

О. В. Паршиков, Л. В. Бойцова

Особливості спазмолітичної дії препарату «Беластезин»

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: Беластезин, атропін,
спазмолітична дія, М-холінорецептори

Фармакологічні властивості беладони, головним чином, пов'язані з основним алкалоїдом – атропіном, який є сумішшю L- та D-гіосціамінів. Атропін відноситься до М-холінолітичних засобів, фармакологічна дія якого на організм добре вивчена в експериментальних дослідженнях і клініці [1–3]. Атропін не впливає на синтез, вивільнення та гідроліз ацетилхоліну (АХ), а блокує його зв'язування з рецепторами постсинаптичної мембрани. У зв'язку з цим, атропін вважається класичним антагоністом функції М-холінореактивних систем і М-холіноміметиків. Натепер у центральній і периферичній нервовій системі описано 5 субтипів М-холінорецепторів (M_1 – M_5) [4]. Атропін є неселективним М-холінергічним антагоністом, оскільки має здатність блокувати М-холінорецептори всіх відомих субтипів. Природний (-)-гіосціамін, на відміну від атропіну, активніше впливає на периферичні нервові закінчення, а за впливом на центральну нервову систему (ЦНС) ці ізомери не різняться [5]. Атропін виявляє виразну нейрогенну та спазмолітичну активність, зменшує тонус гладеньком'язових органів – шлунка, кишківника, жовчовивідних шляхів, жовчного та сечового міхурів, бронхів, матки. За порівняльного аналізу впливу алкалоїдів беладони на скорочення м'язів ізольованого кишківника свавців під впливом карбамілхоліну було встановлено, що спазмолітична активність (-)-гіосціаміну сульфату в 2,4 рази, а гіосцину гідроброміду – у 1,5 рази вища, ніж у атропіну [5]. У дослідях з ізольованим кишківником і кишківником *in situ* встановлено, що в разі низь-

кого дозування атропін підвищує збудливість мускулатури кишківника: спостерігається посилення й навіть бурхлива перистальтика. Високі дози атропіну різко знижують моторику кишківника аж до повної її зупинки. Периферична М-холінолітична дія атропіну є виразною, а на М-холінорецептори вегетативних гангліїв і скелетних м'язів він впливає доволі слабо – лише у високих (токсичних) дозах. Найчутливішими до атропіну є М-холінорецептори слинних, бронхіальних і потових залоз, менш чутливими – м'язи райдужної оболонки ока, серця, ще менш чутливими – м'язи гладенької мускулатури кишково-шлункового тракту і травних залоз [6]. Холіноблокуюча дія атропіну виявляється більшою мірою на тлі підвищеного тону парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи або збудження М-холінорецепторів М-холіноміметиками [7]. Досліди *in vitro* та *in vivo* вказують на те, що антихолінергічні ефекти екстракту беладони значно виразніші, ніж дія атропіну (у перерахунок на його вміст в екстракті) [6]. Тому вважають, що фармакологічна активність екстракту беладони певною мірою визначається й іншими біологічно активними сполуками, що входять до складу екстракту та мають виразну холіноблокуючу активність або здатність дати активність посилювати.

Мета дослідження – порівняльне вивчення спазмолітичної активності препарату «Беластезин», таблетки та атропіну сульфату на моделі АХ-залежної скорочувальної активності (біогенної та нейрогенної) ізольованих фрагментів м'язової стрічки з кишківника мурчаків.

Матеріали та методи. Спазмолітична активність Беластезину (таблетки, виробництва ПАТ «Борщагівський хім-

фармзавод», Україна) досліджувалась згідно з методичними рекомендаціями [8]. 10 мурчаків-самців масою 300–350 г проходили акліматизацію протягом 14 днів у приміщенні віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на стандартному раціоні для лабораторних тварин. Усі експериментальні процедури з тваринами проводили відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [9] та Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою» [10].

