

О. К. Ярош, М. В. Вовк*, Р. В. Родік*, О. О. Ярош, В. І. Кальченко*, В. О. Черноус*****

Державна установа “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”, 03080 Київ

**Інститут органічної хімії НАН України, 02660 Київ*

***Представництво компанії “Ново Нордіск” А/Т в Україні, 04070 Київ*

****Буковинський державний медичний університет МОЗ України, 58000 Чернівці*

ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ГАЛОГЕНОВМІСНИХ ІМІДАЗОЛІМЕТИЛЕН-2-ТІО-1,3-ТІАЗОЛІДИН-4-ОНІВ (ГЛІТАЗОНІВ) (огляд літератури та власних досліджень)

Аналіз літератури щодо однієї з найперспективніших груп препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу — тiazолідиндіонів (глітазонів) — показав, що з 2012 р. вона представлена лише піоглітазоном зі значними обмеженнями, що потребує інтенсифікації пошуків нових хімічних сполук цього класу з покращеними позитивними, але з меншими побічними властивостями. Нові похідні галогеновмісних тiazолідиндіонів, що синтезовані в Інституті органічної хімії НАН України, були протестовані на наявність гіпоглікемічних властивостей. Показано, що зниження концентрації глюкози в крові мишей через 1-8 год після введення 5-[(2,4-дихлоро-1-феніл-1H-імідазол-5-іл)метиле]н-2-тіоксо-1,3-тiazолідин-4-ону на 19-36 % перевищувало дію референтного препарату піоглітазону, який застосовували в аналогічній та у 10 разів вищій дозі. Отже, синтезовані нові галогеновмісні глітазони можуть бути перспективними для створення більш ефективних гіпоглікемічних лікарських засобів для лікування діабету 2 типу.

Ключові слова: інсулінонезалежний цукровий діабет, глікемія, галогеновмісні тiazолідиндіони, піоглітазон.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найпідступніших хвороб, яка визначена ВООЗ неінфекційною пандемією XXI століття внаслідок лавиноподібного зростання контингенту хворих одночасно в багатьох країнах світу. На нього хворіють у світі 1-3 %, в економічно розвинених країнах — 4-6 % населення, а щорічне зростання сягає 10-12 %. В Україні зараз налічується 1,3 млн хворих, а в світі на нього страждає

біля 250 млн людей. Згідно з прогнозом, до 2030 р. їх число зросте до 366 млн. Небезпека ЦД пов'язана з такими його ускладненнями, як підвищена здатність до інфекційних хвороб, нейропатія, мікро- та макроваскулярні порушення. Діабет є основною причиною втрати зору в дорослих віком 20-74 років, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок і ниркової недостатності [20].

Інститут фармакології та токсикології НАМН України

О. К. Ярош — зав. відділу нейрофармакології, д.м.н., професор (yarosh44@mail.ru)

Інститут органічної хімії НАН України

В. І. Кальченко — директор інституту, зав. відділу хімії фосфоранів, чл.-кор. НАН України

М. В. Вовк — заст. директора інституту, зав. відділу механізмів органічних реакцій, д.х.н., професор

Р. В. Родік — зав. лабораторії біомедичних досліджень, к.х.н.

Представництво компанії “Ново Нордіск” А/Т в Україні

О. О. Ярош — ст. спеціаліст клінічних досліджень, к.м.н.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України

В. О. Черноус — доцент кафедри медичної та фармацевтичної хімії, к.х.н.

© О. К. Ярош, М. В. Вовк, Р. В. Родік, О. О. Ярош, В. І. Кальченко, В. О. Черноус, 2015.

ЦД постійно “молодшає”, вражаючи все більш ранні вікові групи населення, наносячи істотні збитки країнам як через втрату трудових ресурсів, так і через величезні витрати на сам процес лікування. При діабеті спостерігається дуже високий ступінь інвалідації та відносно висока рання смертність пацієнтів.

Перебіг ЦД поділяють на 2 основні типи: цукровий діабет першого (ЦД-1) і другого (ЦД-2) типу, хоч останнім часом все частіше розглядають наявність і третього типу — нейродіабету [2, 28, 39, 40, 57]. При ЦД-1 у першу чергу вражається підшлункова залоза — головний орган, який відповідає за синтез і вивільнення в кров гормону інсуліну. Таке захворювання сьогодні вдається досить успішно лікувати введенням екзогенних інсулінів тваринного або людського генно-інженерного походження.

ЦД-2 ще називають “діабетом людей похилого віку” (бо він частіше зустрічається в людей старших 40 років) або “інсулінонезалежним цукровим діабетом” (ІНЦД). Перебіг його відбувається без яскраво вираженої клінічної симптоматики. При ЦД-2 підшлункова залоза виробляє достатньо інсуліну, але процес проникнення глюкози у клітини організму, який він забезпечує, значно утруднюється, оскільки тканини стають нечутливими до гормону інсуліну. ІНЦД в останні роки стає основною (у 80-95 % випадків) причиною лавиноподібного зростання захворюваності на діабет [13, 14, 17, 48]. При ЦД-2 ризик розвитку повної втрати зору підвищується в 10-20 разів, серцево-судинних захворювань та інсультів — у 2-3 рази, хронічної ниркової недостатності — у 10-15, а гангрени — у 20 разів. У цілому, за даними Американської діабетологічної асоціації, хворі, які страждають на ЦД-2, в 3-4 рази частіше мають серцево-судинні та цереброваскулярні хвороби і живуть на 10 років менше.

