



Разработка лекарственных средств на основе производных 5-фенилтетразола для фармакологической коррекции метаболических нарушений

А. Ю. Гришина¹✉, Д. В. Антоненко^{2,3}, М. А. Скрыльникова^{2,3}, О. В. Буюклинская¹, В. Ц. Болотова¹, В. Е. Ковансков¹, В. А. Островский^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук» (СПб ФИЦ РАН или ФГБУН СПб ФИЦ РАН). 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, 14 линия, д. 39

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» (СПбГТИ(ТУ)). 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 24–26/49, литера А

✉ Контактное лицо: Гришина Анна Юрьевна. E-mail: grishina.anna@pharminnotech.com

ORCID: А. Ю. Гришина – <https://orcid.org/0000-0003-2448-513X>;
Д. В. Антоненко – <https://orcid.org/0009-0003-5152-818X>;
М. А. Скрыльникова – <https://orcid.org/0000-0001-5618-7917>;
О. В. Буюклинская – <https://orcid.org/0000-0002-4453-1079>;
В. Ц. Болотова – <https://orcid.org/0000-0001-7559-186X>;
В. Е. Ковансков – <https://orcid.org/0000-0001-5783-8339>;
В. А. Островский – <https://orcid.org/0000-0002-6628-8540>.

Статья поступила: 20.10.2025

Статья принята в печать: 22.12.2025

Статья опубликована: 26.12.2025

Резюме

Введение. Многие соединения, содержащие тетразольный фрагмент, превосходят по эффективности известные противодиабетические препараты в доклинических исследованиях, а некоторые кандидаты уже находятся на стадии клинических испытаний. Широкое применение тетразольных производных для воздействия на диабет-ассоциированные мишени и терапии сопутствующих осложнений подтверждает перспективность данного каркаса для разработки новых эффективных противодиабетических средств.

Цель. Исследование (*in silico*, синтез, *in vivo*) ряда гибридных производных 5-фенилтетразола с целью выявления и последующей экспериментальной проверки перспективных соединений, обладающих гипогликемической и противожировой активностью.

Материалы и методы. Синтез гибридных гетероциклических соединений осуществлен путем ацилирования хлорангидридом (5-фенилтетразол-2-ил)уксусной кислоты ряда гетероциклических производных *N*-алкил-5-аминотетразола, 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола и 2-гидразинил-4,6-диметилпиримидина.

Результаты и обсуждение. В результате *in silico* (PASS, докинг, скоринг) исследования биологической активности в ряду производных 5-фенилтетразола распознаны наиболее перспективные «гибридные» (полиядерные) гетероциклические соединения: *N*'-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)-ацетогидразид, *N*-(3-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)-ацетамид, *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)-ацетамид, *N*-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)-ацетамид и *N*-*mpet*-бутил-2-((1-[2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)ацетамидо]-1*H*-тетразол-5-ил)тио)ацетамид. Эти соединения, по данным компьютерного прогноза, представляют интерес как потенциальные средства для фармакологической коррекции различных метаболических нарушений. Разработан и реализован рациональный метод синтеза указанных соединений, строение и индивидуальность которых доказаны с применением современных инструментальных физико-химических методов. В ходе *in vivo*-исследований показано, что данные гетероциклические соединения проявляют гипогликемическую и выраженную противожировую активность.

Заключение. Проведенное исследование гибридных производных 5-фенилтетразола выявило выраженную гипогликемическую активность. Обнаружено, что гипогликемическая активность в данном случае не связана напрямую с гипогликемическим эффектом, в отличие от закономерности, характерной для сенситайзера метформина.

Ключевые слова: тетразол, хлорангидрид (5-фенилтетразол-2-ил)уксусной кислоты, ацилирование, молекулярный докинг, сахарный диабет II типа, ожирение

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д. В. Антоненко и М. А. Скрыльникова осуществили синтез соединений и доказали их строение. В. Е. Ковансков, О. В. Буюклинская провели исследования биологической активности соединений. В. Ц. Болотова – статистическая обработка данных. А. Ю. Гришина, Д. В. Антоненко, М. А. Скрыльникова, В. А. Островский – подготовка и редакция рукописи.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-13-00224, <https://rscf.ru/project/23-13-00224/>, с использованием оборудования инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института.

Для цитирования: Гришина А. Ю., Антоненко Д. В., Скрыльникова М. А., Буюклинская О. В., Болотова В. Ц., Ковансков В. Е., Островский В. А. Разработка лекарственных средств на основе производных 5-фенилтетразола для фармакологической коррекции метаболических нарушений. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2026;15(1). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2208>

Development of medicines based on 5-phenyltetrazole derivatives for the pharmacological correction of metabolic phenomena

Anna Yu. Grishina¹✉, Dmitrii V. Antonenko^{2,3}, Mariya A. Skrylnikova^{2,3},
Olga V. Buyuklinskaya¹, Vera Ts. Bolotova¹, Vladislav E. Kovanskov¹, Vladimir A. Ostrovskii^{2,3}

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Professora Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

² St. Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (SPC RAS). 39, 14th Line, Saint-Petersburg, 199178, Russia

³ Saint Petersburg State Technological Institute (Technical University) (SPbSTI(TU)). Bldg. A, 24–26/49, Moskovsky prospekt, Saint-Petersburg, 190013, Russia

✉ **Corresponding author:** Anna Yu. Grishina. **E-mail:** grishina.anna@pharminnotech.com

ORCID: Anna Yu. Grishina – <https://orcid.org/0000-0003-2448-513X>;
Dmitrii V. Antonenko – <https://orcid.org/0009-0003-5152-818X>;
Mariya A. Skrylnikova – <https://orcid.org/0000-0001-5618-7917>;
Olga V. Buyuklinskaya – <https://orcid.org/0000-0002-4453-1079>;
Vera Ts. Bolotova – <https://orcid.org/0000-0001-7559-186X>;
Vladislav E. Kovanskov – <https://orcid.org/0000-0001-5783-8339>;
Vladimir A. Ostrovskii – <https://orcid.org/0000-0002-6628-8540>.

Received: 20.10.2025

Accepted: 22.12.2025

Published: 26.12.2025

Abstract

Introduction. Many compounds containing a tetrazole component are superior in efficacy to other antidiabetic drugs in preclinical studies, and some candidates are already in current trials. The widespread use of tetrazole derivatives to target diabetes-associated targets and therapies that maintain their stability provide the basis for the development of new, effective antidiabetic agents.

Aim. A study (*in silico*, synthesis, *in vivo*) of a series of hybrid 5-phenyltetrazole derivatives was conducted to identify and conduct experimental validation of promising compounds exhibiting hypoglycemic and anti-fat activity.

Materials and methods. The synthesis of hybrid heterocyclic compounds was accomplished by acylation of a series of heterocyclic derivatives of *N*-alkyl-5-aminotetrazole, 4-amino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol, and 2-hydrazinyl-4,6-dimethylpyrimidine with 5-phenyltetrazol-2-ylacetic acid chloride.

Results and discussion. As a result of *in silico* (PASS, docking, scoring) study of biological activity in a series of 5-phenyltetrazole derivatives, the most promising "hybrid" (polynuclear) heterocyclic compounds were identified: *N'*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-2-(5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl)-acetohydrazide, *N*-(3-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)-2-(5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl)-acetamide, *N*-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)-2-(5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl)-acetamide, *N*-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-2-(5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl)-acetamide and *N*-tert-butyl-2-((1-[2-(5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl)acetamido]-1*H*-tetrazol-5-yl)thio)acetamide. These predictions are of interest as potential computer-aided means for the pharmacological correction of various metabolic phenomena. A rational method for synthesizing these compounds was developed and implemented, the structure and individuality of which were demonstrated using modern instrumental physicochemical methods. *In vivo* studies demonstrated that these heterocyclic compounds exhibit hypoglycemic and pronounced anti-lipid activity.

Conclusion. The study of hybrid 5-phenyltetrazole derivatives revealed pronounced hypoglycemic activity. It was found that the anti-lipid activity in this case is not directly related to the hypoglycemic effect, unlike the manifestation characteristic of the sensitizer metformin.

