

УДК 615.272.3: 615.324

DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i2.9075

О. В. Тригубчак¹, А. С. Вольська², Х. І. Курило²ПАТ “ФАРМАК”¹, КИЇВТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО²

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК “КОМБІДЕРМ”

Вступ. Цукровий діабет – одна з глобальних медико-соціальних і економічних проблем сьогодення. Його лікування потребує комплексного підходу з метою запобігання розвитку метаболічних, структурних та функціональних порушень в організмі. Потенційним джерелом гіпоглікемічних засобів можуть слугувати продукти природного походження. Об'єктом досліджень став уперше розроблений перспективний природний засіб під умовною назвою “Комбідерм” у формі таблеток.

Мета дослідження – встановити безпечність застосування розроблених таблеток “Комбідерм” та вивчити особливості гіпоглікемічної активності.

Методи дослідження. Гостру токсичність вивчали при внутрішньошлунковому шляху введення білим щурам обох статей. Специфічну фармакологічну активність таблеток “Комбідерм” визначали за цукро-знижувальною дією на моделіях у щурів. Для експериментального визначення найбільш ефективної за гіпоглікемічною активністю дози таблеток “Комбідерм” оцінювали динаміку глікемії під час проведення орального тесту толерантності до глюкози. При встановленні гіпоглікемічної активності порівнювали рівень глюкози в крові після введення досліджуваного засобу в найбільш оптимальній терапевтичній дозі 100 мг/кг та референт-препарату “Арфа комбі”.

Результати й обговорення. Протягом 14 діб дослідження гострої токсичності загибелі тварин не відмічено, токсичних ефектів та симптомів гострого отруєння не виявлено, загальна маса самців зросла на 13,6 % ($p < 0,05$), самиць – на 8,6 % ($p < 0,05$). Встановлено здатність таблеток “Комбідерм” знижувати рівень глюкози в крові щурів, яка мала дозозалежний характер. Гіпоглікемічний ефект досліджуваного засобу найбільш відчутним був через перші 30 хв після глюкозного навантаження. У дозі 50 мг/кг рівень глікемії зменшувався, порівняно з аналогічним показником тварин, які досліджуваний засіб не отримували, на 23,6 %, в дозі 75 мг/кг – на 41,2 %, в дозі 100 мг/кг – на 68,6 %, в дозі 125 мг/кг – на 66,7 % і в дозі 150 мг/кг – на 72,6 % ($p < 0,05$). Порівнюючи гіпоглікемічні криві таблеток “Комбідерм” та референт-препарату “Арфа комбі”, спостерігали тенденцію до зниження рівня глюкози в обох групах із кращим гіпоглікемічним ефектом у групі щурів, яким вводили досліджуваний засіб.

Висновки. Розроблені таблетки “Комбідерм” належать до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова, оскільки їх $DL_{50} > 5000$ мг/кг при внутрішньошлунковому введенні. Результати досліджень показали, що найефективнішою серед випробуваних доз досліджуваного засобу є 100 мг/кг, при профілактичному введенні якої спостерігали інтенсивне і пролонговане зниження концентрації глюкози у крові піддослідних тварин за всіма часовими точками експерименту. Аналіз результатів досліджень гіпоглікемічної активності досліджуваного засобу показав, що таблетки “Комбідерм” у дозі 100 мг/кг в оральному тесті толерантності до глюкози проявили більш виразну гіпоглікемічну дію, за якою достовірно переважали гіпоглікемічні ефекти референт-препарату “Арфа комбі” в дозі 150 мг/кг протягом усього терміну експерименту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: таблетки “Комбідерм”; гостра токсичність; гіпоглікемічна дія; найбільш ефективна доза; порівняння з референт-препаратом.

ВСТУП. Цукровий діабет – одна з глобальних медико-соціальних і економічних проблем сьогодення. Його лікування потребує комплексного підходу з метою запобігання розвитку метаболічних, структурних та функціональних порушень в організмі. За даними Міжнародної федерації діабету, кожен 11 дорослий житель страждає від цукрового діабету, тобто світова поширеність оцінюється в 415 мільйонів чоловік (8,8 %). За

© О. В. Тригубчак, А. С. Вольська, Х. І. Курило, 2018.

