

І. В. Кабачна, С. М. Дроговоз, В. І. Кабачний

Дослідження аналептичної активності похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на моделі пропофолового наркозу

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: наркоз, пропофол, аналептики, гетерозид, реанімація, пробуджуючий ефект, дихальний центр, частота дихання

Діапазон використання аналептиків охоплює ряд невідкладних станів (шок, колапс, наркоз, асфіксія, гіпоксія, бактеріальна інтоксикація отруєння хімічними сполуками або ліками, що пригнічують функції ЦНС), тобто майже всі сфери ургентної терапії мирного часу, військової медицини та медицини катастроф.

Парадокс існуючої ситуації з аналептиками в тому, що за останні 50 років їхній арсенал не тільки не поповнювався, а навіть скоротився до 6 препаратів у всьому світі та до 3 в Україні (сульфокамфокаїн, кофеїн і кордіамін), які в силу своїх особливостей і недоліків не можуть задовольнити сучасні потреби анестезіології та реаніматології [1–3].

Серед чисельних посилань у наукових джерелах на ефективність аналептиків у випадках життєзабезпечення в екстремальних умовах відсутні методичні рекомендації, стандартизовані методики оцінки їхньої ефективності та навіть натяки на теоретичні основи їхнього створення [4–6].

Таким чином, оптимізація цілеспрямованого пошуку безпечних аналептичних засобів широкого спектра дії є доцільною, перспективною та вельми актуальною проблемою, а розробка стандартизованих моделей їхнього фармакологічного скринінгу являється важливим кроком її вирішення [6–8].

Мета дослідження – цілеспрямований пошук перспективних субстанцій з аналептичною дією серед похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на розробленій моделі пропофолового наркозу (ПН).

Матеріали та методи. Експеримент проводили на самцях білих нелінійних мишей масою 22–32 г. Як засіб, що пригнічує дихальний і судиноруховий центри мозку, використовували пропофол-НОВО (PROPOFOL-NOVO ТОВ фірма «Новофарм-Біоситез», Україна), що реально застосовується в сучасній медицині та ветеринарії як наркозний препарат [9–11]. Оцінку аналептичного (пробуджуючого) ефекту проводили порівняно з класичним комбінованим аналептиком сульфокамфокаїном (СКК), що стимулює дихальний і судиноруховий центри довгастого мозку [5]. Оптимальні дози ПН (120 мг/кг), СКК (20 мг/кг), Гетерозидів-21 та -31 (2 мг/кг) були встановлені експериментально шляхом титрування доз [10–13].

Мишей утримували в пластикових клітках на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до води в умовах Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ відповідно до санітарно-гігієнічних норм ($t = 19\text{--}24\text{ }^\circ\text{C}$, вологість не більше ніж 50 %, природний світловий режим «день-ніч») [14]. Усі дослідження були виконані відповідно до вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження лікарських засобів», «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [15, 16].

У дослідженні тварин розділили на 4 групи ($n = 6$). Спочатку всім тваринам внутрішньоочередово вводили ПН [10, 11]. Контрольною вважали першу групу мишей, що отримували тільки ПН. Інші досліджувані речовини та препарат порівняння також вводили внутрішньоочередово після того, як

тварини входили в третю фазу наркозу (знерухомлене бічне положення). Друга та третя групи отримували субстанції, що вивчаються, а саме Гетерозид-21 та Гетерозид-31 відповідно. Четверта група – СКК [12,13].

Тривалість наркозу (ТН) показувала ефективність усіх досліджуваних речовин. Частота дихальних рухів за хвилину (ЧДР/хв) у різних фазах наркозу до та після введення пробуджуючих препаратів вказувала на вплив досліджуваних речовин на дихальний центр. Показники ТН і ЧДР/хв у мишей з 1-ї групи вважали контрольними, а дослідні групи порівнювали з ними [11–13].

ЧДР враховували протягом 60 с. Відлік часу починався одразу з прийняття мишами бокового положення (БП) (ЧДР 1), та кожні наступні 10 хв (відповідно ЧДР 2 – ЧДР 9). Введення Гетерозиду-21, Гетерозиду-31 та СКК у відповідних групах проводили на піку наркозу (31 хв) відразу після підрахунку ЧДР 4. Останній вимір ЧДР здійснювали після повного пробудження (прийняття мишами положення на чотирьох лапах) [11, 12]. Після чого починали оцінювали психомоторний стан тварин (дезорієнтованість або цілеспрямованість рухів), фізіологічні та інші реакції (сечовиділення, дефекація), рівень їхньої адаптації після наркозу (гіперактивність або загальмованість, цікавість або її відсутність до їжі та води) [12, 13]. Достовірність усіх результатів оцінювали за програмою Statistica 10.0, використовуючи дисперсійний аналіз ANOVA, критерії

Крускала–Уоліса та Ньюмана–Кейлса [17].