Keywords: tetrazole, acid chloride, 5-phenyltetrazol-2-yl acetic acid, acylation, molecular docking, type II diabetes mellitus, obesity

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Dmitrii V. Antonenko and Mariya A. Skrylnikova successfully synthesized the compounds and proved their structures. Vladislav E. Kovanskov and Olga V. Buyuklinskaya conducted the biological activity study of the method. Vera Ts. Bolotova performed statistical data processing. Anna Yu. Grishina, Dmitrii V. Antonenko, Mariya A. Skrylnikova, and Vladimir A. Ostrovskii prepared and edited the manuscripts.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-13-00224, <https://rscf.ru/project/23-13-00224/>, using equipment from the engineering center of the St. Petersburg State Technological Institute.

For citation: Grishina A. Yu., Antonenko D. V., Skrylnikova M. A., Buyuklinskaya O. V., Bolotova V. Ts., Kovanskov V. E., Ostrovskii V. A. Development of medicines based on 5-phenyltetrazole derivatives for the pharmacological correction of metabolic phenomena. *Drug development & registration*. 2026;15(1). (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2208>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой российской фармацевтической индустрии является разработка оригинальных импортозамещающих лекарственных средств мультитаргетного действия для фармакологической коррекции метаболических нарушений [1]. Важной проблемой отечественного здравоохранения в этом контексте является разработка лекарственных средств против сахарного диабета 2-го типа. В настоящее время число случаев сахарного диабета 2-го типа в мире постоянно растет, и это заболевание рассматривается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как одна из эпидемий неинфекционных хронических заболеваний, охватывающих различные группы населения, независимо от страны проживания, пола, возраста, этнической принадлежности. По официальной статистике, в мире зарегистрированы сотни миллионов случаев сахарного диабета 2-го типа. В соответствии с прогнозом, представленным Международной диабетической федерацией (IDF), общее число людей, страдающих этим заболеванием, может увеличиться до 643 миллионов к 2030 году и до 783 миллионов к 2045 году [2, 3]. Известно, что пациенты, страдающие сахарным диабетом 2-го типа, находятся в зоне риска развития осложнений. В связи с этим лекарственная терапия данного заболевания должна быть направлена на коррекцию биологических механизмов, ответственных за различные патогенные метаболические процессы. Например, в исследованиях последних лет надежно установлена связь между диабетом 2-го типа и ожирением [2, 4]. В связи с этим актуальной проблемой является разработка мультитаргетных лекарственных средств для

фармакологической коррекции метаболических нарушений, возникающих на фоне диабета 2-го типа. В этом контексте весьма перспективными являются производные высокоазотистого гетероцикла – тетразола, среди которых найдены высокоэффективные лекарственные средства для лечения заболеваний различной этимологии, в том числе блокбастеры современного фармацевтического рынка [5]. Тетразольный цикл, по мнению ведущих экспертов, является уникальным и универсальным фармакофорным фрагментом, предназначенным для конструирования лекарственных средств, обладающих мультитаргетным действием. Эта уникальность обусловлена рядом факторов. Важнейшим является способность тетразольного фрагмента проявлять свойства биоизостерических аналогов *cis*-амидной и карбоксильной групп [5], а также образовывать многоцентровые водородные связи [6]. В последнее время отмечается интенсивный рост числа публикаций, посвященных поиску в ряду производных тетразола эффективных лекарственных средств для лечения диабета 2-го типа [7]. Ранее нами были синтезированы и рекомендованы к исследованию антигликирующей активности соединения **2b–6b** (рисунок 1), для которых, по данным компьютерного (*in silico*) прогноза, следовало ожидать проявления выраженной антигликирующей активности [8]. К сожалению, низкие выходы соединений **2b–6b** не позволили получить вещества в достаточном количестве для проведения системных и комплексных исследований противодиабетической, а возможно, и сопутствующих видов активности. Мы сочли интересным и важным вернуться к исследованию соединений **2b–6b** на новом уровне, для чего усовершенствовали методики синтеза, приведенные в эксперимен-

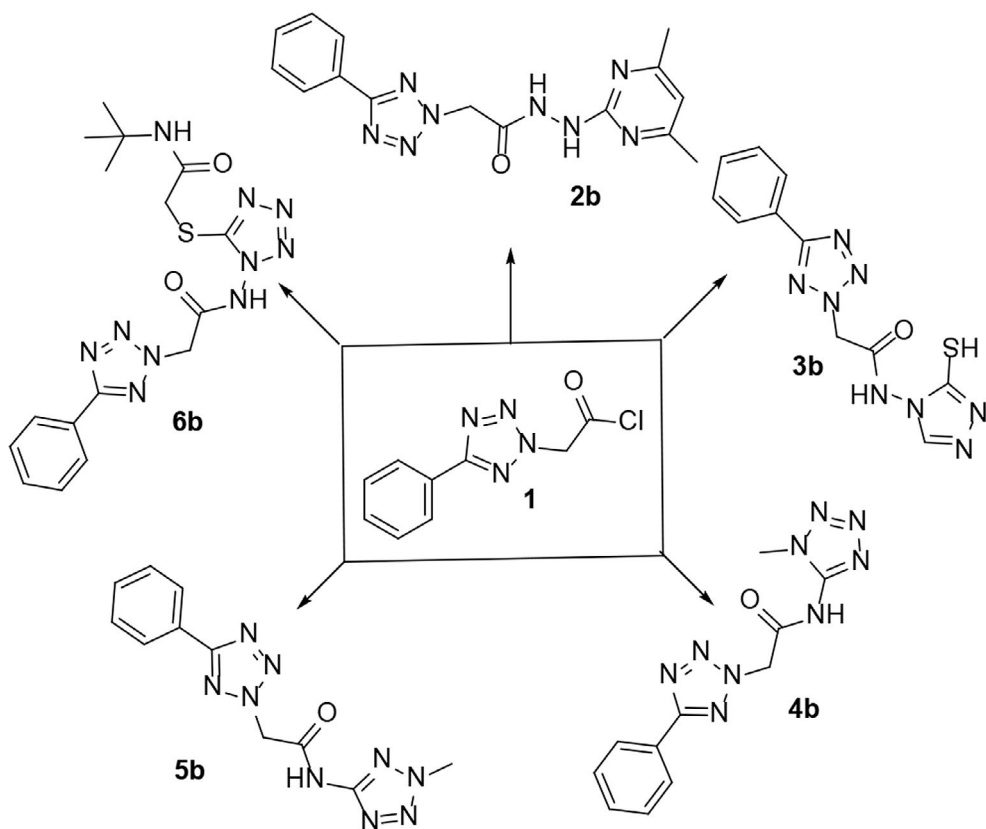


Рисунок 1. Производные 2b–6b хлорангидрида (5-фенил-тетразол-2-ил)уксусной кислоты 1

Figure 1. Derivatives of the 2b–6b acid chloride of 5-phenyl-tetrazol-2-yl acetic acid 1

тальной части настоящей статьи. Следуя этим методам, мы наработали соединения **2b–6b** в достаточном количестве (не менее 3 г каждое), что оказалось достаточным для проведения на новом уровне исследований *in-silico*- и *in-vivo*-активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры записаны на приборе Shimadzu 8400-FTIR (Shimadzu Corporation, Япония) в таблетках KBr. Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (Bruker Corporation, США) на частотах 400,17 Гц (^1H), 101,62 Гц (^{13}C) в DMSO- d_6 при 25 °С, в качестве внутреннего стандарта использовались остаточные сигналы растворителя DMSO- d_6 (H – 2,50 м.д., C – 39,51 м.д.). Масс-спектрометрические данные были получены на приборе Agilent 6530 Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, США). Температуры плавления определены на приборе Büchi M-560 (BUCHI Labortechnik AG, Швейцария) со скоростью нагрева 1 °С/мин в интервале плавления. Контроль за индивидуальностью полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silica gel 60 F254, проявление в УФ-свете (254 нм). Колоночную хроматографию проводили на сорбенте

Silica 60 (0,063–0,200 мм), в качестве элюента использовали смесь растворителей CHCl_3 –MeOH.

Использование колоночной хроматографии для очистки соединений на последней стадии синтеза позволило повысить выходы в среднем на 7 %.

Хлорангидрид (5-фенилтетразол-2-ил)уксусной кислоты (**1**), 2-гидразинил-4,6-диметилпиримидин (**2a**), 4-амино-4H-1,2,4-триазол-3-тиол (**3a**), 2-метил-1H-тетразол-5-амин (**4a**), 1-метил-2H-тетразол-5-амин (**5a**), 2-[(1-амино-1H-тетразол-5-ил)тио]-N-трет-бутилацетамид (**6a**) получали и очищали как описано в работах [7–8]. Свойства соединений соответствуют литературным данным.

