

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ «КОЛОФОРТА» — НОВОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА И ДРУГИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

*И. А. Эртузун, Е. П. Зуева, С. Г. Крылова,
Л. А. Ефимова, Ю. Л. Дугина, О. И. Эпштейн*

*Научно-производственная фирма «Материа Медика Холдинг»,
Научно-исследовательский институт фармакологии
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*

Проведено исследование влияния комплексного препарата «Колофорт» на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) мышей. Показано, что колофорт обладает достоверным спазмолитическим эффектом, стимулирует работу ЖКТ и оказывает умеренное слабительное действие.

Ключевые слова: колофорт, болезни желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника.

EXPERIMENTAL STUDY OF COLOFORT, A NEW MEDICINE FOR TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL SYNDROME AND OTHER FUNCTIONAL DISORDERS OF GASTROINTESTINAL TRACT

I. A. Ertuzun, E. P. Zueva, S. G. Krylova, L. A. Efimova, J. L. Dugina, O. I. Epstein

A study of influence of combination drug colofort on the functional state of gastrointestinal tract (GIT) of mice has been carried out. It was shown that colofort produced a significant spasmolytic effect, stimulated GIT work, and showed a moderate laxative activity.

Key words: colofort, gastrointestinal tract, inflammatory bowel syndrome.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является широко распространенным симптомокомплексом функциональных расстройств кишечника, развивающихся при отсутствии каких-либо органических причин [6]. СРК характеризуется наличием висцеральной гиперчувствительности, абдоминальной болью и нарушением моторики кишечника. Поскольку патогенез СРК является многофакторным и включает, в том числе, психоэмоциональный стресс, инфекционные заболевания и воспалительные процессы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), в лечении данного синдрома используют самые разнообразные лекарственные средства, в том числе антибиотики, анксиолитики и антидепрессанты, спазмолитики и др. [2, 8].

Новый препарат «Колофорт» является комплексным препаратом, содержащим релиз-активные (Р-А) антитела к гистамину, фактору некроза опухоли альфа и белку S-100. Исследования эффектов Р-А антител, ранее известных как сверхмалые дозы антител, проводятся уже более 15 лет, однако лишь недавно было дано более точное определение «сверхмалой» дозы — релиз-активная форма [4]. В предыдущих экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что Р-А антитела к гистамину оказывают противоязвенное действие и улучшают моторику ЖКТ, Р-А антитела к фактору некроза опухоли альфа обладают противовоспалительной активностью, а Р-А антитела к белку S-100 —

антистрессорным, анксиолитическим и антидепрессивным действием [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение эффекта нового препарата «Колофорт» на функциональное состояние ЖКТ мышей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 62 аутобредных мышках-самцах (возраст 1,5—2 мес., масса 19,1—26,3 г), половине из которых внутрижелудочно вводили колофорт в дозе 15 мл/кг, половине — дистиллированную воду в объеме 15 мл/кг (контроль) в течение 5 дней. Через 1 ч после последнего введения препаратов у 10 мышей из каждой группы оценивали моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, у 10 — спазмолитическую активность препарата. У остальных 11 животных из каждой группы в течение суток изучали выделительную функцию ЖКТ.

С целью изучения состояния моторно-эвакуаторной функции в пищеварительный тракт мышей вводили «метку»: 10%-ю взвесь активированного угля, приготовленную на 2%-й слизи картофельного крахмала, в количестве 0,5 мл на одну мышку [5]. Через 10 минут после введения «метки» животных подвергали эвтаназии и определяли отношение заполненной активированным углем части кишечника к общей длине кишечника (в %).

Таблица 2

Влияние колофорта на выделительную функцию кишечника у беспородных мышей-самцов

Группа наблюдения	Величина эффекта (балл/выделительная активность в %)		
	3 ч	6 ч	24 ч
Контроль	22/100	18/100	7/55
Колофорт	25/100	24/100	6/55

Для оценки спазмолитической активности колофорта мышам вводили 0,2 мл 0,1%-го раствора $BaCl_2$ внутрибрюшинно и 0,5 мл 10%-й взвеси активированного угля, приготовленного на 2%-й слизи картофельного крахмала, внутрижелудочно [7]. Через 10 минут животных подвергали эвтаназии и определяли отношение заполненной активированным углем части кишечника к общей длине кишечника (в %).