прогнозами, до 2040 р. ця цифра досягне 642 мільйонів осіб (кожен 10 дорослий житель). Крім того, у всьому світі приблизно 193 мільйони діабетиків залишаються не діагностованими [1].

На сьогодні фармацевтичний ринок представлений широким асортиментом синтетичних лікарських препаратів для контролю та лікування хворих на цукровий діабет [2]. Комплексна терапія спрямована на досягнення компенсації захворювання, його стабілізацію, інколи дає

змогу зменшити дозу інсуліну чи таблеткових гіпоглікемічних засобів.

Актуальним залишається пошук принципово нових за механізмом дії засобів, які знижуватимуть рівень глікемії та інсулінорезистентність, сприятимуть відновленню інсуліноутворювальної функції підшлункової залози та нівелюватимуть шкідливі для організму прояви оксидативного стресу, що розвивається при цукровому діабеті.

Потенційним джерелом гіпоглікемічних засобів можуть слугувати продукти природного походження [3]. Об'єктом досліджень став уперше розроблений перспективний природний засіб під умовною назвою "Комбідерм" у формі таблеток. До складу досліджуваного засобу входили порошки кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 і 2 шарів у співвідношенні 1:10. Вибір дози компонентів базувався на природному виході сировинного матеріалу [4]. Досліджуваний засіб був стандартизований за вмістом амінокислот [5].

Мета дослідження – встановити безпечність застосування розроблених таблеток "Комбідерм" та вивчити особливості гіпоглікемічної активності.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти виконано на 70 білих нелінійних щурах масою 180–220 г, вирощених у розпліднику віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Умови утримання щурів відповідали правилам, які рекомендовані Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Досліди проводили відповідно до положень Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001), та вимог комісії з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 46 від 24.04.2018 р.).

Гостру токсичність вивчали при внутрішньошлунковому шляху введення. Специфічну фармакологічну активність таблеток "Комбідерм" визначали за цукрознижувальною дією на моделях у щурів. Дослідження проводили відповідно до методичних рекомендацій з експериментального вивчення нових гіпоглікемічних засобів [6].

З метою одержання інформації щодо безпечності розроблених таблеток "Комбідерм" для здоров'я на першому етапі доклінічних досліджень вивчали гостру токсичність за умов короткотривалої дії високих доз на білих щурах. У ході експерименту використовували здорових тварин масою 180–220 г, що не перевищувала відхи-

лення 10 % у групах. Самиць використовували віргільних та невагітних. Тварин утримували групами за статевою ознакою в клітках по 6 особин у кожній для забезпечення можливості візуального огляду кожного щура. Тварини протягом усього дослідження перебували на звичайному харчовому режимі віварію, отримували їжу та мали цілодобовий доступ до води.

Параметри гострої токсичності визначали шляхом введення щурам подрібнених таблеток "Комбідерм" в 1 мл 0,5 % розчину крохмалю картопляного в дозах V класу токсичності – 5000 мг/кг внутрішньошлунково. Об'єм рідини, яку вводили тваринам, не перевищував допустимого об'єму, визначеного правилами доклінічного дослідження нових лікарських форм [6]. Після одноразового введення спостерігали за щурами впродовж 14 діб.

Наступним етапом роботи було провести фармакологічний скринінг та експериментально визначити найбільш ефективну за гіпоглікемічною активністю дозу таблеток "Комбідерм", яку в подальшому планувалось використовувати з гіпоглікемічною дією.

Відомо, що глюкоза – потужний регулятор активності β -клітин острівкового апарату підшлункової залози, який при збільшенні концентрації в крові стимулює виділення в кров інсуліну, що показує рівновагу між швидкістю надходження глюкози в позаклітинну рідину та швидкістю її утилізації [7]. Щоб встановити вплив досліджуваного засобу на стан глюкозного гомеостазу та чутливість до інсуліну, оцінювали динаміку глікемії під час проведення орального тесту толерантності до глюкози в щурів.

Можливу гіпоглікемічну дію засобу при його одноразовому введенні визначали на моделі гіперглікемії, викликаній внутрішньошлунковим введенням за допомогою зонда 40 % розчину глюкози в дозі 3 г/кг маси тіла. Глюкозотолерантний тест проводили після попереднього шестигодинного голодування тварин.