Синтез соединений 2b–6b (общая методика).

К раствору 1,0 г (4,5 ммоль) хлорангидрида **1** в 30 мл ацетонитрила (ч.д.а., АО «ЭКОС-1», Россия) при перемешивании добавляли 4 ммоль амина. Реакционную массу охлаждали до 0–5 °С и добавляли по каплям (4,5 ммоль) триэтиламина (х.ч., АО «ВЕКТОН», Россия), затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (CHCl_3 –MeOH). После охлаждения смеси до комнатной температуры растворитель отгоняли при пониженном давлении на роторном испарителе. Очищали при помощи колоночной хроматографии в системе CHCl_3 –MeOH 97:3 → 9:1.

***N'*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-ацетогидразид (2b).** Выход 1,1 г (85 %), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 228 °С, R_f 0,56 (CHCl₃-MeOH (9:1, об.)). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 2,26** (6H, с, 2CH₃); 2,33* (6H, с, 2CH₃); 5,61* (2H, с, CH₂); 5,62** (2H, с, CH₂); 6,57** (1H, с, Н пиримидин); 6,71* (1H, с, Н пиримидин); 7,57–7,60 (3H, м, Н Ph); 8,06–8,09 (2H, м, Н Ph); 8,90** (1H, с, NHС₄N₂H₄); 9,09* (1H, с, NHС₄N₂H₄); 9,79* (1H, с, NHС(O)); 10,40** (1H, с, NHС(O)). Спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): 23,9** (CH₃); 24,0* (CH₃); 53,9* (CH₂); 54,1** (CH₂); 111,9** (C₅ пиримидин); 112,9* (C₅ пиримидин); 126,8 (C_{Ph}); 127,3 (C_{Ph}); 129,8 (C_{Ph}); 131,1 (C_{Ph}); 162,9 (C₂ пиримидин); 164,5** (C=O); 164,7 (CN₄); 167,6** (C_{4,6} пиримидин); 168,1 (C_{4,6} пиримидин); 169,2* (C=O). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3307 (N-H), 3033 (C-H), 1683 (C=O), 1450, 1041 (CN₄), 819, 788 (CN₄). Найдено: m/z – 325,1530 [M + H]⁺, вычислено: 325,1520.

В экспериментальной части одной звездочкой (*) обозначены сигналы Z-изомера, двумя звездочками (**) обозначены сигналы E-изомера.

***N*-(3-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-ацетамид (3b).** Выход 1,1 г (85 %), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 272 °С (с разл.), R_f 0,32 (CHCl₃-MeOH (95:5, об.)). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 5,88 (2H, с, CH₂); 7,59–7,57 (3H, м, Н Ph); 8,10–8,08 (2H, м, Н Ph); 8,67 (1H, с, CH); 12,14 (1H, с, NH); 14,01 (1H, с, SH). Спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): 53,78 (CH₂); 126,88 (C_{Ph}); 127,08 (C_{Ph}); 129,83 (C_{Ph}); 131,25 (C_{Ph}); 142,96 (C₅ триазол); 164,74 (C₃ триазол); 164,86 (CN₄); 166,89 (C=O). ИК-спектр, ν /см⁻¹: 3150 (NH), 1737 (C=O), 1280, 1180, 1072, 1044, 1026 (CN₄), 1326 (Me), 1610, 733, 665 (Ph), 553 (C-S). Найдено: m/z – 325,0591 [M + Na]⁺, вычислено: 325,0593.

***N*-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-ацетамид (4b).** Выход 0,79 г (70 %), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 204–207 °С, R_f 0,46 (CHCl₃-MeOH (95:5, об.)). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 3,92 (3H, с, CH₃); 6,00 (2H, с, CH₂); 7,59–7,53 (3H, м, Н Ph); 8,10–8,06 (2H, м, Н Ph); 11,84 (1H, с, NH). Спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): 34,13 (CH₃); 54,81 (CH₂); 126,40 (C_{Ph}); 126,65 (C_{Ph}); 129,37 (C_{Ph}); 130,77 (C_{Ph}); 149,25 (CN₄); 164,35 (CN₄); 164,77 (C=O). ИК-спектр, ν /см⁻¹: 3255 (N-H), 2989, 2924 (C-H), 1726 (C=O), 1573, 1450, 1288, 1110, 1073, 1026, 972 (CN₄). Найдено: m/z – 286,1158 [M + H]⁺, вычислено: 286,1159.

***N*-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-ацетамид (5b).** Выход 0,78 г (69 %), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 195–199 °С, R_f 0,65 (CHCl₃-MeOH (95:5, об.)). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 4,32 (3H, с, CH₃); 5,88 (2H, с, CH₂); 7,59–7,53 (3H, м, Н Ph); 8,10–8,06 (2H, м, Н Ph); 11,79 (1H, с, NH). Спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): 39,86 (CH₃); 54,99 (CH₂); 126,39 (C_{Ph}); 126,73 (C_{Ph}); 129,35 (C_{Ph}); 130,72 (C_{Ph}); 158,92 (CN₄); 162,93 (CN₄); 164,31 (C=O). ИК-спектр, ν /см⁻¹: 3255 (N-H), 2935 (C-H), 1693 (C=O), 1573, 1450, 1226, 1199, 1041, 972 (CN₄). Найдено: m/z – 286,1156 [M + H]⁺, вычислено: 286,1159.

***N*-трет-бутил-2-({1-[2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)ацетамидо]-1H-тетразол-5-ил}тио)ацетамид (6b).** Выход 0,75 г (45 %), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$

168–169 °С, R_f 0,82 (CHCl₃-MeOH (95:5, об.)). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 1,25 (9H, с, C(CH₃)₃); 4,12 (2H, с, CH₂); 6,08 (2H, с, CH₂); 7,59–7,56 (3H, м, Н Ph); 7,98 (1H, с, NH); 8,10–8,08 (2H, м, Н Ph); 13,21 (1H, с, NH). Спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): 28,76 (C(CH₃)₃); 37,60 (C(CH₃)₃); 51,19 (CH₂); 53,80 (CH₂); 126,92 (C_{Ph}); 127,03 (C_{Ph}); 129,80 (C_{Ph}); 131,25 (C_{Ph}); 156,01 (C-HS); 164,84 (CN₄); 164,97 (C=O); 165,34 (C=O). ИК-спектр, ν /см⁻¹: 3401, 3117 (N-H), 2972, 2875 (C-H), 1649 (C=O), 1549, 1452, 1278, 1194, 1027, 965 (CN₄). Найдено: m/z – 417,1582 [M + H]⁺, вычислено: 417,1570.

***In-silico*-эксперимент**

На первом этапе исследования *in silico* оценили вероятность проявления различных видов активности при помощи программы PASS Online 2022¹. Для оценки докинг-взаимодействий применяли сервис 1-click-docking².

***In-vivo*-эксперимент**

Все животные были получены из ФГУП «ПЛЖ «Раполово» (Ленинградская обл.), содержались в условиях 12/12-часового свето-темнового режима, получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях, рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». Все процедуры с животными в исследовании были одобрены биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (протоколы заседания № Rats-A/Д-01/Диаб-23, № Mice-A/Д-01/Диаб-23 от 15.09.2023). Манипуляции с животными проводились согласно документам системы менеджмента качества ЦЭФ ФГБОУ ВО СПХФУ, каждый из этапов исследования регламентировала установленная СОП. К работе с животными допускались сотрудники, имеющие соответствующую квалификацию и прошедшие обучение. Настоящее исследование было проведено в соответствии со стандартами, международно признанными в настоящий момент. Исследование проведено на базе Центра экспериментальной фармакологии СПХФУ с целью определения гипогликемической активности и смежных эффектов азот-, серо- и кислородсодержащих гетероциклических соединений.

¹ Way2drug. Available at: <https://www.way2drug.com/all/> Accessed: 20.10.2025.

² 1-click-docking. Available at: <https://mcule.com/apps/1-click-docking/> Accessed: 20.10.2025.

