

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НОВОГО ПОХІДНОГО ТІАЗОЛІДОНУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ

**О. О. Перепелиця<sup>1</sup>, І. М. Яремій<sup>1</sup>, М. К. Братенко<sup>1</sup>, І. О. Новицька<sup>2</sup>, К. П. Купчанко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці, Україна

<sup>2</sup>Чернівецький медичний коледж Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці, Україна

**Ключові слова:**  
похідні  
тіазолідону,  
гіпоглікемічна  
дія, біохімічні  
показники крові,  
інтактні щурів.

Клінічна та  
експериментальна  
патологія Т.16, №3  
(61). С.36-41.

DOI:10.24061/1727-  
4338.XVI.3.61.2017.33

E-mail:  
perepelutsya.olesia@  
gmail.com

**Резюме.** Доведено, що окремі похідні піразолу, зокрема й гібридні сполуки з тіазолідиновим циклом, діють як антигіперглікемічні агенти. Синтезована речовина - етиловий естер 4{(2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуор-метоксіфеніл-тіазолідин-2-іліден)гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонової кислоти належить до відомого класу лікарських засобів, похідних тіазолідонів. Найближчим вивченим аналогом за структурою до досліджуваної речовини є піоглітазон (5-{4-[2-(5-етилпіридин-2-іл)етокси]бензил} тіазолідин-2,4-діон), який як діюча речовина входить до складу антидіабетичних препаратів, зокрема глітазону. Попередні дослідження впливу синтезованого естеру на концентрацію глюкози в крові, проведені на мишах, засвідчили перспективність дослідження біологічної активності цієї сполуки як потенційного гіпоглікемічного засобу.

**Мета роботи** - оцінити вплив на біохімічні показники крові потенційної фармакологічної речовини етилового естеру 4{(2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуор-метоксіфенілтіазолідин-2-іліден)гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонової кислоти за умов двотижневого введення інтактним щурам.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на 16 білих статевозрілих інтактних безпородних щурах обох статей. Досліджувану речовину, розчинену у диметилсульфоксиді, вводили перорально у вигляді 3 %-ої крохмальної суспензії в дозі 0,0021 ммоль/кг маси тіла. Рівень глюкози в крові з хвостової вени щурів визначали експрес-аналізатором "OneTouch SelectSimple". Біохімічні показники крові, взятої на 14-й день експерименту, визначали за стандартизованими методиками.

**Результати.** Упродовж двотижневого введення речовини в дозі 0,0021 ммоль/кг маси тіла тварин на 14-й день спостерігалось незначне зниження вмісту глюкози в крові інтактних щурів, що свідчить про м'якість дії досліджуваної речовини та перспективність її подальшого дослідження. Результати аналізу основних біохімічних показників крові дослідних щурів свідчать про низьку їх варіабельність відносно показників контрольної групи. Досліджувана речовина не здійснювала токсичний вплив на організм інтактних щурів у дозі 0,0021 ммоль/кг тим самим відрізняючись від глітазону низкою переваг, пов'язаними з відсутністю анемії, цитолізу гепатоцитів та приросту маси тіла.

**Висновки.** Етиловий естер 4{(2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксіфенілтіазолідин-2-іліден)гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонової кислоти у дозі 0,0021 ммоль/кг маси тіла за умов щоденного двотижневого введення ініціює помірний гіпоглікемічний ефект та не викликає побічних ефектів в організмі інтактних щурів, пов'язаних з цитолізом гепатоцитів, анемією та збільшенням маси тіла.

**Ключевые слова:**  
производные  
тиазолидона,  
гипогликемическое  
действие, биохимические  
показатели  
крови,  
интактные  
крысы.

Клиническая и  
экспериментальная  
патология Т.16, №3  
(61). С.36-41.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ТИАЗОЛИДОНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ

**О. О. Перепелица, И. Н. Яремий, М. К. Братенко, И. О. Новицкая, К. П. Купчанко**

**Резюме.** Доведено, что отдельные производные пиразола, отчасти и гибридные соединения с тиазолидиновым циклом, действуют как антигипергликемические агенты. Синтезированное вещество - этиловый эстер 4{(2-этокси-2-оксоэтилден-4-оксо-1-(4-дифторметоксифенилтиазолидин-2-илиден)гидразоно}-1-метилпиразол-3-карбоновой кислоты принадлежит к известному классу лекарственных средств, производных тиазолидонов. Ближайшим изученным аналогом по структуре к исследуемому веществу является пиоглитазон (5-{4-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]бензил} тиазолидин-2,4-дион), который в качестве действующего вещества входит в состав антидиабетических препаратов, в частности, глитазона.

