

*Е.С.ПРУГЛО, здобувач, І.М.БЛАЙ, д-р. мед. наук, проф., Р.О.ЩЕРБИНА, здобувач, А.Г.КАПЛАУШЕНКО, канд. фармац. наук, В.В.ПАРЧЕНКО, канд. фармац. наук*

*Запорізький державний медичний університет*

## **ВИВЧЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ**

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, гіпоглікемічна активність, гіполіпідемічна дія

Однією з основних ознак метаболічного синдрому (МС) і факторів ризику раннього розвитку атеросклерозу є дисліпопротеїнемія (ДЛП) [4]. ДЛП може бути як наслідком, так і однією з причин розвитку інсулінрезистентності (ІР) у зв'язку із зниженням інсулінозалежного транспорту глюкози. В основі патогенезу ДСП при МС лежить ІР. Резистентність до інсуліну призводить до посилення ліполізу і вивільненню великої кількості вільних або неетерифікованих жирних кислот з жирової тканини в портальну вену, що у поєднанні з підвищенням вмістом глюкози в крові дає додаткову кількість субстрату для синтезу тригліцеридів (ТГ) у печінці [1, 5]. Синтезується велика кількість Апо-в і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), багатих на ТГ, ЛПДНЩ, що вивільняється в кров'яному руслі, які піддаються дії ферменту ліпопротеїдліпази. При цьому утворюються частинки ліпопротеїдів проміжної щільності (ЛППЩ), а після дії на них печінковою тригліцеридліпази – частинки ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Активність ліпопротеїдліпази контролюється вмістом інсуліну в крові. При МС цей фермент виявляється резистентним до дії інсуліну, що уповільнює видалення ЛПДНЩ з кровотоку. Дефект функції ліпопротеїдів виявляється також зниженням вмісту холестерину (ХС) ЛПВЩ. Оскільки частинки ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) утворюються при трансформації ліпідів і аполіпопротеїдів, циркулюючих ЛПДНЩ у процесі їх гідролізу ліпопротеїдліпазою, знижена швидкість розпаду ЛПДНЩ при ІР може бути однією з причин зниження утворення ЛПВЩ [7]. За даними ряду досліджень, рівні ТГ і загального ХС є незалежними факторами розвитку ІХС у хворих МС, а при їх поєднанні ризик серцево-судинних ускладнень ще більше зростає.

Встановлено, що рівень ТГ і ХС ЛПВЩ у осіб з МС має велику прогностичну значущість, ніж у осіб з нормальною толерантністю до глюкози. У пацієнтів з ІР було виявлено пряму кореляцію між рівнем глюкози в крові і ТГ [2, 6].

Тому важливо вивчити вплив похідних 1,2,4-тріазолу на показники вмісту глюкози в сироватці крові при введенні лабораторним щурам з гіперліпідемією.

*Метою нашої роботи є дослідження впливу S-похідних 4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіону (табл. 1) на рівень глюкози при експериментальній гіперліпідемії.*

### **Експериментальна частина**

Експериментальною моделлю гіперліпідемії був метод Yousufzai & Siddiqi [8]. Формування модельної патології відбувається шляхом перорального зондового введення атерогенної суміші, яка складається з розчину холестерину в 0,125 % олійному розчині ергокальциферолу (вітамін D<sub>2</sub>) з розрахунку доз холестерину – 40 мг/кг та дози ергокальциферолу 350 000 ОД/кг (0,8 мл/кг) протягом 5 діб. Сполуки вводять перорально 1 раз на добу через годину після введення атерогенної суміші протягом усього строку проведення дослідження, тобто в лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням патологічного стану).

Рівень глюкози визначали глюкозооксидантним методом з використанням глюкометру «Accu Chek Active» через 6 год після останнього введення досліджуваних сполук. Підхід до визначення глюкози цим методом базується на використанні спряженої системи глюкозооксидаза + пероксидаза. При участі глюкозооксидази глюкоза окиснюється киснем повітря з утворенням перекису водню, кількість якої визначається відповідно до її здатності за наявності пероксидази окиснювати діаміни з утворенням забарвлених продуктів.

Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково, контролем були тварини, які не одержували даних речовин. Для порівняння гіпоглікемічної активності застосовували лікарський засіб глібенкламід у дозі 5 мг/кг.

Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері з використан-

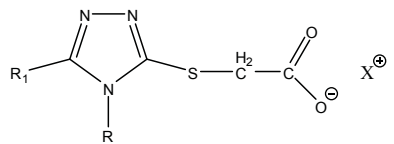
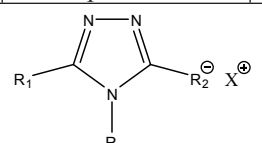
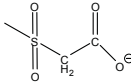
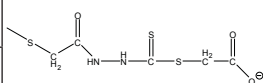
ням стандартного пакета програми «STATISTICA 6.0», оцінюючи вірогідність при рівні значущості не менше ніж 95 % ( $P < 0,05$ ) з використанням t-критерію Стьюдента [3].

