

Изменения САД в начале семестра были незначительными, что отражает достаточно консервативный характер показателя в молодом возрасте. Вместе с тем, различие величин САД сразу после каникул и перед экзаменационной сессией в конце занятий в первый и последний день учебной недели были статистически достоверными.

Динамика ДАД в течение недели в начале семестра и перед экзаменами характеризовалась тенденциями, свидетельствующими о негативном характере его изменений, особенно при завершении учебного дня в конце семестра.

Выявлено ухудшение значений ПД и их достоверное различие в градиенте начало-окончание семестра, в особенности в конце занятий. Некоторые величины ПД в конце семестра несколько выходили за рамки возрастной нормы, что может свидетельствовать о снижении резервных возможностей механизмов гемодинамики.

Отмечен неодинаковый характер динамики СДД при его сравнении в начале и конце семестра. Изменение показателя между началом и концом занятий перед экзаменационной сессией было существенным и статистически достоверным. Учитывая весьма консервативный характер СДД, выраженные его изменения в конце учебного семестра являются достаточно тревожным признаком наличия напряжения механизмов гемодинамики на фоне развивающегося утомления.

ВИК характеризовался нестабильностью в рамках преобладания симпатических влияний. Сразу после каникул показатель носил волнообразный характер, особенно выраженный к концу занятий середине недели. Перед сессией этот показатель был еще более нестабильным, однако с отчетливой тенденцией снижения выраженностя симпатического компонента, что, как нам представляется, свидетельствует о напряжении резервов симпатической иннервации ССС к концу учебного семестра.

Значения индекса АП свидетельствовали об удовлетворительном состоянии адаптационных резервов кардиогемодинамики студенток на протяжении всего семестра. Вместе с тем, наибольший интерес представляли данные индекса АП перед началом сессии в конце занятий. Они характеризовались отчетливой динамикой повышения величины индекса АП, что (несмотря на удовлетворительное в целом состояние адаптации) явно указывает на тенденцию к снижению адаптационных резервов студенток к концу семестра.

При анализе динамики ТСК ни в одном из случаев не был выявлен сосудистый тип саморегуляции кровообращения. В наших исследованих были выявлены два ТСК: сердечно-сосудистый и сердечный. Изменения ТСК как в начале, так и в конце семестра в динамике учебной недели носили волнообразный характер, имели разное количественное выражение и в ряде случаев разнонаправленный характер. В конце

семестра у студенток преобладал сердечный (наименее оптимальный) тип саморегуляции кровообращения.

Важным комплексным показателем состояния сердечно-сосудистой системы является КЭК. Анализ динамики КЭК достаточно наглядно показал состояние адаптационных механизмов экономичности системы кровообращения у студенток в ходе семестра. Если в начале семестра экономичность работы сердечно-сосудистой системы ухудшалась в основном только к концу занятий, то в конце семестра перед экзаменами цифровые значения показателя на протяжении всей недели находились выше границ нормы, что характеризовало напряжение адаптационных механизмов, ответственных за экономичность работы системы кровообращения.

В целом, изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы студенток колледжа и анализ основных её показателей в динамике учебного дня, недели и семестра, а также ряда комплексных индексов дееспособности системы кровообращения, выявило особенности реакции гемокардиодинамики на учебные нагрузки, которая свидетельствовала об истощении адаптационных резервов, о накопленном утомлении к концу семестра и необходимости совершенствования организации учебного процесса.

## ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА SBT-151 И SBT-818 ПРИ АНЕСТЕЗИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА

Бгуашева Б.А.

*Кубанский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии  
Краснодар, Россия*

Известно, что многие местноанестезирующие лекарственные препараты – новокаин, лидокаин, рихлокайн, маркаин и др. – не всегда вызывают достаточно глубокое и продолжительное обезболивающее действие, особенно в условиях проводниковой анестезии, нередко проявляют системную токсичность, индуцируют побочные явления [5, 8].

Исходя из вышеизложенного, поиск новых местных анестетиков для проводниковой анестезии является актуальным [3, 7].

Целью настоящей работы явилось исследование активности производных индола SBT-151 и SBT-818, синтезированных в Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону), при проводниковой анестезии.

