

відповідальність. Всі її учасники мають право на оцінювання та здатні на визначення цілей діяльності, що здійснюється цим колективом.

Таким чином, використання інтерактивних технологій навчання у навчально-виховному процесі дозволяє вчителям реалізувати свої педагогічні ідеї, а учням дає можливість навчатися в комфортних умовах, за яких учень відчуває свою необхідність, розвиває свої здібності і нахили, набуває впевненості, виробляє навички спільної роботи в групі, колективі, формує комунікативні компетентності. Так реалізується найважливіша вимога сучасної освіти – вироблення в суб'єктів освітнього процесу індивідуального стилю діяльності, культури, самовизначення, відбувається їхній особистісний розвиток.

#### **Список використаних джерел:**

1. Пометун О.І., Пироженко Л.В. Сучасний урок. Інтерактивні технології навчання. Науково-методичний посібник. – К.: Видавництво А.С.К., 2004. – 9 с.
2. Химинець В.В. Інноваційна освітня діяльність. – У.: Інформаційно-видавничий центр ЗППО, 2007. – 364 с.

**Шипидченко М.В.**

*інженер;*

**Кульгіна З.П.**

*заведуючий лаборатори;*

**Исак А.Д.**

*кандидат химических наук, доцент;*

**Бальон Я.Г.**

*доктор химических наук, профессор, пенсионер,*

*Институт химических технологий*

*Восточноукраинского национального университета*

*имени Владимира Даля (г. Рубежное)*

### **ПРОБЛЕМА ПОИСКА И ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ СУЛЬФАНИЛМОЧЕВИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

На протяжении последних десятилетий отмечается устойчивая тенденция роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) во всём мире. По прогнозам экспертов к 2025 году число больных СД может составить 250,3 млн. человек [1; 2]. Особенно чётко эта тенденция прослеживается в возрастных группах старше 40 лет и характеризуется сахарным диабетом 2 типа (СД 2), который составляет от 85 до 90% от общего количества диабетиков. СД влечёт за собой раннюю инвалидизацию и высокую смертность, занимающую третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1; 2; 3]. Только

20% из числа больных СД 2 типа достигают возраста средней продолжительности жизни или незначительно превышают его.

На сегодняшний день доказано, что СД 2 является гетерогенным заболеванием, развитие которого обусловлено наличием инсулинорезистентности и нарушением секреции инсулина  $\beta$ -клетками островков поджелудочной железы.

Основными принципами лечения СД 2 в настоящее время являются: диетотерапия, физическая нагрузка, назначение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и инсулина, обучение больных, в т.ч. самоконтролю уровня гликемии, профилактика и раннее начало лечения диабетических осложнений.

Если физические нагрузки и диетотерапия не могут привести к удовлетворительной компенсации углеводного обмена, то следующим этапом лечения СД 2 является терапия одним или комбинацией ПССП [4].

Классификация препаратов при диабете 2 типа:

- 1) производные сульфонилмочевины;
- 2) бигуаниды и тиазолидиндионы;
- 3) меглитиниды;
- 4) ингибиторы альфа-глюкозидазы.

В действительности, классификация сахароснижающих препаратов намного больше, чем представлено выше. В настоящий момент список можно дополнить лекарственными средствами нового поколения – Галвус, Янувия [5].

Очень часто в лечении диабета 2-го типа прибегают к использованию производных сульфонилмочевины. Благодаря высокой сахароснижающей эффективности, хорошему профилю безопасности, подтвержденному многолетним опытом клинического применения, и доступности производные сульфонилмочевины были, остаются и, наверное, в течение еще достаточно длительного периода времени будут оставаться одним из двух основных классов лекарственных средств для лечения СД 2 типа.

Сахароснижающее действие препаратов сульфонилмочевины складывается из их центрального и периферического действия. Центральное влияние на островки поджелудочной железы объясняется их стимулирующим влиянием на секрецию инсулина, восстановлением под их воздействием чувствительности глюкорцептора к гликемии, что приводит в конечном итоге к нормализации секреции инсулина.

