

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТФОРМИНА, ТАУРИНА И СИТАГЛИПТИНА В ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ

М-Б. М. Оздоев<sup>1</sup>, К. С. Бакулин<sup>1</sup>, М. А. Огай<sup>1</sup>, Э. Ф. Степанова<sup>1</sup>, В. В. Сепп<sup>3</sup>,  
Д. И. Поздняков<sup>1</sup>, Н. Л. Нам<sup>3</sup>, А. М. Абдурахманов<sup>1</sup>, А. И. Сливкин<sup>4</sup>,  
А. С. Беленова<sup>4</sup>, Г. С. Баркаев<sup>2</sup>

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России*

*2 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России*

*3 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

*4 ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»*

Поступила в редакцию 15.03.2021 г.

**Аннотация.** Статья посвящена разработке оптимальных лекарственных форм с метформином, ситаглиптином и таурином, их биологическим исследованиям. Сахарный диабет - распространенное эндокринное заболевание и по последним данным, число больных сахарным диабетом через каждые 15 лет удваивается. Сахарный диабет не является болезнью современности, а уходит своими корнями глубоко в историю, на протяжении многих сотен лет ученые пытались выяснить причины развития сахарного диабета и найти оптимальную терапию. Первоначально, в основном использовались лекарственные растительные средства, препараты из органов животных, и наконец, химические вещества.

Целью проведенного исследования являлось изучение антидиабетического действия лекарственных форм, содержащих метформин, ситаглиптин и таурин.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

- Разработка лекарственных форм с метформином, ситаглиптином и таурином;
- Биологическое исследование разработанных лекарственных форм на крысах.

Эксперимент был выполнен на 36 крысах-самцах линии Wistar, полученных из питомника лабораторных животных, а сахарный диабет моделировали у крыс путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина. В ходе проведения исследования были сформированы 5 экспериментальных групп и изучено влияние разработанных лекарственных форм.

Проведенное исследование показало, что изучаемые лекарственные формы оказывают выраженное антидиабетическое действие и являются перспективными объектами для дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, таурин, метформин, ситаглиптин, расторопша пятнистая, солодка голая.

Пандемия. Именно с этим термином ассоциируется 2020 год, вошедший в историю как год карантина и ограничений. Население резко увеличило свои знания в области медицинской терминологии, ворвались в ежедневный обиход слова: самоизоляция, дистанционная работа, удаленная работа и прочее.

Однако, переключившись на пандемию вирусную, на второй план отошла пандемия куда более коварная, имеющая хроническое течение и распространяющаяся так же быстро, уносящая мно-

го жизней и не имеющая вакцину даже в далеком будущем. Речь о сахарном диабете 2 типа.

Сахарный диабет (СД) – хроническое, неизлечимое и прогрессирующее заболевание, течение которого ассоциируется с развитием специфических осложнений. Это приводит к прогрессированию микро- и макроангиопатий.

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2019 г. количество больных СД достигло 463 млн. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2045 г. их число составит уже 700 миллионов [1, 2].

© Оздоев М-Б. М., Бакулин К. С., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Сепп В. В., Поздняков Д. И., Нам Н. Л., Абдурахманов А. М., Сливкин А. И., Беленова А. С., Баркаев Г. С., 2021

Оздоев М.-Б. М., Бакулин К. С., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Сепп В. В., Поздняков Д. И., Нам Н. Л., Абдурахманов А. М., Сливкин А. И., Беленова А. С., Баркаев Г. С.

Поэтому, вопросы разработки новых лекарственных форм для профилактики и лечения СД остаются актуальными.

По рекомендациям наиболее значимых ассоциаций диабета, метформин продолжает оставаться препаратом первого выбора для использования в качестве монотерапии у пациентов с недавно диагностированным диабетом 2 типа. Эффект снижения уровня глюкозы в крови препарата является следствием ингибирования глюкозы в печени и периферической ткани (мышечной ткани, жировой ткани), сенсбилизации на действие инсулина эндогенного и экзогенного происхождения. Метформин, помимо улучшения гликемии, нейтрален по отношению к массе тела, является кардиопротектором, улучшает липидный профиль и обладает вероятным противораковым эффектом [3, 4, 5, 6].