Виразність гіпоглікемічного ефекту засобу залежить від характеру харчування, тому скринінг проведено на тваринах, які протягом двох тижнів отримували стандартний корм з достатньою кількістю вуглеводів. Для виключення впливу їжі на всмоктування досліджуваного засобу глюкозотолерантний тест виконували після шестигодинного голодування щурів. До та після цього здійснювали забір крові для визначення рівня глікемії.

Для визначення дози таблеток "Комбідерм" експерименти проводили на білих нелінійних щурах-самцях з вихідною масою 180–200 г, нормальним вуглеводним гомеостазом за умов глюкозного навантаження, яких рандомізували

методом випадкової вибірки. Усіх піддослідних тварин було поділено на такі групи (n=6): 1-ша – інтактні щури; 2–7 – тварини, які отримували глюкозне навантаження (внутрішньошлунково 40 % розчин глюкози з розрахунку 3 г/кг маси тіла); тваринам 3–7 груп за допомогою зонда *per os* вводили подрібнені таблетки “Комбідерм”, відповідно, в дозах 50, 75, 100, 125 і 150 мг/кг за 1 год до цукрового навантаження. Інтактні тварини одержували воду у відповідному дозуванні.

Гіпоглікемічну дію засобу оцінювали за здатністю знижувати рівень глюкози на максимумі розвитку гіперглікемії після глюкозного навантаження шляхом побудови графіка глікемічної кривої (натще – 0 точка, через 30, 60, 90, 120, 180 хв після глюкозного навантаження).

Концентрацію глюкози в крові визначали за допомогою тест-смужок, глюкометра “Ассу-Сhek performa” (Німеччина). Кров для досліджень отримували з хвостової вени щурів шляхом дистальної резекції хвоста.

У подальшому при встановленні гіпоглікемічної активності оцінювали досліджуваний засіб у найбільш оптимальній терапевтичній дозі 100 мг/кг порівняно з референт-препаратом.

При аналогічних дослідженнях гіпоглікемічних властивостей інших засобів, до складу яких входять амінокислоти, зазвичай як препарат порівняння використовують капсули “Арфа комбі” (ПАТ “Фармак”, Україна), що містять таурин (утворюється в організмі з амінокислоти цистеїну). Вміст капсул “Арфа комбі” вводили у дозі 150 мг/кг, дозу для тварин розраховували із застосуванням коефіцієнта видової стійкості [8, 9].

У щурів досліджуваних груп визначали вихідний рівень глюкози та рівень глюкози в крові через 30, 60, 90 і 120 хв після глюкозного навантаження в оральному тесті толерантності до глюкози.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На основі щоденної реєстрації зміни маси тіла тварин та візуальної оцінки їх зовнішнього стану, включаючи особливості поведінки, інтенсивність і характер руху, стан шерстяного покриву, токсичні прояви, споживання води та їжі, було сформовано дані таблиці.

Результати досліджень гострої токсичності при однократному введенні досліджуваного засобу щурам обох статей показали відсутність загибелі та проявів порушень фізіологічного стану тварин. Загальний стан тварин експериментальних груп не відрізнявся від стану щурів контрольної групи. Про це свідчило збереження координації рухів, тону скелетних м'язів, частоти дихальних рухів і ритму серцевих скорочень, реакції на больові, тактильні та звукові подразники. Тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, нормально реагували на звукові й світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом чи будь-яких інших проявів токсичного впливу не спостерігали.

Отже, протягом 14 діб дослідження загибелі тварин не відмічено, токсичних ефектів та симптомів гострого отруєння не виявлено. Не спостерігали ускладнення дихання, зміни його частоти та глибини, синюшності хвоста і подушечок ніг, виділень із ніздрів, змін спонтанної рухової активності, сонливості, судом, надмірного виділення слини, змін показників стану шлунково-кишкового тракту (кал, сеча), набряків, еритеми. Проягом 2 тижнів експерименту загальна маса самців зросла на 13,6 % (p<0,05), самиць – на 8,6 % (p<0,05).

Для внутрішньошлункового введення лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза IV класу токсичності (малотоксичні) – 5 г/кг маси тіла. Якщо при цьому не спостерігають загибелі тварин, вводять більшу дозу недоцільно [6].

