



МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121609** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**G09B 23/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2017 06212</b>	(72) Винахідник(и): <b>Кабачна Ірина Володимірівна (UA), Дроговоз Світлана Мефодіївна (UA), Кабачний Володимир Іванович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>19.06.2017</b>	(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA), Кабачний Володимир Іванович, пров. Електроінструментальний, 6, м. Харків, 61070 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>11.12.2017</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.12.2017, Бюл.№ 23</b>	

## (54) СПОСІБ ВІДБОРУ СУБСТАНЦІЙ ДЛЯ ЦІЛЕСПРЯМОВАНОГО ПОШУКУ ОРИГІНАЛЬНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПЛУК З АНАЛЕПТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ НА МОДЕЛІ КЕТАМІНОВОГО НАРКОЗУ

### (57) Реферат:

Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю на моделі кетамінового наркозу включає відтворення стандартизованої моделі кетамінового наркозу на мишах, з подальшим введенням частині з них препарату порівняння, а іншій частині - субстанції, що досліджується. Для відтворення стандартизованої моделі кетамінового наркозу використовується внутрішньочеревинне введення кетаміну у дозі 150 мг/кг, як препарат порівняння може бути застосовано сульфокамфокаїн, нікетамід або інший класичний аналептик, який вводиться внутрішньочеревинно в оптимальній дозі (сульфокамфокаїн - 20 мг/кг; нікетамід - 63 мг/кг), досліджувана субстанція, як і препарат порівняння, підлягає внутрішньочеревинному введенню на піку наркозу (10-20 хвилина після прийняття твариною бокового положення) з подальшою фіксацією тривалості наркозу та динаміки частоти дихальних рухів за хвилину, а також візуальною оцінкою психоемоційного стану та фізіологічних функцій тварин після пробудження.

UA 121609 U



Корисна модель належить до фармацевтичної промисловості, медицини, фармакології і може бути використана як стандарт для цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук з аналептичною активністю як основи для розширення актуальної але критично обмеженої групи лікарських препаратів.

5 Аналептики - лікарські препарати, що чинять загальну стимулюючу дію на ЦНС (підсилюють процеси збудження шляхом полегшення синаптичної передачі або пригнічують гальмівні механізми). У терапевтичних дозах підвищують активність дихального та судинорухового центрів довгастого мозку, виявляють "пробуджувальний" ефект при наркозі [1, 2, 8].

10 Згідно статистики Всесвітньої Організації Охорони здоров'я, щорічно у світі проводиться близько 230 млн. хірургічних втручань. З них 3-16 % операцій супроводжуються постнаркозними ускладненнями, а 1-2 % закінчується інвалідністю. Смертність серед молодих пацієнтів становить 5,5 %, а серед літніх - 10,3 % [3, 4].

15 В Україні летальність, пов'язана з наркозом, декларується як 1 випадок на 2500 анестезій на рік [5], інші випадки післяопераційної смертності пояснюються геронтологічним фактором і наявністю супутніх системних захворювань [3, 4, 5, 6].

20 У світовій практиці анестезіології та реаніматології для пробудження пацієнта після наркозу використовують антагоністи наркозних препаратів - аналептики. Їх застосування спрямоване на зняття інтоксикації і зменшення побічних ефектів наркозу, пов'язаних з пригніченням ЦНС (запаморочення, головний біль, сплутаність свідомості, нудота, блювання та ін.) [4, 5, 9, 11, 12, 13]. Крім перерахованих вище випадків аналептики застосовуються також при шоку, колапсі, станах, пов'язаних з асфіксією, гіпоксією і бактеріальною інтоксикацією; при передозуванні наркотичними речовинами, отруєнні алкоголем, хімічними та лікарськими засобами, пригнічуючими функції ЦНС [4, 5, 6, 7, 8, 9, 11].

25 За останні 50 років арсенал аналептиків не поповнювався і налічує 6 препаратів: (бемеGRID, сульфокамфокаїн, нікетамід, кофеїн, етимізол, коразол) [1, 2, 8, 9, 11, 12]. Однак, вибірковість впливу на певні структури мозку, ризик небажаних побічних ефектів, обмежена широта терапевтичної дії, досить висока токсичність різко обмежують коло їх застосування [8, 9, 11]. У реальній лікарській практиці України застосовуються тільки сульфокамфокаїн, кофеїн і нікетамід [9].