Периферическое или внепанкреатическое действие препаратов сульфонилмочевины осуществляется через их влияние на рецепторы к инсулину. При их применении увеличивается количество рецепторов к инсулину, повышается их аффинность, т.е. сродство инсулиновых рецепторов к инсулину, что приводит к усилению действия инсулина в тканях. Перечисленные препараты применяются при инсулинонезависимом диабете в том случае, если диета не приводит к нормализации нарушенного углеводного обмена [6].

Можно выделить несколько поколений лекарств из класса сульфонилмочевин:

- 1 поколение – Толбутамид, Ацетогексамид, Хлорпропамид и пр.;
- 2 поколение – Глибенкламид, Глизоксепид, Глипизид, Гликлазид и др.;

3 покоління – Глимепірид.

Препарати 1 покоління на даний момент не використовуються, так як суточна доза була дуже великою – до 2 грамів, а така дозування при метаболізмі в організмі приводила до накоплення токсичних речовин і розвитку серйозних побічних ефектів.

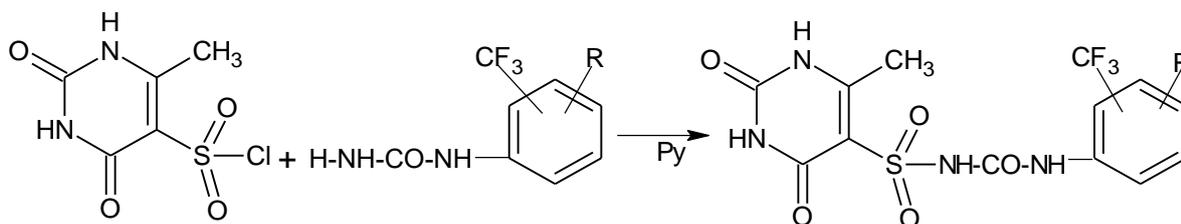
Противодіабетическі препарати 2,3 покоління відрізняються від 1-покоління різною ступенню активності основних речовин, що дозволяє суттєво знизити дозу таблеток і зменшити ймовірність небажаних терапевтичних проявів.

Оволодаючи однаковою механізмом сахароснижуючого дії, препарати сульфонілмочевини мають при цьому суттєві фармакодинамічні та фармакокінетичні відмінності. Перше відміння полягає в різній ступені селективності відносно АТФ-залежних калієвих каналів. Ці канали мають не тільки в клітинах підшлункової залози, але і в інших тканинах, зокрема в кардіомиоцитах і гладком'язових клітинах судинної стінки, де їх блокада не потрібна і навіть небезпечно, оскільки може призводити до посилення ішемії у осіб з ішемічною хворобою серця.

Другим суттєвим відмінням між препаратами сульфонілмочевини є наявність активних метаболітів. Третє відміння – різний ризик розвитку гіпоглікемії [7].

Так, наприклад, найбільш вираженим гіпоглікемічним дією володає глібенкламід. Однак його застосування варто обмежити при лікуванні пацієнтів з гострими коронарними синдромами [8]. Другим за частотою застосування є гліклазид. Це ліки викликає не тільки гіпоглікемічне дію, але і позитивно впливає на реологічні властивості крові, а також мікроциркуляцію. Цей препарат не має активних метаболітів, а їх наявність у глімепірида і глібенкламіда підвищує ризик розвитку небезпечних гіпоглікемії [9].