Незважаючи на велику кількість поглядів та гіпотез щодо етіології або причини ЦД-2, доказової теорії діабету поки що не розроблено, свідченням чого є відсутність радикальних засобів його профілактики. Однією із етіопатогенетичних, тригерних або пускових причин хвороби може бути розвиток зростаючого енергодефіциту (“гіпоенергетичного синдрому”) у життєво важливих органах, у першу чергу в ЦНС. У подальшому енергетична недостатність, або гіпотрофія, починається й у периферичних тканинах, що призводить до загибелі клітин і розвитку інфарктів, інсультів, нейро- і нефропатій, відмирання й ампутації кінцівок у результаті розвитку сухої гангрени та ін. [17-19]. Основною симптоматикою ЦД-2 типу вважається різке зниження або цілковита нечутливість тканин до інсуліну й значне порушення проникності глюкози в клітини тканин, їх голодування при високому

рівні глюкози в крові, надлишок якої викликає розвиток ускладнень ЦД у нервовій, серцево-судинній, видільній та інших системах організму.

Сьогодні для лікування ЦД 2 типу застосовуються переважно пероральні антидіабетичні препарати, які викликають пригнічення всмоктування вуглеводів із шлунково-кишкового тракту — інгібітори α -глюкозидази, стимуляцію продукції додаткового пулу інсуліну (секретагоги) — похідні сульфонілсечовини 3-х поколінь, аналоги глюкагоноподібного пептиду 1, інгібітори дипептидилпептидази-4, а також підвищення чутливості тканин до інсуліну (сенситайзери) — бігуаніди, тіазолідиндіони (глітазони), подвійні агоністи проліферації ядерних пероксисом (глітазари).

Найбільш перспективними серед засобів, що підвищують чутливість тканин до інсуліну (сенситайзерів, потенціаторів), є група тіазолідиндіонів (ТЗД), або глітазонів. Вони надзвичайно перспективні як фармакологічні препарати, оскільки одночасно впливають на вуглеводний обмін як протидіабетичні препарати, діючи за двома напрямками: 1) зниженням інсулінорезистентності (ІР) м'язової та жирової тканин, 2) зменшенням продукції глюкози печінкою. Поряд із цим ТЗД ефективно впливають також на ліпідний обмін і можуть знижувати масу тіла при лікуванні надлишкової маси тіла і ожиріння. Глітазонові сенсibiliзатори до інсуліну підсилюють пригнічення виходу глюкози з печінки, опосередковане інсуліном, споживання й утилізацію глюкози жировою тканиною, стимульованою інсуліном. Окрім цього глітазони також змінюють експресію переносника глюкози (наприклад, *Glut 4*), що сприяє збільшенню сприйнятливості тканин до інсуліну [30, 38].

Першим із цієї групи як інсуліновий сенситайзер тіазолідиндіонового (глітазонового) ряду був впроваджений у 1997 р. троглітазон (Резулін), проте його дія супроводжувалася підвищенням ідіосинкразії та була високо токсичною для гепатоцитів, що досить часто закінчувалося прогресуванням печінкової недостатності і смертю. Це вимусило вже в березні 2000 р. відізвати препарат із фармацевтичного ринку [53, 56].

Другим ТЗД був розиглітазон (Авандія), застосування якого зараз у більшості країн також клінічно дуже обмежено внаслідок реальної небезпеки збільшення кількості розвитку інфарктів міокарда (ІМ) в окремих популяціях хворих на ЦД-2 [49]. У хворих, які застосовували розиглітазон, виявилися серйозні побічні кардіоваскулярні ефекти, що також порівняно недавно (2010 р.) призвело до його відкликання з ринку.

Третій представник ТЗД піоглітазон (Актос), впроваджений у клінічну практику в 2000 р., со-

годні в загальному сприйнятті недостатньо чітко дистанційований від попередніх двох препаратів цієї групи й у практикуючих лікарів популярністю ще не користується. Але застосування цього препарату, до якого спочатку не виникало претензій, у 2012 р. було різко обмежено, оскільки в нього, аналогічно до розиглітазону, запідозрили можливість розвитку подібних ускладнень, а при тривалому застосуванні високих доз не виключалися ризики розвитку навіть раку нирок [41].

Група тіазолідиніонів була розроблена як лікарські засоби, що підвищують чутливість тканин до інсуліну. Препарати цієї групи є синтетичними лігандами ядерних γ -рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом — *PPAR γ* (*Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor-Gamma*). Останні належать до родини транскрипційних факторів, що контролюють експресію генів, що регулюють вуглеводний і ліпідний обмін у скелетних м'язів і жировій тканині. Основний терапевтичний ефект ТЗД полягає в збільшенні чутливості периферичних тканин до інсуліну і, як наслідок, — у поліпшенні утилізації глюкози. Глітазони впливають на експресію генів в адипоцитах та активізують диференціювання преадипоцитів в адипоцити, що приводить до утворення популяції більш чутливих до інсуліну жирових клітин [6, 21, 25]. Під впливом ТЗД у жировій тканині поряд із прискоренням диференціювання адипоцитів на їх мембранах відбувається збільшення кількості рецепторів до інсуліну та підвищення експресії генів транспортерів глюкози *GLUT-1* і *GLUT-4*. Крім того, при дії ТЗД знижується рівень вільних жирних кислот і зменшується експресія в жировій тканині фактора некрозу пухлини (ФНП- α), що сприяє розвитку ІР та гальмуванню секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози [23, 25, 51]. Зменшення концентрації вільних жирних кислот і глюкози в крові знижує ефекти ліпо- і глюкозотоксичності й одночасно сприяє відновленню секреторної активності β -клітин підшлункової залози, знижує артеріальний тиск (АТ), зменшує метаболічні порушення (МП) [7, 34, 51, 53]. За рахунок збереження функції β -клітин при призначенні піоглітазону в дозі 45 мг/добу вдавалося запобігти розвитку ЦД 2 у пацієнтів при наявності ІР і зниження захворюваності на 62 %. Піоглітазон також демонстрував високу ефективність у досягненні хорошого глікемічного контролю за результатами великої кількості плацебо-контрольованих досліджень: терапія піоглітазоном 15 мг/добу або 30 мг/добу разом зі зміною способу життя знижувала рівень глікозильованого гемоглобіну — на 0,92 % і 1,05 %, відповідно.