Мурчаків знеживлювали методом передозування засобів для наркозу (хлоралоза та уретан у співвідношенні 1:10; 6 % розчин за уретаном (600 мг/кг). Фрагменти м'язової стрічки ободової кишки (*Taenia coli*) вилучали безпосередньо після розтину тварин і перенесли в розчин Кребса-Рингера (уміст у мМ: 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4 NaH₂PO₄, 1,8 CaCl₂, 12,5 NaHCO₃, 6,5 глюкози, рН 7,4). Ізольовані фрагменти звільняли від сполучної тканини, розділяли на смужки довжиною 8–10 мм та витримували протягом 2–4 год в охолодженому розчині Кребса (10 °С).

Дослідження скоротливої активності поздовжніх гладеньких м'язів кишківника (ГМК) мурчака проводили на експериментальній установці, що була з'єднана з вимірювальним комплексом Multipurpose polygraph R85 (Nihon Kohden, Японія). Смужки розміщували в проточній горизонтальній камері (0,5 мл) з розчином Кребса (36 °С) з постійною швидкістю (1 мл/хв), фіксували за допомогою лігатур на двох сталевих гачках і розтягували з попереднім навантаженням 1,0 г (10 mN). Силу скоротливих реакцій гладеньких м'язів реєстрували в ізометричному режимі з використанням тензометричних датчиків (ФТК-0,1), аналогоцифрового перетворювача Lab-Trax 4/16 і програмного забезпечення Data Trax v. 1.804 (WPI, США).

Після стабілізації тонусу та амплітуди спонтанних фазних скорочень (60–90 хв) смужки стимулювали АХ (10⁻⁶ М) для отримання максимальної відповіді

(1–2 хв стимуляції та 5–12 хв відмивання).

Дослідження нейрогенних реакцій смужок проводили методом прямої трансмуральної стимуляції нервових закінчень електричним струмом (1 хв стимуляції, 8 Hz, 0,4–1 ms, 40 V) за допомогою платинових електродів та електростимулятора MSE-3R (Nihon Kohden, Японія) [11]. Речовини, що тестувались на М-холінолітичну дію, вводили до розчину Кребса за 2 хв до стимулювання смужок АХ або електричним струмом.

Індивідуальні реакції смужок залежно від концентрації діючої речовини оцінювали шляхом виміру площі під кривою «сила скорочення (F, mN) – час (t, хв) на відповідних ділянках експериментальних гістерограм. Визначали інтегральну інтенсивність (Π) скоротливої активності смужок у присутності М-холінолітика (антагоніста) у відсотках відносно вихідного рівня скорочення (AUC₀, Π₀ = 100 %), стимульованого АХ або електричним струмом. Результати обчислення: Π % = AUC_n · 100 / AUC₀, де AUC_n – інтегральне значення скоротливої активності в присутності визначеної концентрації антагоніста (n), а AUC₀ – інтегральне значення вихідної скоротливої активності – використовували для наступного порівняльного аналізу спазмолітичної активності препарату та атропіну (стандарт). Для визначення напівмаксимальних діючих концентрацій (СЕ₅₀, СΠ₅₀) застосовували графічний метод побудови кривих залежності параметра Π % (скоротлива активність, %) від концентрації АХ та антагоніста (Log M). Отримані експериментальні дані апроксимували методом найменших квадратів S-подібними кривими згідно з рівнянням Больцмана [12].

Для приготування водного розчину зразка Беластезину таблетки подрібнювали до порошкоподібного стану й ретельно суспендували в деіонізованій воді за кімнатної температури. Компоненти таблетки, що не розчинялись у воді, відділяли шляхом центрифугування: 20 хв 4000 об/хв на центрифугі МРВ-340 (Польща). Процедуру виділення алкалоїдів повторювали 3–4 рази.

