

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДИДЖИТАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE  
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"

Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)  
Ukrainian Research & Academy Network  
(URAN)  
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International  
Scientific Indexing Services  
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials  
Directory

KLINICHNA TA  
EKSPERIMENTAL'NA  
PATOLOGIYA

CLINICAL & EXPERIMENTAL  
PATHOLOGY

На всі статті, опубліковані в журналі «Клінічна та експериментальна патологія»,  
встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Т. XVII, № 1 (63), 2018

Щоквартальний український  
науково-медичний журнал.  
Заснований у квітні 2002 року

Свідоцтво про державну реєстрацію  
— Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор  
В. Ф. Мислицький

Перший заступник головного редактора  
С. С. Ткачук

Відповідальні секретарі:  
С. Є. Дейнека  
О. С. Хухліна

Секретар  
Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:  
д. мед. н., проф. Т. О. Ілащук  
д. мед. н., проф. Ю. Г. Масікевич  
д. мед. н., проф. Т. В. Сорокман

Редакційна колегія:

Булик Р.Є.  
Власик Л. І.  
Денисенко О. І.  
Івашук О. І.  
Ілащук Т.О.  
Колоскова О. К.  
Коновчук В. М.  
Масікевич Ю. Г.  
Пашковський В. М.  
Плеш І.А.  
Полянський І. Ю.  
Сорокман Т. В.  
Федів О. І.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.  
Тел./факс: (0372) 553754. E-mail [myslytsky@gmail.com](mailto:myslytsky@gmail.com) [vfmyslickij@bsmu.edu.ua](mailto:vfmyslickij@bsmu.edu.ua)  
Повнотекстова версія журналу представлена на сайті <http://www.bsmu.edu.ua/files/KEP/>  
Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки ім. В.В.Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line.

Реферати статей публікуються в "**Українському реферативному журналі**", серія "Медицина"

Бібліотека  
БДМУ

## Редакційна рада:

проф. А.В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); акад. РАН, проф. І.Г. Акмасв (Москва, Російська Федерація); проф. Е.М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. А.І. Березнякова (Харків, Україна); проф. В.В. Братусь (Київ, Україна); проф. Т.М. Досаєв (Алмати, Республіка Казахстан); чл.-кор. НАН України, проф. В.М. Єльський (Донецьк, Україна); проф. І.М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Ю.М. Колесник (Запоріжжя, Україна); акад. АН ВШ України, проф. С.С. Костишин; проф. М. В. Кришталь (Київ, Україна); чл.-кор. АМН України, проф. В.А. Міхньов (Київ, Україна); чл.-кор. НАМН України, проф. М.Г. Проданчук; акад. АМН, чл.-кор. НАН України, О.Г. Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В.Ф. Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р.С. Стойка (Львів, Україна); акад. НАМН, чл.-кор. НАН України М.Д. Тронько; проф. В. В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В.О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. Шумаков В. О. (Київ, Україна).

---

Наказом Міністерства освіти і науки України від 06.11.2014 р., № 1279 журнал "Клінічна та експериментальна патологія" включено до переліку наукових фахових видань України

---

Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням вченої ради вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет (протокол № 6 від 22.02.2018 р.)

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами

Комп'ютерний набір і верстка -  
М.П. Мотрук  
Наукове редагування - редакції

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування.

Редагування англійського тексту - Г. М. Лапи

Передрук можливий за письмової згоди редколегії.

Коректор - І.В. Зінченко

Група технічно- інформаційного забезпечення:  
І.Б. Горбатюк  
Л.І. Сидорчук,  
В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338.XVII.1.63.2018

© "Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим. патол.), 2018

© **Clinical and experimental pathology (Clin. and experim. pathol), 2018**

Founded in 2002

Publishing four issues a year

© "Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим. патол.), 2018

# ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ПОТЕНЦІЙНОЇ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОГО ПОХІДНОГО ТІАЗОЛІДОНУ (ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 4{(2-ЕТОКСИ-2-ОКСОЕТИЛІДЕН-4-ОКСО-1-(4-ДИФЛУОРМЕТОКСІФЕНІЛ-ТІАЗОЛІДИН-2-ІЛІДЕН]ГІДРАЗОНО}-1-МЕТИЛПІРАЗОЛ-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ)

*О. О. Перепелиця, Р. Б. Косуба, І. М. Яремій, М. К. Братенко, К. П. Купчанко*

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці, Україна

**Ключові слова:**  
похідне тіазолідону, гостра токсичність, гіпоглікемічна активність,

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №1 (63). С.87-92.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.1.63.2018.83