Предыдущие исследования влияния синтезированного эфира на концентрацию глюкозы в крови, проведенные на мышах, засвидетельствовали перспективность исследования биологической активности этого соединения как потенциального

гипогликемического средства.

**Цель работы** - оценить влияние на биохимические показатели крови потенциально фармакологического вещества этилового эстера 4{(2-этокси-2-оксоэтилиден-4-оксо-1-(4-дифторметоксибензилтиазолидин-2-илиден]гидразоно}-1-метилпиразол-3-карбоновой кислоты в условиях 14-дневного введения интактным крысам.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на 16 белых половозрелых интактных беспородных крысах обоих полов. Исследуемое вещество, растворенное в диметилсульфоксиде, вводили перорально в виде 3 %-ой крахмальной субстанции в дозе 0,0021 ммоль/кг. Уровень глюкозы в крови с хвостовой вены крыс определяли экспресс-анализатором "OneTouch SelectSimple". Биохимические показатели крови, взятой на 14-й день эксперимента, определяли по стандартизированным методикам.

**Результаты.** В течении длительного введения вещества в дозе 0,0021 ммоль/кг массы тела животных на 14-й день наблюдалось незначительное снижение содержания глюкозы в крови интактных крыс, что свидетельствует о мягкости действия исследуемого вещества и перспективность его дальнейшего изучения. Результаты анализа основных биохимических показателей крови опытных крыс свидетельствуют о низкой их вариабельности относительно показателей контрольной группы. Исследуемое вещество не осуществляло токсическое влияние на организм интактных крыс в дозе 0,0021 ммоль/кг, тем самым получая ряд преимуществ по сравнению с глутазоном, связанными с отсутствием анемии, цитолизом гепатоцитов и приростом массы тела.

**Выводы.** Этиловый эстер 4{(2-этокси-2-оксоэтилиден-4-оксо-1-(4-дифторметоксибензилтиазолидин-2-илиден]гидразоно}-1-метилпиразол-3-карбоновой кислоты в минимально эффективной дозе 0,0021 ммоль/кг массы тела в условиях длительного введения инициирует умеренный гипогликемический эффект и не вызывает побочных эффектов в организме интактных крыс, связанных с цитолизом гепатоцитов, анемией и увеличением массы тела.

**Key words:**  
thiazolidone  
derivatives,  
hypoglycemic  
activity,  
biochemical  
parameters of  
blood, intact rats.

Clinical and  
experimental  
pathology. Vol.16,  
№3 (61). P.36-41.

#### INVESTIGATION OF INFLUENCE OF A NEW THIAZOLIDON DERIVATIVE ON SOME BIOCHEMICAL BLOOD INDEXES.

**O. O. Perepelytsya, I. M. Yaremiy, M. K. Bratenko, I. O. Novytska, K. P. Kupchanko**

**Abstract.** It has been shown that some derivatives of pyrazolidone such as hybrid compounds with the thiazolidone cycle can exhibit the antihyperglycemia activity. A new compound - ethyl ester 4{(2-etoxy-2-oxoethyleden-4-oxo-1-(4-difluormetoxyphenylthiazolidine-2-ilidene]hydrazono}-1-methylpyrazole-3-carbonic acid (EE) has been synthesized. This substance is a member of well-known series of pharmaceuticals - derivatives of thiazolidone. Pioglutazone (5-{4-[2-(5-ethylpyridine-2-il)etoxy]benzyl}thiazolidine-2,4-dion) is the closest analog of this newly synthesized compound and it is known with its antidiabetic activity as a component of some drugs such as glutazone. Biological activity of the above mentioned compound has been proven by the previous investigations of influence of the synthesized ester on the glucose concentration in blood of mice. Therefore, it may have good prospects as a hypoglycemic medicine.

