

ISSN 2415-3060 (Print)
ISSN 2522-4972 (Online)

**Український
науково-практичний журнал
заснований у липні 2016 р.**

Засновники:

Чорноморський національний університет
імені Петра Могили (м. Миколаїв)

Харківська медична академія
післядипломної освіти

Херсонський державний університет

Львівський державний університет
фізичної культури

імені Івана Боберського

Том 4, № 2 (18)

Журнал виходить 1 раз у квартал

**Медичні, біологічні науки,
фізичне виховання і спорт**

Рекомендовано до друку

**Вченою радою Чорноморського
національного університету імені
Петра Могили**

**Протокол № 6
від 28.02.2019 р.**

Журнал включений до Переліку наукових фахових
видань України (біологічні науки; медичні науки –
Додаток 9 до наказу Міністерства освіти і науки
України від 22.12.2016 № 1604; Додаток 6 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 11.07.2017

996; фізичне виховання та спорт – Додаток 9 до
наказу Міністерства освіти і науки України від
04.04.2018 № 326).

Журнал включений до Міжнародних наукометричних
баз даних: CrossRef, Ulrichs Web, Google Scholar,
WorldCat, ResearchBib, World Catalogue of Science
Journals, Index Copernicus, Electronic Journals Library
(Germany), Polska Bibliografia Naukowa.

Адреса редакції:

кафедра медико-біологічних основ спорту і
фізичної реабілітації Чорноморського
національного університету імені Петра Могили,
вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв,
54003, Україна
med.biol.sport@gmail.com

© Чорноморський національний університет
імені Петра Могили (м. Миколаїв)

Підписано до друку 05.03.2019 р.

Замовлення № 1505-1.

Тираж – 150 прим.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор: Чернозуб А. А. (Миколаїв)
Редактор рубрики «Медицина»: Хвиськук О. М. (Харків)
Редактор рубрики «Біологія»: Павлов С. Б. (Харків)
Редактор рубрики «Фізичне виховання і спорт»:
Приступа Є. Н. (Львів)
Науковий редактор: Клименко М. О. (Миколаїв)
Голова редакційної ради: Кочина М. Л. (Миколаїв)
Відповідальний секретар: Данильченко С. І.
(Миколаїв)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ:

Медичні науки: Багмут І. Ю. (Харків), Більченко О. В.
(Харків), Борисенко В. Б. (Харків), Коваленко О. С.
(Київ), Михайлов Б. В. (Харків), Петренко О. В. (Київ)

Біологічні науки: Вовканич Л. С. (Львів), Гуніна Л. М.
(Суми), Коваленко С. О. (Черкаси), Редька І. В.
(Харків), Фалалеева Т. М. (Київ), Федота О. М. (Харків)

Фізичне виховання і спорт: Бріскін Ю. А. (Львів),
Задорожна О. Р. (Львів), Ольховий О. М. (Миколаїв),
Передерій А. В. (Львів), Пітин М. П. (Львів), Семеряк
З. С. (Львів)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Astvatsatryan Armen V. (Yerevan, Armenia)

Bejga Przemyslaw (Poznań Poland)

Curby David G. (Chicago, USA)

Lukas Kober (Ružomberok, Slovakia)

Милашюс Казис (Вильнюс, Литва)

Poskus Tomas (Vilnius, Lithuania)

Potop Vladimir (Bucharest, Romania)

Походенько-Чудакова Ирина Олеговна

(Минск, Беларусь)

Shalimova Anna (Gdansk, Poland)

Stančiak Jaroslav (Bratislava, Slovakia)

Trok Katarzyna (Stockholm, Sweden)

Редакційно-експертна рада

Авраменко А. О. (Миколаїв)	Недзвецька О. В. (Харків)
Антоненко М. Ю. (Київ)	Одинець Т. Є. (Львів)
Велигоцький О. М. (Харків)	П'ятикоп В. О. (Харків)
Гасюк О. М. (Херсон)	Романчук С. В. (Львів)
Єрьоменко Р. Ф. (Харків)	Россіхін В. В. (Харків)
Завгородній І. В. (Харків)	Сокольник С. В. (Чернівці)
Заморський І. І. (Чернівці)	Сорокіна І. В. (Харків)
Литвинова О. М. (Харків)	Сулаєва О. М. (Київ)
Лихман В. М. (Харків)	Тіткова А. В. (Харків)
Мельник В. О. (Львів)	Хіменес Х. Р. (Львів)
Мішина М. М. (Харків)	Хмара Т. В. (Чернівці)
Міщенко О. Я. (Харків)	Цодікова О. А. (Харків)
Морозенко Д. В. (Харків)	Шиян О. І. (Львів)

Український журнал медицини, біології та спорту

Свідоцтво про Державну реєстрацію:

КВ № 22699-12599 ПР від 26.04.2017 р.

