

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФЕНОСИНА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У КРЫС

[Н. В. Деркач, Л. Н. Малоштан, Анас Фаттал](#)

Национальный фармацевтический университет (г. Харьков, Украина)

Представлены результаты исследования влияния Феносина (таблетки на основе сухого экстракта коры осины и висмута субцитрата) на течение экспериментального язвенного колита у крыс в сравнении с растительным препаратом Альтан. Установлено, что Феносин оказывает выраженное противоязвенное, противовоспалительное и жаропонижающее действия на модели острого экспериментального колита у крыс, которые проявляются в уменьшении площади язв, степени повреждения слизистой оболочки толстого кишечника. Исследуемый препарат способствует восстановлению массы тела и температуры животных, не уступает, а в некоторых случаях превышает препарат сравнения Альтан, что свидетельствует о перспективности использования его в комплексной терапии воспалительных заболеваний толстого кишечника, а именно при неспецифическом язвенном колите.

Ключевые слова: Феносин, экстракт коры осины, язвенный колит, противоязвенная активность.

Деркач Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, рабочий телефон: +38 (057) 706-30-73, e-mail: de.natalochka@gmail.com

Малоштан Людмила Николаевна — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, рабочий телефон: +38 (057) 706-30-73, e-mail: lnm004@gmail.com

Анас Фаттал — аспирант кафедры физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, рабочий телефон: +38 (057) 706-30-73, e-mail: Anasfattal@hotmail.com

Введение. Неспецифический язвенный колит (НЯК) занимает одно из ведущих мест в общей структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В последние два десятилетия наблюдают рост числа больных НЯК как среди взрослых, так и среди детей всех возрастных групп [1, 5].

Выбор препаратов для терапии колитов данной патологии, которые дают возможность лечить заболевание консервативным путем, достаточно ограничен. С целью коррекции нарушений, вызванных язвенным поражением отделов толстого кишечника, возможно применение фитопрепаратов в комплексной схеме лечения. Поэтому одним из приоритетных направлений фармации и медицины является поиск и создание наиболее эффективных отечественных препаратов из растительного сырья, не уступающих по эффективности синтетическим, при этом обладающих низкой токсичностью, мягким терапевтическим действием, способностью комплексно влиять на различные звенья патологического процесса [4, 5, 7].

Фитопрепараты обладают хорошей переносимостью при длительном применении в разных возрастных группах [3, 11]. Результаты ранее проведенных фармакологических исследований экстракта из коры осины свидетельствуют о выраженной противовоспалительной, жаропонижающей, анальгезирующей, гепатопротекторной активностях [2, 4, 6].

Целью работы стало изучение специфической фармакологической (противоязвенной) активности Феносина при лечебно-профилактическом пути введения на модели экспериментального язвенного колита у крыс.

Материалы и методы. Исследования проводили на белых беспородных крысах массой 180–210 г в соответствии с требованиями биоэтики Национального фармацевтического университета, которые согласовываются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985). После завершения эксперимента крыс выводили из опыта в соответствии с этическими принципами экспериментов на животных [13].

Объектом исследования были таблетки на основе сухого экстракта коры осины и висмута субцитрата — Феносин, разработанные в Тернопольском государственном медицинском университете им. И.Я. Горбачевского под руководством проф. Т. А. Грошового [2, 8, 9]. Препаратом сравнения был выбран Альтан — противовоспалительный препарат растительного происхождения полифенольного состава, полученный из соплодий ольхи клейкой в дозе 1 мг/кг («Борщаговский ХФЗ», г. Киев) [5].

Экспериментальный колит с язвенными поражениями слизистой оболочки сигмовидной кишки вызывали уксусной кислотой по методу Fitzpatrick et al. Данный метод по гистоморфологическим и биохимическим показателям соответствует язвенному колиту у человека [12].

Животные были разделены на 3 группы: 1-я группа — животные с модельной патологией, 2-я группа — животные, получавшие Феносин в дозе 50 мг/кг, 3-я группа — животные, получавшие Альтан в дозе 1 мг/кг. Экспериментальным животным 4 дня до и 9 дней после моделирования колита вводили перорально Феносин и Альтан в соответствующих дозах.