**Aim.** To evaluate a character of influence of the prospective medicine ethyl ester 4{(2-etoxy-2-oxoethyleden-4-oxo-1-(4-difluormetoxyphenylthiazolidine-2-ilidene]hydrazono}-1-methylpyrazole-3-carbonic acid on some biochemical indexes of blood at 14 days long administration to the intact rats.

**Materials and methods.** Screening has been carried out using white adult intact mongrel rats (16) of both genders. The substance was dissolved in dimethylsulfoxide and then administrated orally as a 3 % starch suspension. "OneTouch SelectSimple" glucometer has been used to determine the content of glucose in blood. Biochemical blood indexes were determined 14 days after the administration using respective standard methods.

**Results and discussion.** A slight decrease in the glucose content in blood of the intact rats has been found at 14th day of the prolonged administration of EE, which proves mildness of its action and ensures interest in further investigations of its therapeutic properties. As seen from the records of main biochemical indexes of the rat's blood, they are low variable in reference to the control group. There is no toxic effect of 0,0021 mM/kg dose of EE on the rats and this is its competitive advantage over glutazone, which may induce some adverse effects: anaemia, hepatocytes cytolysis, body weight gain.

**Conclusions.** The minimal effective dose of 0.0021 mM/kg of ethyl ester 4{(2-etoxy-2-oxoethyleden-4-oxo-1-(4-difluormetoxyphenylthiazolidine-2-ilidene]hydrazono}-1-

*methylpyrazole-3-carbonic acid results in mild hypoglycaemic effect at the prolonged administration. This effect is similar to that of the referent medicine glutazone. However, EE does not induce adverse effects known for glutazone: hepatocytes cytolysis, anaemia and body weight gain.*

### Вступ

Актуальним завданням сучасної медичної хімії є пошук безпечних високоефективних гіпоглікемічних засобів для лікування цукрового діабету II типу, негативними наслідками якого є зниження тривалості та якості життя. Препарати, які використовує сучасна медицина у лікуванні цієї недуги в напрямку підвищення чутливості тканин до інсуліну (сенситаїзери), серед яких значного поширення набула група тiazолідиндіонів (глітазонів), володіють високою токсичністю для гепатоцитів та сприяють збільшенню кількості розвитку інфарктів міокарда [1, 2, 3]. Тому хіміки-органіки ставлять собі за мету синтезувати речовини, які володіють перевагами над існуючими лікарськими засобами за гіпоглікемічною активністю, низькою токсичністю, тривалістю та м'якістю дії.

Доведено, що окремі похідні піразолу [4], зокрема й гібридні сполуки з тiazолідинним циклом [5], діють як антигіперглікемічні агенти. Саме тому синтезовані біциклічні структури на основі піразолу та тiazолідину слід розглядати як потенційно фармакологічні речовини при пошуку нових безпечних гіпоглікемічних лікарських засобів.

Синтезована речовина - етиловий естер 4{(2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксіфеніл-тiazолідин-2-іліден)гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонної кислоти (М.м. = 483) належить до похідних тiazолідонів. Найближчим вивченим аналогом за структурою до досліджуваної речовини (ДР) є піоглітазон (5-{4-[2-(5-етилпіридин-2-іл)етокси]бензил} тiazолідин-2,4-діон, М.м. = 356). Попередні дослідження впливу синтезованого естеру на концентрацію глюкози в крові, проведені на мишах, засвідчили перспективність дослідження біологічної активності цієї сполуки як потенційного гіпоглікемічного засобу [6]. Тому дослідження основних біохімічних показників крові тварин після двотижневого введення ДР сприятиме оцінці її можливих побічних ефектів при довготривалому введенні.

### Мета роботи

Оцінити вплив потенційно фармакологічної речовини етилового естеру 4{(2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксіфеніл-тiazолідин-2-іліден)гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонної кислоти на біохімічні показники крові інтактних щурів за умов 14-денного введення.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили на 16 білих статевозрілих інтактних безпородних щурах обох статей масою 200-250 г, які утримувались за стандартних умов віварію з урахуванням "Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)" [7] та методичних рекомендацій О. В. Стефанова [8].