Порядковий номер випуску

та дата його виходу в світ

Том 4, № 2 (18) від 11.03.2019 р.

Мова видання: українська, російська, англійська

Відповідальний за випуск: Чернозуб А. А.

Технічний редактор: Данильченко С. І.

Коректор з української, російської,

англійської мов: Шерстюк Л. В.

Секретар інформаційної служби: Данильченко С. І.

(+38)095 691 50 32, (+38)098 305 25 77

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Баранова Н. В., Лантухова Н. Д., Долженко М. О., Бойко О. В., Матвєєнко М. С., Шарлай К. Ю. Можливості корекції метаболізму у пацієнтів з гіпоксією змішаного ґенезу при політравмі (огляд літератури)	7	Baranova N. V., Lantukhova N. D., Dolzhenko M. O., Boyko O. V., Matveenko M. S., Sharlai K. Yu. Possibilities of Metabolism Correction in Patients with Hypoxia of Mixed Genesis in Polytrauma (Literature Review)
Батіг В. М., Глущенко Т. А. Взаємозв'язок захворювань пародонта із метаболічним синдромом	14	Batig V. M., Glushenko T. A. Relationship of Periodontal Diseases with Metabolic Syndrome
Kyselova A. A., Kravtsova E. S., Mishchenko D. O., Chernishova E. R. Modern Aspects of Treatment of Depression	21	Кисельова А. А., Кравцова Є. С., Мищенко Д. О., Чернишова К. Р. Сучасні аспекти лікування депресії
Онищук А. Я., Алексеев В. П., Драпалюк І. А. Некоторые особенности предоперационной подготовки пациентов с сахарным диабетом к офтальмохирургическим вмешательствам	27	Onishchuk A. Y., Alekseev V. P., Drapalyuk I. A. Some Peculiarities of Pre-Operating Preparation of Patients with Diabetes Mellitus to Ophthalmosurgical Interventions
Полстяной А. О. Подагра: короткий історичний огляд	33	Polstyanoi A. A. Gout: a Brief Historical Review
Походенько-Чудакова І. О., Кабанова А. А. Механизмы реализации лечебного воздействия электрорефлексотерапии у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмонами прилежащих клетчаточных пространств	38	Pohodenko-Chudakova I. O., Kabanova A. A. Mechanisms of Realization of Electroacupuncture Therapeutic Effects in Patients with Acute Mandible Odontogenic Osteomyelitis Complicated with Phlegmon of Adjacent Cellular Spaces
Прымаченко В. І. Changes in the structure of the liver during obesity (literature review)	45	Примаченко В. І. Зміни структурної організації печінки при ожирінні (огляд літератури)
Яковенко Н. О., Зак М. Ю., Жук С. В., Нужна О. К. Особенности течения вирусного гепатита С у детей	51	Iakovenko N. O., Zak M. Y., Zhuk S. V., Nuzhna O. K. Features of the Course of Viral Hepatitis C in Children
Янішен І. В., Ярова А. В., Бережна О. О., Доля А. В., Богатиренко М. В. Якість лікування ортопедичними стоматологічними конструкціями як проблема клінічної стоматології (огляд літератури)	59	Yanishen I., Iarova A., Berezhnaia O., Dolia A., Bohatyrenko M. Quality of Treatment with Orthopedic Constructions as a Problem of Clinical Dentistry (Literature Review)
Експериментальна медицина і морфологія		
Бойко В. В., Замятин П. Н., Невзоров В. П., Омельченко В. Ф., Невзорова О. Ф., Проценко Е. С., Ремнёва Н. А. Динамика восстановления ультраструктуры эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени крыс после моделированной травмы живота	69	Boyko V. V., Zamyatin P. N., Nevzorov V. P., Omelchenko V. F., Nevzorova O. F., Protsenko E. S., Remneva N. A. Dynamics of Ultrastructural Restoration in Sinusoidal Capillary Endotheliocytes of the Rat Liver after Simulated Abdominal Trauma
Литвинова О. Н., Еременко Р. Ф., Должикова Е. В., Литвиненко А. Л., Литвинов В. С. Поиск потенциальных противодиабетических средств среди новых производных дикарбоновых кислот	75	Litvinova O. M., Eremenko R. F., Dolzhikova O. V., Litvinenko G. L., Litvinov V. S. Search for Potential Antidiabetic Agents among New Derivatives of Dicarboxylic Acids

