

УДК 547:616.153.455-008.64:616.379-008.64
DOI: 10.30914/M25

Е. С. Кетова¹, Е. Ю. Бибик², А. В. Мязина³, С. Г. Кривоколыско^{2,4}, В. Я. Коноводова²

¹ООО «BestDoctor», Российская Федерация, г. Москва

²Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки,
Российская Федерация, г. Луганск

³Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Российская Федерация, г. Симферополь

⁴Луганский государственный университет имени Владимира Даля, Российская Федерация, г. Луганск

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ
МЕТФОРМИНА, ВИЛДАГЛИПТИНА И НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА
НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
С ДЕКСАМЕТАЗОНОЙ НАГРУЗКОЙ**

АННОТАЦИЯ. В настоящей работе представлены результаты сравнительной оценки влияния метформина, вилдаглиптида и новых производных цианотиоацетамида на течение экспериментального метаболического синдрома с дексаметазоновой нагрузкой у крыс линии Wistar. Выявлено, что наиболее выраженными гипогликемическими свойствами обладает метформин в качестве фармакотерапии смоделированных метаболических нарушений. У нового соединения AZ-383 и вилдаглиптина обнаружена одинаковая способность к снижению глюкозы крови. Все соединения из ряда новых производных цианотиоацетамида проявили значительно выраженные гиполипидемические, гепатопротекторные эффекты, способность к снижению массы тела животных в сравнении с метформином и вилдаглиптином, что является важным аспектом фармакокоррекции коморбидной патологии, сочетающей в себе нарушения углеводного, липидного обмена, ожирение, поражения печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новые производные цианотиоацетамида, метформин, вилдаглиптин, метаболические нарушения, алиментарная и дексаметазоновая нагрузка.

E. S. Ketova¹, E. Yu. Bibik², A. V. Myazina³, S. G. Krivokolysko^{2,4}, V. Ya. Konovodova²

¹LLC «BestDoctor», Moscow, Russian Federation

²Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russian Federation

³Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, Simferopol, Russian Federation

⁴Lugansk State University named after Vladimir Dahl, Lugansk, Russian Federation

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE INFLUENCE
OF METFORMIN, VILDAGLIPTIN AND NEW CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES
ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME
WITH DEXAMETHASONE LOAD**

ABSTRACT. This paper presents the results of a comparative assessment of the effect of metformin, vildagliptin and new cyanothioacetamide derivatives on the course of experimental metabolic syndrome with dexamethasone load in Wistar rats. It was revealed that metformin has the most pronounced hypoglycemic properties as a pharmacotherapy for experimental metabolic disorders. The new compound AZ-383 and vildagliptin were found to have the same ability to lower blood glucose. All compounds from a number of new cyanothioacetamide derivatives showed significantly pronounced hypolipidemic, hepatoprotective effects, the ability to reduce animal body weight in comparison with metformin and vildagliptin, which is an important aspect of pharmacocorrection of comorbid pathology, combining disorders of carbohydrate and lipid metabolism, obesity and liver damage.

KEYWORDS: new cyanothioacetamide derivatives, metformin, vildagliptin, metabolic disorders, nutritional and dexamethasone load.

Актуальность. Ожирение и сопутствующие ему нарушения углеводного обмена, гиперлипидемия, поражения печени являются широко распространенными патологическими состояниями не только в нашей стране, но и за рубежом [1; 2]. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) в последнее время приобрел масштабы неинфекционной эпидемии, и по данным ученых его распространенность будет увеличиваться,

достигнув к 2030 году 630 миллионов человек с данным заболеванием [3]. Также следует указать проблему предиабетических нарушений, к которым относятся нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе. В связи с этими состояниями требуется своевременная диагностика и комплекс лечебных мероприятий, направленный на предупреждение развития сахарного диабета 2-го типа [4].

Нерациональное, зачастую высокожировое питание людей в современном обществе приводит к росту ожирения и избыточной массы тела, которые также тесно связаны с гипергликемией и патологией печени [5]. СД 2 вместе с абдоминальным ожирением, атерогенной дислипидемией, артериальной гипертензией входят в понятие метаболического синдрома, распространенность которого в настоящее время стремительно растет [6].

