

УДК 547.73+547.75

DOI: 10.17072/2223-1838-2017-1-72-82

**В.П. Котегов, И.В. Машевская, С.В. Пучнина, А.С. Сульдин, А.И. Андреев, Я.Г. Малкова,  
Д.Ю. Апушкин, Л.Н. Маркова, М.Ю. Разумова**

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ  
(Z)-ЭТИЛ 2-(4-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-2,4-ДИОКСО-3-(3-ОКСО-3,4-ДИГИДРОХИНОКСАЛИН-  
2(1H)-ИЛИДЕН)БУТАНАМИДО)-4-МЕТИЛ-5-ФЕНИЛТИОФЕН-3-КАРБОКСИЛАТА**

*Представлены данные по фармакологической активности (Z)-этил 2-(4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксо-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)бутанамидо)-4-метил-5-фенилтиофен-3-карбоксилата (глитифен). В опытах на старых 2-летних крысах показана способность препарата повышать устойчивость к глюкозной нагрузке, потенцировать гипогликемическое действие вводимого инсулина и улучшать липидный спектр крови.*

**Ключевые слова:** глитифен; крысы; глюкоза; гипергликемия; инсулин; гипогликемия; атерогенный.

**V.P. Kotegov, I.V. Mashevskaya, S.V. Puchnina, A.S. Suldin, A.I. Andreev, J.G. Malkova,  
D.Y. Apushkin, L.N. Markova, M.Y. Razumova**

Perm State University, Perm, Russia

**STUDY OF THE SPECIFIC ACTIVITY OF ANTIDIABETIC DRUG  
ON THE BASIS OF (Z)-ETHYL 2-(4-(4-CHLORPHENYL)-2,4-DIOXO-3-(3-OXO-3,4-  
DIHYDROQUINOXALINE-2(1H)-ILIDEN)BUTANAMIDE)-4-METHYL-5-  
PHENYLTHIOPHENE-3-CARBOXYLATE**

*Presents data on the pharmacological activity of (Z)-ethyl 2-(4-(4-chlorphenyl)-2,4-dioxo-3-(3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-iliden)butanamide)-4-methyl-5-phenylthiophene-3-carboxylate (glycitin). In the experiments on the old 2-year-old rats showed the ability of the drug to increase tolerance to a glucose load, to potentiate the hypoglycemic action of insulin and improve blood lipids.*

**Keywords:** glytiphen; rats; glucose; hyperglycemia; insulin; hypoglycemia; atherogenic.

Сахарный диабет – одно из самых распространенных эндокринных заболеваний, представляющее значительную проблему для здравоохранения в связи с развитием сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидности и высокой смертности.

Число больных диабетом в мире достигает 422 млн (8,5 %). В России от этого заболевания страдает 9,6 млн человек (5,7 %). Только прямые издержки на борьбу с диабетом и его осложнениями составляют в развитых странах не менее 15–25 % бюджета здравоохранения. Из общего количества таких больных около 90 % приходится на больных диабетом 2-го типа, в терапии которого применяются пероральные противодиабетические средства [1].

Одним из существенных компонентов фармакодинамики антидиабетических средств является способность нивелировать постпрандиальную гипергликемию, столь же серьезно повышающую риск развития диабетических ангиопатий, что и гипергликемия натощак [2, 3].

Известно, что около 10–15 % больных сахарным диабетом 2-го типа переходят ежегодно на лечение инсулином. В связи с этим, одной из задач пероральной терапии диабета является потенцирование вводимого извне инсулина, позволяющее уменьшить его суточную дозу, снизить риск развития резистентности и сосудистых осложнений [4, 5].

При сахарном диабете 2-го типа нарушения углеводного обмена сочетаются с выраженными изменениями метаболизма жиров. При оценке компенсации этого заболевания учитывается не только содержание в плазме крови глюкозы, но и показатели липидного обмена, коррелирующие с риском развития сосудистых осложнений. Кроме того, повышение триглицеридемии и холесте-

немии сопровождается увеличением содержания липопротеидов низкой плотности, способствующих развитию атеросклероза. В связи с этим одним из требований к антидиабетическим средствам является их способность снижать уровень триглицеридов, общего холестерина, а также атерогенных липопротеидов [6, 7].

**Цель исследования** – изучение специфической противодиабетической активности (Z)-этил 2-(4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксо-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)бутанамидо)-4-метил-5-фенилтиофен-3-карбоксилата, синтезированного на кафедре органической химии ПГНИУ [8] и получившего название глитифен, в опытах на старых 2-летних крысах.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучение влияния глитифена на углеводную толерантность.
2. Изучение влияния глитифена на гипогликемический эффект экзогенного инсулина.
3. Изучение влияния глитифена на атерогенные свойства крови.

#### **Материалы и методы исследования**

Объект исследования – ГЛФ (готовая лекарственная форма) глитифена.