30 Таким чином, створення оригінальних універсальних нешкідливих аналептичних препаратів є досить актуальною проблемою хіміків, фармакологів та клініцистів [6-13].

35 Стихійні лиха, війни, техногенні катастрофи супроводжуються "травматичною" епідемією. При цьому різко зростає роль ургентної хірургії, ефективність якої визначається не тільки кваліфікацією хірургів, але й наявністю екстемпоральних лікарських засобів, необхідних під час операцій та реабілітаційних заходів.

40 У польових умовах важливу роль відіграє тривалість операції, яка в значній мірі залежить не стільки від швидкості хірургічних маніпуляцій, скільки від тривалості наркозу, що дуже індивідуально і варіює в діапазоні від 30 хвилин до декількох годин. При обмеженості хірургічного та реабілітаційного персоналу це є фактором, який визначає ефективність рятувальних заходів.

В арсеналі сучасної фармакології взагалі не має універсальних аналептиків широкого спектру дії, які здатні швидко, ефективно і без шкоди переривати наркоз.

45 Наведені вище аспекти використання аналептиків налічують багато посилань з прикладами їх якісної ефективності на фоні кетамінового наркозу і не містять узагальнених методик, спроможних кількісно (статистично-достовірно) оцінити як рівень активності, так і його механізм (саме частку аналептичної дії), що унеможливило їх використання в дослідницькій практиці на етапі первинного фармакологічного відбору.

50 Таким чином, відсутність загального дослідницького стандарту моделі скринінгу (дозо-термінових шляхів застосування досліджуваних речовин і препаратів порівняння) унеможливило і не дозволяє:

- кількісно (статистично-достовірно) оцінити як рівень пробуджувального ефекту в цілому, так і його механізм (саме долю аналептичної дії);
- порівняти в однакових умовах і визначити перспективність та пріоритети подальшого вивчення субстанцій;

55 - створити теоретичні основи цілеспрямованого пошуку аналептичних засобів;  
- оптимізувати наукові досліді (суттєво прискорити і зменшити витрати).

Існуючий стан речей:

- стримує розвиток цілої галузі - керованої анестезіології;
- створив кризу наявності вельми актуальної групи препаратів, яка налічує 10 субстанцій, з

60 яких тільки 3 мають реальне, але обмежене застосування в медичній практиці України [9, 11];

В основу корисної моделі поставлена задача створення стандарту фармакологічного скринінгу аналептиків.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю включає: відтворення стандартизованої моделі кетамінового наркозу на мишах; введення частині з них стандартної дози препарату порівняння (класичного аналептика) та іншій частині досліджуваної субстанції на піку наркозного сну з подальшою фіксацією довжини наркозу та динаміки частоти дихальних рухів, візуальної оцінки психоемоційного стану та фізіологічних функцій тварин в наркозі і після пробудження, за умов, що під час експерименту дотримано конкретних дозотермінових умов введення речовин (пропонуються оптимальні дози та шляхи застосування), в якому відповідно корисній моделі:

- наркотизуючого препарату (внутрішньочеревинне введення кетаміну 150 мг/кг тварини);
- препаратів порівняння (внутрішньочеревинне введення сульфокамфокаїну 20 мг/кг; нікетаміду 63 мг/кг або інших класичних аналептиків) в оптимальній дозі;
- введення препаратів порівняння та досліджуваних субстанцій на піку наркозу (10-20 хвилини після прийняття твариною бокового положення).

Запропонований спосіб (модель) фармакологічного скринінгу аналептиків здатен вирішити вищенаведені проблеми, має повну новизну (відсутність стандарту), оригінальність, економічні, екологічні та гуманістичні переваги:

- зменшує кількість та вартість дослідів; кількість, травмування і утилізації лабораторних тварин; витрати часу;
- збільшує інформативність експериментів; можливість якісного і кількісного статистично-достовірного порівняння аналептичного та побічних ефектів; може суттєво прискорити цілеспрямований пошук оригінальних ефективних субстанцій та розширити критично обмежений арсенал препаратів актуальних для використання в екстремальних умовах життєзабезпечення.

Суть корисної моделі пояснюється наступним прикладом.