Патогенез как сахарного диабета 2-го типа, так и ожирения тесно связан с инсулинорезистентностью периферических тканей. Кроме того, у пациентов с СД 2 и ожирением повышены запасы триглицеридов в мышцах и печени. Возросшее количество метаболитов внутриклеточных свободных жирных кислот нарушает действие инсулина как в печени, так и в мышечной ткани, вызывая липотоксичность, которая является важной причиной дисфункции β -клеток поджелудочной железы при сахарном диабете 2-го типа [7]. Увеличенные и дисфункциональные адипоциты продуцируют избыточное количество инсулинорезистентных, воспалительных цитокинов, способствующих развитию атеросклероза при СД 2 [8].

Наряду с ростом числа пациентов с СД 2 и ожирением, происходит прямо пропорциональное им возрастание частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени, характеризующейся накоплением в печени триглицеридов и инсулинорезистентностью [4].

Прогрессирование этого заболевания печени с развитием фиброза, неалкогольного стеатогепатита можно рассматривать как результат инсулинорезистентности с дальнейшим накоплением липидов в гепатоцитах и образованием активных форм кислорода в ходе перекисного окисления липидов с продукцией цитокинов. Параллельно каскаду изменений в печени происходят системные процессы, усиливающие резистентность периферических тканей к инсулину, нарушающие его секрецию β -клетками поджелудочной железы, ускоряющие атерогенез [9].

В условиях коморбидности, сочетающей ожирение, СД 2, атеросклероз, происходит инфильтрация макрофагами жировой ткани, что приводит к развитию воспалительной реакции со стороны адипоцитов [10].

Однако в условиях ожирения и инсулинорезистентности адипоциты синтезируют не только воспалительные факторы, но и факторы, отвечающие за гиперкоагуляцию и тромбоз, например ингибитор активатора плазминогена-1, уровень которого коррелирует с наличием ожирения и гиперинсулинемии [4].

Многочисленные исследования, проведенные учеными *in vivo* и *in vitro*, демонстрируют достижение избыточного липидного обмена путем высокожировой диеты, что приводит к повышению уровня циркулирующих свободных жирных кислот

и, следовательно, к снижению стимулированного инсулином поглощения глюкозы, а значит, к развитию нарушений углеводного обмена [7].

Углубленное изучение существующих препаратов для фармакологической коррекции метаболических нарушений, а также поиск новых средств фармакотерапии ожирения, гипергликемии, гиперлипидемии с наличием гепатопротекторных свойств являются достаточно актуальной темой.

В этом плане большой интерес прикован к новым гетероциклическим соединениям с дигидропиридиновым каркасом из ряда производных цианотиоацетамида, которые уже показали перспективность в отношении наличия противовирусных свойств, противовоспалительной, анальгетической, антидепрессантной и аналептической активности [11; 12; 13]. Есть основания предполагать, что биологически активные соединения сходной химической структуры в будущем станут востребованными в практике ревматологов, неврологов, камбустиологов, хирургов в качестве средств, ингибирующих аутоаксин и замедляющих образование β -амилоидного пептида.

Данный факт диктует необходимость поиска и изучения новых средств из числа производных цианотиоацетамида, обладающих гипогликемическими, гиполипидемическими и гепатопротекторными свойствами, оказывающих благоприятное влияние на массу тела.

Цель: провести сравнительную оценку влияния метформина, вилдаглиптида и новых производных цианотиоацетамида на течение экспериментального метаболического синдрома с дексаметазоновой нагрузкой у крыс линии Wistar.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование поставлено на 56 крысах-самцах линии Wistar начальной массой $234,9 \pm 5$ г. Было выделено 7 групп животных: интактная, контрольная, 2 группы сравнения, 3 опытные группы. Крысам контрольной группы на протяжении 8 недель моделировали алиментарное ожирение с помощью избыточного потребления пальмового масла (30 г/кг веса) наряду с суточным рационом, далее животным в течение 13 дней внутрибрюшинно вводили дексаметазон (0,125 мг/кг). Всем крысам групп сравнения и опытных групп на протяжении 14 дней проводили фармакологическую коррекцию нарушений углеводного и липидного обмена, смоделированных алиментарной и глюкокортикоидной нагрузками. В группе сравнения № 1 применяли Метформин (300 мг/кг), в группе сравнения № 2 — Вилдаглиптин (8 мг/кг). В опытных группах использовали новые, синтезированные в лаборатории «ХимЭкс» ЛГУ имени В. Даля соединения из ряда производных цианотиоацетамида, которые путем оценки *in silico* показали активность в отношении биомишеней для влияния на углеводный и липидный обмен, функционирование печени. Данные соединения вводили *per os* из расчета 1 мг/кг веса

