

## НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-5-27-31

### ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ПИРАЗОЛО[5,1-с]-1,2,4-ТРИАЗИНАНА КАТАРАКТОГЕНЕЗ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

А. А. Спасов<sup>1</sup>, Л. В. Науменко<sup>1</sup>, Ю. А. Говорова<sup>1</sup>, В. А. Косолапов<sup>1</sup>,  
А. С. Таран<sup>1</sup>, Д. А. Бабков<sup>1</sup>, Л. С. Мазанова<sup>1</sup>, А. В. Смирнов<sup>1</sup>,  
Ю. И. Великородная<sup>1</sup>, В. Л. Русинов<sup>2</sup>, И. М. Сапожникова<sup>2</sup>, С. К. Котовская<sup>2</sup>

Изучена антикатарактальная активность нового производного пиразолотриазина — соединения АВ-19, обладающего антигликирующими свойствами. Эффект соединения оценивали при помощи офтальмоскопии, а также патоморфологического исследования хрусталиков лабораторных животных, классифицируя катаракту по степени помутнения хрусталиков. Выявлено, что соединение АВ-19 и амингуанидин проявили антикатарактальную активность: изучаемое производное пиразолотриазина способствует меньшему накоплению конечных продуктов гликирования и карбоксиметиллизина в хрусталиках животных с экспериментальным сахарным диабетом на 52 %,  $p \leq 0,05$  по сравнению с животными с сахарным диабетом из группы контроля, и имеется тенденция к торможению катарактогенеза по данным патоморфологического исследования и офтальмоскопии. Соединение АВ-19 снижает уровень внутриглазного давления у животных с экспериментальным сахарным диабетом на 70 % ( $p \leq 0,05$ ), по сравнению с контролем. Соединение АВ-19 не имеет собственного раздражающего действия на конъюнктиву.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; неферментное гликирование; катаракта; соединение АВ-19; конечные продукты гликирования; карбоксиметиллизин; внутриглазное давление, крысы.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных механизмов развития поздних осложнений сахарного диабета (СД) является неферментное гликирование белков [15]. Оно связано со способностью глюкозы взаимодействовать с аминокислотными группами различных белков с образованием гликированных продуктов без участия каких-либо ферментов. Вначале наблюдается образование нестабильных Schiff-баз и фруктозаминов. В результате их перестройки формируются стабильные конечные продукты гликирования (КПГ). Скорость образования КПГ зависит от уровня и длительности гипергликемии [8], степень гликирования наиболее высока у длительно живущих белков. При этом нарушаются функции белков сыворотки крови, клеточных мембран, периферических нервов, коллагена, эластина, кристаллинов, липопротеинов низкой плотности, гемоглобина.

При гипергликемии происходит повышенное накопление глюкозы в хрусталике, в который она поступает по градиенту концентрации [1]. Белки хрусталика относятся к длительно живущим, что делает их уязвимыми для неферментного гликирования. Белки составляют 35 % массы хрусталика и более 85 % его сухого остатка. Белки водорастворимой фракции (кристаллины)

повышают коэффициент преломления хрусталика и обеспечивают его прозрачность. Неферментное гликирование вызывает формирование поперечных сшивок в структуре хрусталиковых белков, что способствует агрегации кристаллинов. Известно, что  $\alpha$ -кристаллины проявляют шапероноподобную активность, которая снижается при гликировании [7], соответственно увеличивается агрегация белков из водорастворимой фракции хрусталика, что приводит к появлению зон светорассеяния и снижению прозрачности хрусталика.

Накопление КПГ в хрусталике, к которым относят карбоксиметиллизин (КМЛ), увеличивается при СД [6], осложнением которого, приводящим к нарушению зрительных функций, является катаракта [7, 8, 15]. Согласно данным экспериментальных исследований амингуанидин, обладающий антигликирующей активностью, подавляет накопление КПГ и тормозит развитие осложнений СД — диабетической ретинопатии [10] и катаракты [14]. Однако в клинических исследованиях, посвященных изучению амингуанидина в качестве средства профилактики нефропатии при СД, были выявлены его неблагоприятные эффекты (гриппоподобные состояния) [4], поэтому остается актуальным поиск новых антигликирующих агентов, обладающих антикатарактальной активностью.