Однако из-за прогрессирующего ухудшения инсулинорезистентности, а также снижения секреции инсулина, часто сочетания их, возникает необходимость интенсификации терапии. В таком случае встает вопрос о стартовой комбинированной терапии. Согласно консенсусу ADA-EASD (American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes, 2012) ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4) - наиболее перспективный терапевтический подход в выборе препаратов первой и второй линии терапии [7].

Ситаглиптин является мощным, высокоселективным иДПП-4, первым одобренным к применению препаратом. Ситаглиптин имеет биодоступность 87 % и период полураспада от 10 до 12 ч. В результате его действия происходит глюкозозависимое увеличение синтеза и секреции инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и снижение секреции глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы [8]. Известно использование ситаглиптина в виде монотерапии, комбинации с метформином, двойных и тройных комбинаций сахароснижающих препаратов, комбинации с инсулином [9, 10].

В качестве дополнительной терапии сахарного диабета можно рассматривать препараты, содержащие таурин. [11, 12, 13, 14, 15]. Таурин — это естественный метаболит для человеческого организма. Недостаток таурина, который встречается в регионах, в которых потребление его с пищей недостаточно (наша страна входит в число подобных территорий) [16], еще более усугубляется при сахарном диабете [17, 18]. Таким образом, все эти факты говорят в пользу того, что таурин в обязательном порядке следует добавлять при лечении пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Целью проведенного исследования являлось изучение антидиабетического действия лекарственных форм, содержащих метформин, ситаглиптин и таурин.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

- Разработка лекарственных форм с метформином, ситаглиптином и таурином;
- Биологическое исследование разработанных лекарственных форм на крысах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биологическая модель

Эксперимент выполнен на 36 крысах-самцах линии Wistar массой 180-200 грамм, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Перед включением в исследование крысы 14 дней содержались в карантинных условиях. На время эксперимента животные содержались в лаборатории живых систем Пятигорского медико-фармацевтического института при температуре окружающего воздуха  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , относительной влажности  $60 \pm 5\%$  и естественной смене суточного цикла в макролоновых клетках по 6 особей. Корм и воду животные получали *ad libitum*. Манипуляции, проводимые с крысами, и их содержание соответствовали (Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010).

**Экспериментальная модель сахарного диабета**

Сахарный диабет моделировали у крыс путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 40 мг/кг в цитратном буферном растворе (рН 4.5) после суточного голодания. Перед введением стрептозотоцина крысы находились на фруктозообогащенной диете (вместо воды получали 10% раствор фруктозы). Через семь дней после инъекции стрептозотоцина у животных регистрировали изменение уровня глюкозы в крови и в дальнейшей эксперимент отбирали животных с концентрацией глюкозы более 12 ммоль/л. Забор крови у животных производили из хвостовой вены. Данная экспериментальная модель наиболее полно позволяет воспроизвести симптомокомплекс сахарного диабета второго типа, так как моделирует отсроченную инсулинорезистентность и гибель популяции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [19].

**Дизайн исследования**

В ходе проведения исследования были сформированы следующие экспериментальные группы

**ЛО** – группа положительного контроля без воспроизведенной патологии;

**НК** – группа негативного контроля с воспроизведенным сахарным диабетом, но без фармакологической поддержки;

**Метформин** – группа крыс, получавшая метформин («Сиофор», Berlin-Chemie) в дозе 200 мг/кг [20];

**МС** – группа животных, которым вводили фиксированную комбинацию гранулы метформин + ситаглиптин в дозе 200 мг/кг [21];

**СТР** – группа животных, получавшая исследуемые гранулы с солодкой, таурином и расторопшей в дозе 200 мг/кг.

Препараты сравнения и исследуемые гранулы вводили *per os* через атравматичный зонд, на протяжении 14 дней после отбора животных в исследование (спустя 7 дней после введения стрептозотоцина). При этом на 21-й и 35-й день исследования у крыс регистрировали изменение концентрации глюкозы в крови. Потребление пищи и воды фиксировали еженедельно. Изменение массы тела крыс определяли на 35-й день эксперимента. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

#### **Оценка изменения концентрации глюкозы в крови**

Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли ферментативным фотометрическим тестом, основанном на глюкозооксидазной реакции с использованием набора реактивов «Ольвекс Диагностикум» с применением планшетного фотометра Infinite F50 (Tecan, Австрия). Сыворотку крови получали центрифугированием свежей цитратной крови в режиме 1000g 10 минут.