DOI: 10.26693/jmbs04.02.075

УДК 615.252.349.7:547.461.2

Литвинова О. Н.¹, Еременко Р. Ф.¹, Должикова Е. В.¹, Литвиненко А. Л.¹, Литвинов В. С.²

ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ СРЕДИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

olgalitvinovamd@gmail.com

Целью данной работы было фармакологическое изучение влияния 22 новых замещенных оксаминовых кислот на углеводный обмен у кроликов. Объектом исследования стали 22 новых химических соединения – производные аренсульфамидов 1-адамантилоксаминовых кислот (соед.1-8) и N-R1 - амидов 4-(N-R-оксамино)-бензолсульфонилксаминовых кислот (соед.9-22), впервые синтезированные на кафедре фармацевтической химии Национального фармацевтического университета.

Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота этих соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Исследуемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества основного характера, без запаха, с четкой температурой плавления, растворимые в полярных органических растворителях, минеральных кислотах. Исследование гипогликемического действия веществ проводили по общепринятой методике на кроликах породы «Шиншилла» массой 2,2–3,5 кг с помощью аппарата «Эксан-Г».

Экспериментальные исследования выявили, что большинство исследуемых соединений обладают достаточной сахароснижающей активностью. Высокую гипогликемическую активность обнаружили аренсульфамиды 1-адамантилоксаминовой кислоты, которые снижали сахар крови в эксперименте на 14,3–38,1%. Наиболее активным среди всех изученных веществ оказалось соединение 7, содержащее в 4-м положении атом хлора, которое в дозе 30,7 мг/кг, снижает уровень сахара в крови через 4 часа – на 31,7%, через 6 часов – на 38,2%, через 8 часов – на 37,4%. Соединение 7 продемонстрировало наибольшую сахароснижающую активность, которая превосходила действие стандартных сахароснижающих препаратов «Бутамида» и «Букарбана».

Замещенные дикарбонových кислот являются перспективной группой соединений для дальнейшего фармакологического изучения с целью создания на их основе лекарственных средств с гипогликемическими свойствами.

Ключевые слова: дикарбонových кислоты, производные оксаминовых кислот, гипогликемическое действие.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках программы научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Создание новых лекарственных препаратов», № государственной регистрации 0198U007008.

Введение. Сахарный диабет (СД) является актуальной медико-социальной проблемой для большинства стран мира [11, 12]. Частота возникновения этого заболевания значительно превысила ожидаемые параметры и на данный момент заболеваемость СД характеризуется Международной Диабетической Федерацией как эпидемия. По данным экспертной оценки 415 млн. взрослого населения в мире страдает СД, еще у 318 млн человек отмечается нарушение толерантности к глюкозе, что значительно повышает риск развития СД в будущем, к 2040 году количество больных может увеличиться до 642 миллионов [10, 13]. Около 95% всех случаев заболевания приходится на диабет II типа, требующий применения пероральных гипогликемических средств [1]. При этом эксперты говорят о том, что количество не выявленного СД может превышать зарегистрированный уровень в 2–3 раза [2].

В настоящее время в терапии СД 2 применяется весьма широкий арсенал «сахароснижающих» препаратов с различными фармакокинетическими и фармакодинамическими эффектами, направленными на устранение основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии (нарушение секреции инсулина, инсулинорезистентность,

избыточная продукция глюкозы печенью, замедление всасывания глюкозы в тонком кишечнике, стимуляция секреции инсулина и одновременное подавление выброса глюкозы) [9].

Современные возможности фармакологической компенсации сахарного диабета с поддержанием в течение суток уровня гликемии, близкого к норме, выходят на первый план в проблеме увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных с так называемыми поздними осложнениями СД – ретинопатией, нефропатией, невропатией и т.д. [2, 4].

