

УДК:612.325.35:615.214.22

Г. В. Майкова, канд. біол. наук, доц., **О. О. Онофрійчук**, студ.,
О. П. Сулакова, студ., **О. Д. Павліченко**, ст. викл.
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
кафедра фізіології людини та тварин,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна.

ВИЗНАЧЕННЯ АНЕСТЕЗУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЦИНАЗЕПАМУ У ЩУРІВ

Досліджено анестезуючі властивості вітчизняного транквілізатора бензодіазепінового ряду — циназепаму у щурів. Визначені дози, що викликають ефект у 50% дослідних тварин. Показано, що циназепам дозозалежно викликає хірургічну стадію наркозу 1-го та 2-го рівнів, проте при цьому не забезпечує належного рівня ноцицептивного захисту і викликає пригнічення дихального центру.

Ключові слова: анестезія, атаралгезія, циназепам.

На цей час великий інтерес являють розробки сучасних варіантів збалансованої загальної анестезії, які ґрунтуються на урахуванні механізмів дії нових препаратів, а також на вивченні впливу комбінованих форм наркозу на больові та протiboldьові системи [1].

Хороший анестезуючий ефект досягається при використанні атаралгезії. Атаралгезія базується на застосуванні при анестезії препаратів групи бензодіазепінів (сібазону, хлосепіду, еленіуму) [2]. Переваги атаралгезії над звичайною анестезією полягають у тому, що вона викликає м'який седативний ефект, стабілізує гемодинаміку, забезпечує спокійне пробудження і післянаркозну амнезію. Тому актуальним є визначення можливого використання для атаралгезії циназепаму, синтезованому у Фізико-хімічному інституті ім. О. В. Богатського, і який знаходиться на стадії доклінічного вивчення.

Метою роботи було визначення анестезуючих властивостей вітчизняного транквілізатора бензодіазепінового ряду — циназепаму у статевозрілих щурів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження провадили на базі кафедри фізіології людини та тварин Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова в 2004–2005 рр.

В ході дослідження використовували статевозрілих нелінійних щурів обох статей, масою 200–280 г. Вони були поділені на чотири групи по 6 тварин у кожній. Піддослідним щурам внутришньочеревинно вводили зростаючі дози циназепаму. Циназепам вводився

у дозах 0,7 мг/кг, 3,5 мг/кг, 7 мг/кг і 14 мг/кг. Вибір доз був обумовлений попередніми дослідженнями [3, 4].

Ступінь вираження анестезуючої активності циназепаму оцінювали за стандартними скринінговими методиками [5] визначення рогівкового рефлексу, рефлексу перевертання, реакції на голосний шум [6], больового рефлексу відсмикування хвоста [7], частоти дихальних рухів та даних електрокардіограми [8]. Використання цих методик обумовлено тим, що наявність або відсутність природжених реакцій може інформувати про спектри функцій на всіх рівнях ЦНС. Отримані результати обробляли у відповідності з t-критерієм Ст'юдента [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Визначення дії циназепаму на визначені відділи головного мозку та ЦНС в цілому з використанням неврологічних тестів, а також моніторингу частоти серцевих скорочень та дихальних рухів, дозволило виявити дозозалежний вплив циназепаму на показники, що вивчалися (табл. 1).

Таблиця 1

Відповідні реакції щурів у неврологічних тестах в залежності від дози циназепаму на 45-ій хвилині

Доза, мг/кг	Рогівковий рефлекс		Реакція здригання		Рефлекс перевертання		Реакція відсмикування хвоста	
	n/N	P	n/N	P	n/N	P	n/N	P
0,7	0/6	0	1/6	0,17	3/6	0,5	0/6	0
3,5	1/6	0,17	1/6	0,17	4/6	0,67	0/6	0
7	3/6	0,50	2/6	0,33	6/6	1	1/6	0,17
14	5/6	0,83	3/6	0,5	6/6	1	1/6	0,17

Примітка: n — кількість дослідних тварин, у яких спостерігались реакції; N — загальна кількість тварин у групі; P — ймовірність ефекту.

Обчислювання дози, яка викликала ефект у 50% тварин (ED_{50}), здійснювали за методом Спірмена-Кербера. Для рогівкового рефлексу ця доза складала $7,00 \pm 1,69$ мг/кг. Відсутність рефлексу спостерігалася вже з 15 хвилини, що продовжувалося до 90 хвилин досліду для доз 7 і 14 мг/кг, а для дози 3,5 мг/кг рефлекс був відсутнім з 30 до 60 хвилин.