животных. В опытной группе № 1 — соединение AZ-383, в опытной группе № 2 — AZ-257, в опытной группе № 3 — AZ-020. Ежедневно осуществляли взвешивания животных. По окончании эксперимента проводили исследования крови для определения концентрации глюкозы, холестерина, триглицеридов, АЛТ, АСТ, общего билирубина. Проводили изучение строения печени (окраска гематоксилином Джилла и эозином), с помощью микроскопии и морфометрии (определение среднего размера гепатоцитов и их количества в поле зрения). Выполняли иммуногистохимическую детекцию к KI-67 печени для последующей оценки индекса пролиферации. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью параметрического критерия Стьюдента.

Результаты. Экспериментальное моделирование метаболических нарушений с помощью алиментарной и дексаметазоновой нагрузок приводило к гипергликемии, гиперлипидемии и повышению биохимических показателей печени, что представлено в таблице.

Изменения биохимических показателей крови животных контрольной группы в сравнении со значениями интактных крыс

Показатель	Глюкоза, мМоль/л	Общий холестерин, мМоль/л	Триглицериды, мМоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Общий билирубин, мкМоль/л
Интактная группа	7,9 ± 0,7	1,3 ± 0,2	0,7 ± 0,3	59,53 ± 8,2	146,51 ± 16,84	10,88 ± 1,0
Контрольная группа	11,44 ± 1,1*	2,0 ± 0,2*	1,9 ± 0,4*	105,29 ± 9,9*	192,65 ± 9,0*	23,72 ± 3,5*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с интактной группой.

На этапе фармакокоррекции все новые соединения, производные цианотиоацетамида, проявили выраженную гепатопротекторную активность, что

подтверждалось снижением печеночных маркеров крови. Наиболее значимого снижения АЛТ, АСТ, общего билирубина удалось достичь при использовании AZ-383 (АЛТ $56,78 \pm 6,6$ Ед/л, АСТ $155,87 \pm 14,53$ Ед/л, общий билирубин $11,92 \pm 0,7$ мкМоль/л). Вилдаглиптин и Метформин способствовали снижению уровня биохимических печеночных показателей крови. Однако АСТ под влиянием Метформина оставался на уровне ($181,67 \pm 10,90$ Ед/л), статистически достоверно превышающем значения аналогичного показателя у интактных животных.

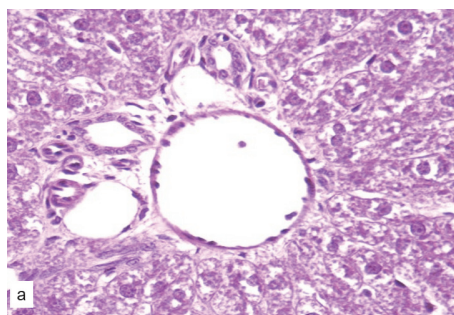
Наиболее значимый гипогликемический эффект был достигнут при введении Метформина ($7,3 \pm 0,5$ мМоль/л). Глюкоза крови под действием AZ-383 ($7,9 \pm 0,4$ мМоль/л) была аналогичной группе сравнения № 2, где применялся Вилдаглиптин ($7,9 \pm 0,4$ мМоль/л). В сравнении с Метформинном и Вилдаглиптином, новые производные цианотиоацетамида проявили более выраженные гиполлипидемические свойства.

Кроме того, новые соединения способствовали менее выраженному набору веса после прекращения введения дексаметазона. Так, к моменту окончания эксперимента вес животных опытных групп был на 10 % меньше массы тела крыс групп сравнения.