Препараты, применяемые для лечения СД 2, разделяют на несколько классов: инсулины, проинсулиновые сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидинионы, меглитиниды, аналоги глюкагоноподобного пептида, глиптины, аналоги амилина, комбинированные препараты [1, 14].

настоящее время для лечения сахарного диабета 2 типа предлагаются различные комбинации бигуанидно-сульфонилмочевинных препаратов, превосходящие по эффективности монотерапию. Однако частота побочных эффектов и наличие противопоказаний остаются при этом по-прежнему высокими [4].

связи с этим является актуальным поиск новых антидиабетических средств, обладающих лучшей переносимостью и меньшей токсичностью, чем производные сульфонилмочевины и бигуанида.

Многолетние синтетические и биологические исследования в Национальном фармацевтическом университете позволили накопить большой материал по структурно-фармакологическим свойствам производных дикарбоновых кислот, среди которых найдены вещества с противовоспалительной, антимикробной, седативной, гипогликемической, диуретической и другими видами активности [7, 8]. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой реакционной способности дикарбоновых кислот и продуктов их циклизации, обладающих широким спектром фармакологической активности [5, 15].

Все это послужило предпосылкой для экспериментального поиска новых высокоэффективных органических соединений с гипогликемической активностью среди новых производных дикарбоновых кислот.

Целью данной работы было фармакологическое изучение влияния новых замещенных оксаминных кислот на углеводный обмен у кроликов.

Материал и методы исследования. Объектом данного исследования стали 22 новых химических соединений – производные аренсульфамидов 1-адамантилоксаминовых кислот (соед.1–8) и

N- R1 – амидов 4-(N-R-оксамидо)–бензолсульфонилоксаминовых кислот (соед.9-22), впервые синтезированные на кафедре фармацевтической химии Национального фармацевтического университета.

Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, чистота этих соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Изучаемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества основного характера, без запаха, с четкой температурой плавления, растворимые в полярных органических растворителях, растворах едких оснований, минеральных кислотах. Эти синтетические производные вводились лабораторным животным в виде водных растворов или 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, который представляет собой продукт оксипилирования моноолеата сорбитана (ВФС-42-167-72).

Все манипуляции на лабораторных животных проводились согласно с положением об использовании животных в биомедицинских исследованиях (Страсбург, 2005 г.), нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, «Общественными принципами экспериментов на животных», одобренных Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013 г.).

Исследование сахароснижающей активности новых химических соединений проводили по общепринятой методике на кроликах породы «Шиншилла» массой 2,2–3,5 кг с помощью аппарата «Эксан-Г» [3].

Изучаемые соединения вводили лабораторным животным внутривенно в дозе 0,01 ЛД₅₀. Контрольная группа животных не получала исследуемых веществ. Анализ крови брали из ушной вены кроликов через 2, 4, 8 и 24 часа после однократного введения изучаемых нами соединений. Уровень глюкозы в крови контрольной группы животных определяли через те же промежутки времени, что и у опытных животных. Препаратами сравнения служили стандартные сахароснижающие лекарственные препараты «Бутамид» и «Букарбан» в дозах 50 мг/кг. Всего было поставлено 3 серии опытов, в которых каждое вещество изучалось на 5-ти животных. Гипогликемическая активность оценивалась в сравнении с начальным содержанием глюкозы в крови кроликов до введения изучаемых соединений, которое принималось за 100%.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версії 6.0. Достоверность разницы между средними величинами определялась по *t*-критерию Стьюдента. Разница считалась статистически достоверной при уровне достоверности – $p < 0,05$ [6].

Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты экспериментального изучения гипогликемической активности новых веществ приведены в таблице.