В результате изучения антигликирующей активности ряда производных пиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов было выявлено соединение — натриевая соль диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-3,8-дикарбоновой кислоты, моногидрат (соединение АВ-19), в 14 раз превышающее по антигли-

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1.

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», Россия, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19.

кирующей активности препарат сравнения аминогуанидин [4, 12].

Целью данного исследования явилось изучение влияния соединения АВ-19 на структуру и функции глаза в условиях развития стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета у крыс.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были проведены на 60 половозрелых крысах-самцах линии Спрег-Дули массой 260 – 280 г (ООО “НПК БиоТех”, г. Москва) и на 30 беспородных морских свинок массой 220 – 300 г (ООО “НИЦБМТ”, г. Москва), прошедших 2-недельный карантин в виварии ВолгГМУ. Содержание животных и проведение экспериментов происходило с учетом правил, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), и в соответствии с Приказом Минздрава России № 708н от 23.08.2010 “Об утверждении правил лабораторной практики”, “Принципам надлежащей лабораторной практики” (ГОСТ Р-53434-2009) и рекомендациям “Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств” [3]. Данная работа была одобрена региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (протокол № 2093 – 2019 от 18.01.2019).

В группу № 1 интактного контроля были включены 15 крыс. У остальных лабораторных животных СД вызывали стрептозотоцином, растворенным в 0,1 М натрий-цитратном буфере (рН 4,5), который вводили в хвостовую вену в дозе 45 мг/кг. Первое измерение концентрации глюкозы (кровь из хвостовой вены) в крови проводили через сутки после введения стрептозотоцина. Затем всем животным с уровнем глюкозы > 19,4 ммоль/л для снижения риска гибели от кетоацидоза назначали двухфазный инсулин Хумулин М3 (EliLilly, Франция) представляющий собой комбинацию инсулинов короткой (30 %) и средней (70 %) продолжительности действия. Введение инсулина подкожно в область холки животного строго в период времени 15.00 – 17.00 в дозе 1 – 4 ЕД по следующей схеме: при уровне глюкозы > 19,4 ммоль/л — 1 ЕД инсулина, > 25 ммоль/л — 2 ЕД, > 30 ммоль/л — 3 ЕД, > 33,3 – 4 ЕД. Корректировку дозы инсулина производили 1 раз в неделю после контрольного определения концентрации глюкозы в крови экспериментальных животных.

Из эксперимента исключали животных с уровнем глюкозы в крови менее 15 ммоль/л. Далее животные были равномерно разделены на 3 группы таким образом, чтобы среднее и медианное значение содержания глюкозы крови варьировало между группами в пределах 0,5 ммоль/л. Были сформированы группа № 2 контроля СД и две опытные группы животных с СД, которые ежедневно получали внутривенно аминогуанидин в дозе 50 мг/кг (группа № 3) или соединение АВ-19 в дозе 20 мг/кг (группа № 4) соответственно, начиная с 7 дня после введения стрептозотоцина в течение последующих 3 мес 1 раз в день. Данные об абсолютном количестве животных, принимавших участие в эксперименте, их смертности и развитии СД представлены в табл. 1.

Для прижизненного исследования хрусталиков лабораторных животных проводили офтальмоскопию в режиме ретроиллюминации на портативной щелевой лампе Digitalhand-heldslitlamp (США) с фоторегистрацией изображения в условиях мидриаза, вызываемого тропикамидом (1 % раствор). Для оценки степени помутнения хрусталиков использовали модифицированную классификацию P. Suryanarayana, et al. [13]:

- 0 — прозрачный хрусталик;
- 1 — минимальная непрозрачность в центре хрусталика (наличие небольшого количества субкапсулярных вакуолей);
- 2 — очаговые помутнения в центре и по периферии хрусталика (“туманное” помутнение коры);
- 3 — помутнение всего хрусталика (плотное помутнение ядра и “туманное” помутнение коры);
- 4 — зрелая катаракта — плотное помутнение коры и ядра хрусталика.