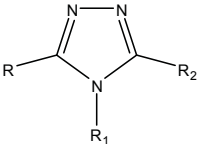
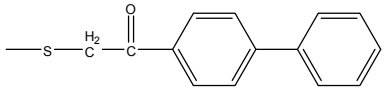
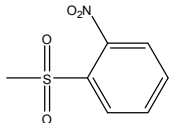
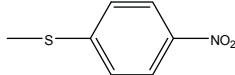
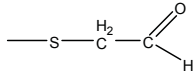
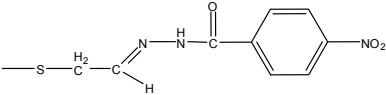
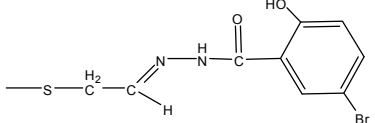
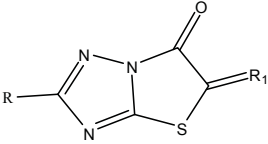
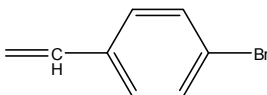
### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами досліджень встановлено (табл. 2), що найбільш активно знижувала рівень глюкози в сироватці крові калієва сіль 2-(4-(феніл)-5-(2-піридин-1-іл)-1,2,4-тріазол-3-іліїо) оцтової кислоти (сполука 10) – на 26,49 %.

Таблиця 1

*S*-похідні 4-*R*-5-*R*<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіону

					
№ п/п	Сполука	R	R <sub>1</sub>	X <sup>+</sup>	
1.	1	H	4-піридин-1-іл	K <sup>+</sup>	
2.	2	H	4-піридин-1-іл	морфоліній	
3.	3	H	2-піридин-1-іл	морфоліній	
4.	4	H	2-піридин-1-іл	діетаноламоній	
5.	5	CH <sub>3</sub>	H	моноетаноламоній	
6.	6	CH <sub>3</sub>	4-піридин-1-іл	морфоліній	
7.	7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-піридин-1-іл	морфоліній	
8.	8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	фуран-2-іл	морфоліній	
9.	9	феніл	2-піридин-1-іл	морфоліній	
10.	10	феніл	2-піридин-1-іл	K <sup>+</sup>	
11.	11	феніл	H	Mg <sup>2+</sup> / <sub>1/2</sub>	
12.	12	феніл	фуран-2-іл	піперидиній	
13.	13	феніл	3-піридин-1-іл	морфоліній	
14.	14	феніл	4-піридин-1-іл	морфоліній	
15.	15	феніл	4-піридин-1-іл	N,N'-діетилетаноламоній	
16.	16	2-метилфеніл	4-піридин-1-іл	морфоліній	
17.	17	3-метилфеніл	фуран-2-іл	піперидиній	
18.	18	2-метоксифеніл	CH <sub>3</sub>	третбутиламоній	
19.	19	2-метоксифеніл	феніл	морфоліній	
20.	20	2-метоксифеніл	феніл	діетиламоній	
21.	21	2-метоксифеніл	4-піридин-1-іл	морфоліній	
22.	22	2-метоксифеніл	4-піридин-1-іл	Na <sup>+</sup>	
23.	23	4-бромфеніл	4-піридин-1-іл	морфоліній	
					
№ п/п	Сполука	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X <sup>+</sup>
24.	24	феніл	4-нітрофеніл		морфоліній
25.	25	2-метилфеніл	фуран-2-іл		Морфоліній
26.	26	2-метилфеніл	фуран-2-іл		Піперидиній

				
№ п/п	Сполука	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
27.	27	CH <sub>3</sub>	H	-SCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
28.	28	фуран-2-іл	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
29.	29	H	CH <sub>3</sub>	
30.	30	H	CH <sub>3</sub>	
31.	31	феніл	H	
32.	32	CH <sub>3</sub>	H	
33.	33	H	CH <sub>3</sub>	
				
№ п/п	Сполука	R	R <sub>1</sub>	
34.	34	2-метилфуран-3-іл		

Так, заміна катіона калію (сполука 1) на катіон морфолінію (сполука 2) в молекулі 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату приводила до зниження рівня глюкози. Збереження такої закономірності спостерігається і в молекулі 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполуки 9, 10), така заміна викликала збільшення вираженості гіпоглікемічної дії.

Було встановлено, що в ряду від 3-піридинного, 4-піридинного та 2-піридинного замісників молекули морфолінію 2-(5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполуки 13, 14, 9) спостерігалася поява та посилення гіпоглікемічної дії.

При переході від морфолінію 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполука 2) до 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполука 7) та 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполука 6) спостерігається поступове зниження рівня глюкози в крові лабораторних тварин.