Досліджувана речовина - етиловий естер 4{(2-етокси-

си-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксіфеніл-тiazолідин-2-іліден)гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонної кислоти синтезований в лабораторії органічного синтезу кафедри медичної та фармацевтичної хімії БДМУ під керівництвом проф. М. К. Братенка. Структура речовини підтверджена спектрами ІЧ, ЯМР, ІН, ІЗС та хромато-масаналізом. В експерименті використовувалася мінімальна доза ДР (0,0021 ммоль/кг), яка дала максимальний ефект на п'яту годину після введення в дослідженні на мишах [6]. ДР, розчинену у диметилсульфоксиді, вводили з допомогою зонда перорально у вигляді 3 %-ої крохмальної суспензії. Кожна група налічувала по 8 щурів обох статей. Контрольна група тварин отримувала крохмальний розчин з розчинником. Упродовж 14-денного експерименту щурів утримували в стандартних умовах віварію, кожних 3 дні реєстрували масу тіла. Утримання та декапітацію тварин здійснювали під легкою ефірною анестезією з дотриманням принципів гуманного відношення до тварин у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним Конгресом із біоетики (Київ, 2000), що узгоджується з правилами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовують для експериментальних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986). Визначення глюкози в крові проводили експрес-аналізатором "OneTouch SelectSimple" натще і на п'яту годину після введення речовини. Біохімічні показники плазми крові, взятої в присутності гепарину на 14-ту добу введення ДР, визначали колориметрично за стандартними методиками з використанням діагностичних наборів ПРАТ "Реагент" та НВП "Філісіт-Діагностика" (м. Дніпро, Україна): активність альфа-амілази - амілокластичним методом Караваєя, аланін- і аспартатмінотрансфераз (АЛТ і АСТ) - методом Райтмана-Френкеля; вміст загального білку - біуретовим методом, альбумінів - реакцією з бромокрезоловим зеленим, сечовини - діацетилмонооксимним методом, загального білірубину - за методом Л. Єндрашека, креатиніну - уніфікованим методом за Поппером, сечову кислоту - відновленням фосфорновольфрамового реактиву, загальних ліпідів - реакцією з сульфосфосфоганіліновим реактивом, загального холестерину - ферментативним (CHOD-PAF) методом. Уміст гемоглобіну в цільній крові визначали гемоглобінціанідним методом, а малонового альдегіду в еритроцитах - реакцією з тіобарбітуровою кислотою [9]. Отримані результати обробляли з використанням програмних пакетів Microsoft Excel (2010). Для валідності висновків використали непараметричний критерій порівняння Mann-Whitney (Манні-Вітні), який засвідчив подібні результати щодо обрахунків величини p за допомогою критерію Стьюдента. Рівень  $p < 0,05$  вважали вірогідним.

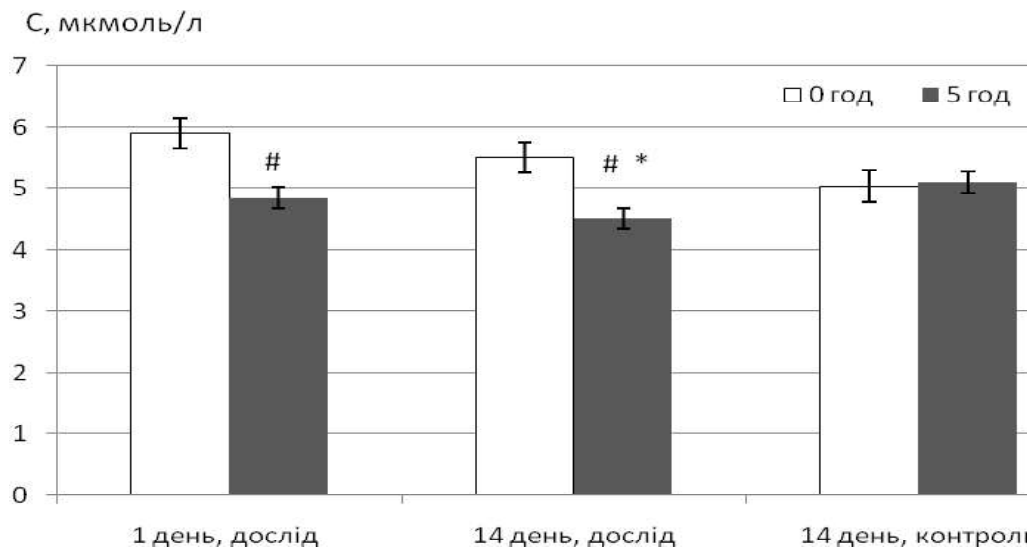
### Результати та їх обговорення

Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №3 (61)