Эксперимент по изучению гипогликемической активности субстанции **2b** выполняли на 15 белых крысах-самцах с массой тела от 170 до 200 г. Приготовление доз для введения (100 мг/кг для соединения **2b** и 300 мг/кг по метформину) осуществлялось в день введения. В качестве референтного препарата использовали оригинальный препарат метформина – Сиофор® 500, серия 0821021. Доза для введения испытуемого вещества готовилась путем его растирания до состояния тонкодисперсного порошка в фарфоровой ступке и последующего суспендирования навески полученной массы в растворителе (вода очищенная) с добавлением стабилизатора (твин-80) и получением тонкодисперсных водных суспензий. Введение происходило однократно через зонд. Животным контрольной группы вводили воду очищенную. Через 30 мин однократно вводили раствор гидрохлорида адреналина (1 мг·мл⁻¹) в дозе 1 мг·кг⁻¹ подкожно. Определяли исходный уровень глюкозы в крови через 1, 2, 3 ч после введения адреналина. Измерения проводили с помощью глюкометра «Акку-Чек Актив» (Roche Diagnostics, Швейцария) и тест-полосок. Для этого животному надрезали десну между нижними резцами и полученную кровь наносили на тест-полоску. Результаты фиксировали и рассчитывали среднее значение на каждом временном отрезке.

Изучение гипогликемической активности соединений **3b** и **2b** проводилось на 32 черных мышах линии C57Bl/Ks-db+/+m (db/db) массой 45–50 г, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область, РФ). Данную тест-систему можно охарактеризовать следующим образом: окрас шерсти черный; инбридинг Fn+8, генотип a, db+/+m, животные несут рецессивный ген диабета db (8-я группа сцепления, 4-я хромосома), ген db в гомозиготном состоянии вызывает диабет, сопровождается аномальным ожирением. Гликемия очень высокая, уровень утилизации глюкозы снижен, дефицита инсулина нет, самцы и самки бесплодны, рецессивный ген m-misty, осветляющий окраску маркер оппозитной хромосомы, не несущий гена db [9]. Животные содержались в период адаптации и эксперимента по восемь особей. Непосредственно перед началом эксперимента животные были рандомизированы на 4 группы: 1) контроль ($n = 8$; 0,9 % физиологический раствор); 2) референт ($n = 8$; 300 мг/кг); 3) **3b** ($n = 8$; 0,5 мл/животное); 4) **2b** ($n = 8$; 100 мг/кг).

Испытуемые образцы вводились внутрижелудочно с помощью зонда 1 раз в сутки в течение 8 недель. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентных количествах. Использовали также препарат сравнения метформин (Сиофор®) в дозе 300 мг·кг⁻¹, его вводили в виде суспензии. Кровь забирали из ретроорбитального синуса, после чего измеряли уровень глюкозы с помощью биохимического анализатора ERBA XL. Дополнительно проводили биоимпедансный анализ по окончании периода лечения с помощью спектроскопиче-

ского импедансометра ImpediVET® BIS1 (ImpediMed, Inc., США) после предварительной наркотизации золазепамом/тилетамином (Золетил®, Virbac, Франция; 25 мг·кг⁻¹ внутримышечно) с ксилазином (Ксила®, Interchemie, Нидерланды; 10 мг·кг⁻¹ внутримышечно). Определяли массу жира (%), выполняя для каждого животного три последовательных измерения с интервалом 3 с при заданных параметрах: пропорция тела 1,0, плотность тела 1,05 г·см⁻³, константа гидратации 0,732, коэффициенты сопротивления $\rho_i = 1220.2$ и $\rho_e = 998.9.29$.

Исследование фармакологических эффектов субстанций **4b** и **5b** проведено на 20 черных мышах линии C57Bl/Ks-db+/+m при многократном 14-дневном внутрижелудочном введении в виде водной суспензии с предварительным растворением в ДМСО. Испытуемые образцы вводили внутрижелудочно в течение 14 дней ежедневно в объеме 0,5 мл/животное в дозировке 100 мг/кг. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентных количествах. Также использовали препарат сравнения метформин (Сиофор®) в дозе 300 мг/кг, который вводили в виде суспензии. В ходе работы регистрировали массу тела, проводили биоимпедансометрию. В конце эксперимента забирали кровь из ретроорбитального сплетения, помещали в центрифужную пробирку объемом 2 мл без антикоагулянта и оставляли при комнатной температуре на 30 мин для свертывания и расслоения. Затем образцы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин. Супернатант отделяли от сгустка и немедленно замораживали, хранили при температуре –40 °С до проведения анализа.

Уровень глюкозы и гликированного гемоглобина оценивали при помощи биохимического анализатора «Эрба Лахема» (Чехия). Животных выводили из эксперимента спустя 15 дней после начала введения. Эвтаназию животных проводили в соответствии с внутренним стандартизированным операционным протоколом путем усыпления углекислым газом в CO₂-боксе модели THF3481-V01 (BIOSCAPE (EHRET), Германия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программного обеспечения Prism 8.0.2 (GraphPad Software Inc., США). Нормальность распределения количественных признаков при малом числе наблюдений проводили с использованием W-критерия Шапиро–Уилка, при достаточном числе наблюдений – с помощью теста Д’Агостино–Пирсона. При нормальном распределении данных значимость различий в динамике у животных одной и той же группы оценивали, применяя критерий Вилкоксона для связанных выборок. Для оценки различий между выборками при повторных измерениях с нормальным распределением применяли двусторонний дисперсионный анализ повторных измерений с поправкой Гейссера–Гринхауса с последующим тестом множественного сравнения Тьюки HSD. Для сравнения выживаемости выборок исполь-

зовали тест Логранка. Количественные данные представили в виде средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Порог статистической значимости устанавливали на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез соединений 2b–6b

Соединения **2b–6b** получали путем последовательных превращений, начиная с 5-фенилтетразола. Ключевым интермедиатом в данной схеме синтеза целевых соединений является хлорангидрид **1** (рисунок 2).

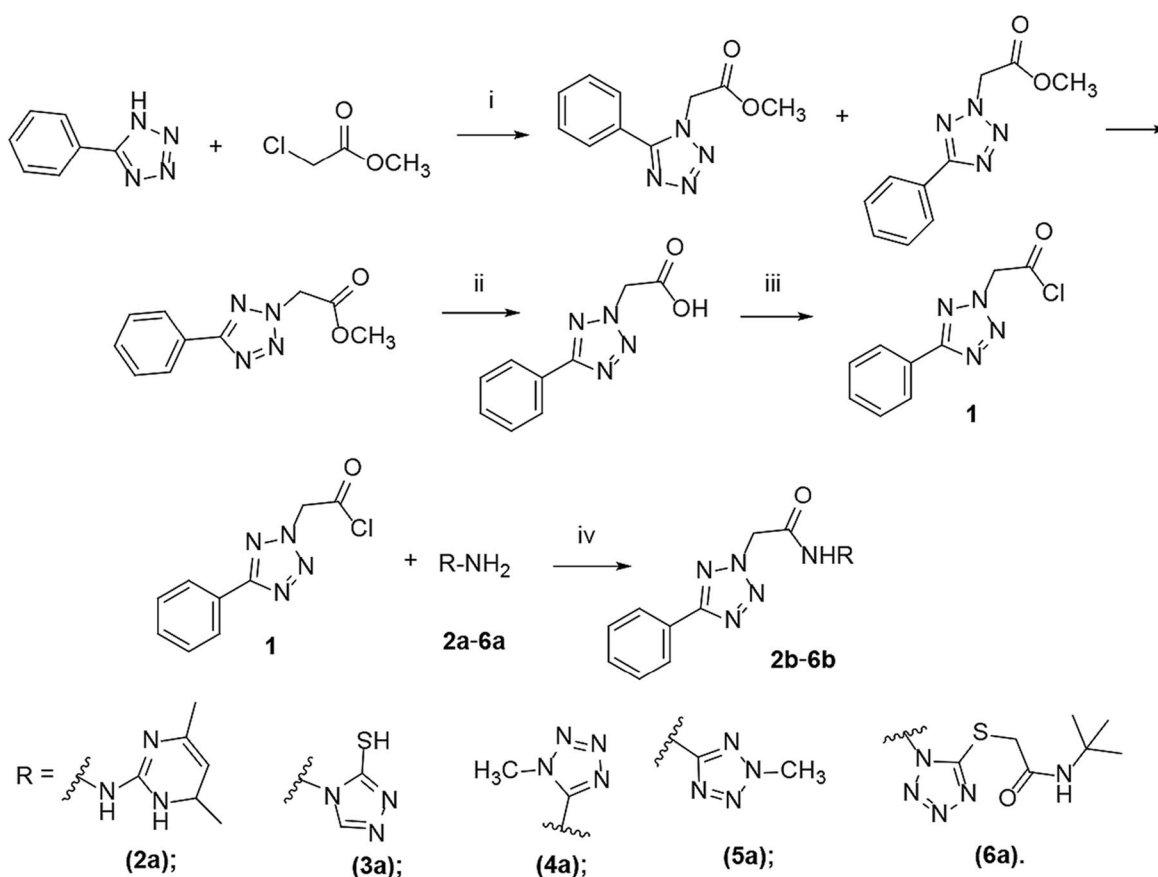
In-silico-прогноз биологической активности

В настоящей работе мы выполнили расширенные *in-silico*-исследования соединений **2b–6b**, включающие анализ спектра биологической активности с помощью программы PASS-2022, а также молекулярный докинг (скоринг) [10–12].