ED_{50} для реакції здригання на голосний шум дорівнювала $9,31 \pm 3,52$ мг/кг. Тривалої дії на відділ довгастого мозку, який відповідає за цю реакцію, ми не спостерігали.

Використання методу відсмикування хвоста при тепловому опроміюванні, який є одним із поширених ноцицептивних методів скринінгу сполук на анальгетичну активність, дозволило визначити, що циназепам не має явного анальгетичного ефекту, проте він все-таки має вплив через відповідні рецептори моносинаптичних (бо-

льових) рефлексів при термічному подразненні на щурів. Результати дослідження показують, що відсоток максимально можливого ефекту (% ММЕ) спостерігається на 15 хвилині і складає 20,33% для дози 0,7 мг/кг та 34,56% — для дози 14 мг/кг (рис. 1).

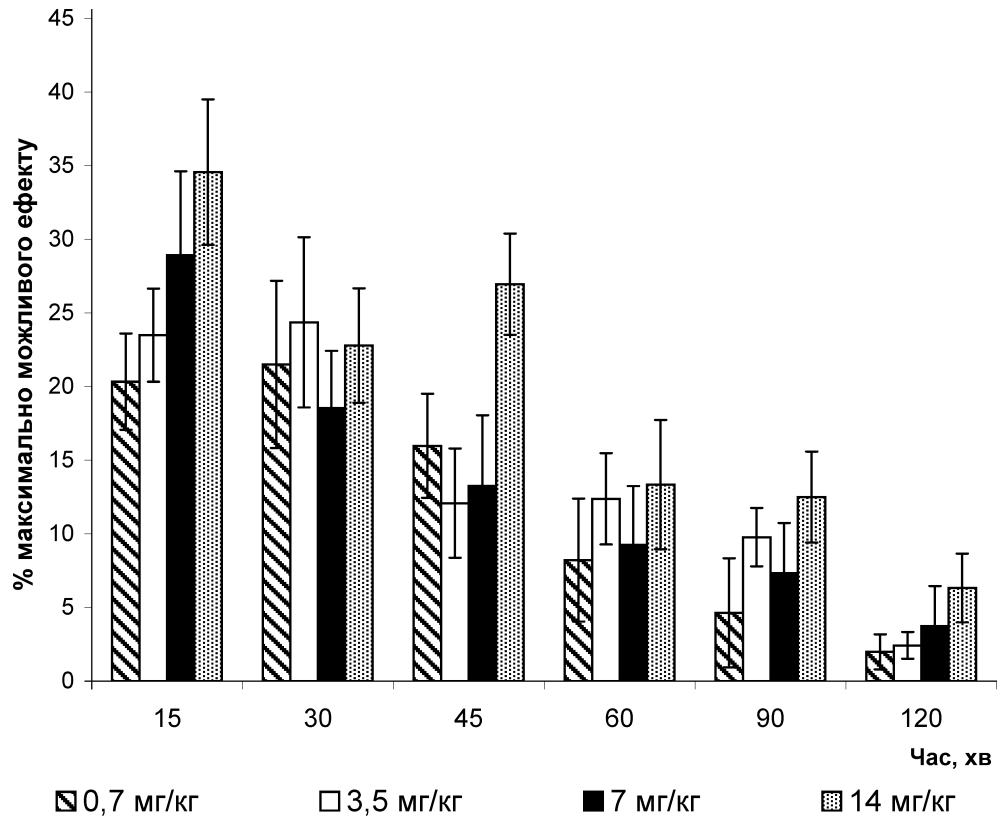


Рис. 1. Аналгетичний ефект за введення зростаючих доз циназепаму

Потім відбувається зменшення значень даного показника, і на другій годині досліду до тварин повертаються больові відчуття майже до вихідного рівня.

Електрокардіографічне визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС) дозволяє відмітити відсутність вірогідних змін в залежності від дози (табл. 2), за виключенням дози 14 мг/кг (рис. 2).