Концентрацію діючої речовини в розчині розраховували за вмістом атропіну в таблетковій масі. Одну таблетку розчинили в 15 мл води, що складало 0,013 мг/мл ($4,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) у перерахунку на атропін. Повноту виділення алкалоїдів із таблеткової маси оцінювали за реакцією осадження з реактивом Драгендорфа [13]. Зразки водного розчину Беластезину зберігали за 10 °С (не більше ніж 24 год) і додатково центрифугували протягом 15 хв при 12 000 об/хв на центрифугі Sigma 1–13 (США) безпосередньо перед додаванням у розчин Кребса. У роботі використовували солі кваліфікації х.ч. і ч.д.а. вітчизняного виробництва, АХ та атропіну сульфат, виробництва Sigma 1–13 (США).

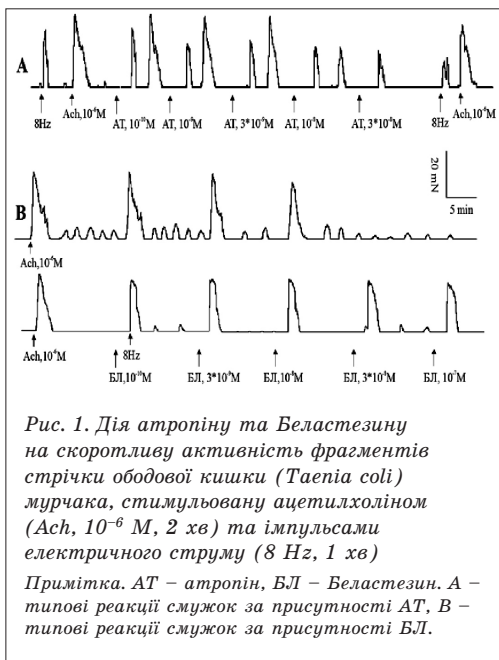
Статистичну обробку експериментальних результатів проводили згідно з t-тестом Стьюдента, розбіжності вважали достовірними в разі $p < 0,05$. Розрахунки проводили за допомогою комп'ютерних програм Origin 6.1 (OriginLab, США та Excel 2003 (Microsoft, США).

Результати та їх обговорення. Специфічну фармакологічну активність Беластезину досліджували на моделі АХ-залежного скорочення смужок *Taenia coli* мурчаків. Підґрунтям для вибору даної моделі є наявність у складі препарату суміші алкалоїдів беладони, що мають здатність пригнічувати холінергічний компонент у регуляції скоротливої активності ГМК. З метою обмежити інтерферуючий вплив бензокаїну на скорочення тестували лише фракції водорозчинних речовин. Зважаючи на загальну схожість механізму дії та фізіологічних ефектів, специфічну активність Беластезину порівнювали з такою в атропіну сульфату (АТ). Кількісну оцінку параметрів холінолітичної (спазмолітичної) дії Беластезину проводили наступним чином: 1) досліджували прямий (міогенний) ефект препарату на скоротливу активність смужок, які стимулювали АХ; 2) досліджували опосередкований (нейрогенний) ефект препарату на скоротливу активність смужок у разі електроstimуляції.

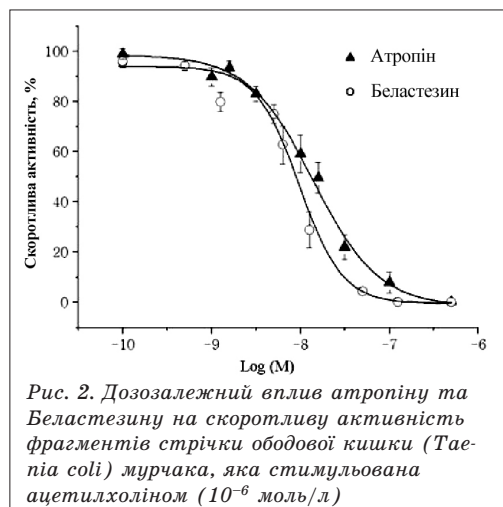
У дослідженні використовували анатомічно однорідні смужки м'язової стрічки ободової кишки (*Taenia coli*), що представлені прокольними гладенькими м'язами та здатні до спонтанної фазної скоротливої активності за участю пейсмейкерних клітин [14]. Тривалі аплікації (до 10 хв) атропіну або Беластезину в широкому діапазоні концентрацій (10^{-9} – 10^{-6} моль/л) не викликали статистично значущих змін у скороченні ГМК. Це відповідає даним літератури щодо незначного рівня участі холінергічного компонента в регуляції автономної біогенної активності кишківника [15]. Проте саме холінергічний компонент є провідним механізмом стимуляції спастичної активності гладеньких м'язів, яка може супроводжувати порушення функції органів черевної порожнини й розвиток больового синдрому (вісцерального болю) [4, 7].

