

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЯВІВ**

**Мерзлікін С. І., Воронович А. С.**

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

*merzlikinserg07@gmail.com*

Вирішення проблеми лікування метаболічного синдрому (МС) є актуальною задачею сучасної медицини та фармації. Загостреність МС, насамперед, обумовлена широкою розповсюдженістю (до 20 % у популяції та 70 % серед хворих на ЦД 2 типу), а по-друге – обмеженістю номенклатури лікарських засобів, що впливають на основну патогенетичну ланку захворювання - усунення інсулінорезистентності (ІР).

Тому, актуальним є розробка комбінованого засобу з вмістом лікарських речовин метформіну та діакамфа, синтезованого в НФаУ. Завдяки низькій токсичності та оригінального спектру фармакологічних властивостей діакамфа, дана фармацевтична розробка може мати певні переваги перед відомими засобами.

Зразки порошкових сумішей розроблюваного комбінованого засобу було піддано фармакологічним дослідженням в Інституті проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського під керівництвом докт. біол. наук, ст. наук. співробітника, завідуючого відділом фармакології і токсикології Горбенко Н. І. Дослідження впливу фармацевтичної комбінації метформін + діакамф на прояви МС проведено на 50 статевозрілих щурах самцях лінії Вістар. Модель МС індукували хронічним уведенням фруктози (200 мг/л з питною водою протягом 6 тижнів). Метформін застосовували перорально за допомогою зонду в дозі 50 мг на кг у водному розчині. Діакамф у дозі 25 мг на кг маси та фармацевтичну комбінацію у дозі 50 мг на кг маси тіла, що містила метформін та діакамф у співвідношенні 2:1, вводили тваринам у вигляді водної суспензії з Твіном-80 протягом 4 тижнів, починаючи з третього тижня експерименту. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо – 3-5 % тонкодисперсну водну емульсію Твіну-80. Встановлено, що через 6 тижнів уведення фруктози рівень глікемії натще не відрізнявся від інтактного контролю в жодній з експериментальних груп. У той же час під час навантажувального тесту з глюкозою було виявлено суттєве зниження толерантності до вуглеводів у щурів, які отримували фруктозу разом з плацебо, про що свідчили значно вищі показники площини під відповідними глікемічними кривими відносно тих, що спостерігали у контрольних тварин (табл.). Визначення коефіцієнту чутливості до інсуліну під час короткого інсулінового тесту підтвердило розвиток ІР за умов хронічного надходження фруктози. Так, відповідний коефіцієнт у групі тварин, яка отримувала плацебо, знизився майже втричі, у порівнянні з інтактним контролем. Також встановлено, що введення тваринам з індукованими фруктозою проявами МС фармацевтичної композиції діакамф + метформін на відміну від препаратів - референсів відновлює у них коефіцієнт чутливості тканин до дії інсуліну практично до рівня інтактного контролю.

Таблиця

Вплив метформіну, діакамфу та їх комбінації на показники глюкозного гомеостазу в щурів з МС, ( $X \pm S_x$ ),  $n=5$

Група тварин	Базальна глікемія, ммоль/л	Базальна інсулінемія, ммоль/л	Коефіцієнт чутливості до інсуліну	AUC, ммоль/л/хв
Інтактний контроль	5,51±0,13	75,40±8,34	40,61±4,49	847,92±25,13
Фруктоза + плацебо	6,08±0,38 $P_1 > 0,05$	152,31±7,13 $P_1 < 0,001$	14,58±2,22 $P_1 < 0,001$	1403,04±109,03 $P_1 < 0,001$
Фруктоза + метформін (50 мг/кг)	6,00±0,31 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	120,28±14,05 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	32,91±3,94 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$	1064,07±49,78 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$
Фруктоза + діакамф (25 мг/кг)	5,15±0,21 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	125,25±6,4 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	31,49±3,94 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,05$	924,09±58,45 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$
Фруктоза + фармацевтична комбінація (50 мг/кг)	4,55±0,18 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	106,57±9,45 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	41,32±4,94 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	851,13±35,05 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$

Примітки:

1.  $P_1$  – відхилення вірогідне відносно групи “інтактний контроль”;
2.  $P_2$  – відхилення вірогідне відносно групи “фруктоза + плацебо”;
3.  $P_3$  – відхилення вірогідне відносно групи “фруктоза + метформін”.

Застосування фармацевтичної комбінації також приводило до поліпшення толерантності до вуглеводів у експериментальних тварин. Підтвердженням цього було зниження AUC до рівня інтактного контролю. Окрім того, гальмування розвитку ІР було також верифіковане достовірним зниженням рівня базальної інсулінемії. Одержані результати свідчать про переваги фармацевтичної комбінації перед препаратами - референсами на зниження ІР за умов МС.

Оцінку гострої токсичності фармацевтичної комбінації проведено на безпородних щурах. Поведінка піддослідних тварин та їх зовнішній вигляд майже не відрізнялися від контрольних. Можна відзначити лише понижено харчову активність, а також загальний пригнічений стан за декілька годин до загибелі. Смерть тварин наставала через одну-три доби після введення. Видових та статевих відмінностей у переносимості фармацевтичної комбінації не виявлено, її коефіцієнт не перевищує величину 1,65. Встановлено, що фармацевтична комбінація діакамф+метформін за класифікацією Сидорова К. К. ( $DL_{50}$  5350 мг/кг маси тіла, щури, per os) відноситься до речовин V класу небезпеки (практично нетоксичні речовини). Проведеними дослідженнями також доведено у 5,3 рази зниження токсичності метформіну ( $DL_{50}$  1000 мг/кг маси тіла, щури, per os) під впливом діакамфа.