Опыты проведены на 320 лягушках и 130 белых нелинейных мышах-самцах массой 45-55 и 20-32 г соответственно.

Острую токсичность соединений изучали в экспериментах на мышах (при подкожном введении). Определяли среднюю летальную дозу - ЛД<sub>50</sub> [4].

Проводниковую анестезию изучали в экспериментах на седалищном нерве лягушек [2, 6]. О степени обезболивания судили по отсутствию сгибания конечности, раздражаемой током (число импульсов - 15 в с, период - 3 мс, запаздывание - 11 мс, амплитуда - 2; 5; 10; 20; 30; 40 и 50 В) от электростимулятора ЭС-50-1. Максимальная (100%-ная) анестезирующая активность выражалась цифрой (индексом) 650 (13 испытаний х 50 В).

При исследовании острой токсичности соединений и их местноанестезирующего действия в качестве препаратов сравнения были взяты новокаин (Борисовский ЗМП, Беларусь) и лидокаин (фармзавод ЭГИС, Будапешт, Венгрия).

Статистическую обработку данных, учитываемых в градированной форме, проводили по [1, 6], в альтернативной [определение ЛД<sub>50</sub>, средней эффективной концентрации – ЭК<sub>50</sub>, границ доверительного интервала и широты терапевтического действия (ШТД) - ЛД<sub>50</sub>/ЭК<sub>50</sub>] осуществляли по [4] с использованием разработанных на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета программ для ЭВМ IBM PC XT.

В результате проведенных экспериментов установлено, что по ЛД<sub>50</sub> (в мг/кг) SBT-151 (802,3) и SBT-818 (693,9), взятые в 2% растворах в 3,1 и 2,7, 1,5 и 1,3 раза соответственно превосходят (т. е. менее токсичны) лидокаин (254,1) и новокаин (548,2), использованные в аналогичных концентрациях.

При исследовании проводниковой анестезии выявлено, что под влиянием SBT-151 и SBT-818, взятых в 0,25% растворах, наступление анестезии, продолжительность полного обезболивания и общая длительность анестезии составляют 10,8 ± 0,53 и 9,2 ± 0,40 ( $p < 0,05$ ), 31,9 ± 1,06 и 42,6 ± 0,66 ( $p < 0,001$ ), 75,4 ± 1,86 и 98,5 ± 1,99 ( $p < 0,001$ ) мин, т. е. по этим показателям первое соединение 1,2, 1,3 и 1,3 раза соответственно уступает второму. Новокаин и лидокаин, взятые в аналогичных концентрациях, не индуцируют обезболивающего эффекта.

В 0,5% растворах SBT-151 и SBT-818 вызывают наступление анестезии спустя 8,4 ± 0,32 и 6,1 ± 0,22 ( $p < 0,001$ ) мин, длительность полного обезболивания и общая продолжительность анестезии равны 47,5 ± 1,19 и 68,3 ± 1,08 ( $p < 0,001$ ), 110,0 ± 1,95 и 140,3 ± 2,16 ( $p < 0,001$ ) мин соответственно. Под влиянием лидокаина отмеченные параметры составляют 8,5 ± 0,43, 22,8 ± 1,07 и 70,4 ± 2,14 мин соответственно. Из этого следует, что SBT-151 по времени наступления обезболивающего эффекта сопоставимо с лидокаином, а SBT-818 в 1,6 и 1,6 раза (в обоих случаях  $p < 0,001$ ) превосходит как препарат сравнения, так и

SBT-151. По продолжительности полной и общей длительности обезболивания SBT-151 в 2,1 и 1,6 раза (в обоих случаях  $p < 0,001$ ) более значимо, чем лидокаин, SBT-818 в 3,0 и 2,0, 1,4 и 1,3 раза (во всех случаях  $p < 0,001$ ) соответственно превосходит как референтный препарат, так и SBT-151. Новокаин и в этой концентрации (0,5%) не вызывает анестезию.

