

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 протибольові 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 опромінюванні, 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).

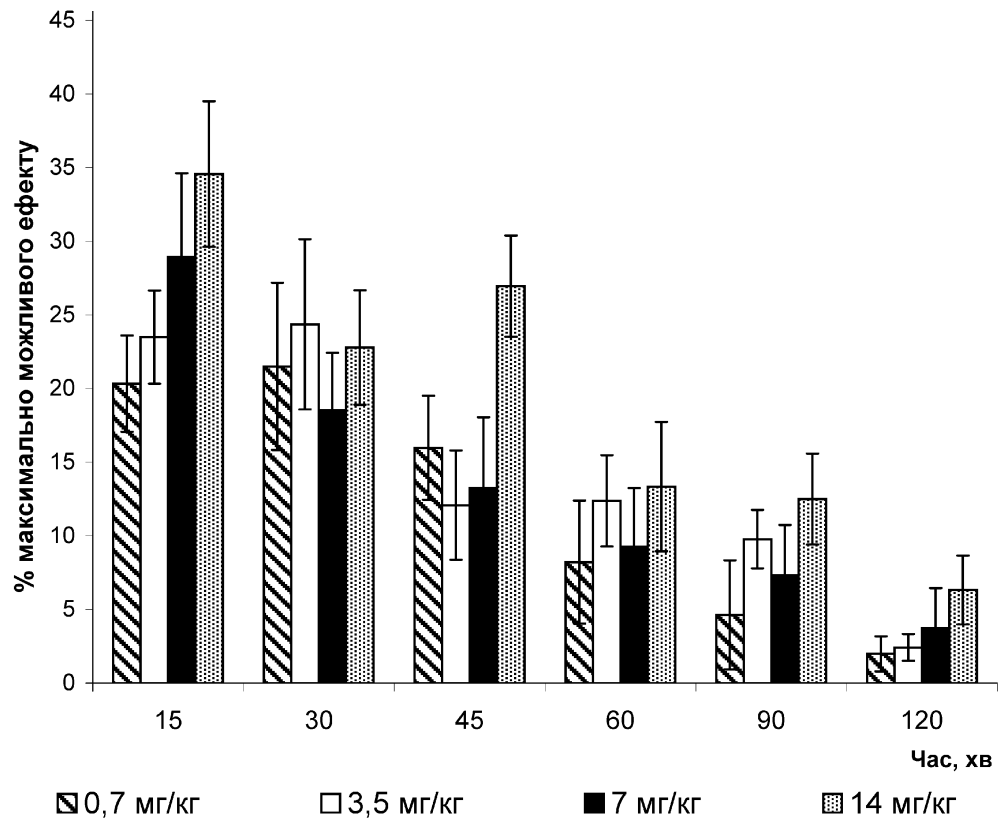


Рис. 1. Аналгетичний ефект за введення зростаючих доз циназепаму

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

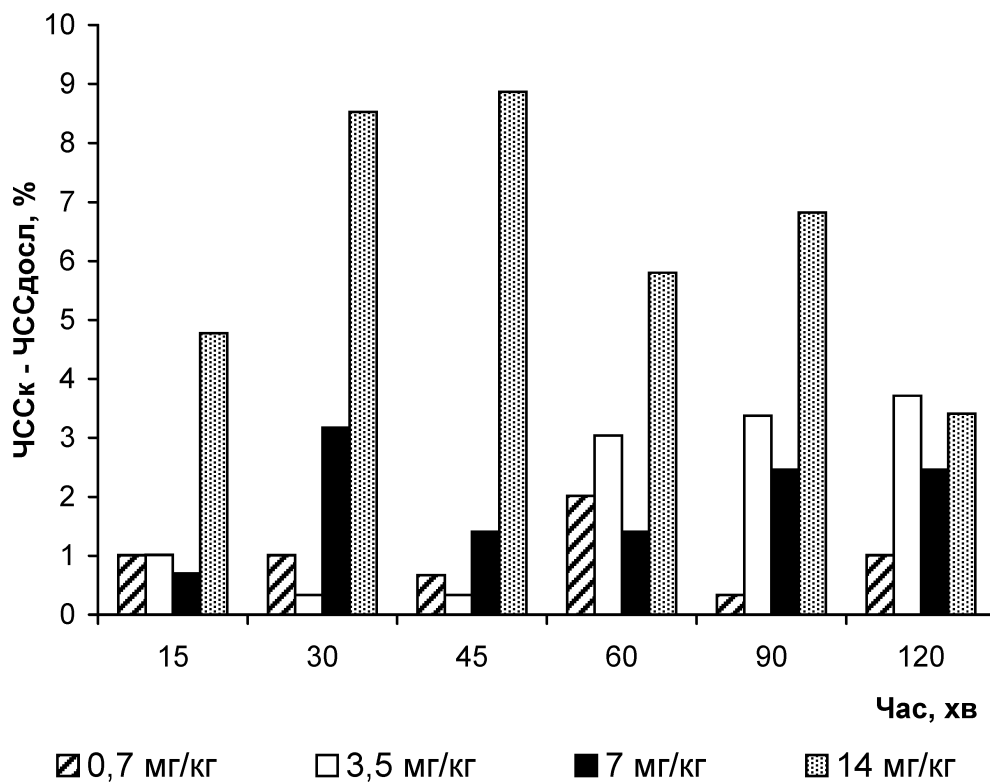


Рис. 2. Зміни частоти серцевих скорочень щурів у досліді (ЧССдосл) відносно частоти серцевих скорочень у контролі (ЧССк) за введення зростаючих доз циназепаму

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.