Крім впливу на ІР та гіперглікемію глітазони викликають ряд негіпоглікемічних ефектів, серед

яких особливе значення має вплив ТЗД на ліпідний профіль крові. Піоглітазон сприяє підвищенню рівня ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ, “хорошого холестерину”) і зниженню концентрації тригліцеридів [26]. Глітазони і, зокрема, піоглітазон діють на ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ) більш складно: знижують експресію генів, що сприяють окисненню дрібних ЛПНГ, які є ключовими в прогресуванні атеросклерозу. Крім того, він призводить до збільшення вмісту більш великих часток ЛПНГ, що мають менш виражені атерогенні властивості. Окиснені ЛПНГ регулюють експресію генів макрофагів шляхом активації ліганду *PPAR* [4, 5, 14, 35, 46]. Покращення чутливості до інсуліну може сприяти також зниженню підвищеного рівня АТ, що є частим супутником діабету й ожиріння. В результаті під впливом глітазонів у пацієнтів підвищується чутливість гепатоцитів і периферичних тканин до інсуліну, зростають інсулінозалежні витрати глюкози, зменшується її виведення з печінки, знижується рівень глюкози, інсуліну і глікозильованого гемоглобіну в крові. ТЗД мають й інші впливи на організм, які тільки ще вивчаються.

Однак сьогодні ефективних глітазонів, які мали б значно менші побічні прояви, на ринку практично нема, що потребує пошуку нових біоактивних сполук із найвищим коефіцієнтом ефективності/безпечності.

Предметом наших досліджень стали нові похідні 1,3-тіазолідину, зокрема 5-[(4-хлорімідазол-5-іл)метиле]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они (рис. 1) [11].

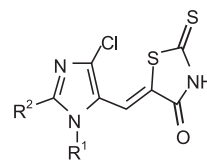


Рис. 1. Структура нових похідних 1,3-тіазолідину (тут і на рис. 2): $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, (I сполука); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (II сполука); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$ (III сполука); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Cl}$ (IV сполука); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (V сполука).

Дизайн цільових сполук містив у собі раціональне поєднання фармакофорних фрагментів імідазолу [44, 47] та 2-тіо-1,3-тіазолідин-4-ону (роданіну) [27, 43, 54, 55]. Для їх синтезу розроблена препаративно зручна одностадійна схема, що базується на конденсації 4-хлоро-1-арил-5-формілімідазолів із роданіном (рис. 2) [15, 16].

Структурно близьким до синтезованих похідних 1,3-тіазолідиніону є відомий лікарський засіб — піоглітазон [1, 36, 37] — 5-{4-[2-(5-етилпіридин-2-іл)етокси]бензил} тіазолідин-2,4-діон (рис. 3), хоча на

відміну від останнього 1,3-тіазолідиновий цикл екзофункціоналізований у положенні 2 не оксо-, а тіо-групою, а в положенні 5 не метиларильним, а імідазолілметиленовим фрагментом, що сприяє строго фіксованій геометрії двох гетероциклічних систем.

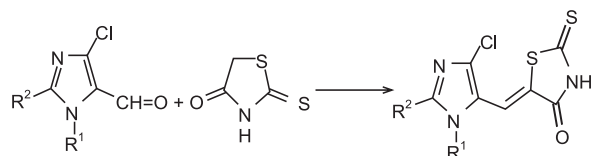


Рис. 2. Схема синтезу нових 5-[(4-хлорімідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-онів.

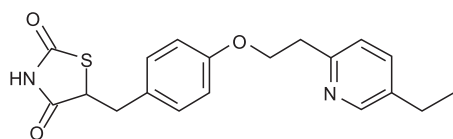


Рис. 3. Активний фармацевтичний інгредієнт брендового препарату Піоглітазон і генеричного в Україні Глітазон (Кусум Фарма).

Піоглітазон як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) входить до ряду лікарських препаратів — Актос, Амальвія, Астросон, Глітазон, Діаб-норм, Піоглар, Піогліт, Піоуно та ін., які в теперішній час використовуються при терапії ЦД-2, але значно обмежені в застосуванні. Цю сполуку ми використовували у наших дослідженнях як референтний препарат для порівняння ступеня гіпоглікемічної дії нових алкіліденових похідних 2-тіо-1,3-тіазолідин-4-ону.

