

Summary. *The analysis of organization of pharmaceutical provision of the population in emergency situations and wartime was done. The necessity of the development of medical kits for the civilian population with scientifically grounded list, number of drugs and medical devices and organization of its supply of the pharmaceutical market of Ukraine through pharmacies is defined. To improve the efficiency of the providing system it is necessary to: provide access to accurate information about the availability of the above mentioned kits in pharmacies through pharmacies and the media, the information about composition and the rules of its use for first aid; to provide timely warning of the population; to inform about the threat of emergency situations.*

Key words: *pharmaceutical providing, the civilians, emergencies, wartime.*

УДК 547.79:615.31'252.349.7

ГІПОГЛІКЕМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СОЛЕЙ 2-(5-(ТІОФЕН-2-ІЛ)-4-*R*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Є.С. Пругло, В.О. Саліонов, * Б.А. Самура, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

** Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Резюме. *В роботі вивчено вплив досліджуваних речовин, заміщених 1,2,4-тріазолу, на рівень глюкози у крові в тесті толерантності до глюкози. Виявлено ряд сполук, що володіють гіпоглікемічною дією. Встановлені деякі закономірності між хімічною структурою та фармакологічним ефектом.*

Ключові слова: *похідні 1,2,4-тріазолу, гіпоглікемічна дія, гіперглікемія.*

Вступ. В світі не існує країни чи регіону, населення якого не страждає від цукрового діабету (ЦД). Не обійшла ця проблема й Україну. В нашій державі офіційно зареєстровано приблизно мільйон хворих ЦД, але, приймаючи до уваги недоліки вітчизняної статистики, можна стверджувати, що кількість хворих в два рази більше [8].

ЦД – це хронічне захворювання, яке розвивається внаслідок недостатнього виробництва організмом інсуліну чи його неефективним використанням. Ця патологія характеризується підвищеним рівнем глюкози в крові, що з часом призводить до серйозних уражень багатьох систем організму, особливо нервових закінчень та кровоносних судин.

ЦД небезпечний ускладненнями до яких він призводить, оскільки їх наслідком є інвалідизація та втрата працездатності пацієнтів. Так, за даними ВООЗ, 50 % пацієнтів з ЦД гине від захворювань серцево-судинної системи [7].

Механізм дії існуючих протидіабетичних засобів направлений на усунення трьох основних метаболічних розладів: периферичну

інсулінрезистентність, зниження толерантності до глюкози та дисліпідемію [1]. Проте підбір адекватної цукрознижувальної терапії та досягнення необхідної компенсації представляють для хворих ЦД значну важкість, оскільки гетерогенність захворювання ускладнює пошук патогенетичного лікування [2]. До того ж існують препарати: похідні сульфонілсечовини, бігуаніду, тiazоліндіону, глітазону, інгібітори б-глюкозидаз, які не позбавлені серйозних побічних ефектів, що знижують їхню клінічну ефективність, та які посилюють перебіг основного захворювання [3].

Велику зацікавленість у цьому плані викликають гетероциклічні системи, зокрема, похідні 1,2,4-тріазолу. Сьогодні в медичній практиці вже застосовуються препарати – похідні 1,2,4-тріазолу з протигрибковою (флуконазол, ітраконазол), антидепресивною (тразодон, альпразолам), протипухлинною (летрозол, воразол, анастрозол), гепатопротекторною, ранозагоючою та противірусною (тіотріазолін) активністю [9].

Метою нашого дослідження – був фармакологічний скринінг гіпоглікемічної активності вперше синтезованих солей 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

Матеріали та методи дослідження. Гіпоглікемічну дію солей 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатних кислот оцінювали при внутрішньочеревному тесті толерантності до глюкози (ВЧТТГ) [5]. ВЧТТГ відтворювали шляхом навантаження тварин глюкозою в дозі 2 г/кг від маси тіла щура. В досліді використані білі нелінійні щури масою 160-230 г, які були розподілені на 13 груп по 7 тварин в кожній: 1-ша – інтактна; 2-га – контроль, з глікемією (без лікування), 3-тя – отримувала глібенкламід в дозі 1 мг/кг; 3-13 – отримували досліджувані похідні 1,2,4-тріазолу.

Сполуки (синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора Панасенко О. І. та професора Книша Є. Г.) розчиняли в дистильованій воді з розрахунку 1 мл розчину на 100 г тварини та вводили внутрішньочеревинно.

Через 30 хвилин з моменту навантаження визначали вміст глюкози в крові, який визначали глюкозооксидазним методом з використанням глюкометра «Accu Chek Active».

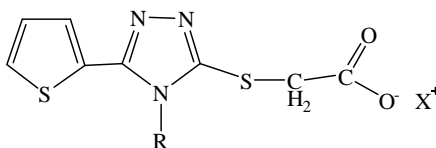
Результати досліджень були оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, у тому числі, стандартного пакету програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Використовували 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень - $p < 0,05$; $p < 0,01$; та $p < 0,001$ [4, 6].