Программа PASS-2022 прогнозирует вероятности наличия (P_a) и отсутствия (P_i) различных видов биологической активности. Существует прямая зависимость между величинами P_a/P_i и шансом обнаружения эффекта: он возрастает с увеличением P_a и уменьшением P_i . Статистическая устойчивость этих зависимостей, а следовательно, и надежность прогноза обеспечивается алгоритмами PASS-online, которые выявляют строгие закономерности «структура – активность».

Поскольку прогнозируемый спектр действия исследуемых соединений весьма обширен, в настоящем исследовании рассматриваются лишь те виды активности, для которых вероятность P_a превышает установленный порог в 0,4 (таблица 1).

Согласно прогнозу, все исследуемые соединения с высокой вероятностью могут проявлять такие виды биологической активности, как противовирусная, противодиабетическая, гиполипидемическая, а также активность в лечении атеросклероза.



i: MeCN, Et₃N, 50 °C, 4h, 65 %; ii: NaOH, MeOH, 50 °C, 1h, 74 %; iii: PCl₅, 90 °C, 1h, 96 %; iv: MeCN, Et₃N, reflux, 4h, 45–85 %.

Рисунок 2. Синтез «гибридных» тетразолсодержащих гетероциклических соединений **2b–6b** из 5-фенилтетразола через ключевой интермедиат – хлорангидрид (5-фенилтетразол-2-ил)уксусной кислоты **1**

Figure 2. Synthesis of "hybrid" tetrazole-containing heterocyclic compounds **2b–6b** from 5-phenyltetrazole via the key intermediate – the acid chloride of 5-(phenyltetrazol-2-yl) acetic acid **1**

Таблица 1. Результаты *in silico* (PASS-2022) прогнозирования биологической активности производных 5-фенилтетразола 2b–6b

Table 1. Results of *in silico* (PASS-2022) prediction of the biological activity of 5-phenyltetrazole derivatives 2b–6b

Pa	Pi	Активность Activity
<i>N'</i>-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-(5-фенил-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)-ацетогидразид (2b) <i>N'</i>-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-2-(5-phenyl-2<i>H</i>-tetrazol-2-yl)-acetohydrazide (2b)		
0.859	0.011	Ингибитор альфа-глюкозидазы Alpha-glucosidase inhibitor
0.831	0.011	Ингибитор фактора транскрипции Transcription factor inhibitor
0.634	0.048	Ингибитор бета-лактамазы Beta lactamase inhibitor
0.552	0.072	Ингибитор ДНК-полимеразы бета DNA polymerase beta inhibitor
0.548	0.022	Ингибитор стрептокиназы А Streptokinase A inhibitor
<i>N</i>-(3-меркапто-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(5-фенил-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)-ацетамид (3b) <i>N</i>-(3-mercapto-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-4-yl)-2-(5-phenyl-2<i>H</i>-tetrazol-2-yl)-acetamide (3b)		
0.940	0.004	Ингибитор фактора транскрипции Transcription factor inhibitor
0.857	0.015	Ингибитор бета-лактамазы Beta lactamase inhibitor
0.757	0.024	Ингибитор альфа-глюкозидазы Alpha-glucosidase inhibitor
0.658	0.046	Ингибитор ДНК-полимеразы бета DNA polymerase beta inhibitor
0.618	0.051	Ингибитор ДНК-направленной ДНК-полимеразы DNA directed DNA polymerase inhibitor
<i>N</i>-(1-метил-1<i>H</i>-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)-ацетамид (4b) <i>N</i>-(1-methyl-1<i>H</i>-tetrazol-5-yl)-2-(5-phenyl-2<i>H</i>-tetrazol-2-yl)-acetamide (4b)		
0.744	0.031	Ингибитор бета-лактамазы Beta lactamase inhibitor
0.666	0.015	Неопиоидный анальгетик Analgesic, non-opioid
0.646	0.038	Ингибитор фактора транскрипции Transcription factor inhibitor
0.569	0.029	Ингибитор MAP-киназы 1 MAP kinase 1 inhibitor
0.456	0.094	Ингибитор альфа-глюкозидазы Alpha-glucosidase inhibitor
<i>N</i>-(2-метил-2<i>H</i>-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)-ацетамид (5b) <i>N</i>-(2-methyl-2<i>H</i>-tetrazol-5-yl)-2-(5-phenyl-2<i>H</i>-tetrazol-2-yl)-acetamide (5b)		
0.901	0.004	Лечение атеросклероза Atherosclerosis treatment
0.657	0.036	Ингибитор фактора транскрипции Transcription factor inhibitor

Pa	Pi	Активность Activity
0.643	0.005	Гиполипидемическое средство Hypolipidemic
0.621	0.050	Ингибитор бета-лактамазы Beta lactamase inhibitor
0.425	0.104	Ингибитор альфа-глюкозидазы Alpha-glucosidase inhibitor
<i>N</i>-трет-бутил-2-({1-[2-(5-фенил-2<i>H</i>-тетразол-2-ил)ацетамидо]-1<i>H</i>-тетразол-5-ил}тио)ацетамид (6b) <i>N</i>-tert-butyl-2-({1-[2-(5-phenyl-2<i>H</i>-tetrazol-2-yl)acetamido]-1<i>H</i>-tetrazol-5-yl}thio)acetamide (6b)		
0.552	0.060	Ингибитор фактора транскрипции Transcription factor inhibitor
0.522	0.074	Ингибитор альфа-глюкозидазы Alpha-glucosidase inhibitor
0.514	0.013	Антинейропатический Antineurogenic pain
0.466	0.015	Лечение зависимости Dependence treatment
0.466	0.096	Ингибитор ДНК-полимеразы бета DNA polymerase beta inhibitor

Следовательно, предложенные нами гибридные соединения, сочетающие несколько азотсодержащих гетероциклических фрагментов в молекулярной структуре, с высокой вероятностью могут обладать выраженной мультитаргетной активностью и представлять интерес для разработки лекарственных средств с повышенной клинической эффективностью и улучшенным профилем безопасности по сравнению с лекарственными средствами монотаргетного действия.

Поскольку результаты PASS-анализа указали на значимую вероятность противодиабетического действия исследуемых соединений, следующим этапом стала их более детальная оценка с использованием молекулярного докинга. Количественная оценка биологической активности синтезированных соединений была проведена с использованием программного пакета AutoDock Vina [12]. Указанная методика высокопроизводительного виртуального скрининга дает возможность прогнозирования наиболее энергетически благоприятной конформации и локализации лиганда в сайте связывания белка-мишени, а также количественной оценки свободной энергии связывания (docking score). Данная оценочная функция учитывает ван-дер-ваальсовы, электростатические, водородные и прочие виды взаимодействий. Увеличение абсолютного значения энергии коррелирует с повышением прочности связывания лиганда с мишенью, что свидетельствует о его потенциально более высокой активности. Статистически значимыми принято считать значения в интервале от –6 ккал/моль и выше по модулю. В рамках программного обеспечения предусмотрена также функция визуализации сформированных молекулярных комплексов.