Патологию воспроизводили путем введения наркотизированным крысам в толстую кишку 0,5 мл 10 % уксусной кислоты и через 10 сек — 3 см³ воздуха. Животных под наркозом выводили из эксперимента на 3, 6 и 9-е сутки лечения. Проводили визуальный осмотр: оценивали состояние слизистой оболочки толстой кишки (СОТК), количество язвенных поражений. Степень поражения оценивали в баллах по шкале: отек — 1 балл; гиперемия — 2 балла; кровоизлияния: точечные — 3 балла; слитые — 4 балла; эрозии: единичные, каждая эрозия — 5, эрозия с кровотечением — 6 баллов; язва — 7 баллов. Сумма баллов подсчитывалась для каждого животного. Измеряли площадь язв, массу тела и ректальную

температуру экспериментальных животных на 3, 6, 9-е сутки лечения [10].
Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы «Statistica 6.0»

Результаты и обсуждение. НЯК, вызванный уксусной кислотой, сопровождается развитием выраженных деструктивных изменений СОТК с отеком, гиперемией и кровоизлияниями. При воспроизведении модельной патологии у крыс наблюдали признаки общей интоксикации организма, что выражалось увеличением двигательной активности, состоянием беспокойства и агрессивности. У животных, которым вводили Феносин и Альтан, эти признаки проявлялись в меньшей степени и отсутствовали к 3-м суткам лечения, а у животных группы контрольной патологии указанные признаки сохранялись на протяжении всего эксперимента. Первыми симптомами колита были понос с примесью слизи и крови, частые позывы на дефекацию, изменение динамики массы тела животных. Данные, характеризующие влияние Феносина в дозе 50 мг/кг и препарата сравнения Альтана в дозе 1 мг/кг на массу тела и температуру животных, представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Влияние Феносина на динамику массы тела крыс на модели экспериментального язвенного колита

Сроки исследования	Контрольная патология		Феносин, 50 мг/кг		Альтан, 1 мг/кг	
	n	$\bar{x} \pm S_x$	n	$\bar{x} \pm S_x$	n	$\bar{x} \pm S_x$
Исходные данные	11	$210,3 \pm 1,7$	10	$208,5 \pm 2,9$	10	$210,9 \pm 2,5$
3-й день лечения	7	$185,9 \pm 1,3^*$	9	$205,6 \pm 2,4^{**}$	8	$205,1 \pm 2,2^{**}$
6-й день лечения	5	$189,6 \pm 2,7^*$	8	$207,9 \pm 2,5^{**}$	6	$206,3 \pm 2,6^{**}$
9-й день лечения	5	$204,9 \pm 2,7$	7	$208,3 \pm 2,3$	6	$210,7 \pm 2,4$

Примечание:

- 1) * — отклонение достоверно по отношению к исходным данным, $p \leq 0,05$;
- 2) ** — отклонение достоверно по отношению к контрольной патологии, $p \leq 0,05$;
- 3) n — количество животных в группе.

Как показали результаты эксперимента (табл. 1), у животных контрольной группы масса тела на 4-й день эксперимента достоверно снижалась на 12 %. К 10-му дню эксперимента масса тела животных восстанавливалась, но уступала исходным данным.

В группах животных, которым в лечебно-профилактическом режиме вводили Феносин и Альтан, не наблюдали достоверного снижения массы тела по отношению к исходным данным. В то же время, отмечали достоверное по отношению к группе контрольной патологии повышение массы тела крыс под влиянием исследуемых препаратов на 3-и и 6-е сутки лечения. На 9-е сутки масса тела животных опытных групп нормализовалась и соответствовала исходным данным.

Таблица 2

Влияние Феносина на ректальную температуру крыс на модели экспериментального язвенного колита

Сроки исследования	Контрольная патология		Феносин, 50 мг/кг		Альтан, 1 мг/кг	
	n	$\bar{x} \pm S_x$	n	$\bar{x} \pm S_x$	n	$\bar{x} \pm S_x$

Исходные данные	11	37,04 ± 0,05	10	37,05 ± 0,06	10	37,15 ± 0,06
3-й день лечения	7	39,80 ± 0,12*	9	37,10 ± 0,04**/**	8	38,31 ± 0,13*/**
6-й день лечения	5	38,96 ± 0,09*	8	37,11 ± 0,07**	6	37,36 ± 0,05**
9-й день лечения	5	38,00 ± 0,04*	7	37,09 ± 0,23**	6	37,12 ± 0,09**

Примечание:

- 1) * — отклонение достоверно по отношению к исходным данным, $p \leq 0,05$;
- 2) ** — отклонение достоверно по отношению к контрольной патологии, $p \leq 0,05$;
- 3) *** — отклонение достоверно по отношению к препарату сравнения, $p \leq 0,05$.