В качестве ГЛФ глитифена были изучены таблетки, 100 мг. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, круглые, двояковыпуклой формы. Активное вещество: глитифен – 100,0 мг.

Вспомогательные вещества: МКЦ 102 – 85,0, лактозы моногидрат (таблетоза 80) – 37,5 мг, крахмал (крахмал кукурузный частично прежелатинизированный - Starch 1500) – 25,0 мг, Са стеарат – 2,5 мг, оболочка Опадрай II. Серия 010916 – д.и. 22.09.2016 г., годен до 22.09.2018 г.

## Препараты сравнения

### 1. Гликлазид (МНН)

В исследовании были использованы таблетки Диабетон МВ, изготовленные ООО «Сердикс» (Россия), ООО «Хемофарм» (Россия). Представляют собой таблетки с модифицированным высвобождением, 60 мг. Белые, двояковыпуклые, овальные таблетки с насечкой и гравировкой «DIA 60» на обеих сторонах, упакованных по 15 штук в блистерную упаковку (ПВХ/Ал), по 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Серия 0560416, годен до 04.2018. Активное вещество: гликлазид – 60,0 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 71,36 мг, мальтодекстрин 22,0 мг, гипромеллоза 100 сР 160,0 мг, магния стеарат 1,6 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 5,04 мг.

### 2. Метформин (МНН)

В исследовании были использованы таблетки Сиофор 1000 *Драгенофарм Апотекер Пюшль ГмбХ*, Германия. Таблетки покрытые оболочкой, продолговатые, белого цвета, с клиновидным углублением «snap-tab». Серия 55125 – д.и. 07.2015, годен до 07.2018

Ядро: Действующее вещество: метформина гидрохлорид – 1000,0 мг;

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 35,2 мг, повидон – 53,0 мг, магния стеарат – 5,8 мг.

Оболочка: гипромеллоза – 11,5 мг, макрогол 6000 – 2,3 мг, титана диоксид, Е 171 – 9,2 мг.

### Животные (тест-система)

#### и их содержание

В экспериментах использованы самцы крыс линии Wistar в возрасте 2-х лет массой 350-420

г., а в качестве группы контроля – самцы Wistar в возрасте 14–18 недель массой тела 170,0–220,0 г., полученные из питомника «Пушино», Московская область.

До эксперимента животных содержали в помещении 16 кв.м. с естественной освещенностью (18 ч. – свет, 6 ч. – темнота), температурой 20°C и принудительной вентиляцией (10 объемов помещения в час). Для содержания крыс были использованы клетки фирмы производителя BioScare из полисульфона (380x590x200 мм), собранные в стеллажи IR. Кормление осуществлялось дважды в день: 9–10 и 17–18 часов. Корм производства ООО «Мэст» (г. Москва), подстилочный материал «Золотой кот» производства ООО «Золотой початок» (Воронежская обл.). Для обеспечения водой использовались автоматические поилки. Чистоту в клетках обеспечивали ежедневно.

Во время эксперимента животные находились в помещениях площадью 16 кв.м. с естественной освещенностью (18 ч. – свет, 6 ч. – темнота), температурой 20 - 22°C и принудительной вентиляцией (10 объемов помещения в час). Для содержания крыс были использованы клетки фирмы производителя BioScare из полисульфона (380x590x200 мм), собранные в стеллажи IR. Кормление животных осуществлялось дважды в день: 9-10 и 17-18 часов. Для обеспечения водой использовались автоматические поилки. Чистоту в клетках обеспечивали ежедневно.

Утилизация отходов после эксперимента осуществлялась как биоотходов класса Б.

Этический стандарт, используемый для содержания животных: Лабораторные животные. - М., 2003 г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и

Приказу МЗ СР РФ №708н от 23 августа 2010 г. «Правила лабораторной практики».

Опыты проведены на старых двухлетних крысах самцах массой 350–420г. Глитифен и препараты сравнения в среднеэффективных дозах вводили ежедневно через рот на протяжении 1,5 месяцев. В конце исследования у животных изучали:

а) характер гликемической кривой после пероральной нагрузки 40 %-ным раствором глюкозы из расчета 2 г/кг. В дискретные интервалы времени в крови крыс с помощью глюкозооксидазного метода определяли уровень глюкозы;

б) потенцирующую способность глитифена при внутрибрюшинном введении крысам инсулина «актрапид» в дозе 1 ЕД/кг;

в) влияние глитифена на атерогенные свойства крови старых животных. На биохимическом анализаторе Stat Fax 4500 в крови крыс с помощью наборов реактивов «Olvex» и «Vital» определяли содержание общего холестерина, триглицеридов и  $\beta$ -липопротеидов.

В каждой группе эксперимента было использовано по 6 крыс. Исследования выполнены в соответствии с Европейской конвенцией по защите и использованию позвоночных животных для экспериментальных и других целей EST №123 (1986 г.), ст. 37 и ст. 40 Федерального закона «О лекарственных средствах» (1998 г.), «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003 г.).