С увеличением концентрации исследованных соединений и препаратов сравнения до 1% оказалось, что SBT-151, SBT-818 новокаин и лидокаин индуцируют обезболивающий эффект спустя 6,5 ± 0,22, 5,2 ± 0,11, 12,4 ± 1,25 и 7,2 ± 0,32 мин соответственно, т. е. по этому показателю первое соединение в 1,9 раза ( $p < 0,01$ ) более значимо, чем новокаин, и практически сопоставимо с лидокаином, второе в 2,4, 1,4 и 1,2 раза (во всех случаях  $p < 0,001$ ) соответственно превосходит новокаин, лидокаин и SBT-151. Что касается продолжительности полной анестезии и общей длительности обезболивания, то при использовании SBT-151 и SBT-818 определить эти параметры не представилось возможным, так как лягушки погибали раньше, чем прекращался анестезирующий эффект; при применении новокаина и лидокаина они составляют 10,6 ± 0,84 и 30,0 ± 2,93, 42,4 ± 0,86 и 102,6 ± 1,41 мин соответственно.

Исходя из того, что SBT-151 и SBT-818 в 1% растворах проявляют выраженное обезболивающее действие, которое по временным параметрам превосходит жизнеспособность декапитированных лягушек, дальнейшее исследование способности более концентрированных растворов SBT-151 и SBT-818 вызывать проводниковую анестезию у этих животных было прекращено. Для полного представления об обезболивающем действии референтных препаратов в условиях проводниковой анестезии и сопоставления их показателей активности с таковыми SBT-151 и SBT-818, исследования новокаина (2 и 5% растворов) и лидокаина (2 и 3% растворов) были продолжены.

Оказалось, что новокаин в 2 и 5% растворах вызывает наступление обезболивающего эффекта через 6,8 ± 0,35 и 4,5 ± 0,21 мин, продолжительность полной анестезии и общая длительность обезболивания равны 12,4 ± 0,88 и 56,4 ± 1,77, 37,1 ± 1,08 и 78,4 ± 1,62 мин соответственно. Под влиянием лидокаина, взятого в 2 и 3% растворах, первый показатель равен 5,4 ± 0,54 и 4,0 ± 0,22, второй и третий – 58,3 ± 2,70 и 124,6 ± 3,79, 72,3 ± 1,51 и 135,2 ± 1,84 мин соответственно.

При сравнении индексов блокирующей активности исследованных соединений и препаратов сравнения, взятых в избранных концентрациях, выявлено, что и по этому показателю наиболее значимое обезболивающее действие проявляет SBT-818 (298,1 ± 3,18, 550,7 ± 2,70 и 650,0 ± 0,0 при 0,25, 0,5 и 1% концентрациях), затем в убывающем порядке SBT-151 (213,5 ± 2,65, 484,0

$\pm 2,49$  и  $650,0 \pm 0,0$  при  $0,25$ ,  $0,5$  и  $1\%$  концентрациях), лидокаин ( $212,3 \pm 3,22$ ,  $374,0 \pm 3,79$ ,  $457,0 \pm 4,87$  и  $584,0 \pm 3,68$  при  $0,5$ ,  $1$ ,  $2$  и  $3\%$  концентрациях) и новокаин ( $48,4 \pm 4,18$ ,  $154,8 \pm 4,42$  и  $528,6 \pm 5,95$  при  $1$ ,  $2$  и  $5\%$  концентрациях).

При расчете ЭК<sub>50</sub> оказалось, что для SBT-151 и SBT-818 они равны  $0,34$  и  $0,25\%$  или  $7,2$  и  $5,9$  мМ/л, тогда как для новокаина и лидокаина –  $2,81$  и  $0,86\%$  или  $103,0$  и  $29,8$  мМ/л соответственно. Сопоставление этих показателей, выраженных в мМ/л, показало, что по активности SBT-151 и SBT-818 в  $14,3$  и  $17,5$ ,  $4,1$  и  $5,1$  раза соответственно превосходят новокаин и лидокаин (таблица).

Расчет ШТД показал, что для SBT-151 и SBT-818 она составляет  $2359,7$  и  $2775,6$ , а для новокаина и лидокаина –  $195,1$  и  $295,5$  соответственно, т. е. по этому показателю первое (в  $12,1$  и  $8,0$  раза) и, в большей мере, второе (в  $14,2$  и  $9,4$

раза) соединения превосходят препараты сравнения (таблица).