Анализируя показатели ректальной температуры (табл. 2), мы видим, что в группе животных контрольной патологии температура резко возросла и на 3-и сутки была выше исходных данных на 2,7 °С (максимум повышения ректальной температуры) и выше, чем у животных опытных групп, получавших Феносин и Альтан.

В то же время, у животных, которым в лечебно-профилактическом режиме вводили Феносин, показатели ректальной температуры на 3, 6 и 9-е сутки лечения достоверно не отличались от исходных данных. Это подтверждает жаропонижающие свойства Феносина, изученные ранее [6].

У животных, которых лечили Альтаном, на 3-и сутки наблюдали пик температуры, но она была достоверно ниже, чем у животных группы контрольной патологии, но выше, чем у животных, которые получали Феносин. На 6-е и 9-е сутки лечения ректальная температура животных восстанавливалась и достоверно не отличалась от исходных данных.

Таким образом, Феносин эффективно снимает симптомы воспаления: нормализует показатели массы тела животных и ректальной температуры опытных животных на фоне экспериментального язвенного колита и по эффективности не уступает, а по жаропонижающей активности превосходит Альтан.

Во время исследования участков СОТК экспериментальных и контрольных животных были отмечены выраженные морфологические отличия. Визуально, с помощью лупы, осуществляли макроскопическое исследование СОТК. Результаты эксперимента представлены на рис. 1, 2.

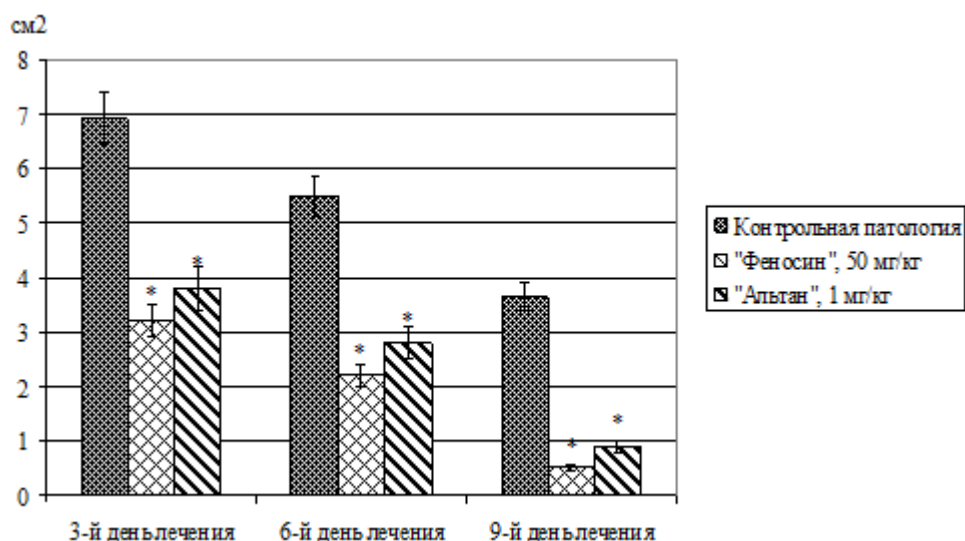


Рис. 1. Влияние Феносина на площадь язв СОТК (см²) на фоне экспериментального

язвенного колита у крыс:* — отклонение показателя достоверно относительно контрольной патологии, $p \leq 0,05$