У результаті проведеного первинного фармакологічного скринінгу гіпоглікемічної активності засобу встановлено його здатність знижувати рівень глюкози в крові тварин, яка мала дозозалежний характер. Зокрема, в дозах 50, 75, 100, 125 і 150 мг/кг відзначали достовірне зменшення рівня глюкози в крові щурів у всі терміни спостереження, тобто через 30, 60, 90, 120 та 180 хв після цукрового навантаження (рис. 1).

Гіпоглікемічний ефект досліджуваного засобу найбільш відчутним був через перші 30 і 60 хв

Таблиця – Показники летальності та зміни маси тіла щурів при вивченні гострої токсичності засобу “Комбідерм” в експерименті (M±m, n=6)

Стать тварин	Загальна маса тіла тварин				Кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі	
	на 1-й день, г	на 7-й день, г	на 14-й день, г	% підвищення		
Самці	208,7±1,5	221,7±1,8	237,0±1,8	13,6±1,1	0/6	0/6
Самки	210,5±1,2	219,2±1,2	228,5±0,8	8,6±0,7	0/6	0/6

Примітка. n – кількість тварин у групі.

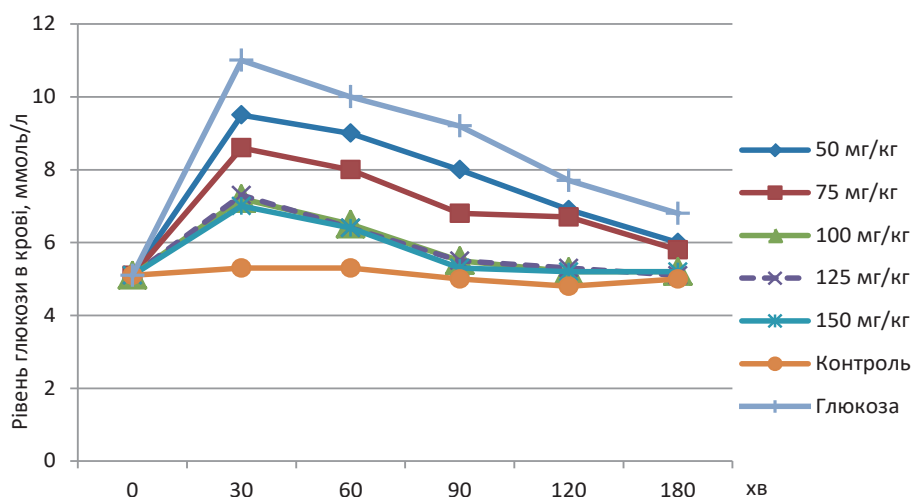


Рис. 1. Динаміка рівня глікемії в оральному тесті толерантності до глюкози в щурів на фоні застосування таблеток "Комбідерм" у різних дозах.

після глюкозного навантаження, тобто в термін, коли фіксувалась найвища гіперглікемія. У дозі 50 мг/кг рівень глікемії зменшувався, порівняно з аналогічним показником тварин, які досліджуваний засіб не отримували, на 23,6 %, в дозі 75 мг/кг – на 41,2 %, в дозі 100 мг/кг – на 68,6 %, в дозі 125 мг/кг – на 66,7 % і в дозі 150 мг/кг – на 72,6 % ($p < 0,05$).

Водночас таблетки "Комбідерм" у дозі 50 мг/кг у цей термін спостереження сприяли зниженню гіперглікемії на 19,6 %, в дозі 75 мг/кг – на 39,2 %, в дозі 100 мг/кг – 68,6 % і в дозах 125 та 150 мг/кг – на 70,9 % ($p < 0,05$).

Аналогічний характер гіпоглікемічної активності спостерігали також і в інші терміни експерименту (90–180 хв). Необхідно зазначити, що в термін пікових відхилень глікемічної кривої, яка відповідала 30–60 хв після глюкозного навантаження щурів, гіпоглікемічна дія засобу в дозах 100–150 мг/кг за своєю виразністю статистично достовірно перевищувала аналогічну дію в дозах 50 та 75 мг/кг. При цьому відмінності показників зміни рівня глікемії на фоні застосування в дозі, вищій 100 мг/кг, були недостовірними ($p > 0,05$).