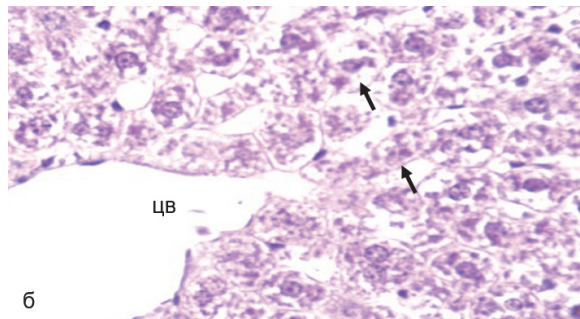
Новые производные цианотиоацетамида проявляли гепатопротекторные свойства при изучении печени на микроскопическом уровне.

Так, у животных контрольной группы после моделирования метаболических нарушений развились существенные поражения печеночной паренхимы, которые проявлялись наличием в перипортальной зоне гепатоцитов в состоянии как гидропической, так и жировой дистрофии. Крайней степени достигли центрлобулярные изменения в виде диффузного крупнокапельного ожирения. Многие гепатоциты были некротизированы, представляя собой жировые капли с потерянными контурами клеточных мембран (рис. 1).

Печень крыс опытных групп после применения новых производных цианотиоацетамида в качестве фармакокорректоров характеризовалась практически



а — портальный тракт и окружающие гепатоциты зоны дольки с разной степенью вакуольной дистрофии



б — выраженный центрлобулярный (ЦВ — центральная вена) стеатоз, на стрелках гепатоциты с крайней степенью крупнокапельного ожирения и кариорексисом

Рис. 1. Патогистологические изменения печени у животных контрольной группы. Окраска гематоксилином Джилла и эозином. Микрофото. Увеличение x100(а), x400(б)

полным отсутствием проявлений жирового гепатоза. Дистрофические изменения гепатоцитов имели мелкоочаговый или даже моноцеллюлярный характер и ограничивались вариантами белковой (рис. 2).

На срезах печени крыс группы сравнения № 1, которые получали Метформин, отмечались явления жировой дистрофии и очаги некроза гепатоцитов. При морфологическом изучении срезов печени крыс группы сравнения № 2, которые получали Вилдаглиптин в качестве фармакокоррекции смоделированных нарушений, в промежуточной и цетролобулярной зонах превалировала белковая дистрофия в виде зернистой и изменений цитоплазмы по типу гиалиново-капельной.

Рассматривая морфометрические данные касательно гистологического изучения печени подопытных животных, следует отметить, что в контрольной группе выявлялось возрастание числа гепатоцитов ($43,68 \pm 0,98$ в поле зрения по сравнению с интактными животными — $40,92 \pm 1,04$ в поле зрения), а также увеличение среднего размера гепатоцитов ($90,79 \pm 0,48$ мкм² по сравнению с интактными животными — $81,59 \pm 0,59$ мкм²). Наиболее значимое увеличение числа гепатоцитов в поле зрения наблюдалось под влиянием AZ-383 ($51,46 \pm 1,09$ в поле зрения). Также в данной группе отмечалось более выраженное снижение среднего размера гепатоцитов ($84,33 \pm 0,51$ мкм²).

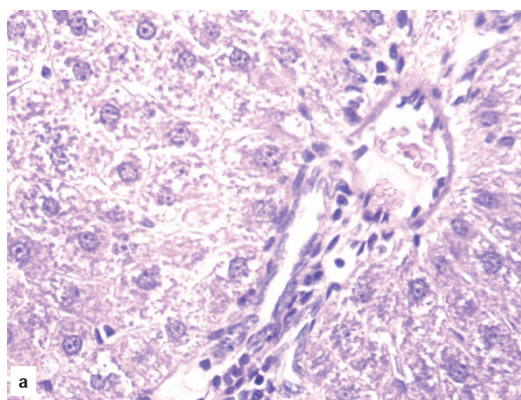
Индекс пролиферации KI-67 в печени имел следующую тенденцию: у животных контрольной группы он был значительно угнетен ($0,41 \pm 0,03$ % в сравнении с интактной группой — $1,83 \pm 0,04$ %). На этапе фармакокоррекции происходило его возрастание, что иллюстрируется значениями: под влиянием Метформина — $1,18 \pm 0,04$ %, Вилдаглиптина — $0,94 \pm 0,02$ %, AZ-383 — $1,48 \pm 0,03$ %, AZ-257 — $0,96 \pm 0,03$ %, AZ-020 — $1,05 \pm 0,04$ %.