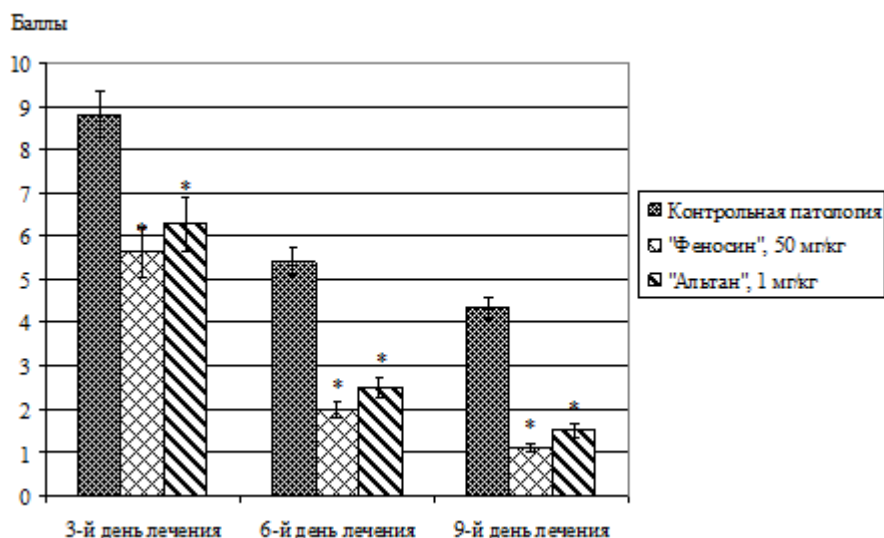


Рис. 2. Влияние Феносина на состояние СОТК (в баллах) на фоне экспериментального язвенного колита у крыс: * — отклонение показателя достоверно относительно контрольной патологии, $p \leq 0,05$

Как показали экспериментальные данные, при макроскопическом исследовании участка слизистой толстого кишечника у животных группы контрольной патологии на 3-й день наблюдается выраженная гиперемия и отек слизистой оболочки, интенсивные кровоизлияния, многочисленные участки некроза, общая площадь которых составила 6,29 см². Выраженность воспалительного процесса составила 8,79 баллов, а длина поражения кишки составила 52 %. У животных контрольной патологии процессы регенерации происходили медленно, о чем свидетельствуют сохраняющиеся признаки воспаления: кровоизлияния, отечность, гиперемия.

На 10-й день эксперимента у животных группы контрольной патологии продолжают оставаться признаки воспаления, достоверно отличающиеся от животных, которых лечили Феносином и Альтаном: поражение слизистой оболочки составило — 4,33 бала, что в 3,1 раз выше, чем у животных опытных групп. На 10-й день эксперимента площадь некроза у животных в группе контроля патологии — 3,64 см², что в 7 раз выше, чем площадь у животных, получавших Феносин, и в 4 раза выше, чем у животных, которые получали Альтан.

У животных, которым вводили внутривенно в лечебно-профилактическом режиме Феносин, на 3-й день лечения наблюдали достоверное уменьшение воспалительного процесса: его выраженность составила 5,62 балла, что в 1,6 раз ниже, чем у нелеченных животных, и в 1,2 раза выше, чем у животных, леченых Альтаном. Площадь некротических участков составила 3,21 см², что в 2,2 раза меньше, чем у животных группы контрольной патологии, и в 1,15 раз меньше, чем в группе животных, которым вводили Альтан. Длина пораженного участка кишки составила 22 %, что в 2,5 раза меньше, чем у животных группы контрольной патологии, и в 1,2 раза выше, чем у животных, леченых препаратом сравнения Альтан. На 6-й день лечения Феносином выраженность воспалительного процесса заметно уменьшилась: поражение слизистой оболочки составило 2,0 балла, что в 2,7 раз меньше, чем у животных в группе модельной патологии, и в 1,25 раза выше, чем у животных, которым вводили Альтан. Площадь язв в эти сроки уменьшилась соответственно в 2,3 раза по сравнению с нелеченными

животными и в 1,3 раза по сравнению с животными, которых лечили Альтаном. На 9-е сутки лечения Феносином у животных некротические изменения СОТК были практически невыражены, т. е. произошли регенеративные процессы.

В группе животных, которым вводили препарат сравнения Альтан, также наблюдали положительные изменения со стороны состояния СОТК в сравнении с патологией, но процессы регенерации были менее выражены, чем у животных, которых лечили Феносином.

Таким образом, Феносин в дозе 50 мг/кг оказывает противовоспалительный и противоязвенный эффекты на модели экспериментального язвенного колита, что подтверждается показателями состояния СОТК.