Матеріал та методи. Дослідження гіпоглікемічної активності синтезованих 2-тіо-1,3-тіазолідин-2-онів (I-V) проводили на білих безпородних мишах масою 20-30 г, яких розподіляли на такі групи: контрольна, тваринам якої перорально зондом вводили 0,3 мл розчинника (0,1 мл диметилсульфоксиду (ДМСО) з додаванням 3 % крохмального гелю); група мишей, яким вводили розчин референтного піоглітазону; піддослідні групи, тваринам яких вводили розчини досліджуваних сполук у дозах із розрахунку 1, 10 та 100 мг/кг. Після проведення первинного скринінгу нових сполук на наявність гіпоглікемічної активності відбирали сполуки-лідери для ретельнішого дослідження на збільшеній вибірці тварин.

Концентрацію глюкози у крові, взятої з дистального відділу хвоста миші, визначали глюкометром *Rightest GM 110 (Bionime, Швейцарія)* до та через 1, 3, 5, 8 і 24 год після введення мишам досліджуваних сполук, а контрольним — розчинника. За 1 год перед початком експерименту, при вільному доступу мишей до води, з кліток вилуча-

ли корм, а після 8 год голодування тварин знову допускали до корму.

Для визначення різниці між показниками піддослідних і контрольних тварин використовували *t*-критерій Стьюдента [3, 9].

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що всі сполуки з ряду хлоровмісних похідних імідазолу викликають істотні зміни рівня глюкози в крові тварин. Зокрема, 5-[(1-феніл-4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (I сполука) із незаміщеним фенольним замісником у положенні 1 та атомом хлору в положенні 4 імідазольного циклу викликав достатньо виражений гіпоглікемічний ефект (табл. 1). Зниження рівня глюкози крові, зареєстроване після введення нової речовини в дозі 1 мг/кг, виявилось більш вираженим, ніж ефект референтного препарату піоглітазону в аналогічній дозі. З трьох досліджуваних доз (1, 10 та 100 мг/кг) найсильніший гіпоглікемічний ефект проявлявся після введення сполуки в дозі 1 мг/кг.

Таблиця 1

Зміни рівня глюкози в крові мишей у різні терміни після перорального введення 2-тіо-1,3-тіазолідин-2-онів, Δ%

Сполука	Доза, мг/кг	1 год	3 год	5 год	8 год	24 год
Контроль	-	-0,5	-10,5	-5,8	-6,1	-0,02
	1	-2,2	-11,7	-8,2	-8,3	3,5
	10	-4,3	-18,1	-12,6	-9,7	9,1
I	100	-6,0	-18,6	-28,1	-13,3	1,2
	1	-22,6	-41,9	-21,5	-11,8	-22,6
	10	-20,4	-20,4	-12,5	-29,5	-30,7
II	100	-26,7	-25,5	-37,8	-23,3	11,1
	1	-18,4	-35,6	-25,3	-33,3	-12,6
	10	-25,8	-37,9	-13,6	-43,9	-3,0
III	100	-32,1	-29,6	-37,0	-42,0	-16,0
	1	-16,0	-23,4	-34,6	-45,7	-16,0
	10	-3,4	-32,6	-7,9	-12,3	-10,1
IV	100	-8,3	-53,6	-67,8	-54,8	-19,0
	1	-18,6	-25,7	-35,7	-30,0	-5,7
	10	-20	-38,7	-45,3	-50,7	-13,3
V	100	-37,5	-44,4	-37,5	-55,6	-9,7
	1	-22,0	-36,0	-56,0	-47,0	-16,0
	10	-6,8	-26,0	-34,2	-31,5	-2,7
	100	-52,3	-57,0	-47,7	-33,6	-14,0

Примітки: I сполука — 5-[(1-феніл-4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он; II сполука — 5-[(1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он; III сполука — 5-[(4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1Н-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он; IV сполука — 5-[(2,4-дихлоро-1-феніл-1Н-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он; V сполука — [(2,4-дихлоро-1-(4-фторофеніл)-1Н-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он.

У II сполуки — 5-[(1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолі-

дин-4-он, яка містить 4-фторофенільний фрагмент, також відзначено достатньо помітний гіпоглікемічний ефект, який мав порівняльну з I сполукою ступінь дії (див. табл. 1) — у дозі 1 мг/кг зниження рівня глюкози в крові практично не відрізнялося від аналогічного після введення сполуки I. Це свідчить про те, що фторовмісний фенольний замісник істотно не впливає на зниження рівня глюкози в крові.

Сполука III — 5-[(4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл)метиле]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он з атомами хлору в імідазольному циклі та фенольному заміснику також викликала відчутний гіпоглікемічний вплив (див. табл. 1). При цьому ефект перевищував як дію референтного препарату, так і двох попередніх сполук. Особливо помітно це було після введення високої дози (100 мг/кг), коли ефект на 5-й годині перевищував дію референтного препарату майже у 2,4 рази, а на 8-й — у 4,1 рази ($P < 0,05$). Найбільш ефективною дозою цієї сполуки можна вважати 100 мг/кг, оскільки після її введення спостерігався найвиразніший гіпоглікемічний ефект.

Гіпоглікемічна активність IV сполуки — 5-[(2,4-дихлоро-1-феніл-1H-імідазол-5-іл)метиле]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-ону, в якому два атоми хлору зв'язані безпосередньо з імідазольним циклом, була також достатньо вираженою і порівняльна з попередньою сполукою (див. табл. 1). Ці дані можуть свідчити, що особливої різниці в гіпоглікемічному ефекті фторо- та хлорофенілімідазольних похідних тіазолідин-4-ону в нашому дослідженні не спостерігалось. Також не було відзначено істотних відмінностей у дії сполук, що містять один або два атоми хлору в імідазольному циклі.