В умовах експерименту стимуляція смужок АХ призводила до пригнічення спонтанної активності та появи характерного партерну скоротливої реакції ГМК. Залежно від концентрації АХ (10^{-7} – 10^{-3} моль/л) спостерігалось тонічне скорочення смужок за типом злитного та зубчатого тетанусу, яке через 1–2 хв змінювалось фазними скороченнями з великою амплітудою та частотою, паралельно з підвищенням загального тону (напруження спокою) [16]. Збудження інтрамуральних нервових закінчень за допомогою імпульсів електричного струму викликало скорочення смужок, які могли накладатися на їхню власну спонтанну активність у вигляді поодиноких скорочень з низькою частотою (0,1–0,4 Hz).

Враховуючи особливості розвитку фазно-тонічного напруження, як прояву АХ-залежної скоротливої активності ГМК [17], дозозалежний спазмолітичний (холінолітичний) ефект атропіну та Беластезину тестували на тлі нетривалої аплікації (1–2 хв) АХ у концентрації, близькій до напівмаксимальної ($\text{Log EC}_{50} = -6,05 \pm 0,09$, $n = 18$), а також у режимі електростимуляції (1 хв). Типові криві скоротливої активності смужок за присутності Беластезину та атропіну наведені на рисунку 1.



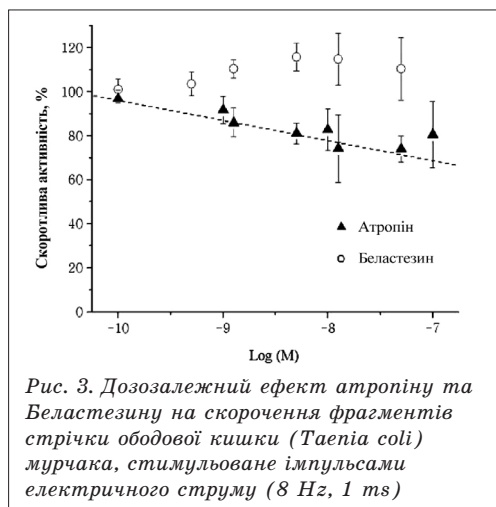
Внесення досліджуваних речовин у камеру одночасно з АХ викликало зниження амплітуди та інтегральної інтенсивності діяльності смужок. Дані, що надані на рисунку 2, демонструють співставність холінолітичної дії Белластезину ($\text{Log EC}_{50} = -8,05 \pm 0,04, n = 7$) і АТ ($\text{Log EC}_{50} = -7,86 \pm 0,07, n = 6$), а також відмінність у нахилі кривої «концентрація-ефект» (рівняння Больцмана, dx) для Белластезину (0,15) порівняно з АТ (0,37). Отримані результати свідчать про те, що за характером впливу на АХ-залежні реакції ГМК Белластезин відрізняється від АТ. З огляду на сумісну участь і



взаємодію різних субтипів М-холінорецепторів у регуляції скорочення ГМК можна передбачити, що активність Белластезину переважно була пов'язана з блокадою М₃(М₁) холінорецепторів, а ефект АТ більшою мірою спрямований на блокування М₂ холінорецепторів [18–20].