Обсуждение результатов. В целом результаты, полученные у животных контрольной группы, соответствуют патоморфологическим критериям неалкогольной жировой болезни печени, связанной с общим ожирением, сахарным диабетом и их взаимным отягощением. У крыс, которым моделировали метаболические нарушения, выявлено развитие гипергликемии, гиперлипидемии и повышение уровня биохимических печеночных маркеров крови.

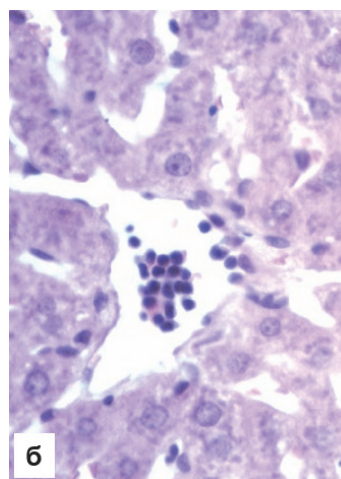
Обсуждая полученные результаты, выявленную гепатопротекторную активность изучаемых соединений можно объяснить обнаруженными на этапе изучения *in silico* предполагаемыми биомишенями для AZ-383, AZ-257 и AZ-020. Так, для всех соединений выявлена вероятная тропность к аденозиновым рецепторам, стимулирование которых повышает уровень антиоксидантной защиты, способствует цитопротекторному действию [14; 15]. А для соединения с лабораторным шифром AZ-020 в дополнение обнаружено предположительное влияние на белки теплового шока HSP 90-альфа, которые оказывают защитное действие на клетки, в том числе печени.

Гиполипидемические свойства исследуемых образцов мы связываем с вероятным воздействием соединения с шифром AZ-383 на рецепторы желчных кислот, связанные с G-белком 1-го типа, влиянием AZ-257 на церамидглюкозилтрансферазу, тропностью AZ-020 к церамидглюкозилтрансферазе, ацетил-Коэзим — А-карбоксилазе, рецепторам грелина, а также к серин/треонин-протеинкиназе mTOR.

Кроме того, имеется прямая зависимость между влиянием новых дериватов цианотиоацетамида с дигидропиридиновым каркасом на липидный обмен в крови и их воздействием на массу тела, которое заключается в способности к снижению веса.



а — порталный тракт и гепатоциты 1 зоны с умеренными гидропическими изменениями цитоплазмы



б — центр дольки с практически интактной структурой гепатоцитов с крайней степенью крупнокапельного ожирения и кариорексисом

Рис. 2. Гистологическая картина печени у животных опытной группы № 2 (AZ-257). Окраска гематоксилином Джилла и эозином. Микрофото. Увеличение x400

Рецепторы желчных кислот, связанные с G-белком 1 типа, согласно данным различных ученых, представляют большой интерес при лечении пациентов с метаболическим синдромом, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа, ожирением [16].

Церамидглюкозилтрансфераза участвует в обмене липидов путем регуляции поглощения пищевых жиров эндочитами кишечника. Ацетил-Коэнзим-А-карбоксилаза действует на пересечении процессов синтеза и окисления липидов, имеет перспективное значение для разработки новых методов лечения сахарного диабета 2 типа, ожирения и других проявлений метаболического синдрома. Снижение активности рецепторов грелина вызывает уменьшение аппетита, повышение уровня инсулина, изменение уровня глюкозного и липидного обмена. Серин/треонин-протеинкиназа mTOR также участвует в углеводном и липидном обмене.