В качестве белка-мишени был выбран PPAR- γ -рецептор (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PDB: 1i7i), играющий ключевую роль в регуляции углеводного обмена и являющийся известной фармакологической мишенью антидиабетических препаратов. Применение метода AutoDock Vina позволило определить конформации лигандов в активном центре рецептора и рассчитать энергии их связывания (рисунок 3), что обеспечивает количественную характеристику предполагаемой активности.

Проведенное компьютерное моделирование выявило выраженную прогнозируемую противодиабетическую активность у синтезированных соединений по отношению к ферменту PPAR- γ . Известно, что активация данного рецептора играет ключевую роль не только в регуляции углеводного, но и в модуляции липидного обмена, а в контексте разработки новых мультитаргетных фармакологических агентов [13] данный факт представляет значительный интерес для изучения влияния данных соединений на иные ключевые компоненты метаболического процесса. В проведенных нами ранее исследованиях соединение **3b** проявило эффект снижения жировой ткани у испытываемой группы мышей [8]. Поэтому для проверки предположения о проявлении гиполлипидемической активности был проведен дополнительный анализ на мишени HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase, PDB: 1t02) – ключевом ферменте, ингибируемом для снижения уровня холестерина, и мишени MGAM (Maltase-glucoamylase, PDB: 2qmj), ферменте класса альфа-глюкозидаз, участвующем в процессе гидролиза углеводов в пищеварительной системе. Результаты общего компьютерного моделирования для соединений **2b–6b** на модели представлены в таблице 2.

Результаты *in-silico*-исследований показали, что все исследуемые соединения способны образовывать устойчивые связи со всеми выбранными мишенями, демонстрируя энергии связывания выше пороговых значений (-6 ккал/моль), и с высокой долей вероятности можно утверждать, что эти соединения могут представить интерес как средства для фармакологической коррекции метаболических нарушений. Наиболее сильное взаимодействие было установлено для соединений **2b**, **6b** ($-8,8$ ккал/моль), что указывает на их высокую аффинность к рецептору PPAR- γ , несмотря на сравнительно низкое прогнозируемое значение P_a (0,522) у соединения **6b**. Такая выраженная энергия связывания с мишенями может отражать новизну структур и перспективность дальнейших исследований. Совокупность полученных данных позволяет рекомендовать соединения **2b–6b** для *in-vivo*-исследования их противодиабетической и гиполлипидемической активности.

***In-vivo*-исследование биологической активности**

Объектом исследования являются производные 5-фенилтетразола: *N'*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)-ацетогидразид (**2b**), *N*-(3-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)ацетамид (**3b**), *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)-ацетамид (**4b**) и *N*-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)-ацетамид (**5b**). *N*-трет-бутил-2-({1-[2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)ацетамидо]-1*H*-тетразол-5-ил}тио)ацетамид (**6b**), по данным *in-silico*-прогноза, рекомендован для расширенного исследования полифункциональной биологической активности. В настоящее время

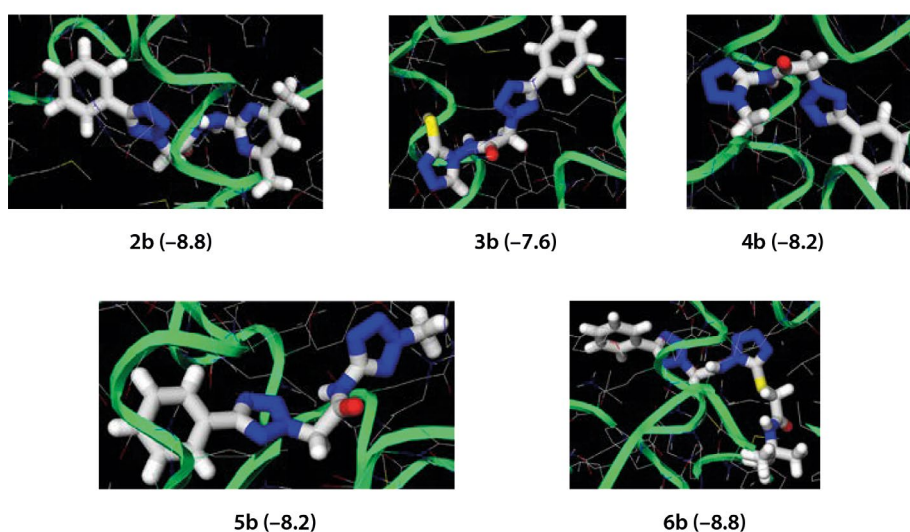


Рисунок 3. Позicionирование и энергия докинг-взаимодействий (ккал/моль) производных 5-фенилтетразола **2b–6b** с мишенью PPAR- γ

Figure 3. Positioning and the energy of docking interactions (kcal/mol) of 5-phenyltetrazole derivatives **2b–6b** with the PPAR- γ target

Таблица 2. Энергии связывания (ккал/моль) с активными сайтами PPAR-γ, MGAM, HMG-CoA reductase соединений 2b–6b

Table 2. Positioning and the energy of docking interactions (kcal/mol) of 5-phenyltetrazole derivatives 2b–6b with the PPAR-γ target

Номер соединения Compound number	Противодиабетическая активность Antidiabetic activity		Гиполипидемическая активность Hypolipidemic activity
	PPAR-γ	MGAM	HMG-CoA reductase
N'-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-ацетогидразид (2b) N'-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-2-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)-acetohydrazide (2b)	-8.8	-8.2	-7.6
N-(3-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-ацетамид (3b) N-(3-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-2-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)-acetamide (3b)	-7.6	-7.5	-6.7
N-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-ацетамид (4b) N-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-2-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)-acetamide (4b)	-8.2	-7.5	-6.9
N-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-ацетамид (5b) N-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)-acetamide (5b)	-8.2	-7.3	-6.8
N-трет-бутил-2-((1-[2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)ацетамидо]-1H-тетразол-5-ил)тио)ацетамид (6b) N-tert-butyl-2-((1-[2-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)acetamido]-1H-tetrazol-5-yl)thio)acetamide (6b)	-8.8	-7.4	-7.6

соединение успешно проходит соответствующее тестирование *in vivo*. Результаты тестирования соединения **6b** будут опубликованы позднее.

Изучение гипогликемической активности соединений **3b** и **2b** проводилось на 32 черных мышах линии C57Bl/Ks-db+/+m (*db/db*). Прирост массы тела экспериментальных животных до 6 недели эксперимента не отличался между группами, однако с 7 недели наблюдается статистически значимое расхождение между массой животных в контрольной группе и группах **3b** и **2b** (* $p < 0,05$) с сохранением динамики на следующей неделе. В группе референтного препарата расхождения по массе тела по сравнению с группой контроля наблюдались только на 8 неделе эксперимента (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$) (рисунок 4).

В ходе импедансометрического анализа были установлены сопоставимые результаты между группами, получавшими соединения **3b** и **2b**, и группой референтного препарата. Содержание жировой ткани в организме животных к 8 неделе эксперимента отличалось: **3b** – (24,99 ± 1,70) %, **2b** – (25,56 ± 1,33) % и референт – (22,95 ± 3,57) % – по сравнению с контролем (30,73 ± 2,46 %, $p_1 = 0,027$, $p_2 = 0,031$, $p_3 = 0,0092$) (рисунок 5).

Данный феномен требует дальнейшего исследования, имеет смысл продолжение исследования с переориентацией с сахарного диабета 2-го типа на ожирение по данным субстанциям. Интерес представляет тот факт, что, по-видимому, эффективность при ожи-

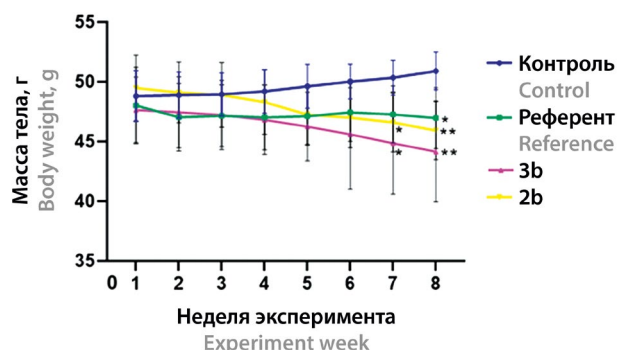


Рисунок 4. Значения масс тела для групп, получавших соединения 2b и 3b; значения порога статистической значимости (p): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Figure 4. Body weight values for groups treated with compounds 2b and 3b; statistical significance threshold (p-value): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

рения не связана с гипогликемическим эффектом, в отличие от сенситайзера метформина.