Белластезин у діапазоні концентрацій (10⁻¹⁰–10⁻⁷ моль/л) помірно підвищував інтенсивність скоротливої діяльності смужок ($r = 0,89, p = 0,016, n = 4$) у разі електростимуляції, тоді як АТ спричиняв протилежний ефект ($r = -0,97, p < 0,001, n = 5$), тобто, знижував стимульовану скоротливу активність ГМК, як показано на рисунку 3.

Спрямованість нейрогенного ефекту Белластезину на збудження скоротливої активності ГМК відображає здатність природних алкалоїдів (екстракту беладони) до не вибіркового блокування пре- та постсинаптичних М-ацетилхолінових рецепторів [21]. Такий неоднозначний вплив низьких концентрацій Белластезину на скоротливу активність ГМК можна пояснити блокадою пресинаптичних М₁ холінорецепторів і відповідно зняттям обмеження на додаткове вивільнення АХ у нейром'язових контактах після електростимуляції [22, 23]. Відмінності в дії на АХ-залежні реакції ГМК також дозволяють припустити, що Белластезин проявляв активність, більш характерну для скополаміну (гіосцину), ніж для атропіну (гіосциаміну) [24, 25].



За умови стимуляції дозозалежного скорочення смужок у відповідь на АХ (10^{-8} – 10^{-3} моль/л) додавання Беластезину в концентрації, близькій до терапевтичної ($3 \cdot 10^{-8}$ моль/л) викликало значне зрушення вправо кривих «концентрація-ефект» ($\text{Log EC}_{50} = -3,97 \pm 0,11$; $n = 6$) порівняно з помірним впливом такої самої концентрації АТ ($\text{Log EC}_{50} = -5,45 \pm 0,12$; $n = 8$), як показано на рисунку 4.

Поряд зі суттєвим зниженням чутливості ГМК до дії АХ, Беластезин також знижував амплітуду максимальної відповіді ($E_{\text{max}} = (66,9 \pm 6,24) \%$) на відміну від атропіну ($94,0 \pm 4,7 \%$). Отримані результати узгоджуються з даними щодо особливостей антагоністичної дії суміші алкалоїдів, яка справляє більш виразний і комплексний ефект на функціональний стан М-холінорецепторів гладеньких м'язів, ніж окремі визначені компоненти, зокрема, атропін [6].

Таким чином, дослідження, проведені з використанням методу ізольованих тканин, підтвердили високу специфічну активність природної суміші алкалоїдів беладоїни в складі Беластезину, що застосовується як холінолітичний (спазмолітичний) лікарський засіб.

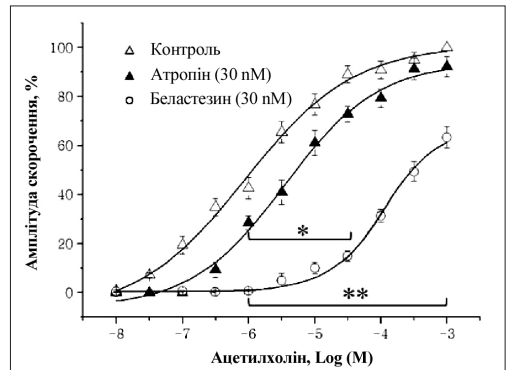


Рис. 4. Дозозалежний ефект ацетилхоліну на скорочення фрагментів стрічки ободової кишки (*Taenia coli*) мурчака, атропіну ($3 \cdot 10^{-8}$ моль/л) та Беластезину ($3 \cdot 10^{-8}$ моль/л)

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з контролем; ** $p < 0,001$ порівняно з контролем.