Результати та їх обговорення. В результаті проведеного дослідження встановлено, що сполуки які вивчалися (табл. 1) та препарат порівняння по різному змінювали рівень глюкози в крові щурів (табл. 2).

Таблиця 1

Солі 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти



№ з/п	R	X ⁺
1.	H	морфоліній
2.	H	піперидиній
3.	CH ₃	K ⁺
4.	CH ₃	Na ⁺
5.	CH ₃	морфоліній
6.	CH ₃	піперидиній
7.	феніл	K ⁺
8.	феніл	Zn ²⁺
9.	феніл	морфоліній
10.	феніл	піперидиній

Таблиця 2

Вміст глюкози в крові щурів при ВЧТТГ за впливу похідних 1,2,4-тріазолу (n=7)

№ з/п	Група тварин	Глюкоза, ммоль/л (M±m)	P	Δ%
1.	Інтактна	5,19±0,35	<0,001	-35,63
2.	Контрольна (глікемія без лікування)	8,06±0,28	-	-
3.	Глікемія + глібенкламід	3,97±0,41	<0,001	-50,69
4.	Глікемія + сполука 1	3,91±0,28	<0,001	-51,48
5.	Глікемія + сполука 2	10,73±0,82*	<0,05	33,20
6.	Глікемія + сполука 3	5,72±0,61*	<0,05	-28,94
7.	Глікемія + сполука 4	6,06±1,13	>0,05	-24,80
8.	Глікемія + сполука 5	4,73±0,35	<0,001	-41,24
9.	Глікемія + сполука 6	16,83±1,09*	<0,001	108,96
10.	Глікемія + сполука 7	9,01±0,52*	>0,05	11,91
11.	Глікемія + сполука 8	11,26±0,73*	<0,001	39,76
12.	Глікемія + сполука 9	5,89±0,45*	<0,001	-26,87
13.	Глікемія + сполука 10	11,54±0,67*	<0,01	43,21

де, n – кількість тварин в кожній групі досліджень.

* - результати достовірні по відношенню до глібенкламід (P<0,05)

За результатами експерименту встановлено, що найбільш активно знижують рівень глюкози в крові морфолінієві солі (сполуки 1, 5, 9) на 51,48% ($P < 0,001$), 41,24% ($P < 0,001$) та 29,87% ($P < 0,001$) відповідно.

Також відмічено, що наявність за N_4 атомом нітрогену метилового радикалу, в досліджуваних сполуках сприяло зниженню глюкози в крові (сполуки 3, 4, 5) на 28,94% ($P < 0,05$), 24,80% ($P > 0,05$) та на 41,24% ($P < 0,001$) відповідно.

Що стосується піперидинієвих солей, то вони сприяли гікемії викликаній введенням глюкози (сполуки 2, 6, 10) і спостерігалось зростання глюкози в крові тварин на 33,2% ($P < 0,05$), 108,96% ($P < 0,001$) та 43,21% ($P < 0,01$) відповідно.

Таким чином, встановлені деякі закономірності щодо фармакологічної дії та хімічної структури.

Так, заміна катіону морфолінію на катіон піперидинію в молекулі

2-(5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполуки 1, 2) спостерігається різким переходом від гіпоглікемічної дії (зниження рівня глюкози на 51,48%, $P < 0,001$) до вираженої гікемії (зростання рівня глюкози на 33,2%, $P < 0,05$).

Виражений гіпоглікемічний ефект спостерігається при заміні катіону Na^+ на катіон K^+ та морфолінію в молекулі 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатів. Так, рівень глюкози при застосуванні натрієвої солі (сполука 4) знижувався на 24,8% ($P > 0,05$), калієвої солі (сполука 3) на 28,94% ($P < 0,05$) та морфолінієвої солі (сполука 5) на 41,24% ($P < 0,001$).

Встановлено, що при зміні фенілового замісника за N_4 атомом нітрогену на метиловий радикал спостерігається значне зростання гіпоглікемічної активності у морфоліній 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаті з 26,87% $P < 0,001$ (сполука 9) до 41,24% $P < 0,001$ (сполука 5), а відсутність жодного замісника за N_4 положенням знижує вміст глюкози на одному рівні з препаратом порівняння – глібенкламідом (зниження глюкози на 51,48% та 50,69% $P < 0,001$).

Висновки

1. При виконанні фармакологічного скринінгу було встановлено, що найбільшою гіпоглікемічною активністю серед сполук, які вивчаються володіють морфолінієві солі, а найактивнішою субстанцією є морфоліній 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який знижує рівень глюкози на 51,48% ($P < 0,001$).

2. Наявність метилового радикалу за N_4 атомом нітрогену в досліджуваних сполуках сприяло зниженню глюкози в крові та найактивнішою сполукою серед яких є морфоліній 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (зниження глюкози на 41,24%, $P < 0,001$).