Измерение внутриглазного давления (ВГД) проводили с помощью офтальмологического ветеринарного тонометра Tonovet (Финляндия), не требующего предварительной анестезии роговицы.

После эвтаназии лабораторных животных под наркозом (хлоралгидрат 400 мг/кг, внутривенно) глазные яблоки были энуклеированы. Правое глазное яблоко каждого лабораторного животного использовали для патоморфологического исследования, а левое — для определения содержания в хрусталике КПП и КМЛ.

При проведении патоморфологических исследований для фиксации глазного яблока использовали свежеприготовленный модифицированный раствор Давидсона [9]. Далее материал обезжизивали в батарее спиртов восходящей крепости и заключали в парафин-

Таблица 1. Данные об абсолютном количестве лабораторных животных в эксперименте, их смертности и развитии сахарного диабета

Группа	Исходное количество животных	Количество с развившимся сахарным диабетом	Гибель	Включены в исследование
№ 1 (контроль — интактные)	15	-	-	15
№ 2 (контроль СД)	15	14	4	10
№ 4 (СД + аминогуанидин, 50 мг/кг)	15	13	2	11

новую среду Histomix. С полученных блоков на микротоме получали срезы толщиной 4–6 мкм и монтировали их на предметные стекла. Срезы окрашивали гематоксилином и эозин-флоксином по стандартной методике [2]. Микропрепараты изучали и фотографировали на микроскопе AxioScope A1, оборудованном цифровой камерой AxioCam MRc5.

Для оценки степени катаракты использовали балльную систему от 0 до 5 [5]:

0 — признаки катаракты отсутствуют;

0,5–1 — начальные признаки субкапсулярной или кортикальной катаракты, проявляющиеся вакуолизацией и набуханием волокон хрусталика;

1,5–2 — локальные проявления катаракты, выражающиеся в гиперплазии эпителиальных клеток под капсулой (субкапсулярная) или набуханием волокон хрусталика (кортикальная);

2,5–3 — выраженная кортикальная катаракта с дефрагментацией и набуханием волокон, образованием морганиевых телец;

3,5–4 — кортикальная катаракта, охватывающая весь хрусталик (дефрагментация и набухание волокон, наличие “баллонных клеток”, морганиевых телец по всему периметру хрусталика);

4,5–5 — ядерная катаракта (гиалиноз).

Количество КПП и КМЛ в супернатантах измеряли иммуноферментным методом [11] с помощью коммерческого набора “ELISA Kit for Advanced glycation end products” (CloudClone, Китай) в соответствии с инструкцией производителя на многофункциональном микропланшетном ридере Infinite M200 PRO (Tecan, Австрия).

Изучение местно-раздражающего действия соединения АВ-19 на морских свинках проводили путем конъюнктивальной пробы [3]. Водный 0,2 или 2% раствор соединения АВ-19 однократно вводили глазной пипеткой под верхнее веко правого глаза животного, а под верхнее веко левого (контрольного) глаза вводили дистиллированную воду (аминогуанидин в настоящее время не используется как средство для профилактики и лечения катаракты, поэтому целесообразнее было для сравнения в данном случае использовать дистиллированную воду). Животные из группы контроля получали эквивалентный объем растворителя. Реакцию учитывали через 15 мин, 24 ч и 48 ч, оценивая в баллах по следующей шкале:

1 — легкое покраснение слезного протока;

2 — покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице;

3 — покраснение всей конъюнктивы и склеры, реакция сопровождалась почесыванием, возможно развитием гнойного воспаления.

Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel 2016 (США). Достоверность результатов офтальмоскопии оценивали по критерию Манна — Уитни, достоверность данных офтальмотонометрии, иммуноферментного анализа и патоморфологического исследования

— по *t*-критерию Стьюдента. Качественный анализ результатов исследования местно-раздражающего действия соединения АВ-19 проводили с использованием Хи-квадрат теста.