Висновки

1. Беластезин, таблетки проявляє здатність блокувати АХ-залежну скоротливу активність гладеньких м'язів на моделі ізольованих смужок м'язової стрічки ободової кишки (*Taenia coli*) мурчака.
2. Холінолітичний (спазмолітичний) ефект природної суміші алкалоїдів у складі Беластезину значно переважав дію атропіну.

1. Клінічна фармакологія лікарських засобів для лікування захворювань органів травлення: навчально-методичний посібник. О. О. Яковлева, К. В. Півторак, І. В. Феджага. Вінниця : Нова Книга, 2014. 288 с.
2. Організація офтальмологічної допомоги на сучасному етапі. Довідник лікаря; за ред. проф. С. О. Рикова. Київ : Здоров'я України, 2008. С. 148–149.
3. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. Москва : ООО «Издательство Новая Волна», 2005. 1200 с.
4. Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. A. C. Kruse, V. K. Kobilka, D. Gautam et al. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2014. V. 13. P. 549–560.
5. Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин; за ред. В. М. Ковальова. Харків : НФАУ «Прапор», 2004. 703 с.
6. Белладонна обыкновенная (*Atropa belladonna* L.). Р. В. Куцик, Б. М. Зузук, А. Т. Недоступ, Т. Пецко. *Провизор*. 2003. № 3. С. 21–24.
7. Скакун М. П., Посохова К. А. Фармакологія : підручник. Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. 740 с.
8. Биоскрининг. Лекарственные средства; под ред. А. В. Стефанова. Киев : Авиценна, 1998. С. 146–155.
9. Про захист тварин від жорстокого поводження. [закон України: від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV]. *Відомості Верховної Ради України*. 2006. № 27. С. 230.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986. 53 p.
11. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. Москва : Мир, 1983. С. 82–128.
12. Effects of potassium channel modulators on human detrusor smooth muscle myogenic phasic contractile activity: potential therapeutic targets for overactive bladder. B. Darblade, D. Behr-Roussel, S. Oger et al. *Urology*. 2006. V. 68 (2). P. 442–448.
13. Фиалков Я. А. Методы исследования лекарственных веществ. Москва : Медгиз, 1946. С. 264–295.
14. Bolton T. B. On the nature of the oscillations of the membrane potential (slow waves) produced by acetylcholine or carbachol in intestinal smooth muscle. *J. Physiol*. 1971. V. 216 (2). P. 403–418.

15. Ishii M., Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors. *Curr. Pharm. Des.* 2006. V. 12 (28). P. 3573–3581.
16. Huizinga J. D., Diamant N. E., El-Schrkawy T. Y. Electrical basis of contractions in the muscle layers of the pig colon. *Am. J. Physiol.* 1983. V. 245 (4). P. 482–491.
17. Harnett K. M., Cao W., Biancani P. Signal-transduction pathways that regulate smooth muscle function. 1. Signal transduction in phasic (esophageal) and tonic (gastroesophageal sphincter) smooth muscle. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005. V. 288 (3). P. 407–416.
18. Zholos A. V., Bolton T. V. Muscarinic receptor subtypes controlling the cationic current in guinea-pig ileal smooth muscle. *Brit. J. Pharmacol.* 1997. V. 122. P. 885–893.
19. Nahorski S. R., Tobin A. B., Willars G. B. Muscarinic M3 receptor coupling and regulation. *Life Sci.* 1997. V. 60. P. 1039–1045.
20. Ehlert F. J., Sawyer G. W., Esqueda E. E. Contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in gastrointestinal smooth muscle. *Life Sci.* 1999. V. 64. P. 387–394.
21. Uchiyama T., Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes of the bladder and gastrointestinal tract. *J. Smooth Muscle Res.* 2004. V. 40 (6). P. 237–247.
22. Lambrecht G., Gross J., Mutschler E. Neuronal soma-dendritic and prejunctional M1-M4 receptors in gastrointestinal and genitourinary smooth muscle. *Life Sci.* 1999. V. 64. P. 403–410.
23. Van Zwieten P. A., Doods H. N. Muscarinic receptors and drugs in cardiovascular medicine. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1995. V. 9. P. 159–167.
24. Brown D. A., Forward A., Marsh S. Antagonist discrimination between ganglionic and ileal muscarinic receptors. *Br. J. Pharmacol.* 1980. V. 71. P. 362–364.
25. Meyers F. H., Abreu B. E. A comparison of the central and peripheral effects of atropine, scopolamine and some synthetic atropine-like compounds. *J. Pharm Exp. Therap.* 1952. V. 104 (4). P. 387–395.