3. Підсилення глікемії в крові дослідних тварин викликали піперидинієві солі, а найвиразнішу гіперглікемію спричиняв піперидиній 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (зростання вмісту глюкози на 108,96% ($P < 0,001$)).

Література

1. Алексеева Г.Г. Влияние б и в-адреноблокаторов на уровень гликемии, содержание гормона роста в крови и экскрецию катехоламинов с мочой при инсулинозависимом сахарном диабете / Г.Г. Алексеева. Н.А. Юхлова II Пробл. эндокринол.-1979.-Т.25.-№3.-С. 13-18.

2. Аметов А.С. Нарушение жизненного цикла и функций Я-клеток поджелудочной железы: центральное звено патогенеза сахарного диабета 2 типа: Учебное пособие / А.С. Аметов / М.2002.-С. 15-26.

3. Балаболкин М.И. Новые возможности длительной компенсации СД 2 типа / М.И. Балаболкин. В.М. Креминская И Клин, фармакол. и терап.-2001.-Том 10.-№2.-С.60-64.

4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – [2 изд.], перераб. и доп. – К. : Морион, 2001. – 408 с.

5. Методичні вказівки по до клінічному вивченню лікарських засобів: Під ред. А.В. Стефанова.- К., 2001. – 567 с.

6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.

7. Сахарный диабет в Украине: проблемы и пути их решения / Евгения Лукьянчук / Аптека.иа № 7 (828) 20 февраля 2012 г.

8. Украина присоединяется к международной кампании в поддержку резолюции ООН о сахарном диабете / Дмитрий Молчанов / Здоров'я України – 14/1 за вересень 2006 р. медицинская газета «Здоровье Украины»

9. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2-х томах, 14-е изд. — М.: ООО «Новая Волна», Издатель С. Б. Дивов, 2002. — т. 1 — 544 с.; т. 2 — 608 с.

Резюме. *В работе изучено влияние исследуемых веществ, производных 1,2,4-триазола, на уровень глюкозы в крови в тесте толерантности к глюкозе. Выявлен ряд соединений, обладающих гипогликемическим действием. Установлены некоторые закономерности между химической структурой и фармакологическим эффектом.*

Ключевые слова: *производные 1,2,4-триазола, гипогликемическое действие, гиперглицемия.*

Summary. *This paper studied the effect of these substances, substituted 1,2,4-triazole, the level of glucose in the blood glucose tolerance test. A number of compounds with hypoglycemic action. Some regularities between chemical structure and pharmacological effect.*

Keywords: *1,2,4-triazole derivatives, hypoglycemic effect, hyperglycemia.*

УДК 577.175.722:577.122.5+577.21

ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ ТА ОСОБЛИВОСТІ БІОТЕХНОЛОГІЙ ВИРОБНИЦТВА ГЕННО-ІНЖЕНЕРНОГО ІНСУЛІНУ ЛЮДИНИ

О.П. Шукасва

*Одеський медичний інститут Міжнародного гуманітарного
університету*

Резюме. *Досліджено тенденції розвитку ринку генно-інженерного інсуліну людини та особливості біотехнологій виробництва. Досліджено стадії технологічного процесу отримання рекомбінантних білків, як одних з найбільш життєво важливих і практично незамінних лікарських засобів при лікуванні багатьох тяжких захворюваннях. Показники свідчать про зростання об'єму продажів лікарських засобів на основі рекомбінантних білків на фармацевтичному ринку України, що відображає аналогічні світові тенденції. Це обумовлено властивостями біологічних лікарських засобів – їх безпекою, органотропністю, вибіркоvim впливом на патологічний процес, високою якістю та практичною відсутністю побічної дії.*

Ключові слова: *генно-інженерний інсулін людини, технологічний процес, особливості біотехнологічного виробництва.*

Вступ. Стрімкий розвиток з середини ХХ століття генної інженерії, технології отримання рекомбінантних ДНК, значно змінив характер досліджень, що проводяться в області генетики, біології розвитку та еволюції. Розробка методів клонування ДНК і проведення полімеразної ланцюгової реакції дозволяють отримувати в достатній кількості необхідний генетичний матеріал, включаючи рекомбінантні, тобто гібридні ДНК. Ці методи використовуються для отримання таких продуктів як - поліпептиди. Вводячи в клітини рекомбінантну ДНК, вдалося отримати штами бактерій, здатні синтезувати важливі для медицини білки, наприклад людський інсулін, гормон росту людини і багато інших з'єднань [4].

На сьогоднішній день, біофармацевтична промисловість стала однією з найважливіших і швидкозростаючих індустрій. Інсулін, не випадково є лідером у списку препаратів з найбільшим попитом серед рекомбінантних терапевтичних білків і моноклональних антитіл, поступаючись лише