Результаты всех экспериментов обработаны статистически на персональном компьютере Intel[R]Core[TM]2 Duo CPU в операционной системе Microsoft Windows XP Professional версии 2002 с вычислением среднего арифметического значения (M), средней квадратической ошибки средней арифметической (m), значений t и P [9,10 ].

### Результаты исследования

#### Характеристика тест-модели

По ряду физиологических параметров двухлетние крысы существенно отличаются от молодых животных. Так, у них в 1,9 раза больше масса тела (табл.1).

Таблица 1

#### Масса тела старых крыс

Масса тела, г	
Молодые крысы (М)	Старые крысы (С)
196,1±7,2	389,4±7,8***

Примечание: достоверность отличий по сравнению с М при  $P \leq 0,05$  – \*;  $P \leq 0,01$  – \*\*;  $P \leq 0,001$  – \*\*\*

Уровень тощаковой гликемии у старых крыс был выше на 9,5 % (табл. 2), содержание в крови общего холестерина и триглицеридов – в 1,8–1,9

раза, а  $\beta$ -липопротеидов – в 1,4 раза больше, чем у 4-месячных животных (табл. 2).

Таблица 2

## Показатели жирового обмена у старых крыс

Серия опытов	Общ. холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	$\beta$ -липопротеиды, г/л
Молодые (М)	1,16 $\pm$ 0,06	0,41 $\pm$ 0,05	0,83 $\pm$ 0,06
Старые (С)	2,08 $\pm$ 0,08***	0,78 $\pm$ 0,06***	1,19 $\pm$ 0,09**

Примечание: достоверность отличий

по сравнению с М при  $P \leq 0,05$  – \*,  $P \leq 0,01$  – \*\*,  $P \leq 0,001$  – \*\*\*

Пероральное введение глюкозы из расчета 2 г/кг сопровождается у молодых крыс быстрым подъемом гликемической кривой с последующим ее снижением. Так, спустя 1 ч. после нагрузки содержание сахара в крови животных превышает исходное лишь на 28,3 %, через 1,5 ч. – на 13,4 %, спустя 2 ч. – на 10,4 %, по истечении 2,5 ч. – на 6,5 % и в конце 3-го ч. – на 0,6% (табл. 3).

Таблица 3

## Толерантность старых крыс к нагрузке глюкозой (2 г/кг через рот)

Серия опытов	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л								
	исх.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	1 ч.	1,5 ч.	2 ч.	2,5 ч.	3 ч.
Молодые (М)	4,63 $\pm$ $\pm$ 0,13	6,78 $\pm$ $\pm$ 0,28	6,37 $\pm$ $\pm$ 0,22	6,56 $\pm$ $\pm$ 0,16	5,94 $\pm$ $\pm$ 0,15	5,25 $\pm$ $\pm$ 0,25	5,11 $\pm$ $\pm$ 0,27	4,93 $\pm$ $\pm$ 0,23	4,66 $\pm$ $\pm$ 0,19
Старые (С)	4,96 $\pm$ $\pm$ 0,11	6,07 $\pm$ $\pm$ 0,16	7,04 $\pm$ $\pm$ 0,18	7,21 $\pm$ $\pm$ 0,17	7,28 $\pm$ $\pm$ 0,19	7,21 $\pm$ $\pm$ 0,25	6,90 $\pm$ $\pm$ 0,24	6,43 $\pm$ $\pm$ 0,22	5,63 $\pm$ $\pm$ 0,25
Серия опытов	Изменение концентрации глюкозы в крови, % от исходн.								К.Б.
	15 мин.	30 мин.	45 мин.	1 ч.	1,5 ч.	2 ч.	2,5 ч.	3 ч.	
Молодые (М)	+46,4 $\pm$ 3,5	+37,6 $\pm$ 3,3	+41,7 $\pm$ 2,0	+28,3 $\pm$ 3,1	+13,4 $\pm$ 3,7	+10,4 $\pm$ 3,9	+6,5 $\pm$ 2,8	+0,6 $\pm$ 2,1	46,5 $\pm$ 3,0
Старые (С)	+22,4 $\pm$ 2,6	+41,9 $\pm$ 3,4	+45,4 $\pm$ 3,6	+46,8 $\pm$ 4,0**	+45,4 $\pm$ 4,7***	+39,1 $\pm$ 3,6***	+29,6 $\pm$ 2,9***	+13,5 $\pm$ 3,5**	47,6 $\pm$ 4,0

Примечание: достоверность отличий

по сравнению с М при  $P \leq 0,05$  – \*,  $P \leq 0,01$  – \*\*,  $P \leq 0,001$  – \*\*\*

К.Б. – гипергликемический коэффициент Бодуэна.