При исследовании выделительной функции ЖКТ в последний день введения препаратов к ним добавляли активированный уголь в дозе 10 мг/кг [1]. После этого за мышами наблюдали в течение суток, отмечая появление фекалий, окрашенных в черный цвет (замеры результатов проводили через 3, 6, 24 ч от начала эксперимента). Степень проявления эффекта для каждого животного определяли в баллах: «+» — появление оформленного окрашенного кала; «++» — появление мягкого окрашенного кала; «+++» — появление жидкого окрашенного кала. Слабительную активность оценивали по сумме баллов в группе и по проценту животных с положительной реакцией.

Статистическую обработку результатов проводили путем расчета среднего (M) и стандартной ошибки (m) с использованием непараметрических методов Вилкоксона-Манна-Уитни (U) и углового преобразования Фишера (ϕ). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение действия колофорта на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ показало, что препарат обладает стимулирующим действием. В группе колофорта длина заполненной углем части кишечника и ее отношение к общей длине кишечника были на 22,4 % и 10,3 % ($p < 0,05$) выше, чем в контроле, соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Влияние колофорта на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ у беспородных мышей-самцов

Группа наблюдения	Длина заполненной углем части кишечника, см	Длина заполненной углем части к общей длине кишечника, %
Контроль	25,4 ± 1,5	44,1 ± 2,8
Колофорт	31,1 ± 2,1*	54,4 ± 3,2*

*Отличия от контроля достоверны, $p < 0,05$.

При исследовании влияния колофорта на выделительную функцию ЖКТ было обнаружено некоторое усиление перистальтики кишечника, которое наступало уже через 3 часа после введения препарата (табл. 2). Через 6 часов слабительное действие колофорта усиливалось. Через 24 часа состояние выделительной функции мышей группы колофорта возвращалось к норме и полностью соответствовало таковому у мышей контрольной группы.

Колофорт также обладал умеренным спазмолитическим действием при внутрибрюшинном применении $BaCl_2$ (табл. 3): длина заполненной углем части кишечника у мышей группы колофорта была на 28,8 % больше, чем в контроле ($p < 0,05$). Спазмолитический эффект подтвердился и при анализе отношения длины заполненной углем части кишечника к общей длине кишечника (в группе колофорта этот показатель был на 33 % выше, чем в контроле, $p < 0,05$).

Таблица 3

Спазмолитическое действие колофорта при внутрибрюшинном введении $BaCl_2$ беспородным мышам-самцам методом «угольных меток»

Группа наблюдения	Длина заполненной углем части кишечника, см	Длина заполненной углем части к общей длине кишечника, %
Контроль	23,3 ± 2,2	42,4 ± 3,5
Колофорт	30,0 ± 2,4*	56,4 ± 4,5*

*Отличия от контроля достоверны, $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем экспериментальном исследовании показано, что колофорт обладает достоверным спазмолитическим эффектом, стимулирует работу ЖКТ и оказывает умеренное слабительное действие, что указывает на перспективу применения препарата в лечении синдрома раздраженного кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оболенцева Г. В. Фармакологическое изучение влияния некоторых природных и модифицированных полисахаридов на функции пищеварительной системы: автореф. дис. ... д. м. н. — М, 1984. — 35 с.
2. Турко Т. В., Махов В. М. // Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики): библиотека РМЖ. — 2006. — Т. 8 (1). — С. 52—60.
3. Эпштейн О. И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). — М.: Издательство РАМН, 2008. — 336 с.
4. Эпштейн О. И. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2012. — Т. 154 (7). — С. 62—67.
5. Koopman J. P., Kennis H. M. // Zeitschrift fur Versuchstierkunde. — 1977. — Vol. 19 (6). — P. 298—303.

6. Lacy B. E., Weiser K., De Lee R. // Therapeutic Advances in Gastroenterology — 2009. — Vol. 2 (4). — P. 221—238.

7. Setnikar I., Ravasi M. T., Da Re P., Ravasi M. T. // Journal of Pharmacology and Experimental Therapy. — 1960. — Vol. 130. — P. 356—363.

8. Vahedi H., Ansari R., Mir-Nasseri M. M., Jafari E. // Middle East Journal of Digestive Diseases. — 2010. — Vol. 2 (2). — P. 66—77.

Контактная информация

Эртузун Ирина Анатольевна — к. б. н., старший научный сотрудник отдела организации доклинических исследований ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», e-mail: heifezia@materiamedica.ru

УДК 615.216.2:577.3:612.822.3

ИЗМЕНЕНИЯ ИОННЫХ ТОКОВ НЕЙРОНОВ МОЛЛЮСКОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ СУКЦИКАРДА

А. И. Вислобоков, Ю. Д. Игнатов, И. Н. Тюренок, В. В. Багметова

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова,
Волгоградский государственный медицинский университет*

Сукцикард дозозависимо и обратимо модулировал трансмембранные ионные токи нейронов моллюсков прудовика и катушки. В концентрациях 1—10 мкМ он активировал кальциевые и калиевые токи, 100 мкМ — увеличивал амплитуду кальциевых токов на 5—10 %, 1000 мкМ — подавлял натриевые и калиевые токи на 5—12 %, не влияя на потенциал поверхностного заряда мембраны и воротные механизмы ионных каналов.