Анализ концентрации глюкозы в крови животных показал гипогликемический эффект субстанции **2b** ($p_1 = 0,035$) (рисунок 6), в то время как субстанция **3b** оказала минимальное гипогликемическое действие.

Исследование гипогликемической активности субстанции **2b** проведено на 15 белых аутбредных самцах крыс с использованием адреналиновой модели

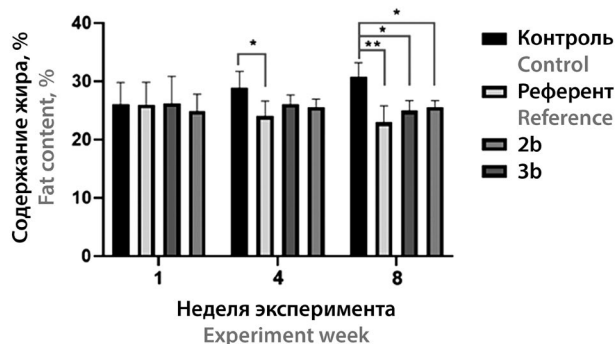


Рисунок 5. Значения массовой доли жира для групп, получавших соединения 2b и 3b; значения порога статистической значимости (p): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Figure 5. Fat mass percentage values for groups treated with compounds 2b and 3b; statistical significance threshold (p -value): * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

гипергликемии [14]. Результаты измерений представлены в таблице 3.

Испытуемая субстанция проявляет в проведенном исследовании гипогликемическую активность в дозе 100 мг/кг, сравнимую с таковой у референтного препарата.

Исследование фармакологических эффектов субстанций **4b** и **5b** проведено на 20 черных мышах линии C57BL/Ks-db+/+m при многократном 14-дневном внутрижелудочном введении в виде водной суспензии с предварительным растворением в ДМСО. Результаты представлены на рисунках 7, 8.

Ежедневное введение исследуемых субстанций в течение 2 недель приводит к статистически значимому снижению уровня глюкозы в крови испытуемых животных в группах, получавших вещества **4b** и **5b**, причём сила гипогликемического эффекта в данных

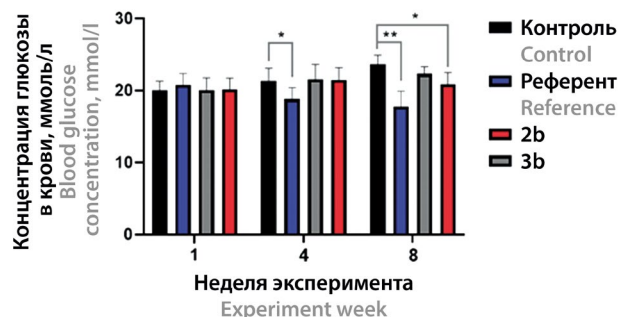


Рисунок 6. Значения изменения уровня глюкозы в крови с течением времени для групп, получавших соединения 2b и 3b; значения порога статистической значимости (p): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Figure 6. Blood glucose level change over time for groups treated with compounds 2b and 3b; statistical significance threshold (p -value): * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

группах превышала таковую в группе референтного препарата метформина. Однако введения препаратов в течение 14 дней недостаточно для статистически значимого снижения уровня гликированного гемоглобина в крови, как и для референтного препарата, что требует дальнейшего изучения на более длительных сроках.

Как и другие производные 5-фенилтетразола, субстанции **4b** и **5b** показали эффективность в снижении массы тела испытуемых животных уже через 2 недели после начала эксперимента. Масса тела в группах отличалась: **4b** – (40,31 ± 2,05) %, **5b** – (40,19 ± 3,14) % и референт – (43,15 ± 1,24) % – по сравнению с контролем (48,2 ± 2,13) %, $p_1 < 0,001$, $p_2 = < 0,0001$, $p_3 = 0,005$ (рисунок 7).

Аналогичная картина наблюдается в отношении результатов биоимпедансометрии. Группы по

Таблица 3. Уровень глюкозы в крови (ммоль/л) в условиях адреналиновой гипергликемии после однократного внутрижелудочного введения вещества 2b крысам

Table 3. Blood glucose level (mmol/L) under conditions of adrenergic hyperglycemia after a single intragastric administration of compound 2b to rats

Группа животных Animal group	Концентрация глюкозы в крови (ммоль/л) Blood glucose concentration (mmol/L)			
	Исходное Baseline	После введения адреналина After adrenaline administration		
		Через 1 час 1 hours	Через 2 часа 2 hours	Через 3 часа 3 hours
Контрольная группа (n = 5) Control group (n = 5)	6,32 ± 0,37	13,44 ± 1,76*	16,42 ± 2,02*	20,36 ± 3,73*
Метформин (300 мг/кг) (n = 5) Metformin (300 mg/kg) (n = 5)	6,52 ± 0,49	7,2 ± 1,65*	8,6 ± 2,40*	6,9 ± 1,07*
2b (100 мг/кг) (n = 5) 2b (100 mg/kg) (n = 5)	5,56 ± 0,34	7,78 ± 2,46*	8,00 ± 2,25*	8,92 ± 1,78*

Примечание. * Значение p в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$).

Note. * Value is statistically significant compared to the control group ($p < 0.01$).

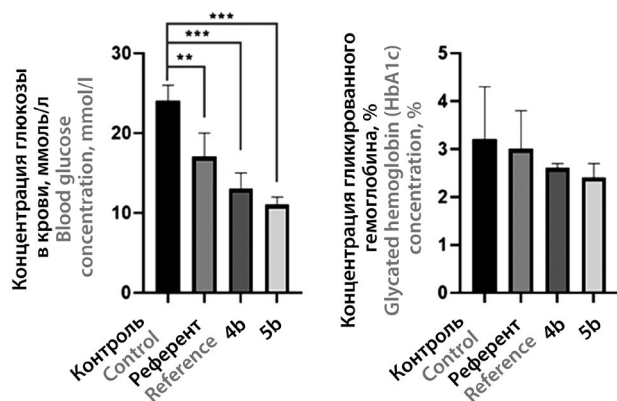


Рисунок 7. Значения изменения уровня глюкозы в крови с течением времени для групп, получавших соединения **4b** и **5b**; значения порога статистической значимости (p): ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Figure 7. Blood glucose level change over time for groups treated with compounds **4b** and **5b**; statistical significance threshold (p -value): ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

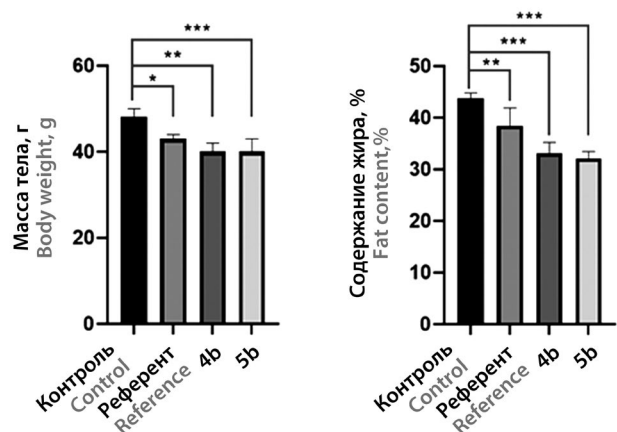


Рисунок 8. Значения масс тела и содержания жира с течением времени для групп, получавших соединения **4b** и **5b**; значения порога статистической значимости (p): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Figure 8. Body weight and fat content over time for groups treated with compounds **4b** and **5b**; statistical significance threshold (p -value): * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

содержанию жира на конец эксперимента различаются: **4b** – (33,1 ± 2,12) %, **5b** – (32,14 ± 1,28) % и референт – (38,43 ± 3,47) % – по сравнению с контролем (43,76 ± 1,07) %, $p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3 = 0,004$ (рисунок 7).