E-mail:perpelutsya.olesia@gmail.com

**Мета роботи** - дослідити гостру токсичність та потенційну гіпоглікемічну активність нового похідного тіазолідону.

**Матеріал та методи.** Гостру токсичність нової досліджуваної речовини (ДР) проведено за експрес-методом В. Б. Прозоровського на статевозрілих щурах обох статей при внутрішньошлунковому введенні ДР натще у 3 %-ій крохмальній суспензії. Одноденний моніторинг рівня глюкози у крові щурів вивчали після введення ДР у шлунок у дозі 1/100 та 1/10 від DL50, (12,8 мг/кг і 128 мг/кг маси тварин, відповідно). Як референс-препарат використано подібний за хімічною будовою до ДР лікарський засіб із групи тіазолідиндіонів "Глютазон", який вводили тваринам у шлунок у дозі 20 мг/кг (1/100 DL50). Рівень глюкози у крові визначали до і після введення ДР і глютазону через кожні 2 год. з допомогою експрес-аналізатора "One Touch SelectSimple".

**Результати.** Відсутність загибелі тварин при введенні ДР у дозі 1000 мг/кг дає підстави вважати цю дозу максимально переносимою (DL0). При введенні ДР у діапазоні більших доз (1260-2000 мг/кг) спостерігається зниження рухової активності, апетиту, утруднення дихання. Загибель тварин відбувається на 3-5 добу після введення, при DL50 1280±90 мг/кг. Одноденний моніторинг глікемії у тварин після введення ДР в дозі 12,8 мг/кг (1/100 DL50), який засвідчив найвиразніший гіпоглікемічний ефект на 6-ту і 8-му год., за виразністю і тривалістю гіпоглікемічної дії суттєво не відрізняється від референс-препарату глютазону в еквівалентній щодо DL50 дозі. Збільшення дози ДР (128 мг/кг, 1/10 DL50) збільшило, прискорило та подовжило гіпоглікемічну активність сполуки.

**Висновки.** За результатами дослідження гострої токсичності, проведеної на щурах при внутрішньошлунковому введенні етилового естеру 4{(2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксіфенілтіазолідин-2-іліден]гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонОВОЇ кислоти встановлено, що за показником DL50 (1280±90 мг/кг) синтезована нова сполука належить до IV класу токсичності ("малотоксичні речовини"). Нова сполука за умов одноразового введення у дозі 12,8 мг/кг (1/100 DL50) викликає помірний гіпоглікемічний ефект, подібний до дії референс-препарату глютазону в еквівалентній щодо DL50 дозі. Гіпоглікемічна активність досліджуваної сполуки залежить від уведеної дози: при збільшенні дози (128,6 мг/кг, 1/10 DL50) гіпоглікемічний ефект виникає швидше, стає виразнішим та подовжується у часі.

**Ключевые слова:**  
производное тиазолидона, острая токсичность, гипогликемическая активность, крысы.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №1 (63). С.87-92.

**ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ТИАЗОЛИДОНА - ЭТИЛОВОЙ ЭФИР 4{(2-ЭТОКСИ-2-ОКСОЭТИЛИДЕН-4-ОКСО-1-(4-ДИФТОРМЕТОКСИФЕНИЛ-ТИАЗОЛИДИН-2-ИЛИДЕН]ГИДРАЗОНО}-1-МЕТИЛПИРАЗОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ)**

*О. О. Перепелица, Р. Б. Косуба, И. Н. Яремий, М. К. Братенко, К. П. Купчанко*

**Цель работы** - изучить острую токсичность и потенциальную гипогликемическую активность нового соединения тиазолидона.

**Материал и методы.** Острую токсичность исследуемого вещества (ИВ) изучено экспрес-методом В. Б. Прозоровского на половозрелых крысах при внутрижелудочном введении натоцак в 3 %-ой крахмальной взвеси. Содержание глюкозы в крови животных определяли до и в течении 10 часов после внутрижелудочного введения ИВ в дозах 1/100 DL50 и 1/10 DL50, (соответственно 12,8 мг/кг и 128 мг/кг массы животных) через каждые 2 часа с помощью экспрес-анализатора "One Touch SelectSimple". В качестве референс-препарата использовано близкое по химическому строению к ИВ лекарственное средство из группы тиазолидиндионов

"Глютазон", который также вводили животным в желудок в дозе 20 мг/кг (1/100 DL50).