#### **Оценка изменения потребления корма и воды**

Оценку изменения потребления корма и воды животными производили по разнице между поданным фиксированным количеством корма/воды и оставшимся количеством корма/воды по истечении суток. Потребление корма оценивали в г/день/крыса, воды – мл/день/крыса. Корм взвешивали на электронных весах с точностью до 0.1 грамма. Воду подавали в градуированных питьевых емкостях с точностью до 10 мл.

#### **Оценка изменения массы тел**

С целью оценки изменения массы тела животных взвешивали на электронных весах с точностью 1 грамм.

#### **Статистический анализ**

Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса «STATISTICA 6.0». Полученные данные подвергались тесту на нормальность распределения согласно критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы- ANOVA с пост-тестом Ньюмена-Кейлса и непараметрические методы статического анализа – Краскелла-Уоллиса. Отличия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

У крыс НК группы в условиях экспериментального сахарного диабета на 35-й день исследования наблюдалось увеличение концентрации глюкозы в крови по отношению к ЛО животным в 5.1 раза ( $p < 0.05$ ). В тоже время, начиная с 21 дня исследования, коррекция гипергликемии путем введения Метформина и гранул МС способствовала уменьшению сывороточного уровня глюкозы в сравнении с НК группой животных на 57.6% ( $p < 0.05$ ) и 70.0% ( $p < 0.05$ ) соответственно. На фоне введения

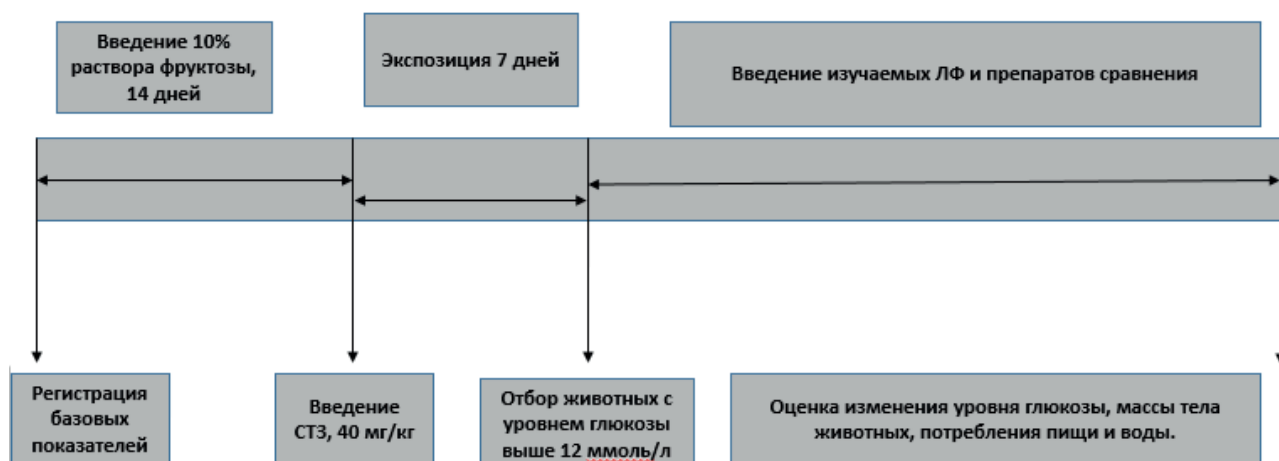


Рис. 1. Дизайн исследования

Оздоев М.-Б. М., Бакулин К. С., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Сепп В. В., Поздняков Д. И., Нам Н. Л., Абдурахманов А. М., Сливкин А. И., Беленова А. С., Баркаев Г. С.

исследуемых гранул СТР отмечено снижение концентрации глюкозы в крови на 68.7% ( $p < 0.05$ ) относительно аналогичного показателя НК группы крыс. При этом, содержание глюкозы в сыворотке крови крыс, которым вводили исследуемые гранулы СТР, было на 26.1% ( $p < 0.05$ ) меньше таковой у животных, получавших Метформин, и статистически значимо не отличалось от показателя крыс, которым вводили гранулы с МС (рис.2).