Гипогликемическую активность соединений можно обосновать предположительным влиянием AZ-383 на орексиновые рецепторы типа 1, 2, киназа-3 гликогенсинтазу, никотинамидфосфорибозилтрансферазу. Способность AZ-257 к снижению

гликемии потенциально связана с его воздействием на глюкозозависимые инсулинотропные рецепторы, глюкокиназу, каннабиноидные рецепторы СВ1. Гипогликемические свойства AZ-020 объясняются предположительным влиянием данного нового производного цианотиоацетамида на определенные *in silico* рецепторы нейропептида Y типа 5, глюкокиназу, рецепторы грелина.

Заключение. Фармакологическая коррекция новыми производными цианотиоацетамида сочетала в себе одновременное наличие гипогликемических, гиполипидемических, гепатопротекторных эффектов, благоприятное воздействие на массу тела животных. Наиболее выраженные гипогликемические свойства были зарегистрированы при применении Метформина, однако в данной группе животных отмечена меньшая гепатопротекция и гиполипидемическая активность, нейтральное действие на вес крыс. Соединение AZ-383 проявило аналогичные по степени выраженности гипогликемические свойства с Вилдаглиптином, однако более значительную гепатопротекторную активность и положительное воздействие на липидный обмен.



1. Амлаев К. Р., Дахкильгова Х. Т. Ожирение: эпидемиология, этиопатогенез, коморбидность, диагностика и лечение // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 15, № 3. С. 434–439.
2. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко и др. // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, № 1. С. 5–99.
3. Евсеев А. Б. Этиопатогенез сахарного диабета 2-го типа // Международный журнал медицины и психологии. 2020. Т. 3, № 6. С. 150–155.
4. Современные представления о патогенезе сахарного диабета 2-го типа / Д. В. Куркин, Е. И. Морковин, Д. А. Бакулин и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022. Т. 19, № 4. С. 34–49.
5. Стволовые клетки жировой ткани: роль в патогенезе ожирения и сахарного диабета 2 типа / Е. Г. Учасова, Ю. А. Дылева, Е. В. Белик, О. В. Груздева // Ожирение и метаболизм. 2023. Т. 20, № 3. С. 245–250. URL: <https://doi.org/10.14341/omet12985>
6. Глуткина Н. В., Пырочкин В. М. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: патофизиологические аспекты // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012. № 2 (38). С. 15–19.
7. Dilworth L., Facey A., Omoruyi F. Diabetes mellitus and its metabolic complications: the role of adipose tissues // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, no. 14. P. 7644. DOI: 10.3390/ijms22147644
8. Егорова И. Э., Бахтаирова В. И. Роль гормонов жировой ткани в развитии инсулинорезистентности // Инновационные технологии в фармации: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 95-летию ИГМУ: сборник научно-методических трудов. Иркутск: ИГМУ, 2014. С. 76–77.
9. Lee S. H., Park S. Y., Choi C. S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies // Diabetes Metab J. 2022. Vol. 46, no. 1. Pp. 15–37. DOI: 10.4093/dmj.2021.0280
10. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity / H. E. Kunz, C. R. Hart, K. J. Gries et al. // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2021. Vol. 321, no. 1. E105–E121. DOI: 10.1152/ajpendo.00070.2021
11. Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening / D. I. Osolodkin, L. I. Kozlovskaya, E. V. Dueva et al. // ACS Medicinal Chemistry Letters. 2013. Vol. 4, no. 9. Pp. 869–874. DOI: 10.1021/ml400226s // PMID: 24900762.
12. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина / Е. Ю. Бибик, О. Г. Ярошевская, А. В. Девдера и др. // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т. 51, № 8. С. 16–19. URL: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-16-19>
13. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридина как потенциальных средств с болеутоляющей активностью в тесте орофациальной тригеминальной боли: экспериментальное доклиническое рандомизированное исследование / Е. Ю. Бибик, И. С. Олейник, А. А. Панков и др. // Кубанский научный медицинский вестник. 2023. Т. 30, № 2. С. 64–75. URL: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-64-75>
14. Музыка Е. А., Перфилова В. Н. Роль аденозиновых рецепторов подтипа А2А в воспалении // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2022. № 2 (74). С. 5–11.
15. Чаулин А. М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3 (22). С. 37–45.
16. Звенигородская Л. А., Петраков А. В., Нилова Т. В. и др. Роль желчных кислот в регуляции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 11 (135). С. 31–34.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБ АВТОРАХ

Кетова Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук; врач-эндокринолог ООО «BestDoctor», 308015, Российская Федерация, г. Москва, ул. Вятская, 27, стр. 15); ORCID: 0000-0002-4595-8103, e-mail: ketova_elena@mail.ru.