**Результаты.** Отсутствие гибели животных при введении ИВ в дозе 1000 мг/кг дает основание считать эту дозу максимально переносимой (DL0). При введении ИВ в диапазоне больших доз (1260-2000 мг/кг) наблюдается снижением двигательной активности, затруднение дыхания, угнетение аппетита с уменьшением массы тела. В зависимости от дозы гибель животных наблюдалась на 3-5 сутки после введения вещества. DL50 ИВ при внутрижелудочном введении крысам составила 1280±90 мг/кг. Мониторинг гликемии у животных засвидетельствовал наиболее выраженное снижение концентрации глюкозы в крови через 6 - 8 часов после введения ИВ в дозе 12,8 мг/кг (1/100 DL50), которое по силе и длительности существенно не отличается от референс-препарата глютазона, введенного в эквивалентной относительно DL50 дозе. При увеличении введенной дозы ИВ в 10 раз (128 мг/кг, 1/10 DL50) наблюдалось гипогликемический эффект возрастал почти в 3 раза, наступал раньше и длился дольше.

**Выводы.** Согласно результатов исследования острой токсичности, полученных на крысах при внутрижелудочном введении этилового эфира 4{(2-этокси-2-оксоэтилиден-4-оксо-1-(4-дифторметоксибензилтиазолидин-2-илиден)гидразон}-1-метилпиразол-3-карбоновой кислоты установлено, что по показателю DL50 (1280±90 мг/кг) синтезированное новое соединение, производное тиазолидона относится к IV классу токсичности ("малотоксические вещества"). После однократного введения исследуемого вещества в дозе, составляющий 1/100 DL50 наблюдается гипогликемический эффект, не уступающий референс-препарату глютазона в эквивалентной относительно DL50 дозе. Гипогликемическая активность исследуемого вещества зависит от введенной дозы: с увеличением дозы гипогликемическая активность возрастает, наступает раньше и пролонгируется.

**STUDY OF ACUTE TOXICITY AND POTENTIAL HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF A NEW THIAZOLIDONE (ETHYL ESTER OF 4{(2-ETOXY-2-OXOETHYLIDENE-4-OXO-1-(4-DIFLUOROMETOXYPHENYL-THIAZOLIDINE-2-YLIDENE)HYDRAZONO}-1-METHYLPYRAZOL-3-CARBOXYLIC ACID)**

**O. O. Perepelytsia, R. B. Kosuba, I. M. Yaremiy, M. K. Bratenko, K. P. Kupchanko**

**Objective** - to study the acute toxicity and potential hypoglycemic activity of a new thiazolidone derivative.

**Material and methods.** The acute toxicity of a new investigated compound (IC) was assessed using the V.B. Prozorovsky short-term method, on white sexually mature rats of both sexes, weighing 180-220 g, against a background of intragastric administration in 3% starch suspension on an empty stomach. One-day monitoring of glucose levels in the rats blood was studied after intragastric administration of IC in the dose 1/100 and 1/10 of DL50, (12.8 mg/kgbw and 128 mg/kgbw, respectively). A medical product from the thiazolidinediones group, "Glutazone", with a chemical structure similar to the IC, was used as a reference drug; it was administered to the animals in the dose of 20 mg/kgbw (1/100 DL50). The blood glucose level was assessed every 2 hours, using rapid analyzer "OneTouch SelectSimple", before and after IC and Glutazone administration.

**Results.** The absence of animal deaths when the dose 1000 mg/kg was administered suggests that this dose is the maximum tolerated dose (DL0). When IC was administered in wider dose range (1260-2000 mg/kg), decrease of motion activity, loss of appetite, and breathing difficulty were observed. Animal death was observed on the 3d-5th day after administration at DL50 1280±90 mg/kg.

One day monitoring of animal blood glucose concentration after administration in the dose of 12.8 mg/kgbw had shown the most expressed hypoglycemic effect after single IC administration in the dose of 1/100 DL50 by the sixth, eighth hour, and did not significantly differ in expression and duration of hypoglycemic effect from reference drug (when taken in DL50-equivalent dose). When the dose of IC was increased (128 mg/kg), the hypoglycemic effect took place sooner, was more expressed, and lasted longer.

**Conclusions.** By the toxicological classification of K.K. Sidorov by the DL50 index, the studied compound belongs to the IV toxicity class ("low-toxic compounds"). Ethyl ester of 4{(2-etoxy-2-оксоэтилиден-4-оксо-1-(4-дифлуорометоксибензилтиазолидин-2-илиден)гидразон}-1-метилпиразол-3-карбоновой кислоты, when administered in the single dose of 12.8 mg/kg (1/100 DL50), causes mild hypoglycemic effect in rats, similar to the effect of

**Keywords:**  
thiazolidone  
derivative, acute  
toxicity,  
hypoglycemic  
activity, rats.

Clinical and  
experimental  
pathology. Vol.17,  
№1 (63). P.87-92.