Таблица – Влияние производных оксаминовых кислот на углеводный обмен у кроликов

Соединение №	Доза мг/кг	Снижение количества глюкозы в крови относительно исходного уровня, в % за..... часов					
		2	4	6	8	10	24
1	33,4	26,2	30,5*	31,4*	30,1*	24,6*	10,4
2	31,4	16,5	23,4*	28,7*	27,6*	19,2*	7,8
3	32,3	14,3	20,5*	24,4*	26,9*	16,8*	2,6
4	37,8	16,2*	18,1*	12,4	19,6*	16,5*	1,4
5	31,2	20,5*	23,9*	28,5*	21,4*	10,3	2,4
6	31,7	16,6	24,7*	27,7*	26,2*	11,6	4,7
7	30,7	26,7*	31,7*	38,2*	37,4*	27,6	14,5
8	30,3	20,4*	27,7*	32,8*	30,5*	19,7	6,8
9	24,6	16,4*	24,5*	24,8*	25,5*	21,2*	6,7
10	24,9	17,1*	20,6*	25,2*	24,4*	20,6*	5,4
11	23,6	16,8*	26,4*	26,8*	26,3*	21,4*	4,7
12	18,8	4,6	10,8	14,5	16,2	13,2	0
13	21,8	14,4	19,8*	26,6*	28,8*	16,5*	1,7
14	23,4	17,5	20,5*	20,4*	23,4*	12,6	2,7
15	40,7	18,7*	26,5*	24,6*	22,8*	20,4*	4,2
16	37,9	10,4	8,6	14,1	12,7	8,8	0
17	34,0	9,5	14,7	16,6*	14,7	12,8	0
18	56,0	10,6	13,4	17,7*	15,6	10,6	3,2
19	57,2	16,7*	24,5*	25,0*	23,0*	17,8*	1,6
20	56,4	12,2	20,6*	22,4*	23,0*	15,6	4,1
21	54,3	14,2	28,5*	28,6*	27,0*	21,8*	4,4
22	53,2	10,3	20,5*	22,5*	23,0*	18,8*	5,6
Букарбан	50,0	20,4*	25,8*	23,9*	23,8*	15,3	4,7
Бутамид	50,0	18,3*	25,9*	28,7*	30,2*	19,5*	4,5

Примечание: «*» – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

Анализ полученных данных по изучению влияния новых замещенных оксаминовых кислот на углеводный обмен у кроликов показал, что большинство новых веществ оказывают достаточное сахароснижающее действие.

Высокую гипогликемическую активность обнаружили аренсульфамиды 1-адамантилоксаминовой кислоты (соед. 1–8), которые снижали сахар крови в эксперименте на 14,3–38,1%. Наибольшую активность обнаружило соединение 7, которое в дозе 30,7 мг/кг, снижает уровень сахара в крови через 4 часа – на 31,7%, через 6 часов – на 38,2%, через 8 часов – на 37,4%. Это соединение содержит в 4-м положении атом хлора, перемещение которого во второе положение (соед.8) несколько ослабляет сахароснижающее действие. Так, уровень сахара в крови через 4 часа уменьшился на 27,7%, через 6 часов – на 32,8%, через 8 часов – на 30,5%. Введение в структуру молекулы исследуемых производных метильного радикала (соед. 1) также приводит к ослаблению сахароснижающего действия: через 4 часа после введения соединения 1 уровень глюкозы в крови животных уменьшился на 30,5%, через 6 часов – на 31,4%, через 8 часов – на 30,1%.

Перемещение метильного радикала из четвертого положения во 2 и 3 положение еще больше ослабляет гипогликемическое действие этих веществ: через 4 часа сахар крови экспериментальных животных снижается на 23,4 и 20,5%, через 6 часов – на 28,7 и 24,4%, через 8 часов – на 27,6 и 26,9 % соответственно. Введение в молекулу изучаемых соединений атома брома (соед.5 и 6) вызывает еще большее снижение гипогликемической активности: через 8 часов – на 21,4 и 26,2 % соответственно.

Большинство N-R1-амидов 4-(N-R-оксамидо)-бензолсульфонилноксаминовых кислот (соед. 9–22) также оказывают выраженное гипогликемическое действие. Достаточно высокая сахароснижающая активность обнаружена у амидов, содержащих в структуре своих молекул два пропильных (соед. 9), два изопропильных (соед. 1), два бутильных (соед. 11), оксиэтильный и гидроксильный (соед. 13) радикалы. После введения этих веществ через 6 часов уровень сахара в крови у кроликов снижался на 24,8; 25,2; 26,8; 26,6% соответственно.

Соединение 21 в дозе 54,3 мг/кг проявило самое выраженное гипогликемическое действие среди веществ этой группы: после введения этого соединения уровень глюкозы в крови животных уменьшился через 2 часа – на 14,2%, через 4 часа – на 28,5%, через 6 часов – на 28,6%, через 8 часов – на 27,0%. Данное вещество содержит в своей структуре при бензольном кольце в 4 положении гидроксильный радикал, а в боковой цепи – пропильный радикал. Замена пропильного радикала на гидроксипропильный (соед. 19) приводит к ослаблению гипогликемического действия. Соединение 19 в дозе 57,2 мг/кг снижает уровень сахара в

крови у кроликів через 2,4,6,8 часів відповідно на 16,6; 24,5; 25,0; 23,0%.

