

## ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ НІТРОГЕН ОКСИДУ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЩУРІВ

Загайко А. Л., Брюханова Т. О.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

Дослідження останніх років свідчать про визначну медико-соціальну значущість серцево-судинних ускладнень, які розвиваються на тлі метаболічного синдрому. Провідна патогенетична роль у формуванні кардіоваскулярного континууму належить розвитку порушень функціонального стану ендотелію та формуванню ендотеліальної дисфункції (ЕД) за прогресуючої інсулінорезистентності (ІР). Останнє обумовлено зсувом співвідношення вазоконстрикторних (ендотеліну-1 (ЕТ-1), тромбоксану А<sub>2</sub>, простагландину Н<sub>2</sub> та ін.) та вазодилатуючих (NO, простацикліну, ендотеліального фактору поляризації та ін.) факторів в бік збільшення продукції судинозвужуючих речовин. Відомо, що одним із найбільш часто застосовуваних препаратів для корекції ІР є метформін. Виходячи із цього, метою нашої роботи було дослідження впливу метформіну на показники функціонального стану ендотелію за експериментальної ІР у щурів.

Матеріали і методи. У роботі використовували щурів лінії Wistar, масою 160-180 г, у яких моделювали ІР шляхом утримання на гіперкалорійній дієті з високим вмістом фруктози та щоденними внутрішньоочеревинними ін'єкціями дексаметазону у дозі 15 мкг/кг протягом 10 тижнів. Тварин поділили на 3 дослідні групи в залежності від мети експерименту: інтактний контроль (здорові тварини); модельна патологія (МП) – тварини, у яких моделювали ІР за наведеною методикою і не лікували; тварини, яким на тлі МП вводили перорально метформін у дозі 5 мг/100 г маси тіла. Визначали показник ІР (НОМА-ІР), вміст ЕТ-1 (імуноферментним методом), S-нітрозотіолів (S-NO) (флуориметричним методом) та розраховували співвідношення (ЕТ-1/S-NO). Дослідження проводили із дотриманням чинних біоетичних норм.

Результати і їх обговорення. Утримання тварин на гіперкалорійній дієті з високим вмістом фруктози та ін'єктування дексаметазоном призводило до розвитку патологічного симптомокомплексу, який характеризувався зниженням чутливості клітин до дії інсуліну, що підтверджувалося достовірним зростанням у тварин групи МП індексу НОМА-ІР у 2,16 разів і дозволяло верифікувати розвиток ІР. При цьому спостерігалось достовірне зростання вмісту ЕТ-1 (у 2,63 рази) та вірогідне зниження рівня S-NO (у 4,08 рази). Закономірно, співвідношення ЕТ-1/S-NO зросло у 10,7 разів, що підтверджувало формування ЕД. Введення досліджуваного препарату – метформіну у значній мірі корегувало виразність гіперглікемії та гіперінсулінемії, що відбивалося нормалізацією показнику ІР, який достовірно не відрізнявся від показнику здорових тварин. Препарат виявив також значущий вплив на маркери функціонального стану ендотелію: рівень вазоконстриктору ЕТ-1 суттєво знижувався (у 1,65 разів відносно нелікованих тварин з ІР), а вміст стабільних активних метаболітів Нітроген оксиду нормалізувався та зростав у порівнянні з показниками тварин групи МП у 3,42 рази. Показник співвідношення ЕТ-1/S-NO практично не відрізнявся від показників здорових щурів. Зазначена динаміка змін свідчить про здатність метформіну благотворно впливати на функціональний стан ендотелію та попереджати його патологічні зміни, обумовлені експериментальною ІР. Механізм такого впливу залишається не до кінця з'ясованим, проте, відповідно до даних літератури, метформін може підвищувати біодоступність Нітроген оксиду та виступати його донатором, що опосередковується, в тому числі через вплив АМРК.