

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 артикаину (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,

то это расценивалось как ослабление анестезирующего действия.

В качестве препарата сравнения был избран маркаин (Astra Södertälj, Sweden).

Статистическую обработку данных проводили по [2] с использованием разработанных на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета программ для ЭВМ IBM PC XT.

Установлено, что SBT-151 и SBT-818 в 0,25% растворах, подобно маркаину, взятыму в аналогичной концентрации, вызывают полную анестезию спустя 5 мин после субарахноидального введения. Длительность полного обезболивания под влиянием SBT-151, SBT-818 и маркаина

равна 29,1, 42,9 и 32,5 мин соответственно, т. е. по этому показателю первое соединение практически сопоставимо с маркаином, а второе – в 1,3 раза превосходит его (таблица).

При повышении концентрации SBT-151 и SBT-818 и маркаина до 0,5% оказалось, что время наступления полной анестезии под их влиянием, как и при использовании предыдущей концентрации, составляет 5,0 мин. Что же касается длительности полного обезболивающего эффекта, то при применении SBT-151, SBT-818 и маркаина она равна 47,6, 65,8 и 51,4 мин, т. е. по этому параметру первое соединение практически не отличается от маркаина, а второе – в 1,3 раза более значимо, чем референтный препарат (табл. 1).

**Таблица 1.** Сравнительная активность SBT-151, SBT-818 и маркаина в teste tail-flick при спинномозговой анестезии в опытах на крысах ( $M \pm m$ ,  $n = 10$ )

Соединение и препарат	Количество животных <sup>1</sup>	Концентрация, %	Длительность полной анестезии, мин
SBT-151 [1]	7	0,25	$29,1 \pm 2,27$ ( $23,5 \div 34,7$ )
SBT-818 [2]	8	0,25	$42,9 \pm 2,38$ ( $43,6 \div 48,5$ )
$p_{1-2}$			$< 0,01$
Маркаин [3]	8	0,25	$32,5 \pm 2,12$ ( $27,5 \div 37,5$ )
$p_{1-3}$			$> 0,05$
$p_{2-3}$			$< 0,01$
SBT-151 [4]	9	0,5	$47,6 \pm 2,86$ ( $41,0 \div 54,2$ )
SBT-818 [5]	8	0,5	$65,8 \pm 2,78$ ( $59,2 \div 72,4$ )
$p_{4-5}$			$< 0,001$
Маркаин [6]	9	0,5	$51,4 \pm 2,62$ ( $45,4 \div 57,4$ )
$p_{4-6}$			$> 0,05$
$p_{5-6}$			$< 0,01$

<sup>1</sup>Количество животных из 10-ти, которое принималось в расчет (у остальных животных полная анестезия не возникла).

**Примечание:** в скобках: квадратных – порядковый номер, круглых - доверительные границы при  $p = 0,05$ .

Следует отметить, что SBT-151, SBT-818, а также маркаин в 0,25 и, в большей мере, в 0,5% растворах вызывали сразу после субарахноидального введения угнетение дыхания, длившееся 5-7 мин.

Таким образом, при спинномозговой (субарахноидальной) анестезии в опытах на крысах SBT-151 и, особенно, SBT-818 (0,25 и 0,5% рас-

творы) вызывают полное обезболивающее действие (по тесту tail flick), которое по длительности при использовании первого соединения сопоставимо с маркаином, взятым в аналогичных концентрациях, а при применении второго – превосходит его.

Соединения SBT-151 и SBT-818, подобно маркаину, при субарахноидальном введении вызывают кратковременное угнетение дыхания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бугашева Б.А., Варлашкина И.А., Галенко-Ярошевский П.А., Тахчиди Х.П., Сахнов С.Н., Суздалев К.Ф., Бабакова М.Н. Местноанестезирующая активность производных индола SBT-151 и SBT-818 в условиях обезболивания проводниковым и эпидуральным методами //Бюл. экспер. биол. – 2007, Приложение 3. – С. 142-145.
2. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л., 1963. - 152 с.
3. Бунятян А.А. (ред.). Справочник по анестезиологии и реаниматологии. – М.: Медицина, 1982. – 400 с.
4. Игнатов Ю.Д., Чернякова И.В., Васильев Ю.Н., Галенко-Ярошевский А.П., Жуков В.Н. Методические указания по изучению местноанестезирующей активности фармакологических веществ //В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ /Под ред. Хабриева Р.У. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. – С. 364 – 392.
5. Пономарев В.В., Мясникова В.В. Периоперационное ведение и анестезия в акушерстве и гинекологии. – Краснодар: Советская Кубань, 2007. – 464 с.
6. (Calvey T.N., Williams N.E.) Калви Т.Н., Уильямс Н.Е. Фармакология для анестезиолога / Пер. с англ. – М.: "Издательство БИНОМ", 2007. – 176 с.
7. (Rathmell J.P., Neal J.M., Viscomi C.M.) Рафмелл Д.П., Нил Д.М., Вискоми 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.

#### НАПРАВЛЕННЫЙ СКРИНИНГ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

Бугашева Б.А.

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

Несмотря на определенные достижения отечественных и зарубежных фармакологов, химиков и клиницистов в области создания местноанестезирующих лекарственных средств, одной из важнейших задач современной фармакологии по-прежнему являются поиск и изучение новых более эффективных и менее токсичных веществ, обладающих местноанестезирующими свойствами [2, 7, 8, 13, 15]. Это в значительной мере обусловлено тем, что многие традиционные

(новокаин, дикаин, бенкаин, лидокаин и др.) и современные (мепивакаин, этиодокаин, бупивакаин, артикаин и др.) местные анестетики не лишены побочных эффектов, явлений непереносимости, а нередко и низкой активности [9, 12, 14].

Согласно литературным данным, производные индола способны проявлять выраженную местноанестезирующую (поверхностную, инфильтрационную, проводниковую, спинномозговую и эпидуральную) активность [3, 6] и могут служить перспективным классом соединений в плане создания высокоэффективных и малотоксичных местнообезболивающих лекарственных средств.

Вышеизложенное послужило основанием к поиску местноанестезирующих веществ среди 24 производных индола, синтезированных в Начально-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону) кандидатами химических наук К.Ф.Суздалевым и М.Н.Бабаковой, аспирантом С.В.Деньки-ной под руководством академика РАН В.И.Минкина.

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

Эксперименты выполнены на 62 лягушках, 33 морских свинках и 30 кроликах массой 0,045 - 0,055, 0,310 - 0,365 и 2,4 - 3,5 кг соответственно.

Опыты проведены в соответствии со статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), "Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных" (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Поверхностную (терминальную) анестезию веществ исследовали в опытах на роговице глаз кроликов по методу Ренье-Валета [7, 10], при этом определяли также возможное раздражающее действие по [16].

Инфильтрационную анестезию изучали в экспериментах на морских свинках по [5, 10, 11].

Проводниковую анестезию исследовали в опытах на седалищном нерве лягушек [5, 10].

Статистическую обработку полученных данных проводили по [1] с использованием разработанных на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета программ для ЭВМ IBM PC XT.

Установлено, что среди исследованных производных индола обезболивающим действием при поверхностной (1% растворы), инфильтрационной (0,125% растворы) и проводниковой (1% растворы) анестезии обладают только 3 соединения с лабораторными шифрами SBT-151, SBT-818 и SK-820, остальные 21 вещество (SBT-165, SK-709, SK-708, SBT-75, SK-715, SBT-74, SBT-