*reference drug glutazone (when taken in DL50-equivalent dose). Hypoglycemic activity of the compound after single dose administration into the stomach is dose dependent: when the dose is increased 10-fold (128.6 mg/kg, 1/10 DL50), the hypoglycemic effect happens earlier, is more expressed and prolonged.*

### Вступ

Створення нових ліків - динамічний процес, пов'язаний не лише з рівнем сучасних технологій, а й з минулим досвідом. У процесі створення і впровадження нових лікарських засобів (ЛЗ) беруть участь хіміки, біотехнологи, фармакологи, провізори, лікарі, виробники і менеджери. Спершу узгоджується потреба охорони здоров'я в ліках певного фармакологічного спрямування. Обирається шлях пошуку фармакологічно активної речовини: емпіричний пошук, модифікація хімічної структури, цілеспрямований синтез або комбінування вже відомих ліків. Обов'язковим етапом дослідження у процесі скринінгу біологічно активних речовин є вивчення гострої токсичності та встановлення класу токсичності. Критерієм доцільності вивчення потенційно фармакологічних речовин є їх ефективність, доступність та безпека. Визначення основних параметрів токсичності речовин (DL0, DL50, DL100) необхідні в подальшому при виборі доз в умовах проведення підгострих і хронічних експериментів та дослідженні специфічної активності [1].

Однією з найактуальніших медичних і соціальних проблем у світі є захворюваність на цукровий діабет (ЦД). Останнім часом кількість хворих на ЦД нараховує понад 180 млн. [2] і кожні 10 років подвоюється [3]. В Україні зареєстровано близько 1 млн хворих на дану патологію [2], серед яких 88 % - ЦД 2-го типу. Незважаючи на значну кількість експериментальних та клінічних досліджень щодо ЛЗ і способів профілактики та лікування ЦД, цілеспрямований синтез нових сполук з потенційною гіпоглікемічною дією, покращеною фармакодинамікою і фармакокінетикою є перспективним у цьому напрямку.

Серед відомих інсуліносенситайзерів - препаратів, що підвищують чутливість тканин до інсуліну і використовують як препарати другого ряду для лікування хворих на ЦД 2-го типу, є тіазолідиндіони (глітазони), основним представником яких є піоглітазон (5-{4-[2-(5-етилпіридин-2-іл)етокси]бензил} тіазолідин-2,4-діон, М. м. = 356), який, на жаль, не позбавлений несприятливих явищ при застосуванні [4, 5, 6]. Пошук безпечніших протидіабетичних засобів із групи тіазолідиндіонів триває, зокрема серед похідних менш токсичного тіазолідону. Так, у лабораторії органічного синтезу кафедри медичної та фармацевтичної хімії ВДНЗУ "Буковинський державний медичний університет" під керівництвом проф. М. К. Братенка синтезовано похідне тіазолідону - етиловий естер 4{{2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксифенілтіазолідин-2-іліден]гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонової кислоти (М.м. = 483), що й стало об'єктом нашого дослідження. Структура речовини підтверджена спектрами ІЧ, ЯМР, ІН, ІЗС та хромато-мас-аналізом [7].

### Мета роботи

Дослідити гостру токсичність нового похідного тіазолідону та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №1 (63)

золідону та з'ясувати потенційну його гіпоглікемічну активність.

### Матеріал і методи дослідження

Вивчення гострої токсичності етилового естеру 4{{2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксифенілтіазолідин-2-іліден]гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонової кислоти (досліджувана речовина (ДР) проведено за експрес-методом В. Б. Прозоровського [8]. Рівні доз та кількість піддослідних тварин регламентувались обраним методом. Дослідження проведено на білих статевозрілих щурах обох статей масою 180-220 г, отриманих із віварію ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет". За 7 діб до експерименту щурів утримували на збалансованому харчовому раціоні в стандартних умовах віварію. Дослідження проведено в літній період року. Для виключення впливу їжі на всмоктування ДР з кліток відібраних здорових тварин за 12 годин до досліду вилучали їжу при вільному доступі до води. Гостру токсичність вивчали за результатами одноразового внутрішньошлункового введення ДР натще в 3 % крохмальній суспензії, оскільки сполука практично нерозчинна у воді. Контрольним тварин в аналогічному об'ємі вводили крохмальну суспензію. Після цього контрольних і дослідних тварин утримували ще 4 години без їжі. За тваринами вели щоденне спостереження впродовж 14 діб [1], під час якого звертали увагу на поведінку, зовнішній вигляд, ставлення до їжі, час виникнення, прояв ознак інтоксикації та загибелі тварин. Масу тіла щурів реєстрували до і на 7-му та 14-ту добу експерименту. Знеживлювали тварин шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією і проводили макроскопічний огляд внутрішніх органів.