Моніторинг динаміки вмісту глюкози в крові як упродовж першого, так і на чотирнадцятий день експерименту засвідчив вірогідну відмінність у 1,2 рази ( $p=0,001$ ) між рівнем глюкози в крові, взятої натще, та на п'яту годину після введення ДР (рис.). Зі зростанням тривалості експерименту концентрація глюкози в крові на п'яту годину після введення 14-го дня експерименту в щурів дослідної групи була в 1,2 рази ( $p=0,013$ ) нижчою за аналогічний показник у щурів контрольної групи. Вміст глюкози в крові контрольної групи тварин натще і на п'яту годину з моменту введення вірогідно не відрізнявся.

Отже, при тривалому щоденному пероральному

введенні ДР у дозі  $0,0021$  ммоль/кг маси тіла тварин на 14-й день спостерігалось нерізке зниження концентрації глюкози в крові. Зважаючи на структурну близькість ДР до тiazолідиндіонів, отримані результати все ж дозволяють зробити припущення про ймовірну помірну та "м'яку" (без ризику розвитку сильної гіпоглікемії) ефективність ДР при цукровому діабеті II типу, оскільки з літературних джерел відомо [8], що ряд сполук, які належать до тiazолідиндіонів і є структурно подібними до ДР, не знижують вміст глюкози в крові інтактних щурів, проте виявляють виражений гіпоглікемічний ефект при їх введенні на фоні гіперглікемії при цукровому діабеті II типу. Синтезована речовина є структур-



**Рисунок. Концентрація глюкози (мкмоль/л) в крові інтактних щурів на 14-й день введення досліджуваної речовини в дозі  $0,0021$  ммоль/кг маси тіла. #: щодо вихідного рівня глюкози в крові; \*: щодо контролю**

но спорідненою до піоглітазону, що дозволяє припустити подібність механізмів дії ДР та глітазону, гіпоглікемічну активність якого пов'язують насамперед зі збільшенням чутливості периферичних тканин до інсуліну.

Оскільки медикаментозні засоби корекції рівня глікемії при цукровому діабеті повинні не тільки виявляти виражену гіпоглікемічну дію, але й бути безпечними і не спричиняти побічних ефектів на організм, нами було проведено визначення основних біохімічних показників крові дослідних щурів, взятої на 14-й день після початку введення ДР в дозі  $0,0021$  ммоль/кг маси тіла. Результати аналізу свідчать про низьку варіабельність показників крові дослідних щурів відносно контрольної групи (табл.), що вказує на відсутність суттєвих порушень функціонування основних органів і систем організму тварин. Так, зокрема активність  $\alpha$ -амілази не змінюється порівняно з показниками тварин контрольної групи, що свідчить про відсутність негативного впливу ДР на ексокринну функцію підшлункової залози. Показники активності амінотрансфераз вірогідно не зростають, а навіть дещо зменшуються, що вказує на відсутність ознак цитолізу гепатоцитів, на відміну від глітазону, який, як зазначено в "Інструкції для медичного застосування лікарського засобу", при тривалому введенні може спричинити розвиток зазначеного синдрому. ДР має ще одну перевагу над глітазоном - ста-

більний рівень гемоглобіну, який відповідає показникам фізіологічної норми, що свідчить про відсутність такої побічної дії ДР, як анемія, на відміну від препарату-аналогу глітазону. На відсутність порушень пігментного обміну також вказують показники вмісту загального білірубину, які у сироватці крові тварин обох дослідних груп не відрізнялися вірогідно від показників контрольних щурів. Оскільки показники вмісту загального білку, альбумінів і сечовини при двотижневому щоденному введенні ДР не змінилися, можна стверджувати про відсутність порушення білоксинтезувальної й амоніакдетоксикаційної функцій печінки. Вміст сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові за дії ДР також вірогідно не відрізнялися від показників тварин контрольної групи, що вказує як на відсутність посилення процесів катаболізму, так і на відсутність порушення екскреторної функції нирок. Вірогідних змін щодо показників загальних ліпідів і загального холестерину за дії ДР не виявлено, що вказує на відсутність негативного впливу ДР на обмін ліпідів. Стабільність показників вмісту малонового альдегіду в еритроцитах крові щурів контрольної та дослідної групи свідчить про відсутність прооксидантної дії тестованої речовини.