Бибик Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии Луганского государственного медицинского университета имени Святого Луки МЗ РФ, 291045, Российская Федерация, г. Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, 1г; ORCID: 0000-0002-2622-186X, e-mail: helen_bibik@mail.ru.

Мязина Анна Вадимовна, кандидат медицинских наук; ассистент кафедры нормальной анатомии Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, 295007, Российская Федерация, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4; ORCID: 0000-0001-5736-2385, e-mail: anna.krasnodon2009@gmail.com.

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, доктор химических наук, профессор; заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии Луганского государственного медицинского университета имени Святого Луки МЗ РФ; научный руководитель научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля, 291034, Российская Федерация, г. Луганск, квартал Молодежный, 20а; ORCID: 0000-0001-9879-9217, e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru.

Коноводова Валентина Яковлевна, старший преподаватель кафедры иностранных языков, латинского языка и медицинской терминологии Луганского государственного медицинского университета имени Святого Луки МЗ РФ, 291045, Российская Федерация, г. Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, 1г.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Кетова Елена Сергеевна, e-mail: ketova_elena@mail.ru

Для цитирования:

Кетова Е. С., Бибик Е. Ю., Мязина А. В., Кривоколыско С. Г., Коноводова В. Я. Сравнительная характеристика влияния метформина, вилдаглиптина и новых производных цианотиоацетамида на течение экспериментального метаболического синдрома с дексаметазоновой нагрузкой // Вопросы клинической и фундаментальной медицины. 2024. Т. 1, № 4. С. 13–19. DOI: <https://doi.org/10.30914/M25>



1. Amlaev K. R., Dakhkilgova Kh. T. Ozhirenie: epidemiologiya, etiopatogenez, komorbidnost', diagnostika i lechenie [Obesity: epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity, diagnosis and treatment]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza* = Medical Bulletin of the North Caucasus, 2020, vol. 15, no. 3, pp. 434–439. (In Russ.).
2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Melnichenko G. A. et al Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines “Management of Obesity and its Comorbidities”. *Obesity and metabolism*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 5–99. (In Russ.).
3. Evseev A. B. Etiopathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Medicine and Psychology*, 2020, vol. 3, no. 6, pp. 150–155. (In Russ.).
4. Kurkin D. V., Morkovin E. I., Bakulin D. A. et al. Modern Concepts of the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Volgograd State Medical University*, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 34–49. (In Russ.).
5. Uchasova E. G., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Gruzdeva O. V. Adipose tissue stem cells: role in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Obesity and metabolism*, 2023, vol. 20, no. 3, pp. 245–250. (In Russ.). Available at: <https://doi.org/10.14341/omet12985>
6. Glutkina N. V., Pyrochkin V. M. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: pathophysiological aspects. *Journal of Grodno State Medical University*, 2012, no. 2 (38), pp. 15–19. (In Russ.).
7. Dilworth L., Facey A., Omoruyi F. Diabetes mellitus and its metabolic complications: the role of adipose tissues. *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 22, no. 14, p. 7644. (In Eng.). DOI: 10.3390/ijms22147644
8. Egorova I. E., Bakhtairova V. I. Rol' gormonov zhirivoi tkani v razvitiu insulinorezistentnosti [The role of adipose tissue hormones in the development of insulin resistance]. *Innovatsionnye tekhnologii v farmatsii : Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennaya 95-letiyu IGMU : sbornik nauchno-metodicheskikh trudov* = Innovative technologies in pharmacy : All-Russian scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 95th anniversary of the Irkutsk State Medical University : collection of scientific and methodological works. Irkutsk, Publ. house of Irkutsk State Medical University, 2014, pp. 76–77. (In Russ.).
9. Lee S. H., Park S. Y., Choi C. S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J*, 2022, vol. 46, no. 1, pp. 15–37. (In Eng.). DOI: DOI: 10.4093/dmj.2021.0280
10. Kunz H. E., Hart C. R., Gries K. J. et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, vol. 321, no. 1, E105–E121. (In Eng.). DOI: 10.1152/ajpendo.00070.2021
11. Osolodkin D. I., Kozlovskaya L. I., Dueva E. V. et al. Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2013, vol. 4, no. 9, pp. 869–874. (In Eng.). DOI: 10.1021/ml400226s // PMID: 24900762
12. Bibik E. Yu., Yaroshevskaya O. G., Devdera A. V. et al. Search for agents with anti-inflammatory activity among tetrahydro-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Chemical-Pharmaceutical Journal*, 2017, vol. 51, no. 8, pp. 16–19. (In Russ.). Available at: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-16-19>
13. Bibik E. Yu., Oleinik I. S., Pankov A. A. et al. Novel 1,4-Dihydropyridine Derivatives as Potential Agents with Analgesic Activity IN Orofacial Trigeminal Pain Test: Experimental Preclinical Randomized Trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2023, vol. 30, no. 2, pp. 64–75. (In Russ.). Available at: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-64-75>
14. Muzyko E. A., Perfilova V. N. Role of adenosine receptors of the A2A subtype in inflammation. *Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2022. no. 2 (74), pp. 5–11. (In Russ.).
15. Chaulin A. M. Adenosine and its role in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = Cardiology: News, Opinions, Training, 2019, vol. 7, no. 3 (22), pp. 37–45. (In Russ.).