Насамкінець V сполука — [(2,4-дихлоро-1-(4-фторофеніл)-1H-імідазол-5-іл) метиле]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он — за структурою відрізняється вмістом трьох атомів галогену: двох атомів хлору в положеннях 2 і 4 імідазольного циклу та одного атома фтору в 4-му положенні фенольного радикала. Таке поєднання сприяло значному посиленню і водночас прискоренню початку ефективного

цукрозниження в крові мишей (див. табл. 1). При цьому падіння рівня глюкози в крові спостерігалось вже через 1 год після перорального введення і відразу на 52,3 % після введення 100 мг/кг. Досить вагомою була гіпоглікемічна активність і після введення сполуки в дозі 1 мг/кг, коли зниження концентрації глюкози крові становило 22 %, що перевищує ефективність інших сполук в аналогічній дозі, крім I сполуки. Отже, наявність атома фтору у фенольному радикалі та атомів хлору в імідазольному ядрі значно підсилювало гіпоглікемічний ефект, прискорювало початок дії сполуки та досить істотно подовжувало цукрознижувальний ефект.

Разом з тим, коли оцінювати перспективність використання синтезованих сполук як прототипів майбутніх лікарських засобів, то перевагу, очевидно, слід віддати сполуці IV з меншим галогенним навантаженням і, можливо, меншим кардіотоксичним впливом.

Отримані дані свідчать, що імідазоліметиленові похідні роданіну здатні знижувати концентрацію глюкози в крові мишей більш ефективно, ніж референтний препарат піоглітазон. Серед досліджених сполук за абсолютним значенням зниження концентрації глюкози в крові і супутніми діями 5-[(2,4-дихлоро-1-феніл-1H-імідазол-5-іл)метиле]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (IV сполука) показав найбільшу ефективність і був обраний для поглиблених досліджень гіпоглікемічної дії в дозі 1 мг/кг на більшій вибірці тварин. Отримані результати цієї серії досліджень представлені в табл. 2.

Наведені у табл. 2 дані свідчать, що гіпоглікемічна активність сполуки IV в дозі 1 мг/кг значно перевершує дію референтного піоглітазону в дозах 1 та 10 мг/кг.

Такий попередній результат вивчення гіпоглікемічної активності нових галогенових імідазольних похідних 2-тіо-1,3-тіазолін-4-ону може виявитися перспективним для поглибленого вивчення співвідношення ефективність/безпека сполуки-лідера. Це може бути передумовою створення на його основі нового протидіабетичного препара-

Таблиця 2

Зміни концентрації глюкози в крові мишей у різні терміни після перорального введення сполуки IV, ммоль/л ($M \pm m$)

Показник	Вихідний рівень	Час після введення, год				
		1	3	5	8	24
Контроль (розчинник)	7,40 ± 0,25	7,32 ± 0,22	6,62 ± 0,23	6,87 ± 0,27	6,94 ± 0,33	7,38 ± 0,19
Піоглітазон, 1 мг/кг	7,20 ± 0,31	6,95 ± 0,29	6,31 ± 0,30*	6,53 ± 0,37*	6,49 ± 0,34*	7,41 ± 0,29
Піоглітазон, 10 мг/кг	6,46 ± 0,37	6,18 ± 0,35*	5,24 ± 0,30*	5,68 ± 0,50*	5,82 ± 0,42*	6,96 ± 0,27
Сполука IV, 1 мг/кг	6,94 ± 0,38	5,48 ± 0,31*	4,54 ± 0,30*	4,92 ± 0,31*	4,80 ± 0,32*	6,73 ± 0,26

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з відповідним вихідним рівнем.

ту з якими, які вже доведені для цієї групи похідних і визначених їх головними механізмами дії [6, 9, 27]:

- затримкою всмоктування вуглеводів у кишечнику,
- підвищенням чутливості периферичних рецепторів до інсуліну,
- активацією процесу утилізації глюкози клітинами,
- гальмуванням глюконеогенезу в печінці,
- позитивним впливом на метаболізм ліпідів,
- зниженням рівня загального холестерину, ЛПНГ та тригліцеридів.

При цьому дуже важливим позитивним у дії глітазонів є те, що вони не приводять до розвитку небезпечної гіпоглікемії. На відміну від препаратів групи сульфонілсечовини (глібенкламід та ін.) глітазони не стимулюють секрецію інсуліну та не спричинюють гіпоглікемію у здорових осіб, але викликають значно вищий сенситайзерний ефект (підвищення чутливості тканин до гормону), ніж головний на сьогодні антидіабетик метформін із групи бігуанідів.

Препарати на основі похідних тіазолідиндіонового ряду є потужними, селективними агоністами гамма-рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (*PPAR-γ*). Рецептори *PPAR-γ* виявляються у жировій, м'язовій тканинах та у печінці [29, 50]. Активація цих рецепторів модулює транскрипцію ряду генів, чутливих до інсуліну, що беруть участь у контролі рівня глюкози та в метаболізмі ліпідів [12, 31]. ТЗД знижують ІР у периферичних тканинах і в печінці, в результаті чого відбувається збільшення витрат інсулінозалежної глюкози і зменшення її продукції в печінці [45]. На відміну від похідних сульфонілсечовини глітазони не стимулюють роботу бета-клітин підшлункової залози і секрецію інсуліну, тобто вони її не виснажують на відміну від стимуляторів групи сульфонілсечовини.