Для циназепаму, як і для всіх бензодіазепінів, характерний міорелаксантний ефект. Доза, при якій спостерігається відсутність рефлексу перевертання у 50 % щурів, складала $1,15 \pm 0,41$ мг/кг. Слід також зазначити, що для даного рефлексу спостерігається добре виявлений ефект в залежності від введеної дози (рис. 3). Так, наприклад, дози 7 і 14 мг/кг починають проявляти дію з перших хвилин, і вона триває на протязі всього досліду.

Таблиця 2

Частота серцевих скорочень за внутрішньочеревинного введення зростаючих доз циназепаму

Доза, мг/кг	контроль	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	90 хв	120 хв
0,7	495,0±20,0	490,0±16,7	490,0±13,3	491,7±22,2	485,±16,7	493,3±17,8	490,0±16,7
3,5	493,3±23,3	498,3±12,2	491,7±15,6	495,0±16,7	478,3±12,2	476,7±21,1	475,0±16,7
7	473,3±18,9	476,7±14,4	488,3±15,0	466,7±8,9	466,7±13,3	485,0±11,7	461,7±12,2
14	481,7±15,0	468,3±22,2	451,7±15,6	451,7±18,9	460,0±10,0	455,0±16,7	471,7±11,1

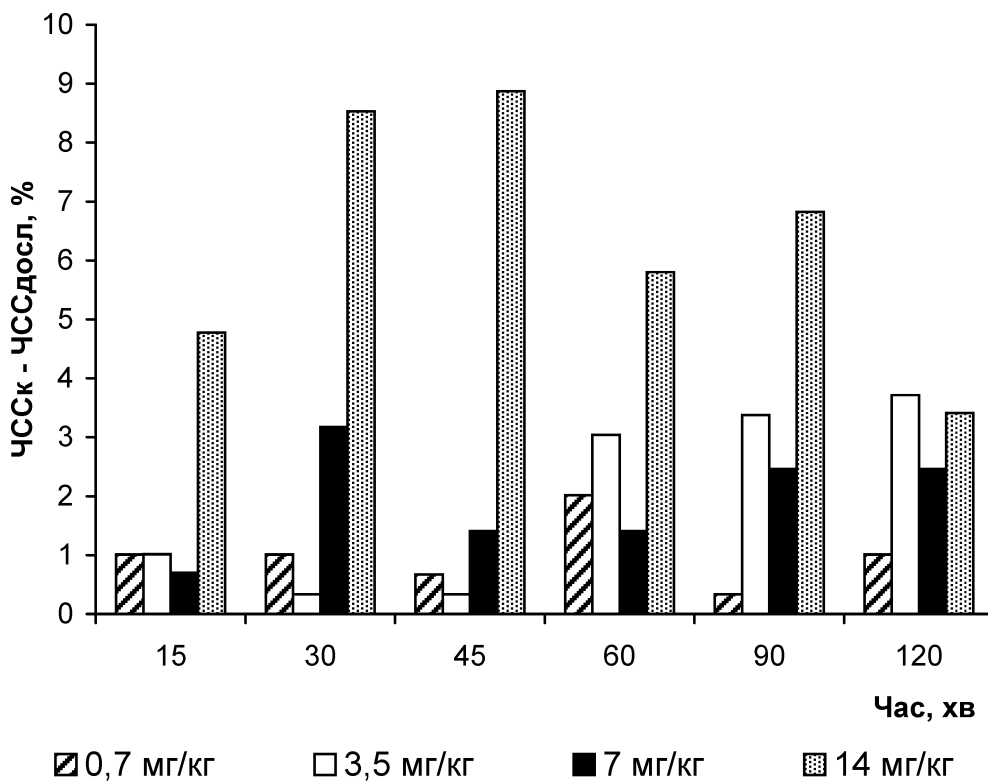


Рис. 2. Зміни частоти серцевих скорочень щурів у досліді (ЧССдосл) відносно частоти серцевих скорочень у контролі (ЧССк) за введення зростаючих доз циназепаму

У дослідних тварин, ймовірно внаслідок міорелаксації, починають рідшати частота дихальних рухів (табл. 3). На 15 хвилині даний показник у середньому знижується на 9,9 %, 15,5 %, 21,3 % і 28,7 % для доз 0,7; 3,5; 7 та 14 мг/кг відповідно. Через 2 години досліді спостерігалася нормалізація частоти дихання, проте повного її відновлення до вихідного рівня не відбувалося. При цьому у самців вона виявляється в більшому ступені, ніж у самиць. Так на 15 хвилині даний показник у самців в середньому знижується на 20–26% (28 дихальних рухів/хв) для доз 0,7–7 мг/кг та на 44% (50 дихальних рухів/хв) — для дози 14 мг/кг, в той самий час як у самиць він знижується лише на 6–15% (5–12 рухів/хв) для тих самих доз.