У другій серії експериментів проведено одноденний моніторинг рівня глюкози у крові щурів після одноразового внутрішньошлункового введення крохмальної суспензії ДР у дозі 1/100 та 1/10 від DL50, що, відповідно, становило 12,8 мг/кг і 128 мг/кг маси тіла тварин [9]. Як референс-препарат використано ЛЗ "Глютазон" (ТОВ "КусумФарм", Україна) - єдиний лікарський препарат вітчизняного виробництва з групи тіазолідиндіонів, подібний за хімічною будовою до ДР, який вводили тваринам у дозі 20 мг/кг тварини, що становить 1/100 DL50 [10]. Глютазон, як і ДР, вводили у шлунок з допомогою зонда у вигляді 3 % крохмальної суспензії. Проведено 4 серії дослідів по 6 статевозрілих щурів-самців у кожній. Рівень глюкози у крові визначали з надрізу дистального відділу хвоста щура до і після введення ДР і глютазону через 2, 4, 6, 8 і 10 год з допомогою експрес-аналізатора "OneTouch SelectSimple". Утримання тварин та всі процедури здійснювали з дотриманням принципів гуманного ставлення до тварин згідно з правилами "Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних і інших наукових цілях" (Страсбург, 1986) і Закону Украї-

ни "Про захист тварин від жорстокого поводження" (№ 3447-IV від 21 лютого 2006 р.). Отримані результати обробляли з використанням стандартного програмного пакета ліцензійної програми "Statistica® for Windows 6.0" та "Microsoft Office Excell 2003". Вірогідність різниці між середніми значеннями визначали за критерієм Стюдента при нормальному розподілі. У випадках розподілу, відмінних від нормального, використовували критерій U Mann-Whitney. Рівень  $P < 0,05$  (95 %) вважали вірогідним.

### Результати та їх обговорення

Гостру токсичність ДР вивчали після одноразового перорального введення за експрес-методом визначення середньооефективної дози та її похибки [8]. Спостереження за тваринами вели відповідно до методичних ре-

комендацій упродовж 14 діб після введення сполуки [1]. Результати визначення гострої токсичності ДР у шурів наведено у табл. 1.

Після введення ДР у діапазоні доз 501-1000 мг/кг явних ознак інтоксикації у шурів не спостерігалось: тварини були спокійні, зі збереженою рефлекторною збудливістю, реагували на звукові й світлові подразники, мали задовільний апетит і за поведінковими реакціями не відрізнялись від контрольних тварин. Результати макроскопічного дослідження внутрішніх органів, проведене на 14-ту добу, після виведення тварин з експерименту, засвідчили фізіологічну норму за розташуванням, розміром, кольором та консистенцією органів. Відсутність загибелі тварин при введенні дози 1000 мг/кг дає підстави вважати цю дозу максимально переносимою (DL<sub>0</sub>).

Таблиця 1

Гостра токсичність ДР при внутрішньошлунковому введенні шурам

Група тварин	Маса тіла тварин, г	Доза, мг/кг	Кількість тварин, що загинули/кількість тварин у групі	DL <sub>50</sub> , мг/кг
I	178-184	501	0/4	1280±90
II	180-182	631	0/4	
III	189-192	794	0/4	
IV	198-204	1000	0/4	
V	206-212	1260	2/4	
VI	219-220	1580	4/4	
VII	220-223	2000	4/4	

При введенні ДР у діапазоні більших доз (1260-2000 мг/кг) тварини були малорухомі, спостерігалось утруднення дихання, зниження апетиту та рухової активності. У залежності від дози тварини гинули на 3-5 добу після введення (табл. 1). На розтині шурів, що загинули, спостерігалось повнокрів'я легень. Тварини, що вижили, відновлювали рухову активність та апетит на третю добу після введення ДР, однак у перші 7 діб відбувалося зниження маси тіла з поступовим відновлення її до 14-тої доби спостереження.

Отже, за токсикологічною класифікацією К. К. Сидорова [9] ДР - етиловий естер 4{(2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксіфеніл-тіазолідин-2-іліден)гідразоно)-1-метилпіразол-3-карбонової кислоти за показником DL<sub>50</sub>, який становить 1280±90 мг/кг, слід віднести до IV класу токсичності ("малотоксичні речовини").

У другій серії експериментів гіпоглікемічну активність ДР оцінювали за результатами одноденного

моніторингу концентрації глюкози у крові тварин після введення в дозі 12,8 мг/кг та 128 мг/кг маси тіла тварин. Через 2 год після введення ДР у дозі 12,8 мг/кг маси тіла (1/100 DL<sub>50</sub>) концентрація глюкози у плазмі крові не змінилася, а на 4-ту год. - вірогідно знизилася на 6,5 %, на 6-ту і 8 год - на 10,3 % проти вихідного рівня, на 10-ту год - не відрізнялася від вихідного рівня (табл. 2). Тобто, найвиразніший гіпоглікемічний ефект після одноразового введення ДР в дозі 1/100 DL<sub>50</sub> спостерігається через 6 і 8 год. Одноразове введення в шлунок препарату порівняння глютазону в дозі 1/100 DL<sub>50</sub> (20 мг/кг) через 4 год вірогідно зменшило глікемію у тварин на 10,5 %, через 6 год, 8 год - на 12 % проти вихідного рівня з відновленням до вихідного рівня на 10 год. Отже, виразність і тривалість гіпоглікемічного ефекту ДР в досліджуваній дозі не відрізняється від референт-препарату глютазону в еквівалентній щодо DL<sub>50</sub> дозі.