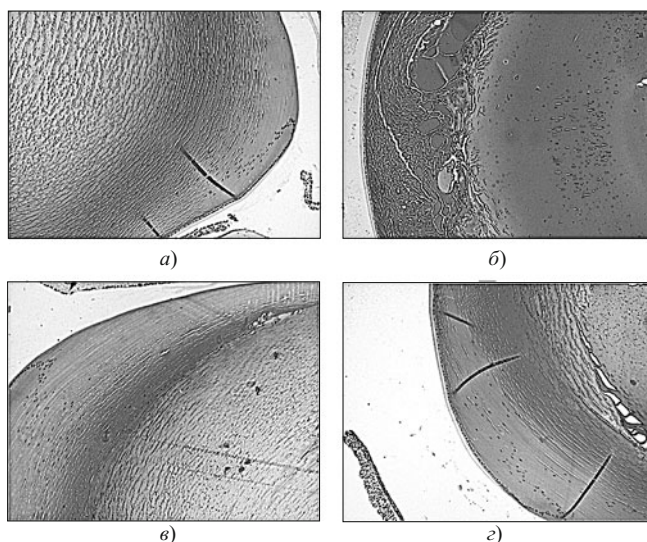
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень гликемии у лабораторных животных из группы контроля СД уже на третий день после введения стрептозоцина превышал 15 ммоль/л и оставался достоверно высоким, превосходя аналогичный показатель у интактных крыс. В группах животных, получавших аминогуанидин и соединение АВ-19, уровень глюкозы на протяжении эксперимента также оставался достоверно высоким, по сравнению с группой интактного контроля.

Развитие СД у крыс сопровождалось потерей массы тела, полиурей, полидипсией, полифагией — клиническими признаками характерными для тяжелой формы СД. Животные были вялыми и апатичными.

В результате проведенной офтальмоскопии в режиме ретроиллюминации было установлено, что у интактных животных (группа № 1) хрусталики оставались прозрачными до конца эксперимента (степень помутнения хрусталиков 0). В группе контроля СД (группа № 2) степень помутнения хрусталиков составила  $2,3 \pm 0,25$  ( $M \pm m$ ) (показатели статистически значимо отличаются от группы № 1 при  $p < 0,05$ ; критерий Манна — Уитни). У крыс, получавших аминогуанидин (группа № 3) и соединение АВ-19 (группа № 4), результаты были достоверно лучше, так как развивались  $0,6 \pm 0,32$  ( $M \pm m$ ) и  $0,7 \pm 0,42$  ( $M \pm m$ ) степени помутнения хрусталиков, соответственно (показатели статистически значимо отличаются от группы контроля СД при  $p < 0,05$ ; критерий Манна — Уитни).

По данным патоморфологического исследования у интактных животных (группа № 1) за 3 мес эксперимента не появлялись признаки развития катаракты, а при СД запускался активный катарактогенез (рис. 1). У всех крыс из группы контроля СД (группа № 2) была выявлена  $2,0 \pm 0,7$  ( $M \pm m$ ) степень помутнения хрусталиков (различия статистически значимо отличаются относительно показателей группы № 1 при  $p < 0,05$ ; *t*-критерий Стьюдента) с вовлечением в патологический процесс передней части хрусталика в виде дефрагментации и набухания волокон по периферии хрусталика, миграции переднего эпителия к полюсам и на заднюю поверхность хрусталика, образования морганиевых телец. В хрусталиках у животных, которым вводился аминогуанидин (группа № 3), преобладали начальные признаки субкапсулярной или кортикальной катаракты с вакуолизацией и набуханием волокон хрусталика, в единичных случаях с дефрагментацией и набуханием волокон по периферии хрусталика, миграцией переднего эпителия к полюсам хрусталика ( $1,4 \pm 0,5$ ,  $M \pm m$ , степень помутнения хрусталиков). У животных, получавших соединение АВ-19 (группа № 4), обнаруживали морфологические признаки начальной стадии диабетической катаракты ( $1,75 \pm 0,3$  сте-



Гистологическое строение хрусталиков лабораторных животных:

а) Хрусталик intactной крысы. Нормальное гистологическое строение;

б) хрусталик крысы с стрептозотозин-индуцированным сахарным диабетом.