16. Zvenigorodskaya L. A., Petrakov A. V., Nilova T. V. and others. The Role of Bile Acids in the Regulation of Lipid and Carbohydrate Metabolism in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Type2. *Экспериментальная и Клиническая Gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016, no. 11 (135), pp. 31–34. (In Russ.).

The authors declare no conflict of interest.

ABOUT THE AUTHORS

Ketova Elena Sergeevna, Ph. D. (Medical), endocrinologist LLC “BestDoctor”, 27, building 15 Vyatskaya street, 127015, Moscow, Russian Federation; ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4595-8103>, e-mail: ketova_elena@mail.ru.

Bibik Elena Yuryevna, Dr. D. (Medical), Professor; Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology Lugansk State Medical University named after St. Luke, 1G, Quarter of 50th Godovschiny Oborony Luganska, 291045, Lugansk, Russian Federation; ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-7470-608X>, e-mail: helen_bibik@mail.ru.

Myazina Anna Vadimovna, Ph. D. (Medical), Assistant of the Department of Normal Anatomy of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, 4, Academician Vernadsky Avenue, 295007, Simferopol, Russian Federation; e-mail: anna.krasnodon2009@gmail.com, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5736-2385>.

Krivokolysko Sergey Gennadievich, Dr. D. (Chemical), Professor; Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Lugansk State Medical University named after St. Luke; Scientific Director of the ChemEx Research Laboratory of the Lugansk State University named after Vladimir Dahl, 20-a, Molodezhny Quarter, 291034, Lugansk, Russian Federation; e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>.

Konovodova Valentina Yakovlevna, Senior Lecturer of the Department of Foreign Languages, Latin and Medical Terminology Lugansk State Medical University named after St. Luke, 1G, Quarter of 50th Godovschiny Oborony Luganska, 291045, Lugansk, Russian Federation.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Ketova Elena Sergeevna, e-mail: ketova_elena@mail.ru

FOR CITATION:

Ketova E. S., Bibik E. Yu., Myazina A. V., Krivokolysko S. G., Konovodova V. Ya. Comparative Characteristics of the Influence of Metformin, Vildagliptin and New Cyanothioacetamide Derivatives on the Course of Experimental Metabolic Syndrome With Dexamethasone Load. *Issues of Clinical and Fundamental Medicine*, 2024, vol. 1, no. 4, pp. 13–19. DOI: <https://doi.org/10.30914/M25>