Результати та їх обговорення. Серед досліджуваних субстанцій (табл. 1) Гетерозид-21 і Гетерозид-31 проявили виражений пробуджуючий ефект, що в подальшому неодноразово статистично достовірно відтворювався. Максимальна ефективність (26,2 %) вірогідно досяглася Гетерозидом-21 у дозі 2 мг / кг, у той час як Гетерозид-31 у такій самій дозі трохи поступався першому та вірогідно скорочував тривалість наркозу на 24,7 %. Найефективнішим виявився класичний аналептик СКК, який в оптимальній дозі вірогідно прискорював пробудження тварин на 36 %.

Таким чином, обидва Гетерозиди в концентрації в 10 разів меншій за СКК за пробуджуючою активністю не значуще поступалися йому лише на 9,8 і 11,2 % відповідно, що свідчить про перспективність похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів для пошуку оригінальних аналептиків.

Порівняння результатів ЧДР у різних фазах ПН з ТН (табл. 2) показало, що після введення ПН ЧДР 1 – ЧДР 4 знижується відповідно з 81,0; 74,5; 66,5 ДР / хв, досягаючи мінімуму 60,5 ДР / хв (пік наркозу) у контрольній групі на 30–40-й хв наркозу. Після введення Гетерозидів-21, -31 і СКК протягом 10 хв відзначалося суттєве збільшення ЧДР 5 ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю на 20,2; 21,8 і 37,1 % відповідно. Потім показники ЧДР розподілились у наступній послідовності для Гетерозиду-21, Гетерозиду-31 і СКК: ЧДР 6 вірогідно ($p < 0,05$)

Таблиця 1

Середня тривалість наркозу та пробуджуючий ефект досліджуваних речовин на моделі пропופолового наркозу в мишей (n = 6)

Група	Середня тривалість наркозу		Пробуджуючий ефект, %
Наркоз (пропофол, контроль)	74 хв 55 с (4494,5 ± 191,9)	100 %	0
Наркоз + Гетерозид-21	55 хв 15 с (3315,2 ± 238,6*)	73,8 %	26,2
Наркоз + Гетерозид-31	56 хв 20 с (3379,9 ± 182,7*)	75,2 %	24,7
Наркоз + Сульфокамфокаїн	47 хв 57 с (2876,5 ± 6,1*)	64,0 %	36
p	0,00006		

Примітка. 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, $p < 0,05$, n – кількість мишей у групі.

збільшувався на 6,9; 11,8 і 29,2 % відповідно; ЧДР 7 – на 9,9; 7,9 і 5,3 %; ЧДР 8 вимірювався тільки для групи Гетерозиду-31 – складав на 3,2 % менше за групу контролю, процентний показник для групи Гетерозиду-21 та СКК уже був відсутній, бо всі миші цих груп до цього часу вже прокинулися. ЧДР 9 вимірювався тільки в групі контролю, оскільки миші інших груп до цього часу вже прокинулися. Звертає на себе увагу той факт, що після введення Гетерозидів-21, -31 уже протягом 10 хв ЧДР 5 достовірно ($p < 0,05$) збільшується порівняно з контрольною групою, досягаючи максимуму (85 ДР/хв) у групі СКК, що свідчить про перевагу СКК за швидкістю стимуляції ДЦ перед обома Гетерозидами (рисунок). Подальша синхронна стабілізація ЧДР під впливом СКК і Гетерозидів-21, -31 відбувалася вже на 50-й хв (ЧДР 6), що відповідало стартовому рівню ЧДР БП, після чого відбувалося повільне пробудження тварин. Зіставлення показників ЧДР 7, ЧДР 8 і ЧДР 9 свідчить про те, що ЧДР 9 контрольної групи (78 ДР/хв) навіть після повного пробудження (74 хв 55 с) так і

не досягла стартового рівня ЧДР БП (81 ДР/хв).