Отже, ми встановили, що збільшення дози досліджуваного засобу посилювало гіпоглікемічний ефект лише до дози 100 мг/кг. Подальше підвищення дози до 125 та 150 мг/кг суттєво не збільшувало його гіпоглікемічної дії в оральному тесті толерантності до глюкози. Це обґрунтовує доцільність застосування досліджуваного засобу "Комбідерм" з гіпоглікемічною активністю в дозі 100 мг/кг.

При встановленні порівняльної гіпоглікемічної активності досліджуваного засобу з референт-препаратом з'ясовано, що рівень глюкози в крові тварин через 30 хв після її введення достовірно перевищував вихідний: у групі без корекції – на 200 % ($p < 0,05$), у групі щурів, які

отримували препарат порівняння "Арфа комбі", – на 98,2 % ($p < 0,05$), у тварин, які одержували таблетки "Комбідерм", – на 34,5 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи (рис. 2).

При введенні тваринам референт-препарату "Арфа комбі", порівняно з показниками групи щурів, які корекції не отримували, спостерігали зниження рівня глікемії: через 30 хв – на 35,7 %, через 60 хв – на 33,8 %, через 90 хв – на 33,2 %, через 120 хв – на 17,7 % відповідно ($p < 0,05$). Так, після одноразового введення таблеток "Комбідерм" відзначали зменшення рівня глюкози в крові: через 30 хв – на 55,2 %, через 60 хв – на 51,4 %, через 90 хв – на 40,7 %, через 120 хв – на 32,9 % порівняно з групою тварин, які корекції не одержували ($p < 0,05$). Порівнюючи гіпоглікемічні криві таблеток "Комбідерм" та референт-препарату "Арфа комбі", спостерігали тенденцію до зниження рівня глюкози в обох групах із кращим гіпоглікемічним ефектом у групі щурів, яким вводили досліджуваний засіб.

ВИСНОВКИ. Отримані результати підтверджують, що розроблені таблетки "Комбідерм" належать до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова, оскільки їх $DL_{50} > 5000$ мг/кг при внутрішньошлунковому введенні. Результати досліджень показали, що найефективнішою серед випробуваних доз досліджуваного засобу є 100 мг/кг, при профілактичному введенні якої спостерігали інтенсивне і пролонговане зниження концентрації глюкози у крові піддослідних тварин за всіма часовими точками експерименту. Аналіз результатів досліджень гіпоглікемічної активності досліджуваного засобу показав, що таблетки "Комбідерм" у дозі 100 мг/кг в оральному тесті толерантності до глюкози проявили більш виразну гіпоглікемічну дію, за якою досто-

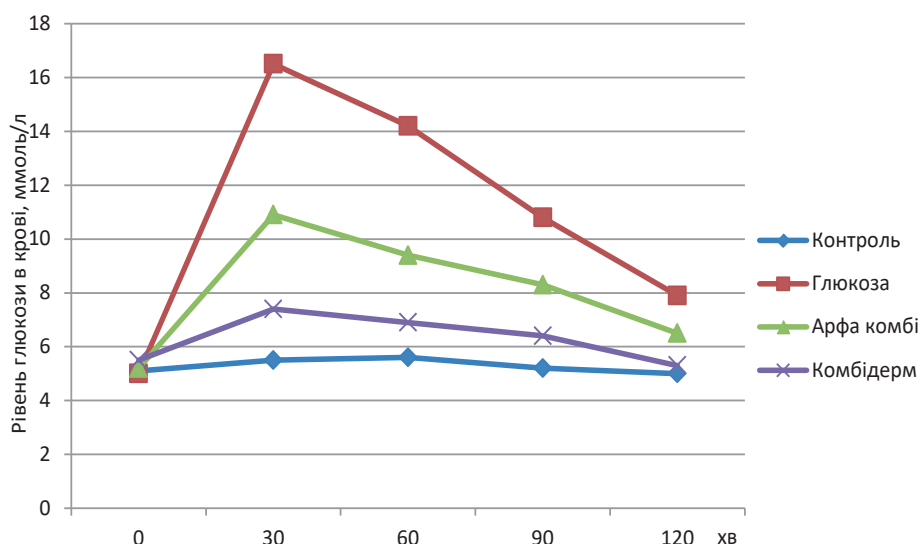


Рис. 2. Порівняльний вплив таблеток “Комбідерм” та капсул “Арфа комбі” на динаміку зміни рівня глюкози в оральному тесті толерантності до глюкози в інтактних тварин.