Введення в структуру молекули N-R1-амідів 4-(N-R-оксамідо)-бензолсульфонілоксамінових кислот при бензольному кільці метильного радикала, а в бокову ланцюг – гідроксиетильного (соед.

радикала ще більше знижує активність цього сполучення: через 2 години відбувається зниження глюкози крові на 12,2%; через 4 години – на 20,6%; через 6 годин – на 22,4% і через 8 годин – на 23,0% відповідно.

Також достатньо виражене сахароснижувальне діяння виявлено у сполучення 15, котрє в дозі 40,7 мг/кг, знижало рівень глюкози крові через 4 години – на 26,5%, через 6 годин – на 24,6%, через 8 годин – на 22,8%. Це сполучення в своїй структурі містить при бензольному кільці в 4 положенні – циклофенільний радикал, а в боковій ланцюг – гідроксильний радикал.

Найменше активними виявилися сполучення 16, 17 і 18. Ці речовини в своїй структурі містять в боковій ланцюг метильні радикали, а при бензольному кільці в 4 положенні гідроксильний (соед. 16), бутильний (соед. 17) і циклофенільний (соед. 18) радикали. Після введення цих сполучення через 4 години вміст глюкози в крові зменшується на 8,6; 14,7; 13,4% відповідно; а через 6 годин – на 14,1; 16,6 і 17,7% відповідно.

Таким чином, аренсульфаміди 1-адамантилоксамінової кислоти (соед. 1–8) виявили високу гіпоглікемічну активність і знижували сахар крові в експерименті на 14,3–38,1%. Найбо-

льшим серед усіх вивчених речовин виявилось сполучення 7, містять в 4-м положенні атом хлору, котрє в дозі 30,7 мг/кг, знижує рівень сахара в крові через 4 години – на 31,7%, через 6 годин – на 38,2%, через 8 годин – на 37,4%. Аналіз представлених даних показує, що більшість вивчених сполучення проявляють достатню гіпоглікемічну активність.

Отримані результати дозволяють рекомендувати даний ряд сполучення для подальшого вивчення фармакологічної активності з метою створення на їх основі нових лікарських антидіабетических препаратів.

Висновки

Синтезовані аренсульфаміди 1-адамантилоксамінової кислоти (соед. 1–8) і N-R1-амідів 4-(N-R-оксамідо)-бензолсульфонілоксамінових кислот (соед. 9–22) мають достатню сахароснижувальну активність при однократному введенні.

Експериментальні дослідження дозволили виділити ряд речовин з вираженою гіпоглікемічною діяльністю.

Найбільша сахароснижувальна активність виявлена у сполучення 7, діяльність котрєго перевищує стандартні препарати порівняння «Бутамід» і «Букарбан».

Перспективи подальших досліджень.

Синтезовані оксамінових кислот є перспективною групою органічесеских сполучення для подальшого вивчення, проведення цілеспрямованого синтезу і фармакологічесеского скринінгу з метою створення на їх основі нових лікарських препаратів з гіпоглікемічесескими властивостями.