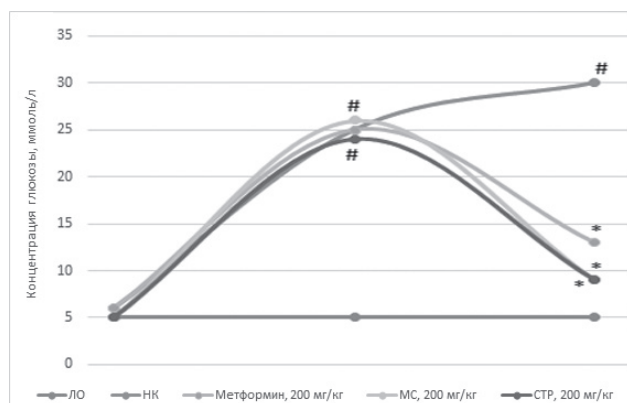


Рис. 2. Влияние исследуемых лекарственных форм и препаратов сравнения на изменение концентрации глюкозы в крови у крыс в условиях экспериментального сахарного диабета. Примечание: # - статистически значимо относительно ЛО группы крыс (критерий Ньюмена-Кейлса); \* - статистически значимо относительно НК группы крыс (критерий Ньюмена-Кейлса)

Стоит отметить, что экспериментальный сахарный диабет у крыс сопровождался развитием полидипсии и полифагии, о чем свидетельствует повышению потребления корма (рис. 3) и воды (рис. 4) к 35-му дню исследования у крыс НК группы относительно ЛО животных в 1.9 ( $p < 0.05$ ) раза и 2.2 раза ( $p < 0.05$ ) соответственно.

На фоне введения препаратов сравнения отмечена нормализация пищевого поведения животных. Так у крыс, получавших Метформин, потребление корма и воды к 35-му дню эксперимента уменьшилось на 49.0% ( $p < 0.05$ ) и 41,7% ( $p < 0.05$ ) соответственно, при этом на фоне введения МС данные показатели снизились на 40.2% ( $p < 0.05$ ) и 33.0% ( $p < 0.05$ ) соответственно.

При применении изучаемых лекарственных форм также отмечено уменьшение потребление корма и воды. У крыс, которым вводили гранулы СТР потребление корма снизилось по отношению к НК группе крыс на 48.4% ( $p < 0.05$ ), потребление воды, при этом, уменьшилось на 41.6% ( $p < 0.05$ ).

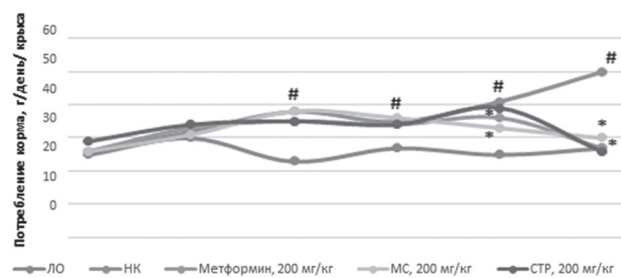


Рис. 3. Влияние исследуемых лекарственных форм и препаратов сравнения на изменение потребления корма у крыс в условиях экспериментального сахарного диабета. Примечание: # - статистически значимо относительно ЛО группы крыс (критерий Краскелла-Уоллиса); \* - статистически значимо относительно НК группы крыс (критерий Краскелла-Уоллиса).

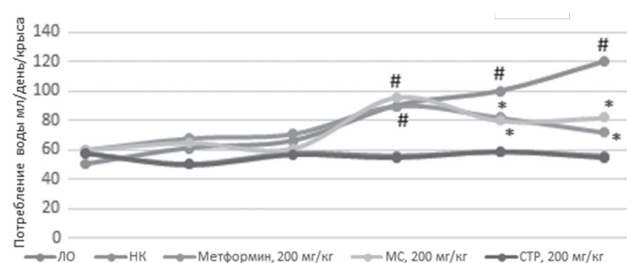


Рис. 4. Влияние исследуемых лекарственных форм и препаратов сравнения на изменение потребления воды у крыс в условиях экспериментального сахарного диабета. Примечание: условные обозначения аналогичны рис. 3