Ключевые слова: фенотропил, янтарная кислота, сукцикард, мембранотропное действие, нейроны, натриевые, кальциевые, калиевые ионные токи.

CHANGES OF ION CURRENT IN MOLLUSCS UNDER THE INFLUENCE OF SUCCICARD

A. I. Vislobokov, Y. D. Ignatov, I. N. Tyurenkov, V. V. Bagmetova

Succicard modulated the transmembrane ion current of neurons in *Lymnaea stagnalis* and *Planorbarius comeus* mollusks in a dose-dependent and reversible fashion. At concentrations of 1—10 micrometers it activated calcium and potassium currents, at 100 micrometers it increased the amplitude of calcium currents by 5—10 %, at 1000 micrometers it suppressed sodium and potassium currents by 5—12 % without affecting the potential of superficial charge of membrane and portal mechanisms of ion channels.

Key words: phenotropil, succinic acid, succicard, membranotropic effect, neurons, sodium, calcium and potassium ion currents.

Структурные аналоги гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) пирacetам, фенибут, фенотропил обладают выраженным нейротропным действием, а их соли и композиции с органическими карбоновыми кислотами превосходят по эффективности исходные вещества [4, 5, 6, 7, 10]. Сукцикард (композиция фенотропила и янтарной кислоты в соотношении 2 : 1) обладает выраженной нейро- и кардиопротекторной активностью, его влияние на ионные токи, через которые могут опосредоваться нейро- и психотропные эффекты, не изучены.

широком диапазоне концентраций на нейронах моллюска, ионные каналы которых имеют принципиальное сходство с нейронами теплокровных животных [6].

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования были неидентифицированные изолированные нейроны моллюсков — прудовика большого (*Lymnaea stagnalis*) и катушки роговой (*Planorbarius comeus*) [2, 3]. Использовали растворы с различным ионным составом (табл.). Перфузирующий (наружный) раствор подавался в камеру, где находился нейрон на полиэтиленовой микропипетке, а диализирующий (внутриклеточный) — внутрь этой пипетки. Исследуемые вещества добавлялись в перфузирующий раствор. Для измерения

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование изменений натриевых, кальциевых и калиевых ионных токов под влиянием сукцикарда в

Ионный состав растворов для регистрации ионных токов и мембранных потенциалов, в мМ

Ионные токи	NaCl	CsCl	CaCl ₂	MgCl ₂	KCl	Tris-OH	pH
Внеклеточный раствор							
Общий входящий ток и регистрация внутриклеточных потенциалов	100	—	2	1,5	5	5	7,5
Кальциевый входящий ток	—	100	10	1,5	—	5	7,5
Калиевый выходящий ток	100	—	2	1,5	5	5	7,5
Внутриклеточный раствор							
Входящие токи	—	120	—	—	—	5	7,4
Калиевые выходящие токи	—	—	—	—	120	5	7,4



Вестник

ВОЛГОГРАДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

В. И. Петров, академик РАМН

Зам. главного редактора

М. Е. Стаценко, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. Р. Бабаева, профессор

А. Г. Бебуришвили, профессор

А. А. Воробьев, профессор

С. В. Дмитриенко, профессор

В. В. Жура, доцент

М. Ю. Капитонова, профессор
(научный редактор)

С. В. Клаучек, профессор

Н. И. Латышевская, профессор

В. Б. Мандриков, профессор

И. А. Петрова, профессор

В. И. Сабанов, профессор

Л. В. Ткаченко, профессор

С. В. Туркина (ответственный
секретарь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А. Б. Зборовский, академик РАМН
(Волгоград)

Н. Н. Седова, профессор
(Волгоград)

А. А. Спасов, академик РАМН
(Волгоград)

В. П. Туманов, профессор
(Москва)

Г. П. Котельников, академик РАМН
(Самара)

П. В. Глыбочко, чл.-кор. РАМН
(Москва)

В. А. Батулин, профессор
(Ставрополь)

В. Л. Загребин (вып. редактор)

4 (44)

**ОКТАБРЬ-
ДЕКАБРЬ
2012**



VOX
AUDITA LAET,
LITTERA SCRIPTA
MANET

**ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВОЛГГМУ**

ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >