
1. Balabolkin, M. I., Klebanova, E. M., & Kreminskaya, V. M. (2002) *Differencialnaya diagnostika i lechenie endokrinnykh zabollevanij (rukovodstvo)*. [Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases]. Moscow: Medicina. [in Russian].
2. Wallach, J. (2000) *Interpretation of diagnostic tests*. Lippincott: Williams & Wilkins.
3. Dizon, A. M., Kowalyk, S., & Hoogwerf, B. J. (1999). Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinoma. *Am. J. Med.*, 106(3), 307–10. doi: 10.1016/S0002-9343(99)00021-2.
4. Kalinin, A. P. (2007). Insulinoma [Insulinoma]. *Medicinskaya gazeta*, 45, 8–9.
5. Kravec, E. V. (2005) *Ekstrennaya endokrinologiya [Emergency endocrinology]*. Tomsk. [in Russian].
6. Stefanova, A. V. (Ed). (2001) *Metodychni vказivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv [Methodical instructions in preclinical studying of drugs]*. Kyiv. [in Ukrainian].
7. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001) *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in medic-biological researches, using Excel]*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
8. Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA [Statistical analysis of medical information. Using packet of the applied programs]*. Moskva: Media Sfera. [in Russian].

Відомості про авторів:

Одинцова В.М., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозії, фармакології і ботаніки, Запорізький державний медичний університет, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Пругло Є.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної і неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Кныш С.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Одинцова В.Н., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Пругло Е.С., к. фарм. н., ст. преподаватель каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Панасенко А.И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кныш Е.Г., д. фарм. н., профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Odyntsova V.M., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Pruhlo Ye.S., Ph.D., senior Lecturer of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Panasenko O.I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Knysh Ye.G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 06.10.2014 р.