Выраженный отек, вакуолизация и дезорганизация волокон по всей окружности хрусталика. Удержание ядер хрусталиковыми волокнами, формирование балонных клеток и морганиевых телец. Отек волокон в ядерной части хрусталика. Гистологическая картина полной катаракты.

в) Хрусталик крысы со стрептозотозин-индуцированным сахарным диабетом, которой вводился аминогуанидин в дозе 50 мг/кг 3 мес. Умеренный отек и вакуолизация волокон в передней и экваториальных зонах коркового слоя хрусталика. Миграция отдельных ядер волокон в герминативной зоне вглубь хрусталика. Гистологическая картина слабо выраженной кортикальной катаракты.

г) Хрусталик крысы со стрептозотозин-индуцированным сахарным диабетом, которой вводилось соединение АВ-19 в дозе 20 мг/кг 3 мес. Нормальное строение хрусталиковых волокон.

Окраска гематоксилином-эозином-флюксином

Увеличение  $\times 100$ .

пень помутнения хрусталиков,  $M \pm m$ ) умеренное набухание, вакуолизация и частичная дефрагментация волокон хрусталика преимущественно в передней части хрусталика, случаев тотальной деструкции хрусталика не выявлено.

В эксперименте было выявлено, что у крыс с СД повышалось ВГД, по сравнению с intactными животными:

Таблица 2. Влияние аминогуанидина и соединения АВ-19 на уровень внутриглазного давления (ВГД) у крыс при стрептозотозин-индуцированном сахарном диабете ( $M \pm m$ )

Группы	ВГД, мм рт. ст.
№ 1 (контроль (intактные))	11,6 $\pm$ 0,87
№ 2 (контроль СД)	15,9 $\pm$ 0,85*
№ 3 (СД + аминогуанидин (внутрижелудочно 50 мг/кг))	13,8 $\pm$ 1,19
№ 4 (СД + АВ-19, внутрижелудочно 20 мг/кг)	11,1 $\pm$ 0,94 <sup>#</sup>

\* – Показатели статистически значимо отличаются от группы контроля (intактные) при  $p < 0,05$ ;  $t$ -критерий Стьюдента; <sup>#</sup> – показатели статистически значимо отличаются от группы СД при  $p < 0,05$ ;  $t$ -критерий Стьюдента.

ми: на 28 % — в группе контроля СД, а уровень ВГД у лабораторных животных, получавших соединение АВ-19, снижался до показателей группы контроля (табл. 2). Эти результаты представляются интересными, и в дальнейшем требуется экспериментальное изучение влияния активного производного пиразоло-1,2,4-триазина на уровень ВГД.

По результатам иммуноферментного анализа в группе контроля СД (группа № 2) отмечалось 2-кратное увеличение содержания КПП в хрусталиках крыс, по сравнению с этими показателями у intactных животных (группа № 1). В группе животных, получавших аминогуанидин (группа № 3), наблюдалась противоположная тенденция: содержание КПП в хрусталиках крыс из данной группы снижалось до уровня, статистически не отличающегося от значений группы intactного контроля. Повышение содержания КМЛ в хрусталиках животных группы № 2 было менее выраженным. При этом на фоне введения антигликирующих соединений у крыс отмечалось статистически значимое снижение данного показателя (табл. 3), более выраженное в группе животных, получавших соединение АВ-19 (группа № 4).

Результаты исследования местнораздражающего действия соединения АВ-19 на слизистую оболочку глаз лабораторных животных в двух концентрациях (0,2 и 2 % раствор) показали, что данное соединение не имеет собственного раздражающего действия на конъюнктиву, так как после применения соединения АВ-19 в любой из исследуемых концентраций у лабораторных животных отсутствовали гиперемия конъюнктивы, слизистое отделяемое и рефлекторное почесывание глаз.