Анализ зависимости концентрация – эффект SBT-151, SBT-818, новокаина и лидокаина позволил установить, что  $\text{tg } \alpha$  линий регрессии для них равны  $111,5$ ,  $89,9$ ,  $107,7$  и  $69,1$  соответственно. Из приведенных данных следует, что  $\text{tg } \alpha$  линии регрессии SBT-151 практически равнозначен таковому новокаина и существенно отличается от аналогичного показателя для лидокаина. Что же касается  $\text{tg } \alpha$  линии регрессии SBT-818, то он значительно отличается от таковых как референтных препаратов (в  $1,2$  раза меньше, чем новокаина, и в  $1,3$  раза больше, чем лидокаина), так и SBT-151 (в  $1,2$  раза меньше). Следовательно, можно полагать, что в принятых условиях опыта обезболивающее действие SBT-151 и лидокаина развиваются однотипно, а SBT-151 и новокаина – не однотипно. Анестезирующие эффекты SBT-818 и препаратов сравнения также развиваются не однотипно.

**Таблица 1.** Сравнительная активность [по ЭК<sub>50</sub>, ЛД<sub>50</sub> и терапевтическому индексу (широке терапевтического действия)] SBT-151, SBT-818, новокаина и лидокаина при проводниковой анестезии в опытах на седалищном нерве лягушек

Соединение и препарат	Местноанестезирующая активность			Токсичность 2% растворов при подкожном введении мышам			Терапевтический индекс	
	ЭК <sub>50</sub>		относительная <sup>1</sup>	ЛД <sub>50</sub>		относительная <sup>1</sup>	Абсолютный	относительный <sup>1</sup>
	%	мМ/л		мг/кг	мМ/кг			
SBT-151	$0,34$ ( $0,31 \div 0,36$ )	$7,22$	<u><math>4,13</math></u> $14,3$	$802,3$ ( $768,1 \div 838,0$ )	$1,703$	<u><math>0,52</math></u> $1,18$	$2359,7$	<u><math>7,98</math></u> $12,1$
SBT-818	$0,25$ ( $0,22 \div 0,28$ )	$5,88$	<u><math>5,07</math></u> $17,5$	$693,9$ ( $571,6 \div 842,3$ )	$1,633$	<u><math>0,54</math></u> $1,23$	$2775,6$	<u><math>9,39</math></u> $14,2$
Новокаин	$2,81$ ( $2,09 \div 3,78$ )	$103,0$	<u><math>0,29</math></u> $1,0$	$548,2$ ( $518,6 \div 579,5$ )	$2,010$	<u><math>0,44</math></u> $1,0$	$195,1$	<u><math>0,66</math></u> $1,0$
Лидокаин	$0,86$ ( $0,76 \div 0,98$ )	$29,8$	<u><math>1,0</math></u> $3,46$	$254,1$ ( $247,7 \div 260,6$ )	$0,879$	<u><math>1,0</math></u> $2,28$	$295,5$	<u><math>1,0</math></u> $1,51$

<sup>1</sup> В числителе – по отношению к лидокаину, в знаменателе – к новокаину.

**Примечание:** в скобках – доверительные границы при  $p = 0,05$ .

Таким образом, при проводниковой анестезии в опытах на седалищном нерве лягушки SBT-151 и, в большей мере, SBT-818, оказывают выраженное обезболивающее действие, превосходя по активности и ШТД новокаин и лидокаин.

Соединение SBT-151 и SBT-818 могут быть рекомендованы для углубленного доклинического изучения в качестве местнообезболивающих лекарственных средств при проводниковой анестезии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л., 1963. - 152 с.
- Искарев Н.А. Стереоизомерия и фармакологическая активность в ряду коканинов (экспериментальное исследование): Дисс. ... канд. мед. наук. - Минск, 1959. - 284 с.
- Машковский М.Д. Лекарства XX века. - М.: "Новая волна", 1998. - 319 с.

4. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности //Фармакол. и токсикол. - 1962. - Т. 25, N 11. - С. 115 - 119.
5. Рабинович С.А., Зорян Е.В., Сохов С.Т., Анисимова Е.Н., Московец О.Н., Стош В.И. От новокaina к артикану (к 100-летию синтеза новокaina). – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2005. – 248 с.
6. Сернов Л.Н., Гацуря В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
7. (Calvey T.N., Williams N.E.) Калви Т.Н., Уильямс Н.Е. Фармакология для анестезиолога / Пер. с англ. – М.: "Издательство БИНОМ", 2007. – 176 с.
8. (Rathmell J.P., Neal J.M., Visconti C.M.) Рафмелл Д.П., Нил Д.М., Вискоуми К.М. Регионарная анестезия: Самое необходимое в анестезиологии /Пер. с англ.; Под общ. ред. А.П.Зильбера, В.В.Мальцева. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 272 с.