Оцінку антинаркозного (пробуджуючого) ефекту речовин проводили на самцях білих нелінійних мишей масою 20-30 г на моделі кетамінового наркозу. Препаратами порівняння служили класичні комбіновані аналептики - сульфокамфокаїн (СКК) та нікетамід, що стимулюють дихальний і судиноруховий центри довгастого мозку [9, 11].

Тварин утримували в стандартних умовах Центральної науково-дослідної лабораторії НФа У відповідності з санітарно-гігієнічними нормами ( $t=19-24^{\circ}\text{C}$ , вологість не більше 50 %, природний світловий режим "день-ніч") у пластикових клітках на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до води [17]. Дослідження було виконано відповідно до вимог "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України про "Доклінічні дослідження лікарських засобів" та "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985) [18].

Тварин розділили на 4 групи ( $n=5-23$ ). Спочатку всім тваринам внутрішньочеревинно вводили кетамін (Кетамін-3Н, Здоров'я народу, Україна) в дозі 150 мг / кг [8, 9, 11]. 1-а - група служила контролем. Досліджувані речовини і препарати порівняння також вводилися внутрішньочеревинно на 15-й хвилині після входження тварин у третю фазу наркозу (знерухомлене бічне положення з рівномірним уповільненим диханням) [14, 15]. Група 2 отримувала Гетерозид-21 в дозі 1,0 мг/кг. Група 3 - сульфокамфокаїн 20 мг/кг, 4-а група - нікетамід в дозі 63 мг/кг [6, 11, 12, 14, 15].

Ефективність досліджуваних речовин оцінювали за тривалістю наркозу (ТН). Вплив на дихальний центр визначався одночасно по частоті дихальних рухів за хвилину (ЧДР/хв) в різних фазах наркозу до та після введення пробуджуючих препаратів. Контролем служили показники ТН і ЧДР/хв. першої групи.

ЧДР враховувалася протягом 60 секунд, починаючи з прийняття мишами бокового положення (ЧДР 1), ЧДР 2 на 7-ій, ЧДР 3 - на 14-ій хвилинах наркозного сну, ЧДР 4 заміряли (на 15-ій хвилині) моментально після введення Гетерозиду-21 або СКК. Подальший облік ЧДР проводили в період пробудження тварин: на 20-ій (ЧДР 5), 25-ій (ЧДР 6) і 30-ій (ЧДР 7) хвилинах відповідно. Останній вимір (ЧДР 8) здійснювали після прийняття положення на чотирьох лапах (повного пробудження) [14-15]. З цього моменту оцінювали психомоторний стан тварин (дезорієнтованість або цілеспрямованість руху); рівень їх постнаркозної адаптації (загальмованість, гіперактивність, цікавість до їжі та води); фізіологічні реакції (гіперсалівація, сечовиділення, дефекація) та інші. Достовірність отриманих результатів оцінювалася за критеріями Ньюмана-Кейлса та Манна Уїтні за допомогою програми Statistica 10.0 [16].

В ході проведених досліджень було підтверджено, що оптимальна глибина і тривалість наркозу досягалася при внутрішньочеревинному введенні 150 мг/кг кетаміну [11].

Результати наведені в таблиці 1. При цьому Гетерозид-21 виявляв виражену пробуджуючу дію. Максимальна ефективність (11,83 %), достовірно досягалася Гетерозидом-21 в дозі 1 мг/кг, в той час як оптимальна доза СКК (20 мг/кг) прискорювала пробудження тварин на 13 %, а нікетамід показав активність у 7,02 %.

Таким чином, Гетерозид-21 в концентрації в 20 разів менше, ніж у СКК виявляв активність лише на 1,2 % меншу за результат традиційного аналептика. У порівнянні з нікетамідом дозування субстанції Гетерозиду-21 була в 63 рази менше, але в 1,7 разів ефективніше. Оскільки, нікетамід істотно поступався СКК, як в дозі, так і в ефективності, як препарат порівняння був вибраний лише останній.