При збільшенні дози ДР в 10 разів (128,6 мг, 1/10

Таблиця 2

Динаміка зміни концентрації глюкози у крові шурів за умов одноразового введення досліджуваної речовини (ДР) ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ )

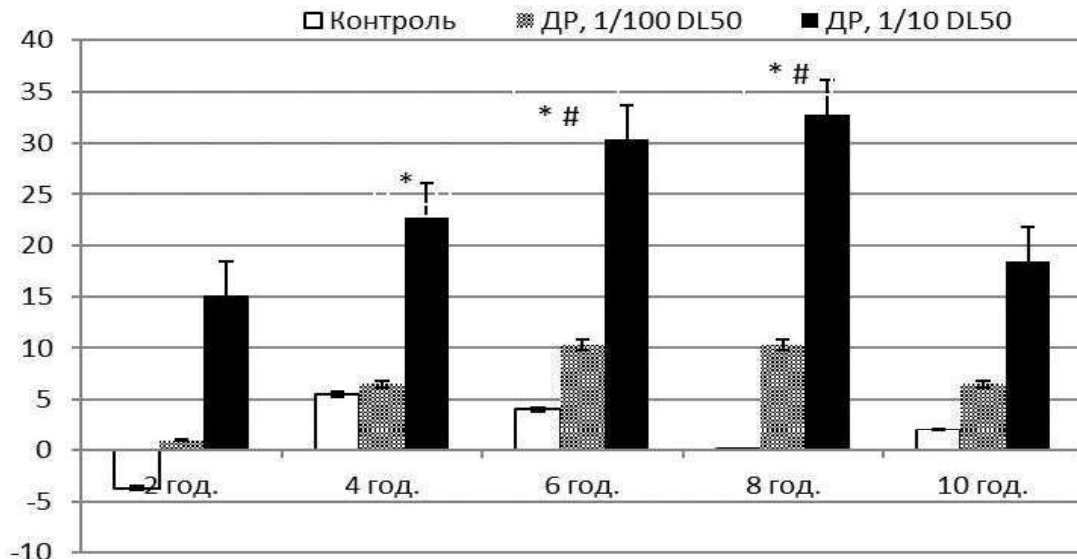
Умови дослідження, мг/кг	Натще	2 год	4 год	6 год	8 год	10 год
	Глюкоза, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л
Контроль	5,4±0,071	5,6±0,495	4,6±0,566	4,7±0,056	4,9±0,142	4,8±0,115
ДР, 12,8 мг/кг (1/100 DL <sub>50</sub> )	5,35±0,092 P <sub>1</sub> =0,012	5,3±0,17	5,0±0,086 P=0,019 P <sub>1</sub> <0,001	4,8±0,106 P=0,003 P <sub>1</sub> =0,018	4,8±0,099 P=0,002 P <sub>1</sub> <0,001	5,0±0,849
Глютазон, 20 мг/кг (1/100 DL <sub>50</sub> )	5,03±0,051	4,63±0,551	4,5±0,025 P<0,001	4,43±0,076 P<0,001	4,03±0,103 P<0,001	4,83±0,552

Примітка: p- рівень значущості змін щодо вихідного рівня; p<sub>1</sub>- рівень значущості змін щодо дії референт-препарату глютазону

DL50) гіпоглікемічний ефект проявився уже через 2 год (рис. ) після уведення з відсотком активності 15,1%, через 4 год - збільшився ще на 7,6 %, що становило 22,7 %, а на 6-ту і 8-му год - концентрація глюкози у крові тварин зменшилася на 30,3 % і 32,8 %, відповідно, проти вихідного рівня, що втричі більше, ніж за дії ДР в дозі 12,8 мг/кг і в 7,4 разу більше порівняно з контрольними тваринами, яким в еквівалентному об'ємі, що й дослідним, вводили суспензію крохмалю. На 10 год після введення гіпоглікемічна активність сполуки ще залишалася

на 18,5 % вищою від вихідного рівня, що засвідчує про пролонгованість її дії.