О. В. Паршиков, Л. В. Бойцова

Особливості спазмолітичної дії препарату «Беластезин»

Мета дослідження – порівняльне вивчення спазмолітичної активності препарату «Беластезин», таблетки та атропіну на моделі ацетилхолін-залежної скоротливої активності (міогенної та нейрогенної) ізольованих смужок гладеньких м'язів кишківника (ГМК) мурчаків.

Дослідження було проведене на 10 мурчаках-самцях (масою 300–350 г). Для запобігання можливості інтерферуючого впливу бензокаїну на скоротливі реакції гладеньких м'язів вилучення алкалоїдів з таблеткової маси проводили у водному розчині, а на смужках ГМК тестували лише фракції водорозчинних сполук. Зважаючи на загальну подібність механізму дії та фізіологічних ефектів, специфічну активність Беластезину порівнювали з атропіну сульфатом.

Введення досліджуваного препарату та атропіну в діапазоні концентрацій (10^{-9} – 10^{-6} моль/л) у камеру зі смужками одночасно з ацетилхоліном (АХ) (10^{-6} моль/л) викликало зниження амплітуди та інтегральної інтенсивності АХ-стимульованої скоротливої активності ГМК. Беластезин відрізнявся від атропіну за характером антагоністичної взаємодії з М-холінорецепторами, про що свідчили зміни в нахилі кривої «концентрація-ефект» (рівняння Больцмана). Беластезин у діапазоні низьких концентрацій (10^{-10} – 10^{-7} моль/л) підвищував інтенсивність скоротливої діяльності смужок у разі електростимуляції, тоді як атропін знижував скоротливу активність ГМК. Відмінності в дії препарату, які були відмічені за умов функціонального тесту, дозволяють висловити припущення, що Беластезин виявляв активність більш характерну для скополаміну (гіосцину), ніж для атропіну (гіосціаміну).

В умовах дозозалежної АХ-стимуляції скоротливої активності ГМК Беластезин викликав суттєве зрушення кривих «концентрація-ефект» порівняно з помірним ефектом атропіну. Досліджуваний препарат також зменшував амплітуду максимальної відповіді на відміну від атропіну.

Отримані результати свідчать про те, що природна суміш алкалоїдів у складі Беластезину більш ефективна, ніж атропін щодо усунення спастичної діяльності гладеньких м'язів, яка спричинена стимуляцією М-холінорецепторів.

Ключові слова: Беластезин, атропін, спазмолітична дія, М-холінорецептори

А. В. Паршиков, Л. В. Бойцова

Особенности спазмолитического действия препарата «Белластезин»

Цель исследования – сравнительное изучение спазмолитической активности препарата «Белластезин», таблетки и атропина на модели ацетилхолин-индуцированной сократительной активности (миогенной и нейрогенной) изолированных полосок гладких мышц кишечника (ГМК) морских свинок.

Исследование было проведено на 10 морских свинках-самцах (массой 300–350 г). Для исключения возможности интерферирующего влияния бензокаина на сократительные реакции гладких мышц извлечение алкалоидов из таблеточной массы проводили в водном растворе, а на полосках ГМК тестировали только фракции водорастворимых веществ. На основании общего сходства механизмов действия и физиологических эффектов, специфическую активность Белластезина сравнивали с атропина сульфатом.

