

1 – Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр «Сигнал», 107014, Россия, г. Москва, ул. Нагатинская, 16А/5

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии ФМБА России», 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

1 – FGUP Scientific Centre «Signal», 16A/5, Nagatinskaya str., Moscow, 107014, Russia

2 – FGBUN «Institute of the Toxicology FMBA of Russia», 1, Bekhtereva str., St.-Petersburg, 192019, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: nevesenko26@yandex.ru

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ АЛКОГОЛЯ

Н.В. Ламанова^{1*}, В.А. Баринов², Е.А. Рудько¹, А.В. Малинин¹

Резюме. Изучена фармакологическая активность комбинированного препарата на основе сухого экстракта бетулина, пиридоксина гидрохлорида, аскорбиновой и янтарной кислоты при наркозном действии этанола. Показано, что ежедневное применение комбинированного препарата на фоне субхронической алкогольной интоксикации предупреждает развитие резистентности к этиловому спирту. Как при однократном, так и при хроническом введении этанола изученный комбинированный препарат достоверно снижает его наркозное действие.

Ключевые слова: комбинированный препарат, бетулин, пиридоксина гидрохлорид, кислота аскорбиновая, кислота янтарная, токсическое действие алкоголя, алкогольный наркоз, субхроническая алкогольная интоксикация.

THE STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NEW MULTICOMPONENT SYSTEM AT THE TOXIC EFFECT OF ALCOHOL

N.V. Lamanova^{1*}, V.A. Barinov², E.A. Rud'ko¹, A.V. Malinin¹

Abstract. The pharmacological activity of the combined formulation including ethanol-induced narcosis was studied. It is shown that the daily use of the combined formulation on the background of subchronic alcohol intoxication prevents the development of resistance to ethanol and reduces ethanol-induced narcosis both at single and prolonged administration.

Keywords: the combined formulation, toxic effect of alcohol, ethanol-induced narcosis, subchronic alcohol intoxication.

ВВЕДЕНИЕ

Алкоголизм, его распространенность и обусловленные им негативные социальные и медицинские последствия являются серьезной проблемой в системе здравоохранения. Как известно, употребление алкоголя приводит к нарушению регуляторных и зрительно-пространственных функций, снижению способностей к вербальному и невербальному абстрагированию, обучению, снижению концентрации внимания, нарушению памяти [1, 2].

В связи с этим поиск и разработка препаратов, оказывающих детоксицирующее и противоалкогольное действие, продолжает оставаться актуальной задачей фармацевтической науки. В настоящее время разработано и предложено множество лекарственных препаратов и биологически активных добавок, ослабляющих опьяняющее действие алкоголя, значительное количество которых относится к средствам растительного происхождения [3]. В качестве перспективных препаратов, обладающих способностью снижать токсическое действие алкоголя,

также могут рассматриваться витамины и органические кислоты.

Так, в комплексной терапии острой алкогольной интоксикации с успехом применяются пиридоксина гидрохлорид (витамины В₆), цианокобаламин (витамин В₁₂) и аскорбиновая кислота (витамин С). Снижение опьяняющего действия алкоголя витаминами может быть объяснено как ускорением метаболизма самого этанола, так и их оптимизирующим влиянием на энергетический обмен в организме, в том числе в центральной нервной системе, а также их протекторным действием в отношении алкогольиндуцированных токсических поражений печени за счёт антиоксидантной активности [4–7].

После употребления спиртных напитков в крови повышается концентрация ацетальдегида, что приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов в организме и, соответственно, накоплению токсических продуктов разложения алкоголя. Как средство для нивелирования данного процесса хорошо зарекомендовала себя янтарная кислота, которая активизирует энергетический об-

мен в тканях, оказывает иммуномодулирующее действие, увеличивает сопротивляемость организма к стрессам. Кроме того, она обладает свойством повышать активность клеточного дыхания, укрепляет иммунитет и защищает организм от различных токсических отравлений [8, 9]. Увеличение концентрации янтарной кислоты в организме помогает справиться с интоксикацией и ускорить процесс окисления ацетальдегида [3].