Таблиця 1

Дозозалежність пробуджуючого ефекту досліджуваних субстанцій на моделі кетамінового наркозу

Групи	Середня тривалість бокового положення по групах	Середня тривалість наркозу		Пробуджуючий ефект, %
Кетамін (n=23)	2 хв. 58 сек. (178,76±11,83)	33 хв. 37 сек. (2017,96±110,25)	100 %	0
Кетамін + Гетерозид - 21 1,0 мг/кг (n=10)		29 хв. 39 сек. (1779,33±288,04)	88,17 %	11,83
Кетамін + Сульфокамфокаїн 20 мг/кг (n=10)		29 хв. 28 сек. (1767,66±51,74*)	87 %	13
Кетамін + Кордіамин 63 мг/кг (n=5)		31 хв. 16 сек. (1876,33±21,57)	92,98 %	7,02
P	0,1747	0,0000		

Примітки:

p - рівень статистичної значущості при порівнянні вибірок за допомогою дисперсного аналізу ANOVA,

\* - рівень статистичної значущості при порівнянні вибірок досліджуваних груп з групою контролю за допомогою критерію Ньюмана-Кейлса,

n - кількість мишей в групі.

Кількісні характеристики експерименту були адекватні поведінковим реакціям тварин. Так група Гетерозиду-21 після пробудження характеризувалася доброю координацією рухів (переміщення по прямій лінії в швидкому темпі), активним вживанням води та їжі, посиленням діурезом. Миші з групи, яка отримувала СКК, після повного пробудження переміщалися повільніше з частими падіннями, найчастіше по периметру клітини, без особливої цікавості до води та їжі, сечовипускання було рідким, а потім вони зовсім впадали у сплячку (тривалістю близько 1-єї години). Тварини контрольної групи після кетамінового наркозу тривалий час (33 хв. 37 сек.) були загальмовані і дезорієнтовані (завмирили або повільно переміщалися, падали з одного боку на інший, здійснювали кругові рухи, у них повністю був відсутній інтерес до води та їжі) і через деякий час вони впадали в тривалий сон (1-2 години), що повністю збігається з класичним симптомокомплексом постнаркозної (кетамінової) інтоксикації [16].

Для визначення механізму пробуджуючої дії Гетерозиду-21 динаміку зміни ЧДР тварин під його дією вивчали паралельно з СКК - класичним аналептиком, який впливає на дихальний і судиноруховий центри довгастого мозку.

Порівняння результатів вимірювання ЧДР в різних фазах кетамінового наркозу з ТН (табл. 2, креслення) показало, що після введення кетаміну ЧДР 1 - ЧДР 4 достовірно (p<0,05) знижується відповідно з 104, 98, 86 до 61 ДР/хв, досягаючи мінімуму в контрольній групі на 15-ій хвилині наркозу. В цей же час, після введення Гетерозиду-21 і СКК, моментально (на кінчику голки) відзначалося істотне збільшення ЧДР 4 по відношенню до групи контролю в 2,1 рази (210 %) і 2 рази (205 %) відповідно. Потім показники ЧДР змінювались наступним чином: ЧДР 5 - на 72,2 %

і 84,7 %; ЧДР 6 - на 49,4 % і 61,4 %; ЧДР 7 - на 59 % і 60,3 %; ЧДР 8 - на 24,8 % і 31,7 % відповідно. Отримані результати збігаються з класичними уявленнями про механізми дії кетаміну [4, 7], як засобу, пригнічуючого ЦНС в цілому і ДЦ зокрема, а також класичного аналептика - СКК [9, 14], що експериментально підтверджує адекватність обраної моделі досліджень і підкреслює об'єктивність і оптимальність обраного часу введення досліджуваних субстанцій (в період максимальної глибини наркозу).

Таблиця 2

Вплив вивчаємих речовин на частоту дихальних рухів мишей на моделі кетамінового наркозу (n=6).

Група ЧДР	Контрольна патологія (Кетамін 150мг/кг)	Кетамін 150 мг/кг + Гетерозид – 21 1,0 мг/кг	Кетамін 150 мг/кг + Сульфокамфокаїн 20,0 мг/кг	P
ЧДР1		104(90;128)		0,0051
ЧДР2		98(80;108)		0,0023
ЧДР3		86(82;98)		0,0807
ЧДР4	61(60;62)	128(118;141)*	125(114;141)*	0,0041
ЧДР5	72(64;82)	124(120;128)*	133(125;142)*	0,0017
ЧДР6	83(80;90)	124(122;134)*	134(121;140)*	0,0502
ЧДР7	78(72;96)	124(124;136)*	125(125;139)*	0,0467
ЧДР8	101(92;102)	126(124;142)*	133(129;139)*	0,0049

Примітки:

p - рівень статистичної значущості при порівнянні вибірок за допомогою дисперсного аналізу ANOVA,

\* - рівень статистичної значущості при порівнянні вибірок досліджуваних груп з групою контролю за допомогою критерію Манна Уїтні,

n - кількість мишей в групі.

