

ФАРМАКОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

А. В. Долженко¹, В. П. Котегов², А. Т. Година², Б. Я. Сыропатов¹,
Н. В. Колотова¹, В. О. Козьминых¹

Изучено влияние 20 замещенных амидов и гидразидов янтарной кислоты на уровень глюкозы в крови здоровых крыс, обсуждается зависимость активности от структуры соединений. У наиболее эффективных гипогликемических веществ определена острая токсичность и изучен их сахароснижающий эффект на модели аллоксанового диабета.

Ключевые слова: амиды, гидразиды, янтарная кислота, гипогликемическая активность, аллоксановый диабет

ВВЕДЕНИЕ

Сукцинамидный фрагмент в структуре органических соединений способствует снижению их токсичности, а также является фармакофорной группировкой, обуславливающей, в том числе, и гипогликемическую активность [1, 3, 7]. С целью поиска новых сахароснижающих веществ и изучения связи эффектов с химической структурой нами синтезированы [1 – 4] и подвергнуты фармакологическому исследованию арил- (№ 1 – 5) и гетериламиды (№ 6 – 11), а также ацилгидразиды (№ 12 – 20) янтарной кислоты общей структуры: $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{CONHR}$.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение гипогликемической активности проводили на нелинейных белых крысах обоего пола массой 200 – 280 г здоровых и с аллоксановой моделью диабета [8]. Эффекты соединений сравнивали с действием противодиабетических препаратов групп сульфонилмочевины (гликлазид) и бигуанида (метформин). Животных лишали пищи за 14 ч до опыта и на время его проведения, не ограничивая питьевой режим. При скрининге новые соединения и препараты сравнения вводили здоровым животным в дозе 50 мг/кг внутривентриально, а 4-пиридиламид янтарной кислоты (№ 8) из-за выраженной токсичности — 5 мг/кг. При изучении гипогликемического действия наиболее активных веществ (№ 4, 14, 17) на животных с аллоксан-индуцированным диабетом соединения вводили внутрь по 100 мг/кг, препараты сравнения — по 50 мг/кг. В контроле использовали эквивалентное количество 1 % крахмальной слизи. Пробы крови для исследования брали из хвостовой вены крыс до введения веществ, а также через 3 и 5 ч после их инъекции. Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом [6]. Количество крыс, использованных в каждой серии опытов (n), указано в табл. 1 и 2. Результаты эксперимен-

тов обрабатывали статистически с использованием коэффициента Стьюдента.

Острую токсичность наиболее активных соединений (№ 4, 14, 17) и эталонных препаратов при внутривентриальном введении определяли на нелинейных белых мышах массой 17 – 25 г. Вещества вводили в виде водного раствора или суспензии из расчета 0,5 мл на 10 г массы в возрастающих дозах. Результаты обрабатывали по [5] с вычислением средней смертельной дозы (ЛД₅₀) при $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены данные о влиянии 20 замещенных амидов и гидразидов янтарной кислоты на уровень глюкозы в крови нормогликемических животных. Они показывают, что вещества, проявляющие гипогликемическую активность, обнаружены среди ариламидов (№ 2, 4) и ацилгидразидов (№ 12-14, 16, 17, 20) янтарной кислоты. Соединения, повышающие содержание глюкозы в крови здоровых животных, найдены во всех изучаемых рядах (№ 1, 6, 8, 9, 15). Установлено, что введение нитрогруппы в пятое положение 2-гидроксифениламидного фрагмента соединения № 1 приводит к изменению профиля его влияния с гипер- на гипогликемический. Гипергликемическое действие, характерное для ряда гетериламидов янтарной кислоты (№ 6, 8, 9), наиболее выражено у соединения с 4-пиридиламидным остатком (№ 8), повышавшего уровень глюкозы в крови на 30,6(8,4%. Ацилгидразид янтарной кислоты и его аналоги (№ 12-14) оказывают гипогликемическое действие, наиболее выраженное у метоксиацетилгидразида этой кислоты (№ 14). Сахароснижающая активность бензоилгидразидов янтарной кислоты зависит как от природы, так и от положения заместителей в бензольном кольце. Так, введение аминогруппы во второе положение ароматического кольца бензоильного фрагмента приводит к гипергликемическому эффекту (№15), а перемещение ее в третье или четвертое положения изменяет направленность действия: соединения № 16, 17 снижают

¹ Кафедра физиологии (зав. — проф. Б. Я. Сыропатов) и кафедра аналитической химии (зав. — проф. В. О. Козьминых) Пермской государственной фармацевтической академии, Пермь, 641990, ул. Ленина, 48.