Старые крысы отличаются сниженной толерантностью к углеводной нагрузке. Показано, что через 1 ч. после начала опыта уровень гликемии у них превышает исходные значения на 46,8 %, через 1,5 ч. – на 45,4 %, спустя 2 ч. – на 39,1 %, по прошествии 2,5 ч. – на 29,6 % и в конце 3-часового исследования – на 13,5 % (табл. 3).

Таблица 4

## Гипогликемический эффект инсулина у старых крыс (1,0 ЕД/кг в/бр)

Серия опытов	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л							$C_{\min}$ / ч.
	исходн.	30 мин.	1 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.	5 ч.	
Молодые (М)	4,82 $\pm$ $\pm$ 0,10	2,63 $\pm$ $\pm$ 0,17	2,17 $\pm$ 0,12	2,72 $\pm$ 0,30	3,82 $\pm$ 0,17	4,45 $\pm$ 0,19	5,02 $\pm$ 0,26	1,33 $\pm$ 0,16
Старые (С)	5,28 $\pm$ $\pm$ 0,07**	4,96 $\pm$ 0,02	4,40 $\pm$ 0,09	4,38 $\pm$ 0,10	4,82 $\pm$ 0,08	5,00 $\pm$ 0,10	5,14 $\pm$ 0,09	1,50 $\pm$ 0,16
Серия опытов	Изменение концентрации глюкозы в крови, % от исходн.							К.Р.
	30 мин.	1 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.	5 ч.		
Молодые (М)	- 45,4 $\pm$ 4,2	- 60,2 $\pm$ 1,5	- 43,4 $\pm$ 5,4	- 20,7 $\pm$ 2,3	- 7,7 $\pm$ 2,6	+ 4,1 $\pm$ 3,9	42,0 $\pm$ 0,53	
Старые (С)	- 6,1 $\pm$ 1,1***	- 16,7 $\pm$ 2,3***	- 17,0 $\pm$ 2,3**	- 8,7 $\pm$ 1,2***	- 5,3 $\pm$ 1,7	- 2,7 $\pm$ 0,7	79,7 $\pm$ 1,40***	

Примечание: достоверность отличий

по сравнению с М при  $P \leq 0,05$  – \*,  $P \leq 0,01$  – \*\*,  $P \leq 0,001$  – \*\*\*

$C_{\min}$  – время достижения минимальной концентрации глюкозы в крови.

К.Р. – гипогликемический коэффициент Рафальского.

Известно, что у старых животных снижается чувствительность к экзогенному инсулину. Так, если у 4-месячных крыс уровень гликемии после его введения из расчета 1 ЕД/кг за 0,5 ч. уменьшается на 45,4 %, через 1 ч. – на 60,2 %, спустя 2 ч. – на 43,4 %, а по истечении 3 ч. – на 20,7 %, то у 2-летних крыс в аналогичные интервалы времени содержание сахара в крови понижается соответственно на 6,1 %, 16,7 %, 17,0 % и 8,7 % (табл. 4).

**Влияние на уровень тощаковой гликемии.**

Инсулиннезависимый сахарный диабет, как известно, чаще встречается у больных старшей возрастной группы. В связи с этим представляло интерес изучение эффектов длительного введения глитифена и препаратов сравнения у старых крыс, отличающихся большей массой тела, сни-

женной толерантностью к глюкозе и чувствительностью к инсулину, ухудшением атерогенных свойств крови.

Сравниваемые препараты вводили животным через рот ежедневно на протяжении 1,5 месяцев. В контрольной серии опыта во время исследования отмечались незначительные изменения уровня тощаковой гликемии. На фоне применения метформина показатели последней постоянно снижались: от 2,0 % в первые 2 недели опыта до 4,6 % в его конце. В результате введения гликлазида содержание сахара в крови животных спустя 1 месяц уменьшалось на 5,1 %, а через 1,5 месяца – на 6,3 %. Под влиянием глитифена уровень тощаковой гликемии в конце месячного введения снижался на 3,9 %, а в конце опыта – на 5,2 % (табл. 5).

Таблица 5

**Влияние глитифена на уровень гликемии у старых крыс**

Серия опытов	Уровень гликемии, моль/л			
	исходный	2 недели	1 месяц	1,5 месяца
Глитифен	5,02±0,07	4,96±0,06	4,82±0,05	4,76±0,07
Метформин	5,03±0,06	4,93±0,07	4,85±0,04	4,80±0,06
Гликлазид	5,07±0,06	4,98±0,03	4,81±0,05	4,75±0,03
Контроль	5,01±0,05	5,01±0,04	5,02±0,05	5,03±0,06
Серия опытов	Изменение гликемии, %			
	2 недели	1 месяц	1,5 месяца	
Глитифен	- 1,2±0,52	- 3,9±0,92*	- 5,2±1,18**	
Метформин	- 2,0±0,44	- 3,6±0,73*	- 4,6±0,53**	
Гликлазид	- 1,8±0,47	- 5,1±0,39**	- 6,3±0,79***	
Контроль	0±1,35	+ 0,2±1,11	+ 0,4±0,98	