Необходимо отметить, что у НК группы крыс наблюдалось снижение массы тела (рис.5) к 35-му дню эксперимента по отношению к ЛО животным на 18.3% ( $p < 0,05$ ). При этом, введение препаратов сравнения способствовало повышению веса крыс в сравнении с НК группой животных Метформина – на 15.2% ( $p < 0.05$ ) и гранул МС – на 17.3% ( $p < 0.05$ ). На фоне введения гранул СТР масса тела крыс статистически значимо не отличалась от ЛО группы животных и превосходила таковую у НК группы животных на 21.7% ( $p < 0.05$ ) (рис.5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что внутрибрюшинное введение стрептозотоцина в дозе 40.0 мг/кг крысам в условиях диеты, обогащенной фруктозой, способствует развитию симптомов сахарного диабета II типа с манифестацией гипергликемии, полидипсии, полифагии и инсулинорезистентности. Применение препаратов сравнения способствовало снижению уровня



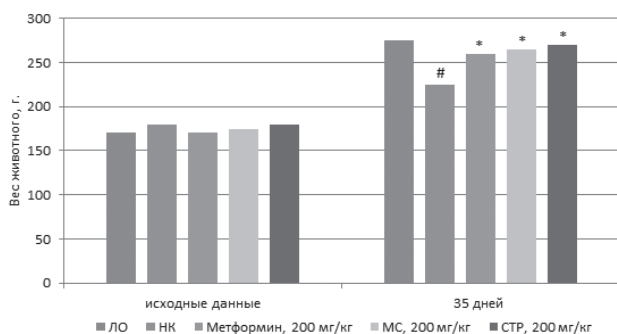


Рис. 5. Влияние исследуемых лекарственных форм и препаратов сравнения на изменение массы тела крыс в условиях экспериментального сахарного диабета. Примечание: условные обозначения аналогичны рис. 3

глюкозы в крови, восстановлению пищевого поведения и массы тела животных. На фоне введения изучаемых лекарственных форм также отмечено снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови, при этом у крыс, которым вводили гранулы СТР, сывороточное содержание глюкозы было ниже, чем у животных, получавших Метформин и сопоставимо с показателем группы крыс, которым вводили гранулы МС. Также применение исследуемых лекарственных форм нормализовало пищевое поведение крыс и устраняло явления инсулинорезистентности в сопоставимой степени с референтными препаратами. Таким образом, изучаемые лекарственные формы оказывают выраженное антидиабетическое действие и являются перспективными объектами для дальнейшего доклинического изучения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IDF diabetes atlas. 9th edn. 2019. Режим доступа: diabetesatlas.org (дата обращения: 11.01.2021)
2. Low Wang C.C., Hess C.N., Hiatt W.R., Goldfine A.B. // *Circulation*. 2016. Vol. 133. № 24, pp. 2459-2502.
3. Marta Patrycja Wróbel, Bogdan Marek, Dariusz Kajdaniuk, Dominika Rokicka, Aleksandra Szymborska-Kajanek, Krzysztof Strojek // *Endokrynologia Polska*. 2017. Vol. 68(4), pp.482-496.

ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»  
Минздрава России

Оздоев М.-Б. М., Аспирант 3 года обучения  
кафедры фармацевтической технологии с курсом  
медицинской биотехнологии  
e-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

4. Satoh H. // *Adv Exp Med Biol*. 1998. Vol. 442, pp. 121-128.
5. Schaffer S, Takahashi K, Azuma J. // *Amino Acids*. 2000. Vol. 19, pp. 527-546.
6. Sjovall J. // *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959. Vol. 100, pp. 676-678.
7. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A. L., Tsapas A., Wender R., Matthews D. R. // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. N 6, pp. 1577-1596.
8. Van Genugten R.E., Moller-Goede D.L., van Raalte D.H., Diamant M. // *Diabetes Obes. Metab*. 2013. pp. 1-14.
9. Aschner P. et al. // *Lancet*. 2012. Vol. 379, pp. 2262-2269.
10. Derosa G., Carbone A., Franzetti I., Querci F., Fogari E., Bianchi L., Bonaventura A., Romano D., Cicero A. F. G., Maffioli P. // *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2012. pp. 51-60.
11. Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В. // *PMЖ*. 2010. Т. 18. № 28. С. 1-4.
12. Доскина Е.В., Аметов А.С. // *Доктор.ру*. 2009. № 6(50). С. 1-3.
13. Каримова У.В. // *Молодой ученый*. 2016. № 9 (113). С. 376-377.
14. Нечаева Г.И., Ряполова Е.А., Друк И.В. // *Лечащий врач*. 2011. Т. №11. С.87-91.
15. Северина Т.И., Попкова Е.Н., Трельская Н.Ю., Емельянов В.В. // *Фарматека*. 2011. № 5. С. 126-129.
16. Yamori Y., Taguchi T., Hamada A. // *Российский кардиологический журнал*. 2010. № 6 (86). С. 67-78.
17. Franconi F., Bennardini F., Mattana A. // *Am J Clin Nutr*. 1995. Vol. 61(5), pp. 1115-1119.
18. Huxtable RJ. // *Physiol Rev*. 1992. Vol. 72, pp. 101-163.
19. Ngubane P.S., Masola B., Musabayane C.T. // *Renal Failure*. 2011. Т. 33. №. 4, pp. 434-439.
20. Duca F.A., Côté C.D., Rasmussen B.A. // *Nat Med*. 2015. Vol. 21(5), pp. 506-511.
21. Abbas NAT, El Salem A. // *Can J Physiol Pharmacol*. 2018. Vol. 96(12), pp. 1226-1231.