References

- Ametov AS. *Sakharnyy dyabet 2 typu. Problemy y reshenyya: 2-e yzdanye, pererabotannoe y dopolnennoe*. M: GEOTAR-Medya; 2014. 1032 p. [Russian]
- Dedov YY. *Sakharnyy dyabet. Dyagnostyka, lechenye, profylaktyka*. Ed by YY Dedov, MV Shestakova. M: UNYVERSUM PABLYShYNG; 2011. 801 p. [Russian]
- Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv*: Metod rekomend. Ed by OV Stefanov. K: Avitsenna; 2001. 528 p. [Ukrainian]
- Koval SM, Snigurska IO, Penkova MYu, et al. Arterialna gipertenziya ta tsukrovyy dyabet: pytannya optymizatsiyi kontrolyu arterialnogo tysku. *Arterialnaya gypertenziya*. 2018; 2(58): 9-18. [Ukrainian]
- Kozmynikh VO, Syropiatov BYa, Kolotova NV. Zameshchennyye amydy y gydryazydy dykarbonovykh kyslot – syntez, gypoglykemycheskaya y gypertenzivnaya aktyvnost pyrydylamydov y nekotorykh atsylydryazydov maleynovoy y tsytrakonovoy kyslot. *Khymiko-farmatsevtichesky zhurnal*. 2012; 1: 11-3. [Russian]
- Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. Statysticheskiye metody v mediko-biologicheskyykh yssledovaniyakh s yspolzovaniem Excel. K: MORYON; 2000. 320 p. [Russian]
- Lytvynova OM. Doslidzhennya protysudomnoyi aktyvnosti pokhidnykh oksaminovoyi kysloty. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2017; 1(57): 240-3. [Ukrainian]
- Lytvynova ON, Kryzhnaya SY, Kyreev YV, et al. Gypoglykemycheskoe deystviye novykh proyzvodnykh benzolsulfonyloksaminyovykh kyslot. *Medytsynskyye novosty*. 2015; 7: 74-6. [Russian]
- Pankiv VI. Tsukrovyy dyabet 2-go typu y nealkogolna zhyrova khvoroba pechinky. Efekty metforminu. *Mezhdunarodnyy endokrynologicheskyy zhurnal*. 2013; 5(53): 55-63. [Ukrainian]
- Endokrynologyya. Natsionalnoye rukovodstvo. Kratkoye yzdanye. Ed by YY Dedov, GA Melnychenko. M: GEOTAR-Medya; 2013. 752 p. [Russian]

Litvinova O, Litvinov V. Lipid and carbohydrate metabolism in patients with ischemic heart disease within the metabolic syndrome. *Proceedings of the 13th International Conference on Biology and Medical Sciences (March 15, 2017): «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH, Vienna, 2017.* 2017: 54-8.

Juurink DN, Gomes T, Shah BR, Mamdani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with glyburide (glibenclamide) or gliclazide in a high-risk population. *Diabet Med.* 2012; 29(12): 1524-8. PMID: 22913620. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03772.x

IDF Diabetes Atlas. 7-th edition. International Diabetes Federation, 2015. 135 p.

Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications. *Arch Intern Med.* 2008; 168(19): 2070-80. PMID: 18955635. PMCID: PMC2765722. DOI: 10.1001/archinte.168.19.2070

Gubanova Yu.O. Surmaorganicheskiye proyzvodnye dykarbonovykh kyslot. Syntez y stroenye (obzor). *Vestnyk Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo unyversyteta. Seryya: Khymyya.* 2017; 8(3): 76-83. [Russian]

УДК 615.252.349.7:547.461.2

**ПОШУК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ
ЗАСОБІВ СЕРЕД НОВИХ ПОХІДНИХ ДИКАРБОНОВИХ
КИСЛОТ Литвинова О. М., Єрмоменко Р. Ф.,**

Должикова О. В., Литвиненко Г. Л., Литвинов В. С.

Резюме. Метою даної роботи було фармакологічне вивчення впливу 22 нових заміщених оксаміно-вої кислоти на вуглеводний обмін у кроликів. Об'єктом дослідження стали 22 нові хімічні сполуки - похідні аренсульфамідів 1-адамантилоксамінових кислот (з'єд.1-8) і N- R1 - амідів 4- (NR-оксамідо) -бензолсульфонілоксамінових кислот (з'єд.9-22), які вперше синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету.

Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ПМР і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота цих з'єднань контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Досліджувані сполуки являють собою білі кристалічні речовини основного характеру, без запаху, з чіткою температурою плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках, мінеральних кислотах. Дослідження гіпоглікемічної дії речовин проводили за загальноприйнятою методикою на кроликах породи «Шиншила» масою 2,2–3,5 кг за допомогою апарату «Ексан-Г».

Експериментальні дослідження виявили, що більшість досліджуваних сполук володіють достатньою сахарознижуючою активністю. Високу гіпоглікемічну активність виявили аренсульфаміди 1-адамантилоксамінової кислоти, які знижували цукор крові в експерименті на 14,3–38,1%. Найбільш активним серед всіх вивчених речовин виявилось з'єднання 7, що містить в 4-му положенні атом хлору, який в дозі 30,7 мг / кг знижує рівень цукру в крові через 4 години – на 31,7%, через 6 годин – на 38,2%, через 8 годин – на 37,4%. Сполука 7 продемонструвала найбільшу цукрознижувальну активність, яка перевершувала дію стандартних цукрознижувальних препаратів «Бутамида» і «Букарбана».

