



УДК 616 – 089.5: 612.824:619:616 – 092.4

## ОСОБЕННОСТИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЗОЛЕТИЛА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

**М.Н. ИВАШЕВ**  
**А.В. АРЛЫТ**  
**И.А. САВЕНКО**  
**А.В. СЕРГИЕНКО**  
**Е.Е. ЗАЦЕПИНА**  
**Т.А. ЛЫСЕНКО**  
**А.М. КУЯНЦЕВА**  
**К.Х. САРКИСЯН**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*e-mail: ivashev@bk.ru*

Важной задачей при проведении операций и исследований на животных является выбор оптимального наркозного средства. Неподходящее наркозное средство может приводить к осложнению при проведении оперативного вмешательства вплоть до гибели животного и срыва экспериментальной работы. При проведении исследования скорости мозгового кровотока на крысах необходимо использовать наркозные средства, обладающие выраженным наркозным действием, достаточной длительностью наркозного действия. Также важно отметить тот факт, что средства, применяемые в качестве наркозных, не должны оказывать существенного влияния в ходе эксперимента на исследуемые показатели.

Ключевые слова: золетил, хлоралгидрат, мозговой кровоток, эксперимент.

Под наркозом или общей анестезией понимают обратимое угнетение центральной нервной системы, сопровождающееся клиническими признаками: отсутствием сознания; чувствительности (в первую очередь болевой); значительным подавлением рефлекторных реакций в организме и снижением тонуса скелетных мышц.

При проведении оперативных вмешательств и постановке экспериментов важной задачей является выбор оптимального наркозного средства, отвечающего всем необходимым требованиям. Наркозные средства, применяемые в экспериментальной практике, могут изменять показатели деятельности не только центральной нервной системы, но и сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нарушать выработку гормонов в организме животных [3]. Необходимо также отметить, что используемый общий анестетик не должен оказывать значимого влияния на исследуемые показатели лабораторных животных и должен быть разрешен к использованию на территории Российской Федерации. В доступных нам литературных источниках не найдена информация о возможности применения препарата золетил в качестве средства для неингаляционного наркоза в экспериментальной фармакологии при изучении действия лекарственных средств на систему мозгового кровообращения.

Целью данного исследования явилось проведение эксперимента по выявлению возможности применения золетила в качестве наркозного средства при измерении объемной скорости мозгового кровотока методом водородного клиренса.

**Материалы и методы.** При планировании эксперимента на животных мы руководствовались биоэтическими принципами «трех R» (replacement – замена болезненных для животных экспериментов опытами, не причиняющими страданий; reduction – уменьшение числа опытов с животными; refinement – улучшение методики с целью облегчения страданий подопытных животных). Впервые принципы биоэтики были изложены У.Рассел и Р.Берч в 1959 году в книге «Принципы гуманной экспериментальной техники» [7]. Ими обоснована концепция гуманного использования животных в экспериментах, которая получила название «Биоэтическая концепция трех R».

Исследование проводили на 12 белых крысах линии Wistar массой  $250 \pm 10$  г. Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Пятигорской государственной фармацевтической академии: температура окружающего воздуха  $22 \pm 2$  °С. Комбинированный корм и воду животные получали ad libitum [6].

При постановке экспериментов в качестве наркотных средств применялись золетил 100 и стандартный, официальный препарат – хлоралгидрат.

Препарат золетил 100 представляет собой общий анестетик для неингаляционного наркоза, применяемый в ветеринарной практике. Золетил включает тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид. Тилетамин представляет собой общий анестетик диссоциативного типа действия, обладающий выраженным анальгетическим, но недостаточным миорелаксирующим эффектом. Золазепам – вызывая анксиолитическое и седативное действие, за счет угнетения подкорковых областей мозга потенцирует наркотный и миорелаксирующий эффекты тилетамина, а также уменьшает выраженность болевых реакций после выхода из наркоза. Наркотный эффект достигается через 6-7 минут после однократного внутривентриального введения препарата, в дозе 30 мг/кг. Длительность хирургической стадии наркоза (при условии отсутствия выраженных внешних раздражителей) 2-3 часа.

Для сравнения нами были проведены эксперименты с использованием хлоралгидрата, который классически применяется при определении объемной скорости мозгового кровотока методом водородного клиренса для изучения влияния биологически активных веществ. Хлоралгидрат относится к группе снотворных лекарственных средств с наркотическим типом действия, оказывает выраженный снотворный эффект за счет торможения процессов возбуждения в центральной нервной системе. При внутривентриальном введении в дозе 300 мг/кг обладает выраженным, стабильным наркотным действием. Наркотный эффект развивается через 5-10 минут, и хирургическая стадия наркоза длится 2-2,5 часа.

В ходе проведенного исследования нами оценивалось влияние исследуемых препаратов на уровень системного артериального давления (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и объемную скорость мозгового кровообращения (ОСМК). Объемную скорость мозгового кровотока оценивали с помощью метода водородного клиренса. Данный метод основан на регистрации скорости вымывания предварительно введенного водорода из мозговой ткани и позволяет определить количественно уровень ОСМК. Принципы метода были обоснованы И.Т. Демченко [2]. Положительными сторонами метода являются отсутствие травматичности сосудов мозга, стабильность показателей, индифферентность используемого газа. Результаты оценивались по кривой изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом [1].

САД и ЧСС регистрировали с помощью механического манометра в общей сонной артерии. Учитывая значения САД и ОСМК, рассчитывали величину сопротивления сосудов мозга (ССМ).

Результаты проведенных экспериментов представлены в виде средних арифметических и ошибки среднеквадратичного отклонения. Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых рядов. Расчёты результатов проводились в пакете компьютерной программы Microsoft Excel 2000 [4]. Изменения исследуемых показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Золетил и хлоралгидрат при внутривентриальном применении вызывали наступление наркотного действия в течение первых 10 минут.