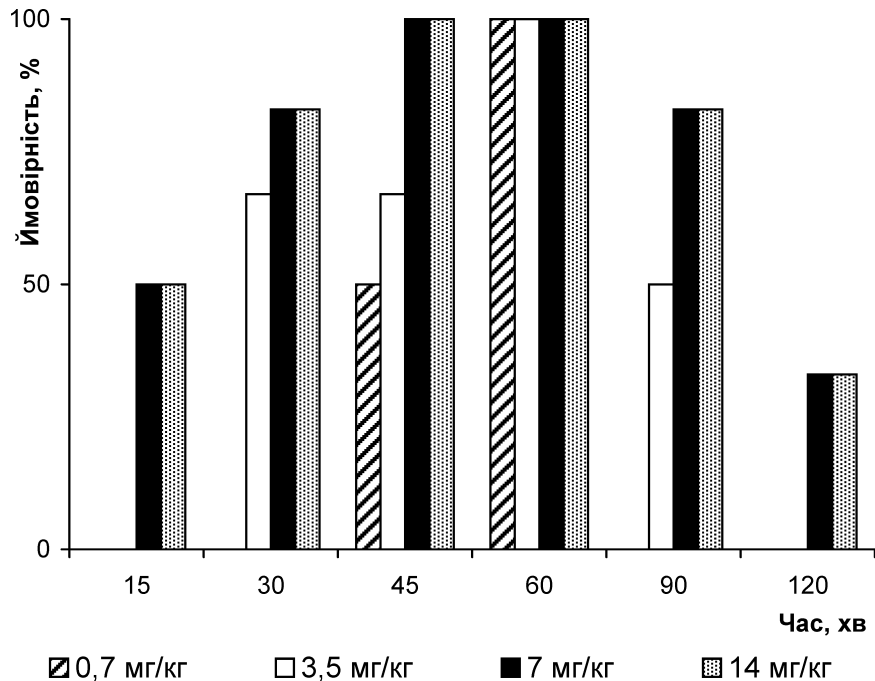


Рис. 3. Рефлекс перевертання у щурів за введення зростаючих доз циназепаму

Таблиця 3

Частота дихальних рухів у дослідних тварин за внутрішньочеревиного введення зростаючих доз циназепаму

Доза, мг/кг		Контроль	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	90 хв	120 хв
0,7	Самиці	112,45± 9,18	119,42± 18,02	116,36± 10,77	127,33± 13,36	103,96± 4,44	123,99± 7,54	121,89± 4,81
	Самці	133,56± 7,26	102,21± 14,81	93,32*± 13,10	75,11**± 12,74	84,67± 13,11	83,56**± 9,63	109,32*± 5,77

Закінчення таблиці 3

Доза, мг/кг		Контроль	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	90 хв	120 хв
3,5	Самиці	88,89± 6,82	83,10± 5,62	82,10± 18,13	78,22± 14,30	92,00± 12,00	91,31± 12,66	79,77± 15,18
	Самці	146,63± 5,11	115,98± 18,87	108,22± 20,15	105,78± 19,09	90,89± 18,74	102,67** ±12,56	127,00± 15,22
7	Самиці	123,12± 5,04	103,77± 10,64	106,00± 8,67	98,43*± 10,29	113,32± 7,77	111,12± 9,64	119,30± 4,87
	Самці	126,03± 7,78	92,30**± 2,67	97,01**± 4,23	94,23**± 5,02	89,78*± 10,48	99,77*± 6,51	102,00± 9,04
14	Самиці	139,10± 10,07	120,22± 14,96	118,23± 11,84	114,10± 12,40	114,23± 8,51	116,87± 7,62	116,90± 6,60
	Самці	135,33± 8,09	75,33**± 11,09	79,53**± 14,51	105,10*± 6,07	100,47*± 10,36	109,13± 11,24	110,67± 7,76

Примітка: вірогідність за критерієм Ст'юдента відносно контролю: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$.