² Кафедра фармакологии (зав. — проф. В. П. Котегов) Пермской государственной медицинской академии, Пермь, 614990, ул. Куйбышева, 39.

Таблица 1. Влияние амидов и гидразидов янтарной кислоты на уровень глюкозы в крови здоровых крыс

№	Соединение Название	n	Исходный уровень глюкозы в крови, ммоль/л	Изменение концентрации глюкозы в крови, %	
				Через 3 ч	Через 5 ч
<i>Арилами́ды янтарной кислоты</i>					
1	2-гидроксифениламид	6	4,5 ± 0,2	+ 3,1 ± 9,1	+ 7,6 ± 5,6 ^a
	контроль	6	4,7 ± 0,2	- 4,2 ± 1,2	- 8,9 ± 2,8
2	2-гидрокси-5-нитрофениламид	6	5,3 ± 0,1	- 7,5 ± 2,2	- 17,0 ± 0,6 ^B
	контроль	6	5,4 ± 0,2	- 8,5 ± 1,6	- 7,8 ± 2,2
3	2-тиофениламид	3	5,0 ± 0,1	- 12,3 ± 5,4	- 11,1 ± 4,3
	контроль	6	5,4 ± 0,2	- 8,5 ± 1,6	- 7,8 ± 2,2
4	4-ацетилфениламид	7	6,0 ± 0,2	- 15,0 ± 3,8	- 23,3 ± 3,8 ^B
	контроль	6	5,4 ± 0,2	- 8,5 ± 1,6	- 7,8 ± 2,2
5	2-карбокси-5-гидроксифениламид	6	4,4 ± 0,1	+ 0,9 ± 4,8	- 0,5 ± 3,6
	контроль	6	4,7 ± 0,2	- 4,2 ± 1,2	- 8,9 ± 2,8
<i>Гетерилами́ды янтарной кислоты</i>					
6	2-пиридиламид	6	4,7 ± 0,1	+ 9,4 ± 2,2 ^Г	+ 0,6 ± 3,6
	контроль	6	4,7 ± 0,2	- 4,2 ± 1,2	- 8,9 ± 2,8
7	3-пиридиламид	6	4,8 ± 0,1	- 8,3 ± 2,3	- 12,4 ± 2,0
	контроль	6	4,7 ± 0,2	- 4,2 ± 1,2	- 8,9 ± 2,8
8	4-пиридиламид	6	4,3 ± 0,1	+ 0,9 ± 4,8	+ 30,6 ± 8,4 ^Г
	контроль	6	4,1 ± 0,2	- 3,7 ± 3,3	- 13,5 ± 4,3
9	2-пиримидиламид	6	4,1 ± 0,3	+ 3,9 ± 3,2	+ 4,0 ± 3,8 ^б
	контроль	6	4,1 ± 0,2	- 3,7 ± 3,3	- 13,5 ± 4,3
10	3,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-6-пиримидиламид	6	4,8 ± 0,1	- 6,4 ± 1,7	- 15,4 ± 2,3
	контроль	6	4,7 ± 0,2	- 4,2 ± 1,2	- 8,9 ± 2,8
11	1-триазиолами́д	3	5,1 ± 0,1	- 9,8 ± 6,3	- 19,6 ± 5,0
	контроль	6	5,4 ± 0,2	- 8,5 ± 1,6	- 7,8 ± 2,2
<i>Ацилгидрази́ды янтарной кислоты</i>					
12	ацетилгидразид	6	4,8 ± 0,1	- 15,5 ± 2,2 ^б	- 4,6 ± 2,6
	контроль	6	4,7 ± 0,2	- 4,2 ± 1,2	- 8,9 ± 2,8
13	трифторацетилгидразид	6	4,0 ± 0,1	- 12,6 ± 1,9 ^а	- 15,9 ± 1,9
	контроль	6	4,1 ± 0,2	- 3,7 ± 3,3	- 13,5 ± 4,3
14	метоксиацетилгидразид	7	5,4 ± 0,1	- 11,4 ± 9,0	- 22,2 ± 1,8 ^Г
	контроль	6	5,4 ± 0,2	- 8,5 ± 1,6	- 7,8 ± 2,2
15	2-аминобензоилгидразид	6	4,7 ± 0,1	+ 0,9 ± 4,1	+ 0,7 ± 2,3 ^а
	контроль	6	4,7 ± 0,2	- 4,2 ± 1,2	- 8,9 ± 2,8
16	3-аминобензоилгидразид	6	4,4 ± 0,1	- 15,1 ± 1,0 ^Г	- 8,6 ± 1,3
	контроль	6	4,7 ± 0,2	- 4,2 ± 1,2	- 8,9 ± 2,8
17	4-аминобензоилгидразид	6	4,0 ± 0,3	- 11,0 ± 4,5	- 24,7 ± 4,0 ^B
	контроль	6	4,7 ± 0,2	- 4,2 ± 1,2	- 8,9 ± 2,8
18	2-гидроксibenзоилгидразид	6	5,3 ± 0,1	- 4,7 ± 1,5	- 2,1 ± 2,9
	контроль	6	5,4 ± 0,2	- 8,5 ± 1,6	- 7,8 ± 2,2
19	3-нитробензоилгидразид	6	5,1 ± 0,1	- 4,5 ± 1,2	- 6,7 ± 1,6
	контроль	6	5,4 ± 0,2	- 8,5 ± 1,6	- 7,8 ± 2,2
20	изоникотиноилгидразид	6	4,6 ± 0,1	- 12,9 ± 5,5	- 19,0 ± 3,1 ^а
	контроль	6	4,7 ± 0,2	- 4,2 ± 1,2	- 8,9 ± 2,8
	гликлазид	6	4,3 ± 0,1	- 27,3 ± 3,3 ^Г	- 12,1 ± 3,3
	контроль	6	4,0 ± 0,1	- 7,8 ± 2,6	- 15,8 ± 2,5
	метформин	6	5,0 ± 0,1	+ 4,3 ± 4,1	+ 5,0 ± 0,1 ^Г
	контроль	6	4,7 ± 0,2	- 4,2 ± 1,2	- 8,9 ± 2,8