Введение исследуемого препарата и атропина в диапазоне концентраций (10^{-9} – 10^{-6} моль/л) в камеру с полосками одновременно с ацетилхоліном (АХ) (10^{-6} моль/л) вызывало снижение

амплитуды и интегральной интенсивности АХ-стимулированной сократительной активности ГМК. Белластезин отличался от атропина по характеру антагонистического взаимодействия с М-холинорецепторами, о чем свидетельствовало изменение наклона кривой «концентрация-эффект» (уравнение Больцмана). Белластезин в диапазоне низких концентраций (10^{-10} – 10^{-7} моль/л) повышал интенсивность сократительной деятельности гладкомышечных полосок при электростимуляции, тогда как атропин снижал сократительную активность ГМК. Отличия в действии препарата, выявленные в результате функционального теста, позволяют предположить, что препарат Белластезин проявлял активность, более характерную для скополамина (гиосцина), чем для атропина (гиосциамина).

В условиях дозозависимой АХ-стимуляции сокращений ГМК Белластезин вызывал значительный сдвиг вправо кривых «концентрация-эффект» по сравнению с умеренным влиянием атропина. Исследуемый препарат также снижал амплитуду максимального ответа в отличие от атропина. Полученные результаты свидетельствуют о том, что природная смесь алкалоидов в составе Белластезина действует эффективнее атропина в отношении устранения спастической деятельности гладких мышц, вызываемой стимуляцией М-холинорецепторов.

Ключевые слова: Белластезин, атропин, спазмолитическое действие, М-холинорецепторы

O. V. Parshikov, L. V. Boitsova **Features of Bellastezin antispasmodic action**

The aim of the study is to compare Bellastezin and atropine antispasmodic activity on a model of acetylcholine-dependent contractile activity (myogenic and neurogenic) of isolated strips of guinea pigs intestinal smooth muscles (ISM).

The study was conducted on 10 guinea pigs male (weight 300–350 g). To exclude the possibility of benzocaine interfering effect on smooth muscle contractile responses, the extraction of alkaloids from the Bellastezin tablet mass was carried out in an aqueous solution, and only fractions of water-soluble substances were tested. Based on the general similarity of the mechanisms of action and physiological effects, the specific activity of Bellastezin was compared with atropine sulfate as reference test item.

Bellastezin and atropine (10^{-9} – 10^{-6} M) administration into the chamber with ISM strips simultaneously with acetylcholine (10^{-6} M) caused a decrease in the amplitude and integral intensity of acetylcholine-stimulated contractile activity of ISM. A significant change in the slope of Bellastezin concentration-effect curve (the Boltzmann equation) in comparison with atropine indicates that this drug differs from atropine in the nature of the antagonistic interaction with M-acetylcholine receptors. Differences in the action of Bellastezin (10^{-10} – 10^{-7} M) revealed in the functional test, suggest that this medication at low concentration has influence on electrical stimulated ISM contractile responses rather like scopolamine (hyoscine) one, than atropine (hyoscyamine).

Under dose-dependent acetylcholine-stimulated contractile activity of ISM, Bellastezin caused a significant shift to the right concentration-effect curves, in comparison to atropine moderate effect. Along with a significant decrease in the sensitivity of ISM to the action of acetylcholine, this medication also reduced maximal response amplitude, unlike atropine. The results suggest that natural mixture of alkaloids (Bellastezin) caused stronger and complex effects than atropine as for elimination of functional responses caused by M-acetylcholine receptors stimulation.

Key words: Bellastezin, atropine, antispasmodic action, M-cholinergic receptors

Надійшла: 19 червня 2019 р.

Прийнята до друку: 4 вересня 2019 р.

Контактна особа: Бойцова Людмила Василівна, кандидат біологічних наук, відділ фармакології клітинних сигнальних систем та експериментальної терапії, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, 03057, м. Київ. Тел.: + 38 0 44 456 02 88.
Електронна пошта: ludmila.boitsova@gmail.com