Выводы:

1. Феносин оказывает выраженное противовоспалительное и противоязвенное действие на модели острого экспериментального колита у крыс, которое проявляется в уменьшении площади язв и степени повреждения СОТК.
2. Феносин проявляет выраженную жаропонижающую активность, превышающую таковую у препарата сравнения Альтана.
3. Выраженное лечебно-профилактическое действие Феносина на модели язвенного поражения толстого кишечника позволяет рекомендовать исследуемый препарат для использования в комплексной терапии воспалительных заболеваний толстого кишечника.

Список литературы

1. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. — М., 2002. — 128 с.
2. Бородіна Н. В. Фармакогносичне дослідження рослин роду тополя : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Н. В. Бородіна. — К., 2007. — 21 с.
3. Деева И. Б. Экспериментальные данные о лечебно-профилактическом эффекте фитопрепарата БИО РЕКС при язвенном колите [Электронный ресурс] / И. Б. Деева. — Режим доступа : (http://www.healthclub.ru/public/exp_Biorex.htm). — Дата обращения : 04.06.2015.
4. Деркач Н. В. Протизапальна активність водного екстракту з кори осики : автореф. дис. ... канд. біол. наук : спец. 14.03.05. «Фармакологія» / Н. В. Деркач. — К., 2006. — 20 с.
5. Карбушева І. В. Експериментальне вивчення фармакологічної ефективності нового поліфенольного препарату альтану при виразкових колітах : автореф. дис. ... канд. біол. наук : спец. 14.03.05. «Фармакологія» / І. В. Карбушева. — О., 2003. — 18 с.
6. Криворучко В. Изучение жаропонижающей активности «Феносина» / В. Криворучко, Анас Фаттал // Матеріали ІІ Всеукраїнської студентської наукової конференції з фізіології з міжнародною участю Фізіологія медицині, фармації та педагогіці : «Актуальні проблеми та сучасні досягнення». — Харків, 2015. — С. 34–35.
7. Лекарственные препараты Украины / МОЗ Украины ; Нац. фармац. ун-т ; А. Н. Беловол [и др.] ; под. ред. В. П. Черних, И. А. Зупанца. — Харьков : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2005. — 512 с.
8. Патент на корисну модель № 70513, Україна. МПК А 61/К 36/00. Лікарська форма на основі кори осики / О. І. Онишків, Т. А. Грошовий, С. В. Ковальов, Н. В. Бородіна, Н. В. Деркач, Л. М. Малоштан. — u 2011 15380 ; заявл. 26.12.2011 ; Опубл. 11.06. 2012. — Бюл. № 11.

9. Патент на корисну модель № 70554, Україна. МПК А 61 К 36/00, А 61 К 31/00.
Таблетований протиwиразковий засіб / О. І. Онишків, Т. А. Грошовий, С. В. Ковальов,
Н. В. Бородіна, Н. В. Деркач, Л. М. Малоштан. — u 2012 02204 ; Заявл. 24.02.2012 ;
Опубл. 11.06.2012. — Бюл. № 11.
10. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. ред. / О. В.
Стефанов — К. : Авіценна, 2001. — С. 321-333.
11. Осина обыкновенная как перспективный источник получения препаратов
противоязвенного и противовоспалительного действия / В. Ф. Турецкова [и др.] // Бюл.
сиб. медицины. — 2011. — № 5. — С. 106-111.
12. Fitzpatrick L. R., Bostuick G. S., Renzetti M. [et al.] // Agents and Actions. — 1990.
— Vol. 30, N 3-4. — P. 231.
13. European conventi on for the protection of vertebral animals used for experimental and
other scientific purpose : Council of Europe 18.03.1986. — Strasbourg, 1986. — 52 p.

STUDYING OF INFLUENCE OF FENOSIN ON THE CURRENT OF THE EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS AT RATS

[N. V. Derkach, L. N. Maloshtan, Anas Fattal](#)

National pharmaceutical university (Kharkov, Ukraine)

Results of research of influence of Fenosin (a tablet on the basis of dry extract of a cortex of an aspen and a bismuth of subcitrate) on the current of an experimental ulcerative colitis at rats in comparison with a vegetable preparation Altan are presented. It is established that Fenosin renders expressed antiulcerous, antiinflammatory and antipyretic actions on model of an acute experimental colitis at rats who are shown in decrease of the area of ulcers, a damage rate of a mucosa of a large intestine. The studied preparation promotes restoration of body weight and temperature of animals, doesn't concede, and in certain cases exceeds a comparison preparation Altan that testifies to prospects of his use in complex therapy of inflammatory diseases of a large intestine, namely at a nonspecific ulcerative colitis.