Звертає на себе увагу той факт, що відразу після введення Гетерозиду-21 вже протягом 1-ої хвилини ЧДР 4 достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшується в 2,1 разу в порівнянні з контрольною групою. При цьому максимум (133) ДР/хв. в групі препарату порівняння досягається тільки через 6 хвилин (ЧДР 5), що свідчить про 6-кратну перевагу Гетерозиду-21 за швидкістю стимуляції ДЦ і дозволяє віднести останній до ряду перспективних аналептиків. Подальша синхронна стабілізація ЧДР під впливом СКК і Гетерозиду-21 відбувалася вже на 20-й хвилині (ЧДР 5), що може пояснюватися компенсаторними реакціями організму, після чого відбувається плавне підвищення ЧДР/хв. аж до повного пробудження тварин (ЧДР 8). Зіставлення показників ЧДР 8 свідчить про те, що контрольна група (101 ДР/хв.) навіть після повного пробудження (33 хв. 37 сек.) так і не досягла рівня результатів групи Гетерозиду-21 (126 ДР/хв.), що пробудилася на 18 хв. 45 сек. і групи СКК - (133 ДР/хв.) на 29 хв. 28 сек. Це підтверджує наявність вираженої постнаркозної інтоксикації кетаміном ЦНС в цілому і ДЦ зокрема (креслення).

Результати проведеного експерименту підтверджують адекватність відтворення методики кетамінового наркозу, що дозволяє об'єктивно оцінювати рівень пробуджуючого дії перспективних речовин і класичних аналептиків, а також кількісно оцінювати їх вплив на ЦНС і дихальний центр.

Встановлено, що Гетерозид-21 проявляє виражену пробуджуючу дію на моделі кетамінового наркозу, одним з основних механізмів якого є активація дихального центру (аналептичний ефект).

Таким чином, завдяки експериментальним дослідженням з оптимізації технологічних параметрів рекомендується стандарт моделі фармакологічного скринінгу, яка дозволяє статистично-достовірно, якісно і кількісно визначати антинаркозну активність досліджуваних речовин та їх вплив на дихальний центр мозку в порівнянні з існуючими медичними препаратами.

Запропонований спосіб фармакологічного скринінгу аналептиків має повну новизну (відсутність стандарту), оригінальність, економічність, екологічність та гуманістичні переваги:

- зменшує кількість та вартість дослідів; кількість, травмування і утилізації лабораторних тварин; витрати часу;