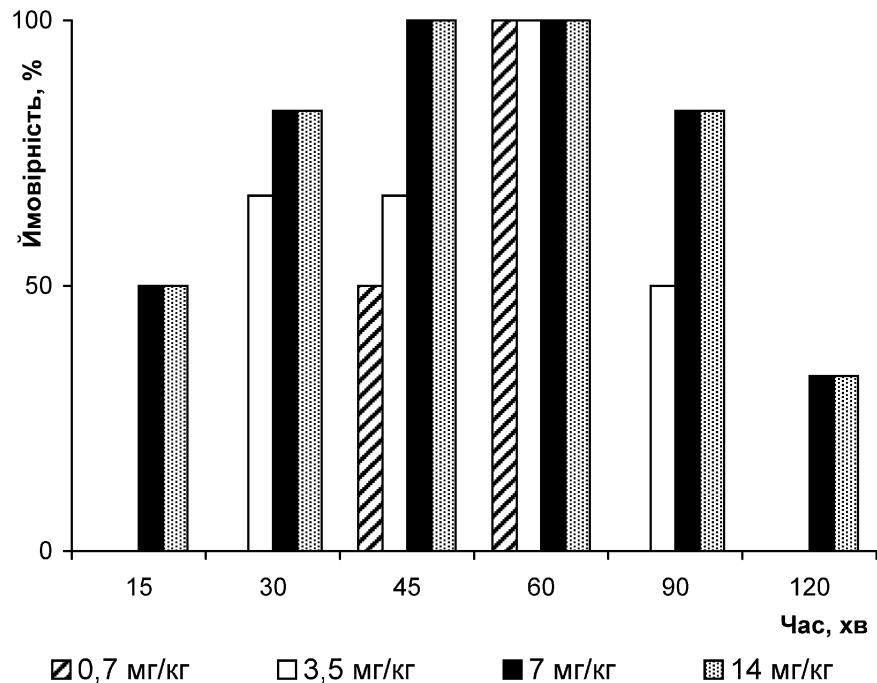


Рис. 3. Рефлекс перевертання у щурів за введення зростаючих доз циназепаму

Таблиця 3

**Частота дихальних рухів у дослідних тварин за внутрішньочеревинного 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 дослідах 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. Кукес 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. Сіваченко 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 кетаминном с помощью аминостигмина // *Анест. и реаниматол.* — 1991. — № 1. — С. 25-26.
11. Бышовец С. Н. Взаимодействие мидозолама и кетаминна 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.