При ЦД 2 (інсулінонезалежному) зменшення резистентності до інсуліну під впливом глітазону приводить до падіння концентрації глюкози в крові, зниження рівня інсуліну в плазмі крові та, що особливо важливо, — рівня глікозильованого гемоглобіну (*HbA1c*) [6, 29, 52]. У пацієнтів з інсулінонезалежним ЦД і порушенням ліпідного обміну на фоні застосування глітазонів відзначається зниження рівня тригліцеридів і підвищення рівня “корисних” ЛПВГ [22, 24, 32].

Отже, група пероральних протидіабетичних тіазолідиндіонів, зокрема піоглітазон, має багато привабливих властивостей, проте список препаратів цієї групи на фармацевтичному ринку, в тому числі в Україні, дуже обмежений і представлений практично лише одним піоглітазоном. Крім того використання піоглітазону, як підкреслювалось, в 2012 р. було різко обмежене, оскільки накопичується все більше фактів можливості розвитку серйозних побічних кардіоваскулярних ефектів, а також високого ризику появи раку нирок при його тривалому застосуванні [10, 41, 42]. Тобто застосування ще залишеного поки що на ринку піоглітазону поступово сходить нанівець, а замінити його поки що нічим. Тому синтез та вивчення нових АФІ на основі тіазолідиндіонів для створення пероральних гіпоглікемічних і, можливо, гіполіпідемічних засобів, які є одними з найсильніших селективних агоністів *PPAR-γ* рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом, залишаються актуальним завданням фармацевтичної хімії, фармакології та ендокринології. Синтезовані нові галогеновісні імідазолілметилени-2-тіо-1,3-тіазолідин-4-они можуть бути перспективними представниками для подальшого поглибленого дослідження їх ефективності та безпечності з метою створення нових, ефективніших, ніж існуючі, гіпоглікемічних лікарських засобів для лікування інсулінонезалежного ЦД 2 типу.

Список використаної літератури

1. Александров А. А., Кухаренко С. С., Ядрихинская М. Н. и др. Тиазолидиндионы: “герои нашего времени” // Лечащий врач. — 2012. — № 11. — С. 23-27.
2. Болезнь Альцгеймера как сахарный диабет 3-го типа [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.medicusamicus.com/index.php?action=donor470
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. — К., 2001. — 527 с.
4. Ефимов А. С., Тронько Н. Д., Соколова Л. К. Патогенез и лечение хронических осложнений сахарного диабета // Вісн. фармакол. фармац. — 2007. — № 11. — С. 27-34.
5. Корпачев В. В. Достижения и перспективы мировой диабетологии // Здоров'я України. — 2008. — № 20/1. — С. 14-16.
6. Маньковский Б. Н. Тиазолидиндионы (глитазоны) — место в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа // Therapia. Укр. мед. вісник. — 2008. — № 1. — С. 21-28.
7. Маньковский Б. Н., Барна О. Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом: что важно знать кардиологу, эндокринологу и неврологу // Ліки України. — 2010. — № 4. — С. 24-28.
8. Мкртумян А. М. Глитазоны: что назначать пациентам с инсулинорезистентностью? // Эффективн. фармакотерап. Эндокринология. — 2011. — № 2. — С. 34-39.
9. Монцевичюте-Эрингене Е. В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // Патол. физиол. — 1964. — № 4. — С. 71-78.