Отже, обидві досліджувані дози синтезованого естеру (1/100 DL50, 1/10 DL50) знижують вміст глюкози у крові за подібною динамікою, але залежно від уведеної дози різною за виразністю, швидкістю настання та тривалістю дії. Оскільки синтезована ДР є структурно споріднена до протидіабетичного засобу глітазону, це дозволяє припустити подібність їх механізмів дії - збільшення чутливості периферичних тканин до інсулі-



**Рисунок.** Динаміка гіпоглікемічної активності (%) за умов одноразового введення досліджуваної речовини у різних дозах. \* - наявність вірогідної дозозалежної активності; # - вірогідність активності відносно контролю

ну [10], що потребує додаткових досліджень.

### Висновки

1. За результатами дослідження гострої токсичності, проведеної на щурах при внутрішньошлунковому введенні етилового естеру 4{(2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксифенілтіазолідин-2-іліден)гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонової кислоти встановлено, що за показником DL50 (1280±90 мг/кг) синтезована нова сполука належить до IV класу токсичності ("малотоксичні речовини").

2. Нова сполука за умов одноразового введення у дозі 12,8 мг/кг (1/100 DL50) викликає помірний гіпоглікемічний ефект, подібний до дії референс-препарату глітазону в еквівалентній щодо DL50 дозі.

3. Гіпоглікемічна активність досліджуваної сполуки залежить від уведеної дози: при збільшенні дози (128,6 мг/кг, 1/10 DL50) гіпоглікемічний ефект виникає швидше, стає виразнішим та подовжується у часі.

### Перспективи подальших досліджень

Планується дослідити вплив даної сполуки етилового естеру 4{(2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксифенілтіазолідин-2-іліден)гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонової кислоти на гіпоглікемічний профіль у тварин на тлі модельної патології - експериментальному цукровому діабеті.

### Список літератури

1. Коваленко ВМ, Стефанов ОВ, Максимов ЮМ, Трахтенберг ІМ. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. В: Стефанов ОВ, редактор. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ: Авіцена; 2001, с. 74-97.
2. Тронько МД, Єфімов АС, Кравченко ВІ. Епідеміологія цукрового діабету. Київ: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. ВП. Комісаренка АМН України; 1996. 152 с.
3. Уильямс Г, Пикап Д. Руководство по диабету. Москва: МЕДпресс-информ; 2003. 248 с.
4. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-analysis of Randomized Trials. JAMA. 2007;298(10):1180-8. doi: 10.1001/jama.298.10.1180
5. Александров АА., Кухаренко СС, Ядрихинская МН, Шацкая ОА, Дроздова ЕН. Тиазолидиндионы: "герои нашего времени". Лечащий врач. 2012;11:55-61.
6. Чекман ІС, Бондур ВВ, Клименко ОВ. Комбінована фармакотерапія цукрового діабету 2-го типу. Рациональна фармакотерапія. 2016;2(39):25-31.
7. Братенко МК, Барус ММ, Денисенко ОМ., Родік РВ, Вовк МВ, Ярош ОК. Синтез та гіпоглікемічна активність похідних 4-піразоліден-3-карбонових кислот, ексозифункціоналізованих гідрозиніліден-1,3-тіазолідиним фрагментом. Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2015;13(1):37-43.
8. Прозоровский ВБ. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркология. 2007;7(3-4):2090-2120.
9. Полторак ВВ, Горбенко НІ. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів. В: Стефанов ОВ, редактор. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ: Авіцена; 2001, с. 396-408.
10. Chinnam P, Mohsin M, Shafee L. Evaluation of Acute Toxicity of Pioglitazone in Mice. Toxicol Int. 2012;19(3):250-4.

doi: 10.4103/0971-6580.103660

11. Сидоров КК. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. В: Летавет АА, Санотский ИВ, редактор. Токсикология новых промышленных химических веществ. Ленинград: Медицина; 1973. Выпуск 13, с. 47-51.

12. Огарева ОС, Зилев АВ. Пиоглитазон в клинической практике - оценка эффективности и безопасности. Лечащий врач. 2012;11:51-4.

#### References

1. Kovalenko VM, Stefanov OV, Maksymov YuM, Trakhtenberh IM. Eksperymental'ne vyvchennia toksychnoi dii potentsiinykh likars'kykh zasobiv [Experimental study of the toxic effects of potential medicinal products]. V: Stefanov OV, redaktor. Doklincichni doslidzhennia likars'kykh zasobiv. Metodychni rekomendatsii. Kyiv: Avitsena; 2001, s. 74-97. (in Ukrainian)

2. Tron'ko MD, Yefimov AS, Kravchenko VI. Epidemiolohiia tsukrovoho diabetu [Epidemiology of diabetes mellitus]. Kyiv: Instytut endokrynolohii ta obminu rechovyn im. VP. Komisarenka AMN Ukrainy; 1996. 152 s. (in Ukrainian)