Примечание: достоверность отличий по сравнению с контролем при P ≤ 0,05 – \*, P ≤ 0,01 – \*\*, P ≤ 0,001 – \*\*\*

**Влияние на углеводную толерантность и гипогликемический эффект инсулина**

В результате 1,5-месячного введения сравниваемых препаратов у 2-летних крыс улучшались показатели толерантности к углеводной нагрузке. Глитифен, гликлазид и метформин проявили практически равный эффект, ограничивая при-

рост глюкозы в крови животных после её перорального введения в дозе 2 г/кг. Так, через 15 мин. после нагрузочного теста, прирост уровня гликемии у крыс был в пределах 4,0–4,4 %; через 30 мин. – 8,2–9,2 %; по истечении 45 мин. – 10,8–15,6 %; по прошествии 1 ч. – 11,0–18,2 %; спустя

1,5 ч. – 13,8–19,4 %; за 2 ч. – 13,6–15,8 %; а через 2,5 ч. – 8,1–13,6 % (табл. 6).

Таблица 6

**Влияние глитифена на толерантность старых крыс к нагрузке глюкозой**

Серия опытов	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л								
	исходн.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	1 ч.	1,5 ч.	2 ч.	2,5 ч.	3 ч.
Метформин	4,63± ±0,16*	4,82± ±0,16	5,02± ±0,18	5,13± ±0,19	5,14± ±0,20	5,27± ±0,20	5,34± ±0,18	5,26± ±0,18	5,26± ±0,17
Гликлазид	4,74± ±0,11	4,93± ±0,09	5,13± ±0,08	5,39± ±0,07	5,56± ±0,05	5,66± ±0,13	5,49± ±0,14	5,26± ±0,16	4,85± ±0,16
Глитифен	4,56± ±0,10*	4,76± ±0,09	4,98± ±0,12	5,27± ±0,13	5,39± ±0,20	5,37± ±0,17	5,18± ±0,20	4,93± ±0,20	4,75± ±0,19
Контроль С (старые)	4,96± ±0,11	6,07± ±0,16	7,04± ±0,18	7,21± ±0,17	7,28± ±0,19	7,21± ±0,25	6,90± ±0,24	6,43± ±0,22	5,63± ±0,25
Серия опытов	Изменение концентрации глюкозы в крови, % от исходн.								
	15 мин.	30 мин.	45 мин.	1 ч.	1,5 ч.	2 ч.	2,5 ч.	3 ч.	К.Б.
Метформин	+ 4,1 ±1,4***	+ 8,4 ±1,7***	+10,8 ±2,6***	+11,0 ±2,0***	+13,8 ±2,3***	+15,3 ±2,4***	+13,6 ±2,2***	+13,6 ±2,3	15,3 ±2,2***
Гликлазид	+ 4,0 ±0,5***	+ 8,2 ±0,8***	+13,7 ±1,1***	+17,3 ±2,3***	+19,4 ±3,7**	+15,8 ±2,5***	+11,0 ±2,8***	+ 2,3 ±2,7*	19,4 ±3,5***
Глитифен	+ 4,4 ±0,6***	+ 9,2 ±0,5***	+15,6 ±0,8***	+18,2 ±2,5***	+17,8 ±1,5***	+13,6 ±1,9***	+ 8,1 ±2,0***	+ 4,2 ±2,5	18,2 ±1,9***
Контроль С (старые)	+22,4 ±2,6	+41,9 ±3,4	+45,4 ±3,6	+46,8 ±4,0	+45,4 ±4,7	+39,1 ±3,6	+29,6 ±2,9	+13,5 ±3,5	47,6 ±4,0

Примечание: достоверность отличий по сравнению с контролем при  $P \leq 0,05$  – \*,  $P \leq 0,01$  – \*\*,  $P \leq 0,001$  – \*\*\*

К.Б. – гипергликемический коэффициент Бодуэна.

Длительное введение глитифена и метформина повышает чувствительность старых крыс к инсулину: через 30 мин. после его в/б введения по 1 ЕД/кг концентрация глюкозы в крови животных снижается на 10,8–12,1 %; спустя 1 ч. –

на 27,4–29,2 %; за 2 ч. – на 28,0–30,1 %, а по истечении 3 часов – на 15,4–20,9 %. Гликлазид в этих условиях действовал слабее, усиливая гипогликемический эффект инсулина лишь через 1 и 2 часа опыта (табл. 7).