10. *Пиоглітазон*: ризик розвитку раку сечового міхура // Ліки в Україні [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://medicines.in.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=6395:2013-09-22-13-15-21&catid=6:news&Itemid=35
11. 5-[(4-хлорімідазол-5-іл)метиле]н]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність: Пат. № 92645 Україна, МПК⁷ С07D233/54 (2006.1), С07D277/20 (2006.1), А61К 31/395 (2006.1), А61К 31/425 (2006.1). — Заявник і власник: Інститут органічної хімії НАН України; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.
12. *Расин М. С.* Липиды, воспаление и патология человека: роль рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом // Міжнар. ендокринол. журн. — 2013. — № 5. — С. 86-91.
13. *Старкова Н. Т.* Клиническая эндокринология. Руководство: 3-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Питер, 2002. — 576 с.
14. *Тронько Н. Д., Ефимов А. С., Ткач С. Н.* Пероральные сахароснижающие препараты и тактика их применения. — К., 2002. — 110 с.
15. *Чорноус В. А., Грозав А. М., Вовк М. В.* Полифункциональные имидазолы. III. Синтез 1-арил-2,4-дигалоген-1Н-имидазол-5-карбоновых кислот и их производных // Журн. орг. химии. — 2011. — 47, № 8. — С. 1176-1180.
16. *Чорноус В. А., Грозав А. Н., Русанов Э. Б. и др.* Полифункциональные имидазолы. II. Синтез и реакции с нуклеофильными реагентами 1-замещенных 2,4-дихлоро-1Н-имидазол-5-карбальдегидов // Журн. орг. химии. — 2011. — 47, № 5. — С. 699-706.
17. *Ярош А. К., Денисенко О. Н., Родик Р. В., Кальченко В. И.* Влияние производных каликс[4]аренов на уровень глюкозы крови в экспериментальных условиях // Докл. XIII науч.-практ. семинара “Научные основы создания лекарственных средств” (Гурзуф, 27-29 мая 2013 г.). — 2013. — С. 15-20.
18. *Ярош О. К.* “Гіпоенергетичний синдром” як перспектива медикаментозних шляхів профілактики та лікування гіпертонії, діабету, атеросклерозу та ожиріння, що основані на нових поглядах їх етіопатогенезу та взаємозв'язку // Фармакол. та лікар. токсикол. — 2011. — № 5. — С. 390-392.
19. *Ярош О. К.* Діабет — нові погляди на механізми його розвитку та перспективи пошуку медикаментозної терапії та профілактики // Фармакол. та лікар. токсикол. — 2011. — № 5. — С. 392-393.
20. *American Diabetes Association.* Standards of medical care in diabetes — 2009 // *Diabetes Care.* — 2009. — 32, Suppl. 1. — P. 13-61.
21. *Arner P.* Free fatty acids — do they play a central role in type 2 diabetes? // *Diabetes Obes. Metab.* — 2001. — 3. — P. 11-19.
22. *Bensinger S. J., Tontonoz P.* Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors // *Nature.* — 2008. — 454, № 7203. — P. 470-477.
23. *Berger J., Moller D. E.* The mechanisms of action of PPARs // *Annu. Rev. Med.* — 2002. — 3. — P. 409-435.
24. *Bishop-Bailey D., Bystrom O.* Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor- α in inflammation // *Pharmacol. Ther.* — 2009. — 124, № 2. — P. 141-150.
25. *Bloomgarden Z.* Thiazolidinediones // *Diabetes Care.* — 2005. — 28, № 2. — P. 488-493.
26. *Choi D., Kim S. K., Choi S. H. et al.* Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2004. — 27. — P. 2654-2660.
27. *Daniels T. F., Killinger K. M., Michal J. J. et al.* Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health // *Int. J. Biol. Sci.* — 2009. — 5, № 5. — P. 474-488.
28. *De la Monte S. M.* Contributions of brain insulin resistance and deficiency in amyloid-related neurodegeneration in Alzheimer's disease // *Drugs.* — 2012. — 72, № 1. — P. 49-66.
29. *Djaouti L., Jourdan T., Demizieux L. et al.* Different effects of pioglitazone and rosiglitazone on lipid metabolism in mouse cultured liver explants // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2010. — 26, № 4. — P. 297-305.
30. *Dormandy J. A., Charbonnel B., Eckland D. J. et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2005. — 366. — P. 1279-1289.
31. *Ehrenborg E., Krook A.* Regulation of skeletal muscle physiology and metabolism by peroxisome proliferator-activated receptor delta // *Pharmacol. Rev.* — 2009. — 61, № 3. — P. 373-393.
32. *George J.* Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2008. — 5, № 9. — P. 531-540.
33. *Goldberg R. B., Kendall D. M., Deeg M. A. et al.* Comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care.* — 2005. — 28, № 7. — P. 1547-1554.
34. *Hsueh W. A., Bruemmer D.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease // *Hypertension.* — 2004. — 43, № 2. — P. 297-305.
35. *Hussain M. M., Rava P., Walsh M. et al.* Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein // *Nutr. Metab. (Lond.).* — 2012. — 9. — doi: 10.1186/1743-7075-9-14.
36. *Ikedo H.* Discovery of the thiazolidinediones class and its distinct futures. Insulin resistance, dyslipidemia, and type 2 diabetes. Opportunities offered by the thiazolidinediones. Report // 36th Annual meeting of the European association for the study of diabetes (Jerusalem, Israel, 17-21 September 2000). — Jerusalem, 2000. — P. 3.
37. *Inzucchi S. E.* Oral antigiperglycemic therapy for type 2 diabetes // *J. Amer. Med. Assoc.* — 2002. — 287, № 3. — P. 360-372.
38. *Law R. E., Goetze S., Xi X.P. et al.* Expression and function of PPAR in rat and human vascular smooth muscle cells // *Circulation.* — 2000. — 101. — P. 1311-1318.
39. *Lester-Coll N., Rivera E. J., Soscia S. J. et al.* Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* — 2006. — 9, № 1. — P. 3-33.
40. *Liu Y., Liu F., Grundke-Iqbal I. et al.* Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes // *J. Pathol.* — 2011. — 225, № 1. — P. 54-62.
41. *Lincoff A. M., Woski K., Nichols S. J., Nissen S. E.* Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials // *JAMA.* — 2007. — 298, № 10. — P. 1180-1188.
42. *Mannuci E., Monami M., Lamonna C. et al.* Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta analysis of