Заміщені дикарбонінових кислот є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення на їх основі лікарських засобів з гіпоглікемічними властивостями.

Ключові слова: дикарбонінові кислоти, похідні оксамінової кислоти, гіпоглікемічна дія.

UDC 615.252.349.7:547.461.2

Search for Potential Antidiabetic Agents among New Derivatives of Dicarboxylic Acids

Lytvynova O. N., Yeromenko R. F., Dolzhykova E. V., Lytvynenko A. L., Lytvynov V. S.

Abstract. The experimental search for new highly effective organic compounds with hypoglycemic activity is an acute issue in modern pharmacology.

The purpose of this work was a pharmacological study of the effect of new substituted oxamic acids on carbohydrate metabolism in rabbits.

Material and methods. 22 new chemical compounds which are derivatives of arensulfonamides of 1-adamantylloxamic acids (comp. 1–8) and N-R1 – amides of 4-(NR-oxamido) –benzenesulfonyloxamic acids (comp. 9–22) were first synthesized at the Department of Pharmaceutical Chemistry of the National University of Pharmacy, Ukraine.

The structure of the synthesized substances was confirmed using modern physicochemical methods of elemental analysis, UV, IR, PMR and mass spectrometry, counter synthesis. The purity of these compounds was monitored by thin layer chromatography. The studied compounds are white crystalline substances of the main

character, odorless, with a clear melting point, soluble in polar organic solvents, solutions of caustic bases, mineral acids. The study of the hypoglycemic activity of new chemical compounds was carried out according to the standard technique on rabbits of the Chinchilla breed weighing 2.2–3.5 kg using the Eksan-G apparatus. The studied compounds were administered to laboratory animals intragastrically at a dose of 0.01 LD₅₀. The control group of animals did not receive test substances. A blood test was taken from the ear vein of rabbits 2, 4, 8, and 24 hours after a single injection of the studied compounds. The glucose level in the blood of the control group animals was determined at the same time intervals as in the experimental animals. Comparative drugs were the standard hypoglycemic drugs "Butamid" and "Bukarban" in doses of 50 mg / kg. There were 3 series of experiments where each substance was studied on 5 animals.

Results and discussion. Analysis of the obtained data on the study of the effect of new substituted oxamic acids on carbohydrate metabolism in rabbits showed that most of the new substances had a sufficient sugar-lowering effect. High hypoglycemic activity was detected by 1-adamantylloxamic acid arensulfonamides (comp. 1–8), which decreased the blood sugar in the experiment by 14.3-38.1%. Most N-R1 – amides of 4-(N-R-oxamido) -benzenesulfonyloxamic acids (comp. 9–22) also have a pronounced hypoglycemic effect. Sufficiently high glucose lowering activity was found in amides containing in the structure of their molecules two sawn (comp. 9), two isopropyl (comp. 1), two butyl (comp. 11), hydroxyethyl and hydroxyl (comp. 13) radicals. Compound 21 at a dose of 54.3 mg / kg showed a pronounced hypoglycemic effect among the substances of this group: after the administration of this compound, the level of glucose in the blood of animals decreased after 2 hours by 14.2%, after 4 hours it lowered by 28.5%, after 6 hours it decreased by 28.6%, and after 8 hours it decreased by 27.0%. This substance contains in its structure the hydroxyl radical at the benzene ring in the 4th position, and propyl radical in the side chain. The most active among all the studied substances was compound 7, which contains a chlorine atom in the 4th position, which at a dose of 30.7 mg / kg, lowers the level of sugar in the blood after 4 hours by 31.7%, after 6 hours it decreases sugar by 38.2%, and after 8 hours it lowers the blood sugar level by 37.4%. The effectiveness of this substance exceeded the standard comparison drugs "Butamid" and "Bukarban".

Conclusions. Oxamic acid derivatives are a promising group of organic compounds for further study, targeted synthesis and pharmacological screening in order to create new drugs with hypoglycemic properties on their basis.

Keywords: dicarboxylic acids, derivatives of oxamide acids, hypoglycemic effect.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 09.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