Примечание. Значимость различий с контролем: ^a — $p < 0,05$, ^б — $p < 0,02$, ^B — $p < 0,01$, ^Г — $p < 0,001$.

Таблица 2. Гипогликемическое действие наиболее эффективных производных янтарной кислоты (№ 4, 14, 17) и препаратов сравнения на крысах с аллоксановой моделью диабета

№	Соединение Название	n	Исходный уровень глюкозы в крови, ммоль/л	Изменение концентрации глюкозы в крови, %	
				Через 3 ч	Через 5 ч
4	4-ацетилфениламид	6	9,6 ± 0,8	- 35,6 ± 11,7 ^a	- 54,3 ± 6,8 ^Г
	контроль	6	9,1 ± 1,3	- 8,8 ± 1,8	- 12,5 ± 2,8
14	метоксиацетилгидразид	6	12,5 ± 1,1	- 22,4 ± 5,4	- 48,8 ± 3,9 ^Г
	контроль	6	12,1 ± 0,9	- 13,3 ± 1,7	- 22,0 ± 2,5
17	4-аминобензоилгидразид	5	9,5 ± 1,6	- 51,6 ± 5,6 ^{Г, Д, Е}	- 63,6 ± 5,8 ^{Г, Д}
	контроль	6	9,1 ± 1,3	- 8,8 ± 1,8	- 12,5 ± 2,8
	Гликлазид	6	11,9 ± 0,6	- 29,8 ± 3,4 ^В	- 40,5 ± 3,6 ^Г
	контроль	6	11,9 ± 0,7	- 13,8 ± 2,4	- 20,3 ± 1,6
	Метформин	6	13,7 ± 1,3	- 29,2 ± 2,7 ^Г	- 49,5 ± 3,8 ^Г
	контроль	6	12,1 ± 0,9	- 13,3 ± 1,7	- 22,0 ± 2,5