Отже, маючи ряд переваг перед глітазоном, пов'язаних з відсутністю розвитку анемії та цитолізу гепатоцитів, досліджувана речовина не здійснює токсичний

Біохімічні показники крові інтактних щурів на 14-й день уведення речовини в дозі 0,643 мг/кг (M±m, n=8)

№ з/п	Показники	Контроль	Дослід
1.	Альфа-амілаза, мг/год·мл	33,7 ± 6,97	34,6 ± 8,81
2.	АЛТ, мкмоль/год·мл	0,64 ± 0,169	0,132 ± 0,0725 p=0,015
3.	АСТ, мкмоль/год·мл	0,59 ± 0,197	0,13 ± 0,042 p=0,039
4.	Гемоглобін, г/л	123 ± 24,3	139±5,13
5.	Загальний білок, г/л	52,5 ± 9,88	58,3 ± 15,7
6.	Альбуміни, г/л	31,5 ± 3,73	31,4 ± 8,86
7.	Сечовина, ммоль/л	7,62 ± 1,65	7,62 ± 1,502
8.	Білірубін, мкмоль/л	1,7 ± 0,97	1,5 ± 0,37
9.	Креатинін, мкмоль/л	106,9 ± 21,5	117,9 ± 32,4
10.	Сечова кислота, ммоль/л	0,185 ± 0,046	0,195 ± 0,056
11.	Загальні ліпіди, г/л	3,96 ± 0,498	3,81 ± 1,117
12.	Загальний холестерин, ммоль/л	2,40 ± 0,517	2,29 ± 0,709
13.	Малоновий альдегід, мкмоль/л	29,7 ± 3,46	25,3 ± 1,62

вплив на організм інтактних щурів у дозі 0,0021 ммоль/кг.

Моніторинг динаміки маси тіла упродовж 14-денного введення досліджуваної речовини засвідчив відсутність приросту маси тіла на відміну від побічної дії, властивої глітазону, пов'язаної зі збільшенням ваги. Так, на перший день експерименту середня маса контрольної групи тварин становила 215,8 ± 4,92 г, дослідної - 230 ± 68,2, а на 14-й день експерименту - 217,8 ± 12,9 г та 230 ± 66,9 г, відповідно. Отже, введення досліджуваної речовини у дозі 0,0021 ммоль/кг упродовж 14-ти днів не впливає на зміну маси тіла тварин, що є ще однією перевагою перед глітазоном.

### Висновки

Похідні тiazолідинону є перспективними об'єктами для доклінічного дослідження з метою пошуку безпечних гіпоглікемічних засобів. Етиловий естер 4{(2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксіфеніл)тiazолідин-2-іліден]гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонової кислоти у дозі 0,0021 ммоль/кг за двотижневого перорального введення ініціює помірний гіпоглікемічний ефект у щурів та не викликає побічних ефектів в організмі інтактних щурів, пов'язаних з цитолізом гепатоцитів, анемією та збільшенням маси тіла.

### Перспективи подальших досліджень

Дослідити вплив етилового естеру 4{(2-етокси-2-оксоетиліден-4-оксо-1-(4-дифлуорметоксіфеніл)тiazолідин-2-іліден]гідразоно}-1-метилпіразол-3-карбонової кислоти на глікемічний профіль щурів із цукровим діабетом 2 типу, спричиненим уведенням дексаметазону.

### Список літератури

1. Barman JA, Plosker GL, Rosiglitazone. *Drugs*. 1999; 6 (57): 921-930.
2. Александров АА, Кухаренко СС, Ядрихинская МН. Тiazолідиндионы: "герои нашего времени". *Лечащий врач*. 2012; 11: 23-27.

3. Lincoff A, Wolski K, Nicholls S, Nissen S. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-analysis of Randomized Trials. *Journal of American Medicine*. 2007; 298: 1180-1188.