PMFI – branch of the “Volga” Ministry of health  
of Russia

Ozdоеv M.-B. M., post-graduate student,  
Department of pharmaceutical technology with the  
rate of medical biotechnology  
e-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

Оздоев М.-Б. М., Бакулин К. С., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Сепп В. В., Поздняков Д. И., Нам Н. Л., Абдурахманов А. М., Сливкин А. И., Беленова А. С., Баркаев Г. С.

Бакулин К. С., Аспирант 3 года обучения кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

e-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

Огай М. А., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

e-mail: marinfarm@yandex.ru

Степанова Э. Ф., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

e-mail: efstepanova@yandex.ru

Поздняков Д. И., Доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии

e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Абдурахманов А. М., Аспирант 1 года обучения кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

e-mail: abduraxmanov98@yandex.ru

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Сепп В. В., доцент кафедры фармации

e-mail: kuznetz@list.ru

Нам Н. Л., Доцент кафедры химии

e-mail: namnl@rambler.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Сливкин А. И., заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Беленова А. С., ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

e-mail: alenka198322@mail.ru

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Баркаев Г. С., заведующий кафедрой фармации

e-mail: bdgmu@yandex.ru

Bakulin K. S., post-graduate student, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

e-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

Ogay M. A., PhD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

e-mail: marinfarm@yandex.ru

Stepanova E. F., PhD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

e-mail: efstepanova@yandex.ru

Pozdnyakov D. I., PhD., Associate Professor of pharmacology with the course of clinical pharmacology

e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Abdurakhmanov A. M., Post-graduate student of the Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical Biotechnology

e-mail: abduraxmanov98@yandex.ru

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University

Sepp V. V., Associate Professor of the Department of Pharmacy

e-mail: kuznetz@list.ru

Nam N. L., PhD., Associate Professor, Dept. of Chemistry

e-mail: namnl@rambler.ru

Voronezh state University

Slivkin A. I., PhD., DSci., Full Professor, head of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Belenova A. S., PhD., Assistant Professor, of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

e-mail: alenka198322@mail.ru

Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Barkaev G. S., head of the Dept. of Pharmacy

e-mail: bdgmu@yandex.ru

## THE POSSIBILITIES OF USING METFORMIN, TAURINE AND SITAGLIPTIN IN SOLID DOSAGE FORMS OF ANTIDIABETIC ACTION

M-B. M. Ozdoev<sup>1</sup>, K. S. Bakulin<sup>1</sup>, M. A. Ogay<sup>1</sup>, E. F. Stepanova<sup>1</sup>, V. V. Sepp<sup>3</sup>,  
D. I. Pozdnyakov<sup>1</sup>, N. L. Nam<sup>3</sup>, A.M. Abdurakhmanov<sup>1</sup>, A. I. Slivkin<sup>4</sup>,  
A. S. Belenova<sup>4</sup>, Barkaev G. S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volga State  
Medical University of the Ministry of Health

<sup>2</sup>Dagestan State Medical University of the Ministry of Health

<sup>3</sup>Russian National Research University of Medical

Sciences named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health

<sup>4</sup>Voronezh State University

**Abstract.** The article is devoted to the development of optimal dosage forms with metformin, sitagliptin and taurine, their biological studies. Diabetes mellitus is a common endocrine disease and according to the latest data, the number of patients with diabetes mellitus doubles every 15 years. Diabetes mellitus is not a modern disease, but has its roots deep in history. For many hundreds of years, scientists have been trying to find out the causes of diabetes and find the optimal therapy. Initially, mainly herbal medicines, preparations from animal organs, and finally, chemicals were used.