Аминогуанидин используют в качестве эталонного антигликирующего агента в эксперименте. Он способен быстро реагировать с дикарбонильными интермедиатами (метилглиоксаль, глиоксаль, 3-деоксиглюкозон) через свою группу гуанидина, что предотвращает их преобразование в КПП [10]. Относительно селективная блокада iNO-синтазы аминогуанидином играет

Таблица 3. Влияние аминогуанидина и соединения АВ-19 на содержание конечных продуктов гликирования (КПП) и карбоксиметиллизина (КМЛ) в хрусталиках крыс при стрептозотозин-индуцированном сахарным диабетом ( $M \pm m$ )

Группа	КПП, мкг/мг белка	КМЛ, мкг/мг белка
№ 1 (контроль, intactные)	280,32 $\pm$ 43,4	1,92 $\pm$ 0,11
№ 2 (контроль СД)	546,22 $\pm$ 20,23 <sup>#</sup>	2,56 $\pm$ 0,20 <sup>#</sup>
№ 3 (СД + аминогуанидин, внутрижелудочно 50 мг/кг)	333,32 $\pm$ 60,99*	1,76 $\pm$ 0,27*
№ 4 (СД + АВ-19, внутрижелудочно 20 мг/кг)	284,42 $\pm$ 31,84*	1,34 $\pm$ 0,12*

\* – Значения статистически значимо отличаются от показателей группы контроля сахарного диабета при  $p < 0,05$ ;  $t$ -критерий Стьюдента; <sup>#</sup> — значения статистически значимо отличаются от показателей группы контроля (intактные) при  $p < 0,05$ ;  $t$ -критерий Стьюдента.

роль в предупреждении сосудистых осложнений СД. Вывод о присутствии у аминогуанидина антикатарактальной активности при СД согласуется с выводами, ранее опубликованными в зарубежных источниках [10, 14]. Однако низкая биодоступность и быстрая почечная элиминация не позволяют создать в жидких средах организма достаточную концентрацию вещества.

Новое производное пиразоло-1,2,4-триазина — соединение АВ-19, превосходит по антигликирующей активности аминогуанидин *in vitro* [4, 12] и проявляет выраженное антикатарактальное действие на хрусталики лабораторных животных со стрептозотоцин-индуцированным СД. Известно, что степень развития катаракты находится в прямой зависимости от содержания в хрусталиках КПП [6]. Применение антигликирующего соединения способно затормозить развитие диабетической катаракты. Соответственно производное пиразоло-1,2,4-триазина — соединение АВ-19 обладает потенциальной антикатарактальной активностью и является перспективным для дальнейшего изучения в качестве возможного корректора осложнений сахарного диабета, связанных с процессом неферментного гликирования.

## ВЫВОДЫ

1. Натриевая соль диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-3,8-дикарбоновой кислоты, моногидрат (соединение АВ-19), обладающее антигликирующей активностью, после внутрижелудочного введения в течение 3 мес в дозе 20 мг/кг крысам со стрептозотоцин-индуцированным СД продемонстрировало тенденцию к задержке образования помутнения в хрусталиках и снизило внутриглазное давление на 70 % ( $p < 0,05$ ), по сравнению с животными, не получавшими данное фармакологическое вещество.

2. Соединение АВ-19 уменьшает содержание в ткани хрусталика конечных продуктов гликирования и карбоксиметилизина на 52 % ( $p \leq 0,05$ ) и демонстрирует тенденцию к снижению выраженности морфологических признаков патологии хрусталика (дефрагментацию и набухание волокон хрусталика, миграцию

переднего эпителия к полюсам и на заднюю поверхность хрусталика, образование морганиевых телец), по сравнению с контролем.