Таблица 7

**Влияние глитифена на гипогликемический эффект инсулина у старых крыс**

Серия опытов	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л							C <sub>min</sub> / час
	исходн.	30 мин.	1 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.	5 ч.	
Глитифен	4,35± ±0,08***	3,88± 0,05	3,16± 0,07	3,13± 0,05	3,68± 0,07	4,01± 0,08	4,22± 0,08	1,50± 0,16
Метформин	4,79± ±0,08**	4,21± 0,06	3,39± 0,06	3,35± 0,17	3,79± 0,15	4,26± 0,10	4,59± 0,09	1,50± 0,16
Гликлазид	4,38± ±0,08***	3,98± 0,07	3,20± 0,04	3,34± 0,06	3,83± 0,08	4,02± 0,08	4,28± 0,08	1,17± 0,16
Контроль С (старые)	5,28± ±0,07	4,96± 0,02	4,40± 0,09	4,38± 0,10	4,82± 0,08	5,00± 0,10	5,14± 0,09	1,50± 0,16
Серия опытов	Изменение концентрации глюкозы в крови, % от исходн.							К.Р.
	30 мин	1 час	2 час	3 час	4 час	5 час		
Глитифен	- 10,8± 0,7**	- 27,4± 1,0**	- 28,0± 2,0**	- 15,4± 1,8*	- 7,8± 2,2	- 3,0± 2,1	72,0± 1,3**	

Окончание табл.7

Серия опытов	Изменение концентрации глюкозы в крови, % от исходн.						К.Р.
	30 мин	1 час	2 час	3 час	4 час	5 час	
Метформин	- 12,1± 1,6*	- 29,2± 1,8**	- 30,1± 3,9*	- 20,9± 3,4**	- 11,1± 1,5*	- 4,2± 1,6	69,9± 2,5**
Гликлазид	- 9,1± 1,1	- 26,9± 1,7**	- 23,7± 2,0*	- 12,6± 1,9	- 8,2± 1,6	- 2,3± 1,3	73,0± 1,7*
Контроль С (старые)	- 6,1 ±1,1	- 16,7 ±2,3	- 17,0 ±2,3	- 8,7 ±1,2	- 5,3 ±1,7	- 2,7 ±0,7	79,7 ±1,40

Примечание: достоверность отличий

по сравнению с контролем С при P≤0,05 - \*, P≤0,01 - \*\*, P≤0,001 - \*\*\*

C<sub>min</sub> – время достижения минимальной концентрации глюкозы в крови.

К.Р. – гипогликемический коэффициент Рафальского.

### Влияние на жировой обмен

Таблица 8

#### Влияние глитифена и препаратов сравнения на жировой обмен старых крыс

Серия опытов	Общий холестерин			Триглицериды			β-липопротеиды		
	ммоль/л		%	ммоль/л		%	г/л		%
	исх.	1,5 мес.		исх.	1,5 мес.		исх.	1,5 мес.	
Глитифен	2,11± 0,11	1,71± 0,10 <sup>x</sup>	- 19,0± 2,2**	0,80± 0,05	0,61± 0,05 <sup>x</sup>	- 23,8± 3,8**	1,35± 0,08	1,02± 0,07 <sup>x</sup>	- 24,4± 1,6***
Метформин	2,08± 0,13	1,65± 0,14 <sup>x</sup>	- 20,7± 4,4*	0,77± 0,04	0,57± 0,06 <sup>x</sup>	- 26,0± 3,4**	1,25± 0,08	0,86± 0,08 <sup>xx</sup>	- 31,2± 1,9**
Гликлазид	2,11± 0,11	1,79± 0,09 <sup>x</sup>	- 15,2± 1,9**	0,84± 0,04	0,62± 0,04 <sup>xx</sup>	- 26,2± 2,7***	1,24± 0,10	0,94± 0,08 <sup>x</sup>	- 24,2± 3,2*
Контроль	2,09± 0,09	1,97± 0,07	- 5,7± 2,0	0,79± 0,06	0,75± 0,06	- 5,1± 3,4	1,18± 0,09	1,09± 0,11	- 7,6± 6,3

Примечание: достоверность отличий

по сравнению с контролем при P≤0,05- \*, P≤0,01- \*\*, P≤0,001- \*\*\*

по сравнению с исходным состоянием при P≤0,05- <sup>x</sup>, P≤0,01- <sup>xx</sup>, P≤0,001- <sup>xxx</sup>

При повторном введении старым крысам сравниваемые препараты показали практически равный эффект, снижая у животных уровень общего холестерина на 15,2–20,7 %; триглицеридов – на 23,8–26,2 % и β-липопротеидов – на 24,2–31,2 % (табл. 8).

### Обсуждение

Эксперименты по изучению эффектов длительного введения глитифена были проведены на интактных старых двухлетних крысах. Известно, что по своим физиологическим параметрам они существенно отличаются от молодых животных.

Старые крысы имеют значительно больший вес, повышенный уровень тощаковой гликемии, а также высокое содержание в крови общего холестерина, триглицеридов и β-липопротеидов. Они обладают сниженной толерантностью к углеводной нагрузке и демонстрируют более низкую чувствительность к экзогенному инсулину, чем 4-месячные животные.