The aim of the study was to study the antidiabetic effects of dosage forms containing metformin, sitagliptin and taurine.

To achieve this goal, the following objectives were set:

- Development of dosage forms with metformin, sitagliptin and taurine;
- Biological study of developed dosage forms in rats.

The experiment was performed on 36 male Wistar rats obtained from a laboratory animal nursery, and diabetes mellitus was simulated in rats by intraperitoneal administration of streptozotocin. During the study, 5 experimental groups were formed and the influence of the developed dosage forms was studied.

The study showed that the studied dosage forms have a pronounced anti-diabetic effect and are promising objects for further study.

**Keywords:** diabetes mellitus, taurine, metformin, sitagliptin, milk thistle, naked licorice.

### REFERENCES

1. IDF diabetes atlas. 9th edn., 2019., Available at: [diabetesatlas.org](http://diabetesatlas.org) (accessed: 11.01.2021)
2. Low Wang C.C., Hess C.N., Hiatt W.R., Goldfine A.B., Circulation. 2016, Vol. 133, № 24, pp. 2459-2502.
3. Marta Patrycja Wróbel, Bogdan Marek, Dariusz Kajdaniuk, Dominika Rokicka, Aleksandra Szymborska-Kajane, Krzysztof Strojek, Endokrynologia Polska, 2017, Vol. 68(4), pp.482-496.
4. Satoh H., Adv Exp Med Biol, 1998, Vol. 442, pp. 121-128.
5. Schaffer S, Takahashi K, Azuma J., Amino Acids, 2000, Vol. 19, pp. 527-546.
6. Sjovall J., Proc Soc Exp Biol Med, 1959, Vol. 100, pp. 676-678.
7. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A. L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R., Diabetologia. 2012, Vol. 55, N 6, pp. 1577-1596.
8. Van Genugten R.E., Moller-Goede D.L., van Raalte D.H., Diamant M., Diabetes Obes. Metab, 2013, pp. 1-14.
9. Aschner P., Lancet, 2012, Vol. 379, pp. 2262-2269.
10. Derosa G., Carbone A., Franzetti I., Querci F., Fogari E., Bianchi L., Bonaventura A., Romano D., Cicero A. F. G., Maffioli P., Diabetes Res. Clin. Pract, 2012, pp. 51-60.
11. Vorohobina N.V., Kuznecova A.V., RMZH, 2010, Vol.18, № 28, pp. 1-4.
12. Doskina E.V., Ametov A.S., Doktor.ru, 2009, № 6(50), pp. 1-3.
13. Karimova U.V., Molodoj uchenyj, 2016, № 9 (113), pp. 376-377.
14. Nechaeva G.I, Ryapolova E.A, Druk I.V., Lechashchij vrach, 2011. Vol. 11, S.87-91.
15. Severina T.I., Popkova E.N., Trel'skaya N.YU., Emel'yanov V.V., Farmateka, 2011, № 5, pp. 126-129.

*Оздоев М-Б. М., Бакулин К. С., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Сепп В. В., Поздняков Д. И., Нам Н. Л., Абдурахманов А. М., Сливкин А. И., Беленова А. С., Баркаев Г. С.*

16. Yamori Y., Taguchi T., Hamada A., Rossijskij kardiologi-cheskij zhurnal, 2010, № 6 (86), pp. 67-78.
17. Franconi F., Bennardini F., Mattana A., Am J Clin Nutr, 1995, Vol. 61(5), pp. 1115-1119.
18. Huxtable R.J., Physiol Rev, 1992, Vol. 72, pp. 101-163.
19. Ngubane P.S., Masola B., Musabayane C.T., Renal Failure, 2011, Vol. 33, №. 4, pp. 434-439.
20. Duca F.A., Cote C.D., Rasmussen B.A., Nat Med, 2015, Vol. 21(5), pp. 506-511.
21. Abbas NAT, El Salem A., Can J Physiol Pharmacol, 2018, Vol. 96(12), pp. 1226-1231.