- randomized clinical trials // *Diabetes Obes. Metabolites*. — 2008. — **10**, № 12. — P. 1221-1235.
43. *Mendgen T., Steuer C., Klein C. D.* Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry // *J. Med. Chem.* — 2012. — **55**, № 2. — P. 743-753.
 44. *Middlemis D. W.* A medical chemistry case study: an account of on angiotensin II antagonist drug discovery programme // *Tetrahedron*. — 1994. — **50**, № 46. — P. 13049-13080.
 45. *Mogilenko D. A., Shavva V. S., Dizhe E. B.* et al. PPAR γ activates ABC A1 gene transcription but reduces the level of ABCA1 protein in HepG2 cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2010. — **402**, № 3. — P. 477-482.
 46. *Nagy L., Tontonoz P., Alvarez J. G.* et al. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR // *Cell*. — 1998. — **93**. — P. 229-240.
 47. *Narasimhan B., Sharma D., Kumar P.* Biological importance of imidazole nucleus in the new millenium // *Med. Chem. Res.* — 2011. — **20**, № 8. — P. 1119-1140.
 48. *Nesto R.* C-reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones // *Diabet. Med.* — 2004. — **21**, № 8. — P. 810-817.
 49. *Nissen S. E., Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from the cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — **356**. — P. 2457-2471.
 50. *Oliver W. R., Shenk J. L., Snaith M. R.* A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2001. — **98**, № 9. — P. 5306-5311.
 51. *Peng J., Huan Y., Jiang Q.* et al. Effects and potential mechanisms of pioglitazone on lipid metabolism in obese diabetic KKAY mice // *PPAR Res.* — 2014. — **20**. — P. 1-14.
 52. *Rizza R., Henry R., Kahn R.* Commentary on the results and clinical implications of the PROactive study // *Diabetes Care*. — 2005. — **28**, № 12. — P. 2965-2967.
 53. *Shimabukuro M., Zhou Y. T., Lee Y., Unger R. H.* Troglitazone lowers islet fat and restores β cell function of Zucker diabetic fatty rats // *J. Biol. Chem.* — 1998. — **273**. — P. 3547-3550.
 54. *Süzen S., Demircigül T. T., Buyukbingola E., Özkan S. A.* Electroanalytical evaluation and determination of 5-(3'-indolyl)-2-thiohydantoin derivatives by voltammetric studies: possible relevance to in vitro metabolism // *New J. Chem.* — 2003. — **27**. — P. 1007-1011.
 55. *Tompkins J. E.* 5,5-Diaryl-2-thiohydantoinas and 5,5-diaryl-N3-substituted-2-thiohydantoinas as potential hypolipidemic agents // *J. Med. Chem.* — 1986. — **29**, № 5. — P. 855-859.
 56. *Willman D.* The rise and fall of the killer drug Rezulin // *The Los Angeles Times*. — 2000. — June 4.
 57. *Zhao W. Q., Townsend M.* Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2009. — **1792**, № 5. — P. 482-496.

Одержано 25.11.2014

ГІПОГЛІКЕМІЧЕСЬКА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИХ ІМІДАЗОЛІЛМЕТИЛЕН-2-ТІО-1,3-ТІАЗОЛІДИН-4-ОНІВ (ГЛІТАЗОНІВ) (обзор литературы и собственных исследований)

А. К. Ярош, М. В. Вовк*, Р. В. Родик*, О. А. Ярош**, В. И. Кальченко*, В. А. Черноус***

Государственное учреждение “Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины”, 03080 Киев

*Институт органической химии НАН Украины, 02660 Киев

**Представительство компании “Ново Нордиск” А/Т в Украине, 04070 Киев

***Буковинский государственный медицинский университет МЗ Украины, 58000 Черновцы

Анализ литературы относительно одной из самых перспективнейших групп препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа — тиазолидиндионов (глитазонов) — показал, что с 2012 г. она представлена лишь пиоглитазоном со значительными ограничениями, что обуславливает необходимость интенсификации поисков новых химических соединений этого класса с улучшенными положительными, но с меньшими побочными свойствами. Новые производные галогенсодержащих тиазолидиндионов, синтезированных в Институте органической химии НАН Украины, были протестированы на наличие гипогликемических свойств. Показано, что снижение концентрации глюкозы в крови мышей через 1-8 ч после введения 5-[(2, фенил-1 имидазол-5-ил)метил]-тиоксо-1, 4-она на 19-36 % превышало действие референтного препарата пиоглитазона, который применяли в аналогичной и в 10 раз более высокой дозе. Таким образом, синтезированные новые галогенсодержащие глитазоны могут быть перспективными для создания более эффективных гипогликемических препаратов для лечения диабета 2 типа.

**HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF NEW HALOGENATED
IMIDASOLILMETYLEN-2-THIO-1,3-THIAZOLIDINE-4-ONES (GLITAZONES)
(review of literature and own data)**

A. K. Yarosh, M. V. Vovk*, R. V. Rodik*, O. A. Yarosh, V. I. Kalchenko*, V. O. Chornous*****

State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS Ukraine", 03680 Kyiv

*Institute of Organic Chemistry NAS Ukraine, 02660 Kyiv

**Representative Office "Novo Nordisk" A/S sn Ukraine, 04070 Kyiv

***Bukovinsky State Medical University Ministry of Health Ukraine, 58000 Chernivtsi

A review of literature dealing with one of the most promising groups of for treatment of diabetes mellitus type 2 — thiazolidinediones (glitazones) — showed pioglitazone to represent with significant limitations this group since 2012. This necessitates intensification of search for new members of this class of compounds with improved positive properties and fewer side effects. New derivatives of halogenic thiazolidinediones synthesized at the Institute of Organic Chemistry NAS Ukraine were evaluated for the presence of hypoglycemic properties. It was shown that 5-[(2,4-dichlor-1-phenyl-1H-imidazol-5-yl)methylen]-2-thio-1,3-thiazolidin-4-on, witch hypoglycemic effect exceeded the effect of pioglitazone in a similar, and at a dose 10 times higher than in the comparator. Reducing the concentration of glucose in the blood of mice after administration of the compound caused a rapid decrease of its concentration of 19-36 % between 1-8 hours after administration, significantly stronger than the reference pioglitazone introduced as a dose of 1 mg/kg and at a dose 10 times higher — 10 mg/kg ($P < 0.05$). Thus, synthesized new halogenic glitazones may be promising for further in-depth study of their efficacy and safety, with the prerequisites of new, more effective than existing, hypoglycemic drugs in the type 2 diabetes treatment.