Новым и весьма перспективным с точки зрения снижения алкогольной интоксикации биологически активным веществом растительного происхождения является бетулин – тритерпеноид, выделяемый из верхнего слоя коры берёзы (бересты). В многочисленных экспериментах бетулин обнаружил отчётливые гепатопротекторные, противовоспалительные, гиполипидемические, антиоксидантные, а также дезинтоксикационные свойства, при этом проявляя минимум отрицательных побочных эффектов [10–12]. Кроме того, в опытах на экспериментальных животных доказано, что применение бетулина значительно снижает уровень похмельного синдрома и предотвращает алкогольную интоксикацию [13].

На основании вышеизложенного в ходе проведенных исследований нами был разработан комбинированный препарат, включающий в свой состав сухой экстракт бетулина (ООО «БетулаФарм», Россия), пиридоксина гидрохлорид (Hubei Maxpharm Industries Co. Ltd, Китай), кислоту аскорбиновую (ОАО «Полисинтез», Россия), кислоту янтарную (ООО «Полисинтез», Россия) в соотношении 150,0:15,0:250,0:100,0 мг соответственно. Выбранная дозировка действующих веществ соответствует рекомендованным терапевтическим дозам официальной медицины. Пересчет доз с человека на лабораторных животных осуществляли в соответствии с требованиями «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [14].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении фармакологической активности нового комбинированного препарата на основе сухого экстракта бетулина, пиридоксина гидрохлорида, аскорбиновой и янтарной кислоты при токсическом действии алкоголя по показателю продолжительности этанолового наркоза при субхронической алкогольной интоксикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Противоалкогольную активность нового комбинированного препарата оценивали по данным теста «Оценка проявления антагонизма в отношении наркозного действия этанола» [3, 14, 15].

Эксперимент проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 280 ± 50 г, полученных из питомника «Андреевка» (Московская область). Животные содержались в виварии в стандартных условиях

при температуре 22 ± 2 °C, 12-часовом световом цикле и свободном доступе к корму и воде. Содержание и обращение с экспериментальными животными соответствовали приказу МЗС РФ от 23.08.2010 № 708Н «Об утверждении правил лабораторной практики» и Директиве ЕП и СЕС от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. Перед исследованиями животных выдерживали в карантине в течение 7 дней с целью адаптации к условиям вивария, затем взвешивали и равномерно распределяли на 2 группы – «Контроль» и «Опыт» – по 10 животных в каждой группе. Эксперимент на крысах контрольной и опытной групп проводили параллельно.

Моделирование субхронической алкогольной интоксикации проводили путем внутрибрюшинного введения 25%-го раствора этанола в дозе 3 г/кг в пересчете на чистый алкоголь (доза, вызывающая наркоз у крыс) в течение 21 дня каждые 3 дня. Объем вводимого этанола рассчитывался в зависимости от массы крысы.

Каждой из крыс группы «Опыт» ежедневно внутрижелудочно через зонд вводили водную взвесь испытуемого препарата в дозе 44 мг/кг. Крысам группы «Контроль» аналогично вводили изотонический раствор дистиллированной воды.

В день введения этанола крысы опытных групп получали исследуемый препарат за 1 ч до применения этилового спирта. По такому же графику получали воду контрольные животные.

Для каждого животного опытной и контрольной группы после внутрибрюшинного введения этанола фиксировали показатели, характеризующие наркозное действие алкоголя: латентный период – время от введения этанола до наступления наркоза в секундах; продолжительность наркоза – время от наступления наркоза до его окончания в минутах. Критерием нахождения животного в наркозе являлось его боковое положение на горизонтальной плоскости.

Изучение продолжительности наркозного действия этанола проводили в 1-й и 21-й день эксперимента.