Таблиця 2

Гіпоглікемічна активність S-похідних 4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіону при експериментальній гіперглікемії

№ з/п	Сполука	Глюкоза, ммоль/л	P	Δ% відповідно до контролю	№ з/п	Сполука	Глюкоза, ммоль/л	P	Δ% відповідно до контролю
1	Контроль	4,61±0,54	-	-	20	16	4,97±0,08	>0,05	7,81
2	Аторвастатин	3,72±0,15	>0,05	-19,28	21	17	4,16±0,45	>0,05	-10,42
3	Глібенкламід	1,61±0,09	<0,05	-65,06	22	18	4,15±0,46	>0,05	-9,92
4	1	6,44±0,47	<0,05	38,65	23	19	4,17±0,49	>0,05	7,81
5	2	5,57±0,44	>0,05	19,92	24	20	5,84±0,17	<0,05	25,80
6	3	4,29±0,36	>0,05	-6,93	25	21	4,50±0,14	>0,05	-2,32
7	4	5,94±0,36	<0,05	27,89	26	22	4,86±0,34	>0,05	4,59
8	5	5,70±0,39	>0,05	22,71	27	23	4,20±0,14	>0,05	-8,83
9	6	4,93±0,47	>0,05	6,14	28	24	4,34±0,55	>0,05	-6,48
10	7	5,05±0,44	>0,05	8,76	29	25	4,30±0,07	>0,05	-6,66
11	8	4,83±0,18	>0,05	3,98	30	26	5,19±0,19	>0,05	11,75
12	9	4,01±0,13	>0,05	-13,65	31	27	4,66±0,18	>0,05	0,40
13	10	3,41±0,25	<0,05	-26,49	32	28	4,27±0,0	>0,05	-7,97
14	11	4,90±0,18	>0,05	5,58	33	29	5,44±0,37	>0,05	17,13
15	Контроль	4,64±0,31	-	-	34	30	4,40±0,10	>0,05	-4,49
16	12	4,83±0,43	>0,05	4,08	35	31	4,50±0,25	>0,05	-2,32
17	13	5,32±0,15	>0,05	14,50	36	32	4,70±0,04	>0,05	2,02
18	14	4,07±0,30	>0,05	-12,27	37	33	5,03±0,11	>0,05	8,37
19	15	4,53±0,33	>0,05	-2,38	38	34	4,87±0,13	>0,05	5,64

## Висновки

1. Досліджувані солі 2-(4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)оцтових кислот неоднозначно впливають на концентрацію глюкози в сироватці крові лабораторних тварин.

2. У результаті досліджень встановлено деякі закономірності щодо глікемічної дії унаслідок хімічної будови похідних 1,2,4-тріазолу, що може стати основою для цілеспрямованого синтезу нових гіпоглікемічних засобів.

3. Серед 34 досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу сполука 1 виявила гіпоглікемічну дію.

4. Виявлено сполуки, які здатні підвищувати рівень глюкози в крові дослідних тварин.

5. Найбільш виражену гіпоглікемічну дію має калію 2-(5-(2-піридин-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетат, що знижує рівень глюкози в сироватці крові тварин на 26,49 % і рекомендується до подальших скринінгових досліджень гіпоглікемічної дії.

1. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. // Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 24–28.

2. Бутрова С.А. // РМЖ. – 2001. – № 2. – С. 56–60.

3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2003.

4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 587–592.

5. A. Natali, E. Ferrannini // Diabetologia, 2006. – № 49. – P. 434–441.

6. S. Bour, V. Visentin, D. Prévot, D. Daviaud, J. S. Saulnier-Blache, C. Guigne, P. Valet and // J.Physiol. Biochem. – 2005. – 61 (2). – 371–380.

7. Z. Iffiu-Soltész, D. Prévot, S. Grès, S. Bour, E. Szökő, C. Knauf, R. Burcelin, A. Fernández-Quintela, A. Lomba and F. I. Milagrol // J.Physiol. Biochem. – 2007. – 63 (4). – 305–316.

8. Yousufzai S. Y. K., Siddiqi M. // Experientia. – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033–1034.

Надійшла до редакції 27.10.2010.

*Е.С.Пругло, И.М.Белай, Р.А.Щербина, А.Г.Каплаушенко, В.В.Парченко*

#### ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, гипогликемическая активность, гиполипидемическое действие

Изучена гипогликемическая активность S-производных 4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тиона при экспериментальной гиперлипидемии. Установлены некоторые закономерности влияния структуры веществ на их гипогликемическую активность. Среди изученных веществ выявлены соединения, которые способны повышать уровень глюкозы в сыворотке крови животных.

*Ye.S.Pruglo, I.M.Belay, R.O.Scherbyna, A.G.Kaplaushenko, V.V.Parchenko*

#### RESEARCHING OF HYPOGLYCEMIC ACTIVITY 1,2,4-TRIAZOL DERIVATIVES AT EXPERIMENTAL HYPERLIPIDEMIA

**Key words:** 1,2,4-triazol, hypoglycemic activity, hypolipidemic action

#### S U M M A R Y

The hypoglycemic activity of S-derivatives of 4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-triazol-3-tion at an experimental hypolipidemia have been investigated. We have established some dependence of hypoglycemic activity from structure of synthesized substances. Substances, which are able to promote the level of glucose in blood of rats, have been found.