вірно переважали гіпоглікемічні ефекти референс-препарату “Арфа комбі” в дозі 150 мг/кг протягом усього терміну експерименту.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні розроблених таблеток “Комбідерм” під час клінічних досліджень, зокрема при цукровому діабеті.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Olmo-Garcia M. I. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / Maria Isabel del Olmo-Garcia, Juan Francisco Merino-Torres // *Journal of Diabetes Research*. – 2018. – **2018**. – P. 1–12.
2. Trygubchak O. V. Analysis of the assortment of antidiabetic drugs at the pharmaceutical market of Ukraine / O. V. Trygubchak // *News of Pharmacy*. – 2015. – **3**, Iss. 83. – P. 51–55.
3. Дослідження гіпоглікемічної дії екстракту з коренів та кореневищ оману високого / М. А. Ежнед, О. М. Горошко, В. М. Драчук [та ін.] // *Фармац. часоп.* – 2014. – № 3. – С. 85–88.
4. Тригубчак О. В. Техніко-економічне і фармакотерапевтичне обґрунтування виробництва таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині / О. В. Тригубчак // *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту : матеріали III наук.-практ. internet-конференції з міжнар. участю (Харків, 15 квіт. 2016)*. – Харків, 2016. – С. 149–150.

5. Гуда Н. В. Вміст амінокислот та мікроелементів у кріоліофілізованій ксеноскірі як показник її біологічної активності / Н. В. Гуда, А. В. Цимбалюк // *Мед. хімія*. – 2012. – **14**, № 1 (50). – С. 70–72.
6. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / О. В. Стефанов. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
7. Glucagon-like peptide-1 regulates brown adipose tissue thermogenesis via the gut-brain axis in rats / J. P. Krieger, E. P. Santos da Conceição, G. Sanchez-Watts [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2018. – doi: 10.1152/ajpregu.00068.2018.
8. Александров А. А. Возможности применения фитопрепарата Арфа® Комби в лечении сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе / А. А. Александров // *Эндокринология*. – 2014. – **19**, № 1. – С. 38–43.
9. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ на млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // *Доклады АН СССР*. – 1979. – **247**, № 6. – С. 1513–1516.

REFERENCES

1. Olmo-Garcia, M.I., & Merino-Torres, J.F. (2018). GLP-1 Receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1-12.
2. Trygubchak OV (2015). Analysis of the assortment of antidiabetic drugs at the pharmaceutical market of Ukraine. *News of Pharmacy*, 3 (83), 51-55.

3. Ezhned, M.A., Horoshko, O.M., Drachuk, V.M., & Hroshovi, T.A. (2014). Doslidzhennia hipohlikemichnoi dii ekstraktu z koreniv ta korenevishch omanu vysokoho [Investigation of hypoglycemic action of extract from roots and rhizomes of deceit high]. *Farmatsevtichniy chasopys – Pharmaceutical Journal*, (3), 85-88 [in Ukrainian].

4. Tryhubchak, O.V. (2016). Tekhniko-ekonomichne i farmakoterapevtychne obhruntuvannia vyrobnytstva tabletok na osnovi krioliofilizovanoi ksenodermi svyni [Techno-economic and pharmaco-therapeutic substantiation of production of pills based on cryolophilized xenoderm pigs]. *Materialy III naukovo-praktychnoi internet-konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu. Tovaroznavchyi analiz tovariv obmezhenoho aptechnoho asortymentu – Materials of the III Scientific and Practical Internet-Conference with International Participation. Commodity analysis of goods of a limited pharmacy assortment*. Kharkiv. (pp. 149-150) [in Ukrainian].