4. Hernandez-Varguez E., Aguayo-Ortiz R., Ramirez-Espinoza J. Synthesis, hypoglycemic activity and molecular modeling studies of pyrazole-3-carbohydrazides designed by a CoMFA model. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013; 1(69): 10-21.

5. Bhosle M, Mali J, Pal S. Synthesis and antihyperglycemic evaluation of new 2-hydrazolyl-4-thiazolidinone-5-carboxylic acids having pyrazolyl pharmacophores. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2014; 12(24): 2651-2654.

6. Братенко МК, Барус ММ, Денисенко ОМ. Синтез та гіпоглікемічну активність похідних 4-піразоліден-3-карбонових кислот, екзофункціоналізованих гідразиніліден-1,3-тiazолідиновим фрагментом. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015; 1(49): 37-43.

7. Буров ЮВ, Березовская ИВ, Золотарева ГН. Правила доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP): РД 64-126-91, 2-е изд. - Москва: Центр по біотехнології, медицині та фармації; 2000. 78 с.

8. Стефанов ОВ, редактор. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). Київ: Авіцена; 2002. 527 с.

9. Камышников В. С. Методы клинических лабораторных исследований. Минск: Беларусь; 2003. 775 с.

### References.

1. Barman JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs*, 1999; 57 (6): 921-930.
  2. Aleksandrov AA, Kuharenko SS, Yadrinhinskaya MN, Shatskaya OA, Drozdova EN. Tiazolidindionyi: "geroi nashego vremeni" [Thiazolidinones: "heroes of our time"]. *Lechaschiy vrach*, 2012, (11): 23-27. (in Russian).
  3. 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. *Journal of American Medicine*. 2007; 298: 1180-1188.
  4. Hernandez-Varguez E., Aguayo-Ortiz R., Ramirez-Espinoza J. J., Estrada-Soto S., Hernandez-Luis F. Synthesis, hypoglycemic activity and molecular modeling studies of pyrazole-3-carbohydrazides designed by a CoMFA model. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013; 69(1): 10-21.
  5. Bhosle MR, Mali JR, Pal S, Srivastava AK, Mane R. Synthesis and antihyperglycemic evaluation of new 2-hydrazolyl-4-thiazolidinone-5-carboxylic acids having pyrazolyl pharmacophores. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2014; 24 (12):2651-2654.
- Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №3 (61)

6. Bratenko MK, Barus MM, Denysenko OM, Rodik RV, Vovk MV, Yarosh OK. Syntez ta hipohlikemichnu aktyvnist pokhidnykh 4-pirazoliden-3-karbonovykh kyslot, ekzofunktsionalizovanykh hidrazyniliden-1,3-thiazolidynovym frahmentom [Synthesis and hypoglycaemic activity of derivatives of 4-pyrazoliden-3-carbonic acids, exofunctionalized by hydrasiniliden-1,3-thiazolidine fragment]. Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii. 2015; 1(49):37-43. (in Ukrainian).

7. Burov YuV, Berezovskaya IV, Zolotareva GN. Pravila doklinicheskoy otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv

(GLP): RD 64-126-91 (2-e izd.) [Rules of preclinical safety assessment of pharmacological agents (GLP): RD 64-126-91(2)]. Moskva: Tsentr po biotekhnologii, meditsine i farmatsii; 2000. 78 s. (in Russian).

8. Stefanov OV, red.. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (metodychni rekomendatsii) [Preclinical investigation of medicines (guidelines)]. Kyiv: Avitsena. 2002: 527 s. (in Ukrainian).

9. Kamyshnikov VS. Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy [Methods of clinical lab investigations.]. Minsk: Belarus'; 2003:775 s. (in Russian).

#### Відомості про авторів:

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

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

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

Новицька І. О. - кандидат медичних наук, викладач Чернівецького медичного коледжу Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

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

#### Сведения об авторах:

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

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

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

Новицкая И. О. - кандидат медицинских наук, преподаватель Черновицкого медицинского колледжа 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".

Yaremiy 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".

Novytska I. O. - candidate of medical science, teacher of Chernivtsi college of medicine, 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 1.08.2017*

*Рецензент – проф. І.І.Заморський*

*© О. О. Перепелиця, І. М. Яремій, М. К. Братенко, І. О. Новицька, К. П. Купчанко, 2017*