

**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 (P-A) антитела к гистамину, фактору некроза опухоли альфа и белку S-100. Исследования эффектов P-A 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 P-A антитела к гистамину оказывают противоязвенное действие и улучшают моторику ЖКТ, P-A антитела к фактору некроза опухоли альфа обладают противовоспалительной активностью, а P-A 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 ( $\phi$ ). 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 <sub>2</sub>	MgCl <sub>2</sub>	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