

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Республиканский межведомственный  
сборник

Основан в 1964 г.

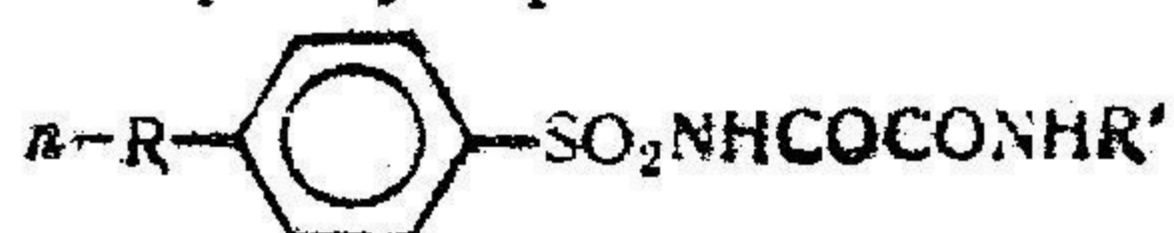
ВЫПУСК 11

УДК 615.252.349:547.461.2

*В. П. Черных, З. С. Спесивцева*

## ВЫЯВЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ СУЛЬФОНИЛОКСАМИДОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ СОВМЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ С ИНСУЛИНОМ

Из применяемых пероральных сахароснижающих препаратов перспективными являются сульфонилмочевины. Представители этой группы (бутамид, цикламид, хлорпропамид) применяются в дозе 0,5 г [1]. При длительном применении они вызывают побочные явления. С целью изыскания новых препаратов, лишенных указанных недостатков, синтезированы [2] и изучены на гипогликемическую активность карбонильные гомологи сульфонилмочевин — замещенные амиды аренсульфонилноксамидовых кислот



$R = CH_3$ ,  $R' = CH_2CH_2OH$  (№ 1);  $R = CH_3$ ,  $R' = n-C_4H_9$  (№ 2);  
 $R = CH_3$ ,  $R' = \text{изо} = C_4H_9$  (№ 3);  $R = CH_3$ ,  $R' = \text{цикло-}C_6H_{11}$  (№ 4);  
 $R = Cl$ ,  $R' = n-C_6H_7$  (№ 5).

Опыты проводились на кроликах-самцах массой 2—3 кг, получавших стандартную пищу (сено, овес). За 18 часов до начала опыта пищу отбирали, воду животные получали в неограниченном количестве. Сахароснижающее действие препаратов определялось в течение 24 час. Исследуемые вещества вводились перорально зондом на 2%-ной крахмальной основе. Пробы крови для анализа отбирали из ушной вены кроликов через различные про-

Таблица 1

Снижение уровня сахара в крови в зависимости от доз препаратов, %

Номер соединения	Доза, мг/кг	Снижение уровня сахара через:					
		1 ч	2 ч	3 ч	5 ч	6 ч	24 ч
1	25	—	—	11	4	5	+12
	50	1	—	20	15	12	5
	75	—	12	11	7	8	3
3	25	—	10	10	8	—	5
	50	5	9	14	28	24	18
	75	—	16	19	22	20	18
4	25	—	—	9	14	11	3
	50	7	18	25	20	17	11
	75	—	14	23	24	19	13
5	50	5	12	15	14	12	—
	100	4	11	19	22	22	—
	250	2	8	13	10	7	—
	500	4	5	11	13	6	—
Бутамид	50	13	21	17	25	30	5

межутки времени после однократного введения препарата. Гипогликемическая активность исследуемых препаратов определялась на 6—10 кроликах.

Сахар в крови определяли двумя методами: по орто-толуидиновому методу [3] и по методу Хагедорна и Йенсена [4]. Изменение уровня сахара в крови, наблюдаемое после введения препарата, сравнивали с исходной величиной, принятой при расчете за 100%. Результаты, полученные по названным выше методам, не имели существенных различий.

Параллельно проводились исследования бутамида, который применяется в медицинской практике для лечения сахарного диабета. Исследование бутамида показало, что его гипогликемическое действие проявилось через 2 часа на 21%, через 6 часов оно усилилось на 30%, а затем уровень глюкозы начал повышаться, приближаясь через 24 часа к исходным данным (табл. 1). У контрольных животных, не получавших исследуемых соединений, уровень сахара в крови за период опытов отклонялся от исходной нормы на  $\pm 3\%$ .

Полученные экспериментальные данные подвергались статистической обработке по методу [5].

С целью установления оптимальной дозы сахароснижающего действия исследуемых препаратов, замещенные амиды аренсульфониллоксаминной кислоты (соединения № 1, 3—5) испытывались в дозах 25, 50, 75, 100, 250 и 500 мг/кг массы животных (см. табл. 1).

В результате установлено, что увеличение дозы не всегда приводит к усилению сахароснижающего действия, что согласуется с данными работы [6]. Изучение сахароснижающего действия препаратов (см. табл. 1) позволило

в большинстве случаев выявить наибольшую активность их при дозе 50 мг/кг массы животного.

В настоящее время проблеме комбинированного лечения диабета пероральными препаратами и инсулином придается большое значение. Комплексное лечение стабилизирует уровень сахара в крови, уменьшает количество инъекций инсулина, а в некоторых случаях заменяет его в дальнейшем только пероральными антидиабетиками. С помощью комбинированного лечения иногда удается преодолеть устойчивую резистентность к инсулину [7].

В связи с этим нами предприняты исследования на примере совместного введения замещенных амидов *п*-толуолсульфонилноксиминовой кислоты в дозе 50 мг/кг в сочетании с инсулином. Результаты обоих опытов (сахароснижающего действия препарата и инсулина в отдельности) сравнивали

Таблица 2

Снижение уровня сахара в крови при совместном действии исследуемых препаратов и инсулина, %

Препарат	Снижение уровня сахара через					
	1 ч	2 ч	3 ч	5 ч	6 ч	24 ч
№ 2	—	5	19	21	16	12
Инсулин	29	27	25	8	—	—
Инсулин + № 2	30	38	40	31	24	14
№ 3	5	9	14	28	24	18
Инсулин	28	25	17	5	—	—
Инсулин + № 3	—	44	43	28	22	20
№ 4	7	18	25	20	17	11
Инсулин	29	20	14	1	—	+2
Инсулин + № 4	44	42	44	42	30	23

с действием инсулина, введенного под кожу в количестве 0,1 ед/кг массы животного (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что совместное введение усиливает эффект по сравнению с отдельным введением. Некоторые соединения вызывают эффект, превышающий их суммарное действие.

В дополнение к оценке препаратов на антидиабетическое действие соединения № 1 и 2 были испытаны на острую токсичность. Они не вызвали гибели крыс в дозе 10 г/кг, что позволило отнести их к практически нетоксичным веществам.

Таким образом, введение оксамоильного остатка в молекулу сульфамидов приводит к снижению токсичности и повышению сахароснижающей активности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства (пособие по фармакотерапии для врачей). — 8-е перераб. и доп. изд. — М.: Медицина, 1977. — Ч. 1. 623 с.
2. Петюнина П. А., Черных В. П. Амиды и гидразиды щавелевой кислоты. X. Конденсация эфиров *N*-замещенных оксиминовых кислот с *п*-толуолсульфамидом. — Журн. орган. химии, 1966; 2, с. 285—286.
3. Райце А. В., Устинова А. О. Ускоренное определение сахара в крови спинномозговой жидкости толуидиновым методом. — Лаб. дело, 1965, № 1, с. 33.
4. Пиликина Н. Н. Биохимические методы исследования. — М.: Медгиз, 1963. — 394 с.
5. Рокицкий П. Ф. Основы вариационной статистики для биологов. — Минск: Изд-во Белорус. ун-та, 1961. — 224 с.
6. Беникова Е. А. Сульфаниламидные препараты в лечении больных сахарным диабетом. — Врачеб. дело, 1961, № 6, с. 61—63.
7. Галлер Г., Штрауценберг С. Э. Пероральная терапия диабета: Пер. с нем. — М.: Медицина, 1973. — 344 с.