1,5-месячное введения глитифена, равно как и препаратов сравнения, снижало у двухлетних крыс уровень тощаковой гликемии. Глитифен и метформин показали при этом равный эффект, лишь немного уступающий таковому гликлазида.



Все сравниваемые препараты проявили близкую активность по глюкозотолерантному тесту, тогда как по способности усиливать гипогликемический эффект инсулина глитифен и метформин были активнее гликлазида. Что касается изменений со стороны жирового обмена, то на уровень в крови старых крыс общего холестерина,  $\beta$ -липопротеидов и триглицеридов глитифен и препараты сравнения действовали практически одинаково, нормализуя вышеуказанные показатели.

### Выводы

1. При ежедневном 1,5-месячном введении старым крысам глитифен вызывает ряд специфических эффектов: снижает уровень тощаковой гликемии и атерогенные свойства крови.

2. При ежедневном 1,5-месячном введении старым крысам глитифен повышает толерантность к нагрузке глюкозой и чувствительность к экзогенному инсулину.

3. Выраженность указанных эффектов глитифена аналогична таковой референтных лекарственных средств.

### Библиографический список

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространённость сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. 19(2). С.104–112.
2. Мкртумян А.М. Прандиальная регуляция и эффективная профилактика сахарного диабета 2 типа с помощью акарбозы // Клин. фармакол. и терап.-2002. № 2. С.86–88.
3. Шарафетдинов Х.Х., Мещерякова В.А., Плотникова О.А. и др. Сравнительная оценка послепищевой гликемии у больных сахарным

диабетом типа 2 при потреблении моно- и дисахаридов и сахарозаменителей // Вопр. питания.-2002. № 2. С.22–26.

4. Бова Е. Проблемы коррекции инсулинорезистентности у больных Сахарным диабетом 2 типа. // Врач-2003. № 9. С.44–48.
5. Клебанова Е.М. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Инсулинорезистентность: ее роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и возможности коррекции // Лечащий врач. 2005. №5. С.16–20.
6. Maahs D.M., Hokanson J.E., Wang H. et al. Lipoprotein Subfraction Cholesterol Distribution Is Proatherogenic in Women With Type 1 Diabetes and Insulin Resistance // Diabetes. 2010. Vol. 59. P. 1771–1779.
7. Pavlic M. Insulin Acutely Inhibits Intestinal Lipoprotein Secretion in Humans in Part by Suppressing Plasma Free Fatty Acids / M. Pavlic, X. Changting, L. Szeto [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59. – P. 580–587. 193
8. Котегов В.П., Маиевская И.В., Пестов Г.Н. и др. Синтез и противодиабетическая активность продуктов взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-А]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионов с рядом тиофенов гевальда // Вестник Пермского университета. Серия: Химия. 2015. № 4. С. 66–77.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. -944с.
10. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1968. 151с.

### References

1. Dedov, M. V. Shestakova, G. R. Galstyan. . The prevalence of diabetes type 2 in the adult popula-

- tion of Russia (the NATION study) // diabetes.- 2016.-19(2).-P. 104-112).
2. Mkrtumyan A. M. Prandial regulation and effective prevention of diabetes of the 2nd type with the aid of acarbose. / A. M. Mkrtumyan. // Klin. farmakol. and Thera.-2002.-No. 2.-P. 86-88.
  3. Sharafetdinov H. H. Comparative evaluation polemidia of glycemia in patients with diabetes mellitus type 2 through consumption of mono- and disaccharides and sweeteners /Sharafetdinov H. H., V. A. Meshcheryakov, O. A. Plotnikova, M. G. Gapparov // Vopr.power.-2002.-No. 2.-P. 22-26.
  4. Bova E. Problems of correction of insulin resistance in patients with Diabetes type 2 diabetes. / E. Bova. // Doctor-2003.-№ 9.-P. 44-48.
  5. Klebanova E. M. insulin resistance: its role in the pathogenesis of diabetes mellitus type 2 and possibilities of correction. / E. M. Klebanov, M. I. Balabolkin, V. M. Kreminskaya. // Attending physician.-2005.-№5.-P. 16-20.
  6. Maahs, D. M. Lipoprotein Subfraction Cholesterol Distribution Is Proatherogenic in Women With Type 1 Diabetes and Insulin Resistance / D. M. Maahs, J. E. Hokanson, H. Wang [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59. – P. 1771-1779.
  7. Pavlic, M. Insulin Acutely Inhibits Intestinal Lipoprotein Secretion in Humans in Part by Suppressing Plasma Free Fatty Acids / M. Pavlic, X. Changting, L. Szeto [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59. – P. 580-587. 193
  8. Kotegov V. P., Mashevskaya I. V., Pestov, G. N., Markova L. N., Pchelintseva I. D., Pavlov P. T. Synthesis and antidiabetic activity of the reaction products 3-arilpirido[1,2-a]cinoxacin-1,2,4(5H)-trions with a number of teofanov of gavalda // Vestnik of Perm University. Series: Chemistry.- 2015.- No. 4.-P. 66-77.
  9. The guidelines for preclinical studies of drugs / ed. Mironov. Part one. M.: Grif and K, 2012. - 944p.
  10. Belenky M. L. Elements of quantitative assessment of pharmacological effect. -L., 1968. -151p.