Примечание. Значимость различий с контролем: ^a — $p < 0,05$, ^b — $p < 0,01$, ^c — $p < 0,001$; ^Г гликлазидом; ^Д — $p < 0,01$; с метформином: ^Е — $p < 0,01$

уровень глюкозы в крови животных. Замена аминогруппы на гидроксигруппу (№ 18) или нитрогруппу (№ 19) приводит к потере гипер- или гипогликемической активности.

Определение острой токсичности наиболее эффективных соединений (№ 4, 14, 17) и препаратов сравнения показало, что указанные 4-ацетилфениламид (№ 4), метоксиацетил- и 4-аминобензоилгидразид (№ 14, 17) при внутрибрюшинном введении имеют ЛД₅₀ > 2000 мг/кг. Для гликлазида и метформина этот показатель составил 355 (290–420) мг/кг и 980 (903–1063) мг/кг соответственно.

Экспериментальные данные по сахароснижающему эффекту соединений № 4, 14, 17 в сравнении с активностью эталонных препаратов на модели аллоксан-индуцированного диабета приведены в табл. 2. По эффективности гипогликемического действия на животных с диабетом максимальная активность была выявлена у 4-аминобензоилгидразида янтарной кислоты (№ 17).

ВЫВОДЫ

1. В экспериментах на здоровых животных замеченные амиды и гидразиды янтарной кислоты оказы-

вают как гипогликемическое, так и гипергликемическое действие. Гипогликемическая активность характерна для ариламидов и ацилгидразидов янтарной кислоты.

2. Наиболее эффективные соединения малотоксичны: при внутрибрюшинном введении в дозе 2 г/кг гибели животных не вызывают.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Долженко, Н. В. Колотова, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. ж.*, **36**(2), 6–8 (2002).
2. Н. В. Колотова, Е. Н. Козьминых, В. Э. Колла и др. *Хим.-фарм. ж.*, **33**(5), 22–28 (1999).
3. Н. В. Колотова, А. В. Долженко, В. О. Козьминых и др. *Хим.-фарм. ж.*, **33**(12), 9–11 (1999).
4. Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, А. В. Долженко и др. *Хим.-фарм. ж.*, **35**(3), 26–30 (2001).
5. В. В. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, **41**(4), 497–502 (1978).
6. З. И. Цюхно, В. Н. Славнов, Н. И. Панченко и др., *Функциональные методы исследования в эндокринологии*, Здоровье, Киев (1981).
7. Z. Brzozowski, F. Gajewski, I. Kozakiewicz, et al., *Acta. Pol. Pharm.*, **42**(3), 244–250 (1985).
8. H. Hettwer, B. Dahlmann, and S. D. Marjanovic, *Cell. Mol. Biol.*, **23**(4), 355–367 (1978).

Поступила 11.03.02.

HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF SUBSTITUTED AMIDES AND HYDRAZIDES OF SUCCINIC ACID

A. V. Dolzhenko¹, V. P. Kotegov², A. T. Godina², B. Ya. Syropyatov¹, N. V. Kolotova¹, and V. O. Koz'minykh¹

¹ Physiology Department and Analytical Chemistry Department, Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Lenina 48, Perm, 641990 Russia;

² Pharmacology Department, Perm State Medical Academy, ul. Kuibysheva 68, Perm, 614990 Russia

A series of 20 substituted amides and hydrazides of succinic acid were synthesized and studied with respect to their action upon the blood glucose level in intact rats. The structure–activity relationship is considered. Substances exhibiting maximum hypoglycemic activity were additionally characterized by the acute toxicity and the hypoglycemic effect on the model of alloxan diabetes in rats. It was found that 4-aminobenzoyl hydrazide is more effective and less toxic than the reference compounds metformin and glyclazide.