Keywords: Fenosin, aspen cortex extract, ulcerative colitis, antiulcerous activity.

About authors:

Derkach Natalya Vladimirovna — candidate of biology science, the associate professor of physiology and human anatomy of National pharmaceutical university, Kharkov, Ukraine, an office number: +38 (057) 706-30-73, e-mail: de.natalochka@gmail.com

Maloshtan Lyudmila Nikolaevna — doctor of biology science, professor, the head of the department of physiology and human anatomy of National pharmaceutical university, Kharkov, Ukraine, an office number: +38 (057) 706-30-73, e-mail: lnm004@gmail.com

Anas Fattal — the post-graduate student of department of physiology and human anatomy of National pharmaceutical university, Kharkov, Ukraine, an office number: +38 (057) 706-30-73, e-mail: Anasfattal@hotmail.com

List of the Literature:

1. Belousova E. A. Ulcerative colitis and illness Krone / E. A. Belousova. — M, 2002. — 128 pages.
2. Borodina N. V. Farmakognosticheskoye of research of plants of a sort poplar: Autoref. yew.... Kand. pharm. sciences: special 15.00.02 «Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy» / V. Borodina. — M, 2007. — 21 с
3. Deyev I. B. Experimental data about treatment-and-prophylactic effect of phytopreparation BIOT REX at an ulcerative colitis [An electron resource] / I. B. Deyev. — Access regimen: (http://www.healthclub.ru/public/exp_Biorex.htm). — Date of the address: 04.06.2015.
4. Derkach N. V. Antiinflammatory activity of water extract from an aspen cortex: Autoref. yew.... Cand.Biol.Sci.: special 14.03.05. «Pharmacology» / V. Derkach. — M, 2006.

— 20 pages.

5. Karbusheva I. V. Experimental studying of pharmacological efficiency of a new polyphenolic preparation to an altan at an ulcerative colitis: Autoref. yew.... Kand. биол. sciences: special 14.03.05. «Pharmacology» / I. V. Karbusheva. — And., 2003. — 18 with
6. Krivoruchko V. Studying of antipyretic activity of «Fenosin» / V. Krivoruchko, Anas Fattal//Materials II of All-Ukrainian student's scientific conference on physiology with the international participation Physiology to medicine, pharmacy and pedagogics: «Actual problems and modern achievements». — Kharkov, 2015. — Page 34-35.
7. Medicinal preparations of Ukraine / MOZ of Ukraine; National. фармац. un-t; A. N. Belovol [etc.]; under. edition V. P. Chernikh, I. A. Zupantsa. — Kharkov: Publishing house of NFAU: Gold pages, 2005. — 512 pages.
8. Patent for useful model No. 70513, Ukraine. MPK And 61 / K 36/00. A dosage form on the basis of an aspen cortex / A. I. Onyshkiv, T. A. Denezhny, S. V. Kovalyov, N. V. Borodina, N. V. Derkach, L. N. Maloshtan. — U 2011 15380; заявл. 26.12.2011; Opubl. 11.06. 2012. — Bulletin No. 11.
9. Patent for useful model No. 70554, Ukraine. MPK And 61 K 36/00, and 61 K 31/00. Tableted an antiulcerous agent / A. I. Onyshkiv, T. A. Denezhny, S. V. Kovalyov, N. V. Borodina, N. V. Derkach, L. N. Maloshtan. — U 2012 02204; Zayavl. 24.02.2012; Opubl. 11.06.2012. — Bulletin No. 11.
10. Stefanov O. V. Preclinical researches of medicines: method. an edition / V. Stefanov — To.: Avicenna, 2001. — Page 321-333.
11. An aspen ordinary as a perspective source of receiving preparations of antiulcerous and antiinflammatory action / V. F. Turetskova [etc.]//Bulletin Sib. medicine. — 2011. — No. 5. — Page 106-111.
12. Fitzpatrick L. R., Bostuick G. S., Renzetti M. [et al.] // Agents and Actions. — 1990. — Vol. 30, N 3-4. — P. 231.
13. European conventi on for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe 18.03.1986. — Strasbourg, 1986. — 52 p.