Результаты обрабатывались статистически при помощи пакета программ Microsoft Excel (ver. 97-2013, Microsoft Corporation, USA) и StatPlus (ver. 5.3.5, AnalystSoft Inc., USA) для Windows. Определяли среднее арифметическое ($\bar{x}$), ошибку среднего (m), различия между группами оценивали по критериям Вилкоксона и Манна – Уитни. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе эксперимента было выявлено, что уже при однократном применении исследуемый препарат снижает наркозное действие этанола (таблица 1).

Таблица 1.

Влияние комбинированного препарата на наркозное действие этанола
(3 г/кг при внутрибрюшинном введении) при однократном и продолжительном введении этанола

Группа	Контроль		Опыт	
	Латентный период, с $\bar{x} \pm m$	Продолжительность наркоза, мин $\bar{x} \pm m$	Латентный период, с $\bar{x} \pm m$	Продолжительность наркоза, мин $\bar{x} \pm m$
1-й день эксперимента	236,3 $\pm$ 67,2	151,0 $\pm$ 27,2	370,0 $\pm$ 125,9*	78,8 $\pm$ 13,9*
21-й день эксперимента	414,4 $\pm$ 136,1**	76,6 $\pm$ 15,4**	697,1 $\pm$ 232,3	91,5 $\pm$ 29,3

Примечание: $\bar{x}$ – среднее значение;

m – стандартная ошибка средней;

* – достоверное различие с группой «Контроль» ($p \leq 0,05$);

** – достоверное различие с показателями животных этой же группы в 1-й день эксперимента ($p \leq 0,05$);

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что предварительное однократное пероральное применение комбинированного препарата практически вдвое снижало наркозное действие этанола у животных из группы «Опыт». В 1-й день наркоз у группы «Контроль» после внутрибрюшинного введения этанола продолжался в среднем $151,0 \pm 27,2$ мин, а у крыс, получивших предварительно за 1 ч комбинированный препарат, это время составило $78,8 \pm 13,9$ мин при $p \leq 0,05$.

На 21-й день эксперимента у животных группы «Контроль» наблюдалось достоверное уменьшение продолжительности наркоза на 45% (с $151,0 \pm 27,2$ до $76,6 \pm 15,4$ мин) по сравнению с этими показателями той же группы в 1-й день эксперимента и повышение показателя латентного периода более чем в 1,75 раза. Это свидетельствует о том, что регулярное применение этанола привело к выработке резистентности к этиловому спирту. Ежедневное применение комбинированного препарата на фоне интоксикации этанолом предупреждало развитие этой резистентности. По результатам экспериментальных данных не отмечено достоверного различия показателей этанолового наркоза в 1-й и 21-й день эксперимента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе экспериментальных исследований показано, что разработанный комбинированный препарат, содержащий в своем составе бетулин, пиридоксина гидрохлорид, янтарную и аскорбиновую кислоты, перспективен в качестве фармакологического средства, снижающего токсическое действие алкоголя. Установлено, что он проявляет отчётливый антагонизм с этанолом по показателю продолжительности этанолового наркоза, снижая продолжительность наркоза по сравнению с контрольными животными, и достоверно повышает продолжительность латентного периода.

Установлено, что ежедневное применение нового комбинированного препарата на фоне субхронической алкогольной интоксикации предупреждает развитие резистентности к этанолу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л.Б. Лазебник, Л.Д. Фирсова. Алкогольная болезнь печени; психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 3. С. 130–136.
2. Ю.П. Сиволап, И.В. Дамулин, В.А. Савченков и др. Когнитивные расстройства у лиц, злоупотребляющих алкоголем // Неврология. Психиатрия. 2007. № 3(22). С. 51.
3. Патент РФ № 2229304. МПК7 А 61 К 35/78, А 61 Р 25/32. Средство протрезвляющего действия / Д.Н. Мясников, А. Кашлинский; заявители и патентообладатели Мясников Д.Н., Кашлинский А. – № 2003116624/152003116624/15; заявл. 05.06.2003; опубл. 27.05.2004.
4. Патент РФ № 2435415. (51) МПК А 23 L 1/30, А 23 L 1/302, А 61 К 36/00, А 61 Р 25/32. Композиция биологически активных веществ на основе бетулина с регулируемой скоростью высвобождения компонентов для снижения степени алкогольного опьянения, предупреждения и снятия алкогольной интоксикации и похмельного синдрома. Заявитель и патентообладатель ЗАО «СНС-Фарма». – № 2009101508/13; заявл. 19.01.2009; опубл. 20.12.2011.
5. В.П. Нужный. Вега+ // Наркология. 2002. № 2. С. 45–48.
6. Э.С. Токаев, Н.П. Блохина, Е.А. Некрасова. Биологически активные вещества, улучшающие функции