5. Huda, N.V., & Tsymbaliuk, A.V. (2012). Vmist aminokyslot ta mikroelementiv u krioliofilizovanyi ksenoshkiry yak pokaznyk yii biolohichnoi aktyvnosti [The content of amino acids and trace elements in cryolophilized xenose as an indicator of its biological activity]. *Medychna ta klinichna khimiya – Medical and Clinical Chemistry*, 14 (1), 70-72 [in Ukrainian].

6. Stefanov, O.V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii* [Preclinical

research of medicinal products: methodical recommendations]. Kyiv: Avitsenna [in Ukrainian].

7. Krieger, J.P., Santos da Conceição, E.P., Sanchez-Watts, G., Arnold, M., Pettersen, K.G., Mohammed, M., ... Modica, S. (2018). Glucagon-like peptide-1 regulates brown adipose tissue thermogenesis via the gut-brain axis in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* doi: 10.1152/ajpregu.00068.2018.

8. Aleksandrov, A.A. (2014). Vozmozhnosti primeniya fitopreparata Arfa® Kombi v lechenii sakharnogo diabeta i narusheniya tolerantnosti k glyukoze [Possibilities of application of phytopreparation Arfa® Kombi in the treatment of diabetes mellitus and violation of glucose tolerance]. *Endokrinologiya – Endocrinology*, 19 (1), 38-43 [in Russian].

9. Rybolovlev, Yu.R., & Rybolovlev, R.S. (1979). Dozirovaniye veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstantam biologicheskoy aktivnosti [Dosage of substances for mammals according to biological activity constants]. *Doklady AN SSSR – Reports of the USSR Academy of Sciences*, 247 (6), 1513-1516 [in Russian].

О. В. Тригубчак¹, А. С. Вольская², К. И. Курило²

ПАТ “ФАРМАК”¹, КИЕВ

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО²

СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТОК “КОМБИДЕРМ”

Резюме

Вступление. Сахарный диабет – одна из глобальных медико-социальных и экономических проблем современности. Его лечение требует комплексного подхода с целью предотвращения развития метаболических, структурных и функциональных нарушений в организме. Потенциальным источником гипогликемических средств могут служить продукты природного происхождения. Объектом исследований стало впервые разработанное перспективное природное средство под условным названием “Комбидерм” в форме таблеток.

Цель исследования – установить безопасность применения разработанных таблеток “Комбидерм” и изучить особенности гипогликемической активности.

Методы исследования. Острую токсичность изучали при внутрижелудочном пути введения белым крысам обоего пола. Специфическую фармакологическую активность таблеток “Комбидерм” определяли по сахароснижающему действию на моделях у крыс. Для экспериментального определения наиболее эффективной по гипогликемической активности дозы таблеток “Комбидерм” оценивали динамику гликемии во время проведения орального теста толерантности к глюкозе. При установлении гипогликемической активности сравнивали уровень глюкозы в крови после введения исследуемого средства в наиболее оптимальной терапевтической дозе 100 мг/кг и референс-препарата “Арфа комби”.

Результаты и обсуждение. В течение 14 суток исследования острой токсичности гибели животных не отмечено, токсических эффектов и симптомов острого отравления не наблюдалось, общая масса самцов возрасла на 13,6 % ($p < 0,05$), самок – на 8,6 % ($p < 0,05$). Установлено способность таблеток “Комбидерм” снижать уровень глюкозы в крови крыс, которая имела дозозависимый характер. Гипогликемический эффект исследуемого средства наиболее ощутим был через первые 30 мин после глюкозной нагрузки. В дозе 50 мг/кг уровень гликемии уменьшался, по сравнению с аналогичным показателем животных, которые исследуемое средство не получали, на 23,6 %, в дозе 75 мг/кг – на 41,2 %, в дозе 100 мг/кг – на 68,6 %, в дозе 125 мг/кг – на 66,7 % и в дозе 150 мг/кг – на 72,6 % ($p < 0,05$). Сравнивая гипогликемические кривые таблеток “Комбидерм” и референс-препарата “Арфа комби”, наблюдали тенденцию к снижению уровня глюкозы в обеих группах с лучшим гипогликемическим эффектом в группе крыс, которым вводили исследуемое средство.