## **АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА SBT-151 И SBT-818 ПРИ СПИННОМОЗГОВОЙ АНЕСТЕЗИИ**

Бугашева Б.А.

*Кубанский государственный медицинский  
университет, кафедра фармакологии  
Краснодар, Россия*

Ранее нами показано [1], что производные индола SBT-151 и SBT-818 (оба в 0,5% растворе) в опытах на кроликах способны вызывать эпидуральную анестезию, при этом по времени наступления анестезии и начала полного обезболивания они сопоставимы с маркаином, по продолжительности полной анестезии и общей длительности обезболивания первое вещество практически не отличается от препарата сравнения, второе – более значимо, чем маркаин.

Исходя из вышеизложенного, представляло интерес исследовать SBT-151 и SBT-818 в условиях спинномозговой (субарахноидальной) анестезии, которая, как и эпидуральная, находят широкое применение в практической анестезиологии [3, 5 - 7].

Целью настоящей работы явилось исследование активности соединений SBT-151 и SBT-818, синтезированных в Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону), при спинномозговой анестезии.

Опыты проведены согласно Методических указаний по изучению местноанестезирующей активности фармакологических веществ [4].

Эксперименты выполнены на 60 белых нелинейных крысах-самцах массой 165 - 245 г.

Подготовка крыс к проведению спинномозговой анестезии осуществлялась под фторотановым наркозом и включала в себя ламинэктомию на уровне 3 - 4 поясничных сегментов. Затем через насечку в твердой мозговой оболочке имплантировали тонкий силиконизированный катетер объемом не более 5 мкл, заполненный 0,9% раствором натрия хлорида. Катетер осторожно ввинчивающими движениями продвигали в ростральном направлении до L2 - 3, его наружный герметически запаянный кончик подшивали к мышцам и коже спины. Атравматичность манипуляций контролировали по отсутствию двигательных нарушений животных в послеоперационном периоде и макроморфологических повреждений спинного мозга в конце опыта. Локализация катетера позволяла осуществлять субарахноидальное введение исследуемых веществ.

В экспериментах, которые начинали не ранее, чем через 2,5 - 3 ч после окончания наркоза, животных помещали в плексигласовую капсулу, ограничивающую подвижность крысы, но не препятствующую доступу к свободному кончику катетера. Введение физиологического раствора (контроль), исследуемого вещества и референтного препарата осуществляли с помощью автоматического дозатора (мини-насос). Во всех опытах объем исследуемых веществ не превышал 20 мкл.

Оценку местноанестезирующего эффекта веществ проводили в стандартном скрининговом алгезиметрическом тесте tail-flick. Регистрировали латентный период рефлекторной реакции отдергивания хвоста (в секундах) при раздражении его проксимальной трети сфокусированным пучком света от лампы накаливания мощностью 50 Вт. Фокусировка светового пучка достигалась оптическим конденсором из 2-х линз. Одновременно с включением лампы запускался электронный секундомер. При отдергивании хвоста лампа отключалась автоматически, длительность температурного воздействия фиксировалась секундомером.

Латентный период отдергивания хвоста до введения исследованных веществ находился в диапазоне от 3 до 7 с, его удлинение после субарахноидальной микроинъекции свидетельствовало о развитии анестезии, причем во избежание термического повреждения корня хвоста время максимального термического раздражения автоматически ограничивалось 10 с. Регистрацию осуществляли до введения веществ, через 5 мин после их микроинъекции и далее - через каждые 5-10 мин до прекращения их действия.

Местноанестезирующие эффекты исследованных веществ сравнивали в альтернативной форме: когда удлинение латентного периода отдергивания хвоста под влиянием веществ достигало 10 с, это считалось максимальным местнообезболивающим эффектом, а когда этот период начинал укорачиваться и становился менее 10 с,