3. Uil'yamz G, Pikap D. Rukovodstvo po diabetu [Guide to Diabetes]. Moscow: MEDpress-inform; 2003. 248 s. (in Russian)

4. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-analysis of Randomized Trials. JAMA. 2007;298(10):1180-8. doi: 10.1001/jama.298.10.1180

5. Aleksandrov AA., Kukharenko SS, Yadrikhinskaya MN, Shatskaya OA, Drozdova EN. Tiazolidindiony: "geroi nashego vremeni" [Thiazolidinediones: "heroes of our time"]. Lechashchiy vrach. 2012;11:55-61. (in Russian)

6. Chekman IS, Bondur VV, Klymenko OV. Kombinovana farmakoterapiia tsukrovoho diabetu 2-ho typu [Combined drug

therapy of type 2 diabetes]. Ratsional'na farmakoterapiia. 2016;2(39):25-31. (in Ukrainian)

7. Bratenko MK, Barus MM, Denysenko OM., Rodik RV, Vovk MV, Yarosh OK. Syntez ta hipohlikemichna aktyvnist' pokhidnykh 4-pirazoliden-3-karbonovykh kyslot, ekzofunktsionalizovanykh hidrazyniliden-1,3-tiazolidynovym frahmentom [Synthesis and hypoglycemic activity of derivatives of 4-pyrazoliden-3-carboxylic acids, exo-functionalized by the hydrazinylidene-1,3-thiazolidine moiety]. Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii. 2015; 13(1):37-43. (in Ukrainian)

8. Prozorovskiy VB. Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovaniy [Statistical processing of the results of pharmacological research]. Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. 2007;7(3-4):2090-2120. (in Russian)

9. Poltorak VV, Horbenko NI. Eksperymental'ne vyvchennia novykh hipohlikemichnykh zasobiv [Experimental study of new hypoglycemic agents]. V: Stefanov OV, redaktor. Doklincichni doslidzhennia likars'kykh zasobiv. Metodychni rekomendatsii. Kyiv: Avitsena; 2001, s. 396-408. (in Ukrainian)

10. Chinnam P, Mohsin M, Shafee L. Evalution of Acute Toxicity of Pioglitazone in Mice. Toxicol Int. 2012;19(3):250-4. doi: 10.4103/0971-6580.103660

11. Sidorov KK. O klassifikatsii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [On the classification of toxicity of poisons in parenteral routes of administration]. V: Letavet AA, Sanotskiy IV, redaktor. Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv. Leningrad: Meditsina; 1973. Vypusk 13, s. 47-51. (in Russian)

12. Ogareva OS, Zilov AV. Pioglitazon v klinicheskoy praktike - otsenka effektivnosti i bezopasnosti [Pioglitazone in clinical practice - evaluation of efficacy and safety]. Lechashchiy vrach. 2012;11:51-4. (in Russian)

#### Відомості про авторів:

Перепелиця О. О. - доцент, кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної та фармацевтичної хімії Вишого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

Косу́ба Р. Б., - професор, доктор медичних наук, професор кафедри фармакології Вишого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

Яремій І. М. - доцент, кандидат біологічних наук, доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Вишого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

Братенко М. К., професор, доктор хімічних наук, завідувач кафедри медичної та фармацевтичної хімії Вишого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

Купчанко К. П. - викладач коледжу Вишого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

#### Сведения об авторах:

Перепелица А. А. - доцент, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской и фармацевтической химии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет".

Косу́ба Р. Б. - профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет".

Яремий И. М. - доцент, кандидат биологических наук, доцент кафедры биоорганической и биологической химии и клинической биохимии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет".

Братенко М. К., профессор, доктор химических наук, заведующий кафедрой медицинской и фармацевтической химии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет".

Купчанко К. П. - преподаватель колледжа Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет".

#### Information about authors:

Perepelytsya O. O. - associate professor, candidate of biological science, associate professor of department of medicinal and pharmaceutical chemistry, State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medicinal University".

Kosuba R. B. - professor, doctor of medical science, professor of department of Pharmacology, State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medicinal University".

Yaremij I. M. - associate professor, candidate of biological science, associate professor of department of bioorganic and biological chemistry, State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medicinal University".

Bratenko M. K. professor, doctor of chemical science, head of department of medicinal and pharmaceutical chemistry, State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medicinal University".

Kupchanko K. P. - teacher of Chernivtsi college of medicine, State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medicinal University".

Стаття надійшла до редакції 5.02.2018

Рецензент – доц. Н.П.Григор'єва

© О. О. Перепелиця, Р. Б. Косу́ба, І. М. Яремій, М. К. Братенко, К. П. Купчанко, 2018