Выводы. Разработанные таблетки “Комбидерм” относятся к V классу токсичности (практически нетоксичные вещества) по классификации К. К. Сидорова, поскольку их $DL_{50} > 5000$ мг/кг при внутрижелудочном введении. Результаты исследований показали, что наиболее эффективной среди испытанных

доз исследуемого средства является 100 мг/кг, при профилактическом введении которой наблюдали интенсивное и пролонгированное снижение концентрации глюкозы в крови подопытных животных по всем временным точкам эксперимента. Анализ результатов исследований гипогликемической активности исследуемого средства показал, что таблетки "Комбидерм" в дозе 100 мг/кг в оральном тесте толерантности к глюкозе проявили более выразительное гипогликемическое действие, по которому достоверно преобладали гипогликемические эффекты референс-препарата "Арфа комби" в дозе 150 мг/кг в течение всего срока эксперимента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: таблетки "Комбидерм"; острая токсичность; гипогликемическое действие; наиболее эффективная доза; сравнение с референс-препаратом.

O. V. Trigubchak¹, A. S. Vol'ska², Kh. I. Kurilo²

PJSC "FARMAK"¹

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY²

SCREENING STUDIES OF COMBIDERM TABLETS

Summary

Introduction. Diabetes mellitus is one of the global medical, social and economic problems of the present, the treatment of which requires an integrated approach to prevent the development of metabolic, structural and functional disorders in the body. Potential source of hypoglycemic agents can be products of natural origin. The object of the research was new promising natural remedy under the conventional name "Combiderm" in the form of tablets.

The aim of the study – to establish the safety of the application of the developed tablets "Combiderm" and to study the features of hypoglycemic activity.

Research Methods. Acute toxicity was studied at the intragastric route of administration to white rats of two sexes. The specific pharmacological activity of the Combiderm tablets was determined by the hypoglycemic effect on the models in rats. For the eccentricity of the most euphemistic hypoglycemic activity of a dose of Combiderm tablets, the dynamics of glycemia was evaluated during the occlusal process of glucose prolongation. When establishing hypoglycemic activity, blood glucose levels were compared after administration of the test substance in the optimal therapeutic dose of 100 mg/kg and Arfa combi referent product

Results and Discussion. The total weight of males was 13.6 % ($p < 0.05$), and 8.6 % ($p < 0.05$). The total number of males was 13.6 % ($p < 0.05$), and the rate of infection was 14.6 % ($p < 0.05$). In the near future, Combiderm tablets reduce the amount of glucose in the blood of animals, which was malaise-like. The hypoglycemic effect of the test substance was most pronounced in the first 30 minutes after glucose loading. In the dose of 50 mg/kg, the level of glycemia decreased in comparison with the similar indicator of animals that did not receive the study drug – by 23.6 %, at a dose of 75 mg/kg – by 41.2 %, at a dose of 100 mg/kg – by 68.6 %, at a dose of 125 mg/kg – by 66.7 % and at a dose of 150 mg/kg – by 72.6 % ($p < 0.05$). Comparing the hypoglycemic curves of the Combiderm and the reference product of the Arfa combi, there was a tendency towards a decrease in glucose in both groups with the best hypoglycemic effect in the group of animals administered the test substance.

Conclusions. The developed Combiderm tablets refer to the V class of toxicity (practically non-toxic substances) according to the classification of K. K. Sydorov, since their $DL_{50} > 5000$ mg/kg with intravenous gastric administration. The results of the studies showed that the most effective among the tested doses of the test substance is 100 mg/kg, with prophylactic administration, an intensive and prolonged decrease in glucose concentration in the blood of the experimental animals at the all points of the experimental time was observed. The analysis of the results of studies of hypoglycemic activity of the test drug showed that Combiderm tablets at a dose of 100 mg/kg in the oral glucose tolerance test showed a more distinct hypoglycemic effect, which significantly prevailed hypoglycemic effects of Arfa combi referent drug in a dose of 150 mg/kg during the entire duration of the experiment.

KEY WORDS: Combiderm tablets; acute toxicity; hypoglycemic effect; the most effective dose; comparison with the referent product.

Отримано 12.04.18

Адреса для листування: О. В. Тригубчак, ПАТ "Фармак", вул. Кирилівська, 74, Київ, 04080, Україна, e-mail: tryhubchak@tdmu.edu.ua.