Таким образом, проведенная оценка выявила значительные различия в фармакологическом профиле исследуемых производных 5-фенилтетразола. По силе гипогликемического действия соединения образуют следующий ряд: **4b** ≈ **5b** > **2b** ≈ метформин > **3b**. Выявленная зависимость хорошо согласуется с опу-

бликованными данными, что модификация структуры гетероциклических соединений позволяет целенаправленно менять их биологическую активность [15]. При этом все производные, в отличие от метформина, продемонстрировали выраженное самостоятельное влияние на массу тела и долю жировой ткани, что указывает на различие в механизмах действия. Эффект метформина на массу тела, по-видимому, является вторичным следствием улучшения чувствительности к инсулину [16], тогда как исследуемые соединения (особенно **3b**, **4b**, **5b**) оказывают прямое воздействие на метаболизм липидов, не всегда коррелирующее с их гипогликемической активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного исследования производных 5-фенилтетразола была доказана биологическая активность в направлении коррекции различных метаболических нарушений. Соединение *N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)-ацетогидразид (**2b**) представляет наибольший интерес как комплексный агент для терапии сахарного диабета 2-го типа, сочетающий сопоставимый с метформинем гипогликемический эффект и благоприятное влияние на массу тела. Соединения *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)-ацетамид (**4b**) и *N*-(2-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)-ацетамид (**5b**) являются многообещающими кандидатами, так как в краткосрочном эксперименте их активность в отношении массы тела и уровня сахара в крови превзошла эталонный препарат. В свою очередь, соединение *N*-(3-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)-ацетамид (**3b**), несмотря на слабый гипогликемический эффект, показало значительный потенциал для коррекции массы тела и лечения ожирения, возможно, благодаря механизму, независимому от углеводного обмена. На основании полученных данных можно выделить перспективные направления для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Островский В. А., Мирон С. Б., Павлюкова Ю. Н. Взгляд химика-технолога на импортозамещение лекарственных средств. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2023;72(12):3037–3051.
2. IDF Diabetes Atlas: International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
3. Chatterjee S., Khunti K., Davies M. J. Type 2 diabetes. *The Lancet*. 2017;389:2239–2251. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.
4. Ruze R., Liu T., Zou X., Song J., Chen Yu., Xu R., Yin X., Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1161521. DOI: 10.3389/fendo.2023.1161521.
5. Popova E. A., Trifonov R.E., Ostrovskii V. A. Tetrazoles for biomedicine. *Russian Chemical Reviews*. 2019;88(6):644–676. DOI: 10.1070/RCR4864.

- Kaplanskiy M. V., Faizullina O. E., Trifonov R. E. Experimental and Theoretical Quantitative Studies of the Hydrogen Bonding Basicity of 2,5-Disubstituted Tetrazoles and Some Related Heterocycles. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2023;127(26):5572–5579. DOI: 10.1021/acs.jpca.3c02931.
- Trifonov R. E., Ostrovskii V. A. Tetrazoles and Related Heterocycles as Promising Synthetic Antidiabetic Agents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(24):17190. DOI: 10.3390/ijms242417190.
- Островский В. А., Шманёва Н. Т., Ершов И. С., Антоненко Д. В., Скрыльникова М. А., Храмчихин А. В., Чернова Е. Н., Гришина А. Ю., Анисимова Н. А., Напалкова С. М., Буюклинская О. В., Мажай В. С., Павлюкова Ю. Н., Трифонов Р. Е. Хлорангидрид (5-фенилтетразол-2-ил)уксусной кислоты как ключевой реагент синтеза неаннелированных полиядерных тетразолсодержащих соединений с потенциальной противодиабетической активностью. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 202;73(7):1977–1983.
- Suriano F., Vieira-Silva S., Falony G., Roumain M., Paquot A., Pelicaen R., Régnier M., Delzenne N. M., Raes J., Muccioli G. G., Van Hul M., Cani P. D. Novel insights into the genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: two sides of the same coin. *Microbiome*. 2021;9(1):147. DOI: 10.1186/s40168-021-01097-8.
- Поройков В. В., Филимонов Д. А., Глоризова Т. А., Лагунин А. А., Дружилловский Д. С., Рудик А. В., Столбов Л. А., Дмитриев А. В., Тарасова О. А., Иванов С. М., Погодин П. В. Компьютерный прогноз спектров биологической активности органических соединений: возможности и ограничения. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2019;12:2143–2154.
- Поройков В. В. Компьютерное конструирование лекарств: от поиска новых фармакологических веществ до системной фармакологии. *Биомедицинская химия*. 2020;66(1):30–41. DOI: 10.18097/PBMC20206601030.
- Trott O., Olson A. J. "AutoDock Vina": improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010;31:455–461.
- Kroker A. J., Bruning J. B. Review of the Structural and Dynamic Mechanisms of PPAR γ Partial Agonism. *PPAR Research*. 2015;2015:816856. DOI: 10.1155/2015/816856.
- Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.
- Jain A. K., Vaidya A., Ravichandran V., Kashaw S. K., Agrawal R. K. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: a review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012;20(11):3378–3395. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.03.069.
- Foretz M., Guigas B., Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(10):569–589. DOI: 10.1038/s41574-019-0242-2.
- Chatterjee S., Khunti K., Davies M. J. Type 2 diabetes. *The Lancet*. 2017;389:2239–2251. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.
- Ruze R., Liu T., Zou X., Song J., Chen Yu., Xu R., Yin X., Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1161521. DOI: 10.3389/fendo.2023.1161521.
- Popova E. A., Trifonov R. E., Ostrovskii V. A. Tetrazoles for biomedicine. *Russian Chemical Reviews*. 2019;88(6):644–676. DOI: 10.1070/RCR4864.
- Kaplanskiy M. V., Faizullina O. E., Trifonov R. E. Experimental and Theoretical Quantitative Studies of the Hydrogen Bonding Basicity of 2,5-Disubstituted Tetrazoles and Some Related Heterocycles. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2023;127(26):5572–5579. DOI: 10.1021/acs.jpca.3c02931.
- Trifonov R. E., Ostrovskii V. A. Tetrazoles and Related Heterocycles as Promising Synthetic Antidiabetic Agents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(24):17190. DOI: 10.3390/ijms242417190.
- Ostrovskii V. A., Shmaneva N. T., Ershov I. S., Antonenko D. V., Skrylnikova M. A., Khranchikhin A. V., Chernova E. N., Grishina A. Yu., Anisimova N. A., Napalkova S. M., Buyuklinskaya O. V., Mazhai V. S., Pavlyukova Yu. N., Trifonov R. E. 2-(5-Phenyl-2H-tetrazol-2-yl)acetyl chloride as a key reagent in the synthesis of non-annulated polynuclear tetrazole-containing compounds with potential antidiabetic activity. *Russian Chemical Bulletin*. 2024;73(7):1977–1983. (In Russ.)
- Suriano F., Vieira-Silva S., Falony G., Roumain M., Paquot A., Pelicaen R., Régnier M., Delzenne N. M., Raes J., Muccioli G. G., Van Hul M., Cani P. D. Novel insights into the genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: two sides of the same coin. *Microbiome*. 2021;9(1):147. DOI: 10.1186/s40168-021-01097-8.
- Poroikov V. V., Filimonov D. A., Glorizova T. A., Lagunin A. A., Druzhilovskiy D. S., Rudik A. V., Stolbov L. A., Dmitriev A. V., Tarasova O. A., Ivanov S. M., Pogodin P. V. Computer prediction of spectra of biological activity for organic compounds: possibilities and limitations. *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya*. 2019;12:2143–2154. (In Russ.)
- Poroikov V. V. Computer-Aided Drug Design: from Discovery of Novel Pharmaceutical Agents to Systems Pharmacology. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2020;66(1):30–41. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20206601030.
- Trott O., Olson A. J. "AutoDock Vina": improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010;31:455–461.
- Kroker A. J., Bruning J. B. Review of the Structural and Dynamic Mechanisms of PPAR γ Partial Agonism. *PPAR Research*. 2015;2015:816856. DOI: 10.1155/2015/816856.
- Mironov A. N., Bunatyan N. D. Guidance for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.)
- Jain A. K., Vaidya A., Ravichandran V., Kashaw S. K., Agrawal R. K. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: a review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012;20(11):3378–3395. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.03.069.
- Foretz M., Guigas B., Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(10):569–589. DOI: 10.1038/s41574-019-0242-2.

REFERENCES

- Ostrovskii V. A., Miron S. B., Pavlyukova Yu. N. A process chemist's perspective on import substitution of pharmaceuticals. *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya*. 2023;72(12):3037–3051. (In Russ.)
- IDF Diabetes Atlas: International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.