- ональное состояние печени // Вопросы питания. 2007. Т. 76. № 4. С. 4–9.
7. О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Е.Ю. Лисицына. Гепатопротекторные свойства витаминов в преко-
цепции и при беременности // Земский врач. 2011.
№ 4(8). С. 23–28.
 8. В.В. Багметова, А.Н. Кривицкая, И.Н. Тюренков и
др. Экспериментальное сравнение ноотропных
свойств аналога ГАМК фенибута и его соли с ян-
тарной кислотой // Вестник новых медицинских
технологий. 2012. Т. XIX. № 4. С. 53–55.
 9. Е.В. Никитина, Н.К. Романова. Янтарная кислота и
ее соли как индивидуальные антиоксиданты и ге-
нопротекторы // Вестник Казанского технологи-
ческого университета. 2010. № 10. С. 375–381.
 10. О.Р. Грек, В.В. Иванова, М.А. Карпов и др. Гепато-
протекторное действие водно-спиртового экст-
ракта диспергированной бересты при остром от-
равлении парацетамолом // Медицина и образо-
вание в Сибири. 2014. № 5. С. 1–8.
 11. Ю.К. Василенко, В.Ф. Семенченко, Л.М. Фролова и
др. Фармакологические свойства тритерпеноидов
коры березы // Экспериментальная и клиническая
фармакология. 1993. Т. 56. С. 53–55.
 12. Ю.В. Легостаева. Фармакогностическое исследо-
вание бересты и перспективы ее использования в
медицине: автореф. дисс. ... к. фарм. н. – Самара.
2015. 24 с.
 13. Патент РФ № 2183965. МПК7 А 61 К 35/78,
А 61 Р 25/30. Способ профилактики и лече-
ния алкогольной интоксикации / Г.В. Сироткин,
Ю.И. Стернин; заявители и патентообладатели
Г.В. Сироткин, Ю.И. Стернин. – № 2001117456/14; за-
явл. 27.06.2001; опубл. 27.06.2002.
 14. Руководство по проведению доклинических ис-
следований лекарственных средств / Под ред.
А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
 15. Патент РФ № 2407538. МПК7 А 61 К 35/78,
А 61 Р 25/32. Средство, обладающее протрезвля-
ющим действием при алкогольной интоксикации
и снижающее концентрацию алкоголя в крови. За-
явитель и патентообладатель ФГУ «Национальный
научный центр наркологии федерального агентст-
ва по здравоохранению и социальному разви-
тию». – № 2009122279/15; заявл. 11.06.2009; опубл.
27.12.2010.



INTEGRA

Диапазон измерений пипетирования

НОВЫЙ ДОЗАТОР

EVOLVE

MANUAL PIPETTES

ОТ **INTEGRA**

Кол-во каналов	1	8	12
0,2–2 мкл	1–10 мкл	1–10 мкл	1–10 мкл
1–10 мкл	5–50 мкл	5–50 мкл	5–50 мкл
2–20 мкл	10–100 мкл	10–100 мкл	10–100 мкл
20–200 мкл	20–200 мкл	20–200 мкл	20–200 мкл
100–1000 мкл			
500–5000 мкл			

Пипетка EVOLVE от Integra – скорость выбора объема пробы в одно касание!