Поступила в редакцию 23.03.2017 г.

#### Об авторах

Котегов Виктор Петрович,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармации  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»  
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
viktor.cotegov@yandex.ru

Машевская Ирина Владимировна,  
доктор химических наук, профессор,  
декан химического факультета  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»  
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Пучнина Светлана Владимировна,  
кандидат фармацевтических наук, инженер-исследователь  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»  
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
puchninasv@yandex.ru

#### About the authors

Kotegov Viktor,  
Doctor of medical Sciences, professor, head of  
Department of pharmacology and pharmacy  
Perm State National Research University  
614099, Perm, Bukireva 15, st.  
viktor.cotegov@yandex.ru

Mashevskaya Irina,  
Doctor of chemistry, professor,  
Dean of the Faculty of Chemistry  
Perm State University  
614099, Perm, Bukireva 15, st.  
mashevskaya-irina@mail.ru

Puchnina Svetlana,  
Candidate of pharmaceutical Sciences, engineer  
researcher  
Perm State University  
614099, Perm, Bukireva 15, st.  
puchninasv@yandex.ru

Сулдин Александр Сергеевич,  
кандидат фармацевтических наук, инженер ис-  
следователь  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный нацио-  
нальный исследовательский университет»  
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
sulginas@mail.ru

Suldin Alexander,  
Candidate of pharmaceutical Sciences, engineer  
researcher  
Perm State University  
614099, Perm, Bukireva 15, st.  
sulginas@mail.ru

Андреев Александр Игоревич,  
инженер исследователь  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный нацио-  
нальный исследовательский университет»  
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
alexandreev2@gmail.com

Andreev Alexander,  
engineer researcher  
Perm State University  
614099, Perm, Bukireva 15, st.  
alexandreev2@gmail.com

Апушкин Данила Юрьевич,  
инженер исследователь  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный нацио-  
нальный исследовательский университет»  
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
apushkinjob@gmail.com

Apushkin Daniel,  
engineer researcher  
Perm State University  
614099, Perm, Bukireva 15, st.  
apushkinjob@gmail.com

Разумова Марина Юрьевна,  
инженер исследователь  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный нацио-  
нальный исследовательский университет»  
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
fasterline@yandex.ru

Razumova Marina,  
engineer researcher  
Perm State University  
614099, Perm, Bukireva 15, st.  
fasterline@yandex.ru

Малкова Яна Геннадьевна,  
инженер исследователь  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный нацио-  
нальный исследовательский университет»  
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
besionok12@yandex.ru

Malkova Yana,  
engineer researcher  
Perm State University  
614099, Perm, Bukireva 15, st.  
besionok12@yandex.ru

Маркова Любовь Николаевна,  
заведующая лабораторией  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный нацио-  
нальный исследовательский университет»  
614099, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
lybamarkova@yandex.ru

Markova Lubov,  
head of the laboratory  
Perm State University  
614099, Perm, Bukireva 15, st.  
lybamarkova@yandex.ru

#### **Информация для цитирования:**

*Котегов В.П., Машевская И.В., Пучнина С.В. и др.* Изучение специфической активности про-  
тиводиабетического препарата на основе (Z)-этил 2-(4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксо-3-(3-оксо-3,4-  
дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден) бутанамидо)-4-метил-5-фенилтиофен-3-карбоксилата // Вестник  
Пермского университета. Серия «Химия». 2017. Т. 7, Вып. 1. С. 72–82. DOI: 10.17072/2223-1838-  
2017-1-72-82.

Kotegov V. P., Mashevskaya I. V., Puchnina S. V. et al. *Izuchenie spetsificheskoy aktivnosti proti-  
vodiabeticheskogo preparata na osnove (Z)-etil 2-(4-(4-khlorfenil)-2,4-diokso-3-(3-okso-3,4-  
digidrokhinoksalin-2(1H)-iliden) butanamido)-4-metil-5-feniltiofen-3-karboksilata* [Study of the specific  
activity of antidiabetic drug on the basis of (Z)-ethyl 2-(4-(4-chlorophenyl)-2,4-dioxo-3-(3-oxo-3,4-  
dihydroquinoxaline-2(1H)-iliden), butanamide)-4-methyl-5-phenylthiophene-3-carboxylate] // Vestnik  
Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2017. Vol. 7, № 1.  
P. 72–82. (In Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2017-1-72-82.