Основою зв'язки між структурою та фармакологічною активністю, враховуючи специфічні особливості, а також молекулярні механізми дії похідних СМ запропонована хімічна модифікація СМ з метою зменшення токсичності і надання нових біологічних властивостей. На наше переконання, можуть підходити хімічні сполуки, що складаються з заміщеної трифторметилфенілмочевини і 5-заміщеного-6-метилурацильного радикала. Синтез останніх сполук був виконаний за нижче наведеною схемою:



Где: 1) -о-трифторметилфенил, R=H; 2) – m-трифторметилфенил, R=H; 3) – p-трифторметилфенил, R=H; 4) – m-трифторметилфенил, R=NO<sub>2</sub>; 5) – о-трифторметилфенил, R= n-метил.

С целью придания различных биологических активностей для получения сульфонилмочевин на основе 6-метилурацильного радикала, могут быть использованы другие замещенные мочевины. Как, например, циклогексилмочевина, пиридинкарбоксамид и n-этоксифенилмочевина [10].

Прогнозирование фармакологической активности новых СМ было выполнено с помощью программы Prediction of Activity spectra for Substances (PASS).

Таблица 1

**Сравнение показателей биологических активностей известных и полученных сульфонилмочевин**

№ п/п	Названия сульфонилмочевин	Показания биологической активности (Sulfonylureas)	Дополнительная биологическая активность
1	Глибенкламид	0,603	Shaker potassium channel blocker
2	Глимепирид	0,844	Channel-conductance-controlling ATPase inhibitor
3	Гликлазид	0,536	Channel-conductance-controlling ATPase inhibitor
4	N-[(4-этоксифенил)карбамоил]-6-метилурацил-5-сульфонамид	0,588	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
5	N-[(6-метилурацил-5-ил)сульфонил]-N-циклогексилкарбоксамид	0,742	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
6	6-Метил-N-[2-(трифторметил)фенилкарбамоил]-урацил-5-сульфонамид	0,588	CYP2C19 inducer
7	6-Метил-N-[3-(трифторметил)фенилкарбамоил]-урацил-5-сульфонамид	0,588	CYP2C19 inducer
8	6-Метил-N-[4-(трифторметил)фенилкарбамоил]-урацил-5-сульфонамид	0,631	Analgesic
9	6-Метил-N-[4-метил-2-(трифторметил)фенилкарбамоил]-урацил-5-сульфонамид	0,599	Channel-conductance-controlling ATPase inhibitor
10	6-Метил-N-[4-нитро-3-(трифторметил)фенилкарбамоил] – урацил-5-сульфонамид	0,528	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor

**Список использованных источников:**

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет // М.: Медицина, 1994. – 345 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология // М.: Медицина, 2000. – 402 с.
3. Холодова Е.А., Мохорт Т.В. Медицинские новости // Минск, 1995. – № 4. – С. 2-10.
4. Сахароснижающие препараты: группы лекарств при диабете. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://sovets.net/15337-saharosnizhayucshie-preparaty.html>.
5. Сахароснижающие препараты при диабете второго типа: список лекарств. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://diabetik.guru/medications/saharosnizhayushhie-preparaty-pri-diabete-vtorogo-tipa-spisok.html>.
6. Балаболкин М.И. *Полноценная жизнь при диабете* // М.: Универсум Паблишинг, 1993. – 66 с.
7. Paul Valensi, Paris, France. *Перевод А.В. Савустьяненко* // Международный эндокринологический журнал. – № 5(17). – 2008.
8. Скворцов В.В., Родионова И.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М., Зотова А.А. Поликлиника // Москва, 2012. – № 2. – С. 30-34.
9. Маньковский Б.Н. Производные сульфонилмочевины в лечении СД 2 типа: все ли препараты этого класса одинаково эффективны и безопасны? [Электронный ресурс] / Б.Н. Маньковский // Медична газета «Здоров'я України», Тематичний номер. – 2012. Режим доступа: [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2012\\_Endo\\_2-3/08-09.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2012_Endo_2-3/08-09.pdf).
10. Шипидченко М.В., Исак А.Д. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження д.ф.н., проф. О. М. Гайдукевича // Харків, Нфау, 2018. – С. 135-137.