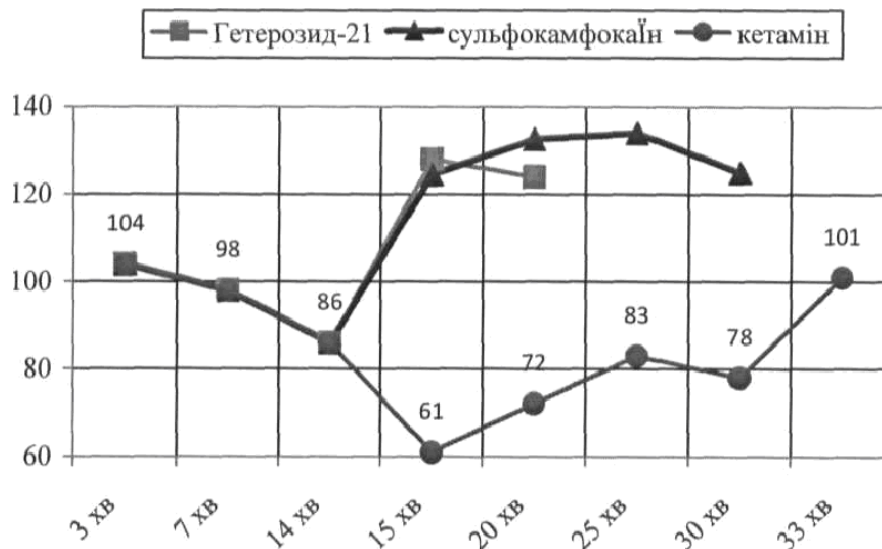
- збільшує інформативність дослідів; можливість якісного і кількісного статистично-достовірного порівняння аналептичного та побічних ефектів;  
 - може суттєво прискорити цілеспрямований пошук оригінальних ефективних субстанцій та розширити критично обмежений арсенал препаратів актуальних для використання в екстремальних умовах життєзабезпечення.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М., 2000. - Т. 1.
2. Харкевич Д.А. Фармакология. - М., 2001.
3. Li G, Warner M, Lang BH, Huang L, Sun LS: Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005. *Anesthesiology* 2009; 110: 759-765.
4. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, et al.: Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005; 102: 257-268; quiz 491-492.
5. Слабкий Г.О. Аналіз взаємозв'язку анестезіологічних факторів і летальності у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії обласних лікарень України / Слабкий Г.О., Федосюк Р.М., Ковальова О. М. // Світ медицини та біології. - 2009. - №3. С. 35-43.
6. Лалим О.А. Анестезия кетаминном: побочные эффекты и их коррекция // Лалим О.А. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). - 2014. - Том 4. - № 5. - с. 721.
7. Stephan A Schug / Acute Pain Management: Scientific Evidence / Stephan A Schug, Greta M Palmer, David A Scott, Richard Halliwell, Jane Trinca // Australian and New Zeland College of Anaesthetists, 2nd edition, 2005 (endorsed Royal College of Anaesthetists, UK), - p. 310.
8. Дрогвоз С.М. Фармакология на ладонях / Дрогвоз С.М., Щокина К.Г. // Справочник. - Х.: Пляда, - 2016. 112 с.
9. Режим доступа: [http://compendium.com.ua/search\\_full](http://compendium.com.ua/search_full).
10. Миронов, А.В. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.В. Миронов [и др.] - Москва, 2012, С. 312-317.
11. Доступ: [http://cshprotocols.cshlp.org/content/2006/1/pdb.rec702.full?text\\_only=true](http://cshprotocols.cshlp.org/content/2006/1/pdb.rec702.full?text_only=true).
12. Шабанов А.Н. Справочник фельдшера. М.: "Медицина" 1976. - 678 с.
13. Сафарова Е.Р. Психозэмоциональные расстройства у пожилых больных в послеоперационном периоде кетаминовой анестезии / Сафарова Е.Р., Кушанов Р.С. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2013. – Том 3. - № 2. - с. 87.
14. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. 149 Р.У. Хабриева. - 2-изд., перераб. и доп. - М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. - 832 с.
15. Миронов, А.В. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.В. Миронов, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева [и др.] - Москва: Гриф и К, 2012. - 944 с.
16. Прозоровский В.Б. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: Ремедиум, 2005. - С. 763-827.
17. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2003. - № 2 (22). – С. 108-109.
18. Deacon R.M. Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments / R.M. Deacon // *Nature Protocols*. - 2006. - V. 1. - № 2. - P. 936-946.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю на моделі кетамінового наркозу, що включає відтворення стандартизованої моделі кетамінового наркозу на мишах, з подальшим введенням частині з них препарату порівняння, а іншій частині - субстанції, що досліджується, який **відрізняється** тим, що для відтворення стандартизованої моделі кетамінового наркозу використовується внутрішньочеревинне введення кетаміну у дозі 150 мг/кг, як препарат порівняння може бути застосовано сульфокамфокаїн, нікетамід або інший класичний аналептик, який вводиться внутрішньочеревинно в оптимальній дозі (сульфокамфокаїн - 20 мг/кг; нікетамід - 63 мг/кг), досліджувана субстанція, як і препарат порівняння, підлягає внутрішньочеревинному введенню на піку наркозу (10-20 хвилина після прийняття твариною бокового положення) з подальшою фіксацією тривалості наркозу та динаміки частоти дихальних рухів за хвилину, а також візуальною оцінкою психоемоційного стану та фізіологічних функцій тварин після пробудження.



Зміна частоти дихання досліджуваних субстанцій при кетаміновому наркозі.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601