3. Соединение АВ-19 не оказывает раздражающего действия на конъюнктиву глаза крысы в концентрациях 0,2 и 2 %.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Диабетическая офтальмопатия*, Балашевич Л. И., Измайллов А. С. (ред.) Санкт-Петербург, Человек (2012).
2. *Микроскопическая техника*: Руководство, Саркисов Д. С., Перов Ю. Л. (ред.), Москва, Медицина (1996).
3. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, ч. 1, Миронов А. Н. (ред.), Москва (2012).
4. В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин и др., Патент РФ 2 612 300 от 06.03.2017.
5. А. А. Спасов, Ю. А. Говорова, Л. В. Науменко и др., *Рос. мед. ж.*, **25**(5–6), 303–308 (2019); doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-303-308
6. F. Ávila, G. Schmeda-Hirschmann, E. Silva, *Molecules.*, **23**(1), 6 (2017); doi:10.3390/molecules23010006
7. F. Bahmani, S. Z. Bathaie, S. J. Aldavood, et al., *Molecules*, **26**, **21**(2), 143 (2016); doi:10.3390/molecules21020143.
8. E. Bejarano, A. Taylor, *Exp. Eye. Res.*, **178**, 255–262 (2019); doi: 10.1016/j.exer.2018.08.017.
9. J. R. Latendresse., A. R. Warbritton, H. Jonassen, et al., *Toxicol. Pathol.*, **30**(4), 524–533 (2002); doi:10.1080/01926230290105721.
10. D. Luo, Y. Fan, X. Xu, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **22**(13), 4386–4390 (2012); doi: 10.1016/j.bmcl.2012.04.130.
11. H. Nakayama, T. Mitsuhashi, S. Kuwajima, et al., *Diabetes*, **42**(2), 345–350 (1993); https://doi.org/10.2337/diab.42.2.345.
12. V. L. Rusinov, I. M. Sapozhnikova, A. M. Bliznik, et al., *Archiv der Pharmazie*, vol. 350, issue 5, 1600361 (2017); doi:10.1002/ardp.201600361.
13. P. Suryanarayana, M. Saraswat, T. Mrudula, et al., *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, **46**(6), 2092–2099 (2005); doi:10.1167/iovs.04-1304.
14. H. Yan, Y. Guo, J. Zhang, et al., *Mol. Vis.*, **14**, 2282–2291 (2014); PMID: PMC2600521.
15. H. Younus, S. Anwar, *Int. J. Health. Sci. (Qassim)*, **10**(2), 261–277 (2016); PMID: PMC4825899.

Поступила 01.07.21

## INFLUENCE OF PYRAZOLO[5,1-c]-1,2,4-TRIAZINE DERIVATIVE ON CATARACTOGENESIS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

A. A. Spasov<sup>1</sup>, L. V. Naumenko<sup>1</sup>, Yu. A. Govorova<sup>1</sup>, V. A. Kosolapov<sup>1</sup>, A. C. Taran<sup>1</sup>, D. A. Babkov<sup>1</sup>, L. S. Mazanova<sup>1</sup>, A. V. Smirnov<sup>1</sup>, Yu. I. Velikorodnaya<sup>1</sup>, V. L. Rusinov<sup>2</sup>, I. M. Sapozhnikova<sup>2</sup>, and S. K. Kotovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400131 Russia

<sup>2</sup> Ural Federal University, ul. Mira 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

The anticataract activity of a new pyrazolotriazine derivative (compound AV-19) possessing anti-glycating properties was studied. The effect of compound AV-19 was evaluated using ophthalmoscopy, as well as pathomorphological examination of the lenses of laboratory animals, with cataracts classified according to the degree of lens opacity. It was found that compound AV-19 and aminoguanidine showed anticataract activity: the new pyrazolotriazine derivative favored lower accumulation of advanced glycation end products (AGEs) and carboxymethyl lysine (CML) in lenses of the animals with experimental diabetes by 52% ( $p \leq 0.05$ ) compared to diabetic animals of the control group, and there was a tendency to inhibition of cataractogenesis according to the post-mortem examination and ophthalmoscopy data. In addition, compound AV-19 decreased intraocular pressure (IOP) in animals with experimental diabetes by 70% ( $p \leq 0.05$ ) in comparison to diabetic animals of the control group, and this compound did not produce its own irritating effect on the conjunctiva.

**Keywords:** diabetes mellitus; non-enzymatic glycation; cataract; AV-19; glycation end products; carboxymethyl lysine; intraocular pressure; rats.