Хлоралгидрат вызывал достоверное понижение уровня системного артериального давления на протяжении всего наблюдаемого периода. Максимальное снижение САД регистрировали на 60-й минуте эксперимента в среднем на 5,3% ( $P < 0,05$ ). На 90-й и 120-й минутах регистрации САД уровень этого показателя был ниже исходного уровня в среднем на 3,8% и 2,7% соответственно. Уровень ЧСС после внутривентриального применения хлоралгидрата был ниже исходного уровня на 4-6% (изменение показателя недостоверно). Одновременное понижение уровня САД и ЧСС указывает на подавление синокаротидного рефлекса, что свидетельствует о достаточной глубине стадии хирургического наркоза при назначении хлоралгидрата. В наших экспериментах наблюдали только тенденцию к понижению уровня САД и ЧСС при назначении хлоралгидрата.



При изучении эффектов исследуемых соединений синтетического и природного происхождения на систему мозгового кровообращения важно отметить, что большинство наркотических средств существенно угнетают систему ауторегуляции мозгового кровотока. Такой эффект наркотических препаратов может значительно искажать действие потенциально биологически активных веществ. В литературе имеются данные о том, что средства, вызывающие диссоциативный наркоз, меньше всего влияют на систему ауторегуляции мозгового кровотока [5].

По инструкции препарат ветеринарной практики золетил вызывает диссоциативный наркоз и может быть использован как базовое наркотическое средство при изучении сосудистых эффектов химических соединений различного происхождения. В наших экспериментах золетил уменьшал САД на протяжении всего периода – 120 минут – на 3,2-4,3%. ЧСС после применения золетила повышалась на 5,3-6,4% (изменения показателей недостоверны). Золетил при внутрибрюшинном введении уменьшал САД и увеличивал ЧСС (тенденция изменения показателей). По влиянию на САД и ЧСС наркотического средства золетил можно отметить, что синокаротидный рефлекс сохраняется. Подвергнув стандартной статистической обработке данные по влиянию золетила и хлоралгидрата на показатели ЧСС, установили, что имеются достоверные различия в большинстве точек регистрации показателей у экспериментальных животных. По влиянию на показатели системной гемодинамики у белых крыс золетил имеет преимущество как базовое наркотическое средство перед хлоралгидратом.

По влиянию на ОСМК установили, что хлоралгидрат с 30 минут эксперимента незначительно снижал объёмную скорость мозгового кровотока до конца исследования в среднем на 10% (изменения недостоверны). В тех же условиях золетил незначительно повышал ОСМК в среднем на 5-7%, к 120-й минуте эксперимента ОСМК был выше исходного уровня на 2,3%. Расчетный показатель ССМ, характеризующий сопротивление сосудов головного мозга, достоверно не изменялся на протяжении всего наблюдаемого периода после применения как золетила, так и хлоралгидрата. Таким образом, золетил и хлоралгидрат на протяжении всего исследования достоверно не влияли на показатели системы мозгового кровообращения.

#### **Выводы:**

1. Золетил и хлоралгидрат не оказывают существенного влияния в ходе эксперимента на показатели системной гемодинамики.
2. Исследуемые наркотические препараты золетил и хлоралгидрат не оказывают существенного влияния на объёмную скорость мозгового кровотока.
3. Препарат золетил может быть использован в качестве наркотического средства у крыс при определении объёмной скорости мозгового кровотока методом водородного клиренса.

#### **Литература**

1. Арлыт, А.В. Влияние предуктала и триметазида на мозговой кровоток / А.В. Арлыт, А.М. Салман, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2007. – № 2. – С. 32-34.
2. Демченко, И.Т. Непрерывная количественная регистрация локального мозгового кровотока с помощью водородного клиренса и ЭПГ / И.Т. Демченко, С.В. Буров // Физиол. журн. СССР. – 1971. – Т. 57, № 10. – С. 1553-1555.
3. Исследование роли нейрогуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин, Е.А. Городецкая, М.Н. Ивашев, А.Н. Крутиков // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. – Т. 2. – № 4. – С. 292.
4. Макарова, Н.В. Статистика в Excel / Н.В. Макарова, В.Я. Трофимец // М.: Финансы и статистика, 2002. – 368 с.
5. Молчанов, А.А. Изучение скорости мозгового кровотока при алкогольной интоксикации / А.А. Молчанов, А.В. Арлыт, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2009. – №4. – С. 50-52.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 458 с.
7. Russell, W.M.S. The Principles of Human Experimental Technique / W.M.S. Russell, R.L. Burch // London: UK: Methuen, 1959. – 238 p.



## **FEATURES OF CARDIOHAEMODYNAMICS AFTER USAGE OF ZOLETIL AT LABORATORY ANIMALS**

**M.N. IVASHEV  
A.V. ARLT  
I.A. SAVENKO  
A.V. SERGIENKO  
E.E. ZACEPINA  
T.A. LISENKO  
A.M. KYANCEVA  
K.C. SARKISYAN**

*Pyatigorsk State Pharmaceutical  
Academy*

*e-mail: ivashev@bk.ru*

An important task for operations and animal studies is the choice of the optimal method of anesthesia. Improper anesthesia agent causes can lead to complications of surgery until the animals death and the collapse of the experimental work. The study of cerebral blood flow velocity in the rat is necessary to use anesthetic means having a pronounced effect of the anesthetic, the duration of anesthetic action. It is also important to note that the funds are used as anesthetic should not have a significant effect in an experiment on the studied parameters.

Key words: anesthesia, zoletil, chloral hydrate, cerebral blood flow, experiment.