Таким чином, враховуючи відсутність рогівкового рефлексу, реакції на голосний шум, рефлексу перевертання, можна вважати, що циназепам в досліджах на щурах виявляє анестезуючу активність, тобто має основні властивості похідних бензодіазепінів. Цей результат обумовлює їх використання для премедикації та як базовий препарат для індукції анестезії [10, 11]. Слід, однак, враховувати, що циназепам має деякі побічні ефекти.

Висновки

1. Визначено дози, що викликають рогівковий рефлекс, рефлекс перевертання та реакцію на голосний шум у 50 % статевозрілих щурів.

2. Циназепам у переважній більшості застосованих доз не впливає на частоту серцевих скорочень, не виявляє істотної аналгетичної активності, проте викликає пригнічення дихального центру.

3. Циназепам дозозалежно викликає хірургічну стадію наркозу 1-го та 2-го рівнів і має перспективність використання для премедикації та як базовий препарат для індукції анестезії, тобто аталгезії.

Література

1. Кукуес В. Г., Лемина Е. Ю., Румянцев А. С. Взаимодействие лекарственных средств // Фармакология и токсикология. — 1991. — Т. 4, № 2. — С. 82–85.
2. Справочник по анестезиологии / Чепкий Л. П., Новицкая-Усенко Л. В., Цертий В. П. К.: Здоров'я, 1987. — 384 с.
3. Зиньковский В. Г., Жук О. В., Головенко Н. Я. Механизмы действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств. — К.: Наукова думка, 1988. — С. 98–175.

4. Сиваченко Г. В. Порівняльна фармакологічна характеристика циназепаму та гідазепаму — проліків 1,4 — бенздіазепінової структури: Автореф. дис... канд. біологічних наук. — О., 2004. — 18 с.
5. Bol C. J. J., Vogelaar J. P. W., Tang J.-P., Mandema J. W. Quantification of pharmacodynamic interactions between dexmedetomidine and midazolam in the rat // *J. Pharmacol. And Exp. Therap.* — 2000. — Vol. 294, N 1 — P. 347–355.
6. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высшая школа, 1991. — 400 с.
7. *Лекарственные средства. Биоскрининг* / Под ред. А. В. Стефанова. — К.: Авиценна, 1998. — 250 с.
8. Баскова И. П., Ипполитова Г. С., Келарева Н. А. Большой практикум по физиологии человека и животных. — М.: Высшая школа, 1984. — 408 с.
9. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высшая школа, 1990. — 312 с.
10. Прозоровский В. Б., Юдина Н. И. Ускорение восстановления условных рефлексов после наркоза кетаминем с помощью аминостигмина // *Анест. и реаниматол.* — 1991. — № 1. — С. 25–26.
11. Бышовец С. Н. Взаимодействие мидозолама и кетамина в организме больных // *Український медичний часопис.* — 1999. — Т. 13, № 5. — С. 85–87.

Г. В. Майкова, А. А. Онофрійчук, О. П. Сулакова, О. Д. Павліченко

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,
кафедра физиологии человека и животных,
ул. Дворянская 2, Одесса, 65026, Украина

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ЦИНАЗЕПАМА У КРЫС

Резюме

Исследованы анестезирующие свойства отечественного транквилизатора бензодиазепинового ряда — циназепам у крыс. Определены дозы, которые вызывают эффект у 50% подопытных животных. Показано, что циназепам дозозависимо вызывает хирургическую стадию наркоза 1-го и 2-го уровней, однако при этом не обеспечивает должного уровня ноцицептивной защиты и вызывает угнетение дыхательного центра.

Ключевые слова: анестезия, атаралгезия, циназепам.

A. V. Maykova, A. A. Onofriychuk, O. P. Sulakova, O. D. Pavlichenko

Odessa National University, Department of human and animals physiology,
Dvoryanskaya st., 2, Odessa, 65026, Ukraine

DETERMINATION OF ANESTHETIC CINAZEPAM PROPERTIES IN THE RATS

Summary

The anesthetic characteristics' of the tranquilizer benzodiazepine lines — cinezepam have been investigated in the rats. It was revealed the doze that caused the effect on 50% of experimental animals. It was shown, that cinazepam depending on the doze caused the surgical stage of the 1 and 2 levels narcosis; however it doesn't provide the sufficient level of nociceptive protection and caused the oppression of the respiratory center.

Keywords: anesthesia, ataralgezia, cinazepam.