Групи мишей Гетерозиду-21 та Гетерозиду-31 одразу після пробудження характеризувалися доброю координацією рухів (переміщення по прямій лінії в швидкому темпі), активним вживанням води та їжі та посиленням діурезу в післянаркозний період. Миші з групи, яка отримувала СКК, після повного пробудження переміщувалися повільніше з частими падіннями, найчастіше по периметру клітки, без особливої цікавості до води та їжі, сечовипускання було рідким, а потім вони зовсім впадали у сплячку (тривалістю близько 1 год).

Тварини контрольної групи після пробудження від ПН (74 хв 55 с) тривалий час були загальмовані та дезорієнтовані (завмирили або повільно переміщалися, падали з одного боку на інший, здійснювали багато кругових рухів, у них повністю був відсутній інтерес до води та їжі), і через деякий час вони також впадали в тривалий сон (1–2 год).

Наведені спостереження динаміки ЧДР і поведінкових реакцій повністю збігаються з класичним симптомокомплексом післянаркозної інтоксикації про-

Таблиця 2

Частота дихальних рухів у мишей на моделі пропофолового наркозу під впливом досліджуваних речовин, ДР/хв

Група	Наркоз (пропофол, контроль)	Наркоз + Гетерозид-21	Наркоз + Гетерозид-31	Наркоз + Сульфокамфокаїн	P
ЧДР1		81 (75,5; 83,5) (n = 24)			-
ЧДР 2		74,5 (69; 77) (n = 24)			-
ЧДР 3		66,5 (63; 71) (n = 24)			-
ЧДР 4		60,5 (60; 85,5) (n = 24)			-
ЧДР 5	62 (58; 65) (n = 6)	74,5 (73; 75)*/** (n = 6)	75,5 (75; 77)*/** (n = 6)	85 (83; 89)* (n = 6)	0,0002
ЧДР 6	72 (70; 73) (n = 6)	77 (76,5; 77,5)*/** (n = 4)	80,5 (79; 81)*/** (n = 6)	93 (82; 95)* (n = 3)	0,0014
ЧДР 7	76 (75; 76) (n = 6)	83,5 (82; 85) (n = 2)	82 (78; 83)* (n = 3)	80 (80; 80)* (n = 2)	0,0236
ЧДР 8	78 (77; 78) (n = 5)	(n = 0)	75,5 (76; 79) (n = 2)	(n = 0)	1,0000
ЧДР 9	78 (76; 80) (n = 2)	(n = 0)	(n = 0)	(n = 0)	1,0000

Примітка. p – рівень статистичної значущості за порівняння вибірок за допомогою дисперсного аналізу ANOVA, * $p < 0,05$ у разі порівняння вибірок досліджуваних груп з групою контролю (критерій Крускал-Уоліса), ** $p < 0,05$ у разі порівняння вибірок групи Гетерозид-21 і групи Гетерозид-31 з групою СКК (критерій Крускал-Уоліса), n – кількість мишей у групі.

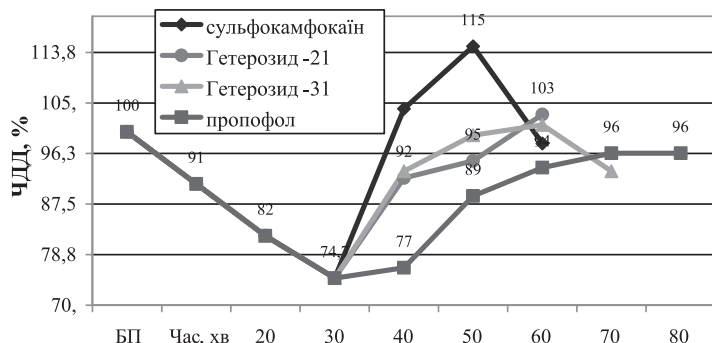


Рисунок. Динаміка частоти дихання в мишей за умов пропофолового наркозу та під впливом досліджуваних субстанцій

Примітка. БП – бічне положення

пофолом, який пригнічує ЦНС загалом і дихальний центр зокрема [9–11, 14], а також пробуджуючими властивостями класичного аналептика – СКК [3, 5, 6], що експериментально підтверджує адекватність застосованої моделі ПН і дозволяє об'єктивно оцінювати вплив оригінальних речовин і класичних аналептиків на ЦНС і дихальний центр.

Висновки

1. Модель ПН дозволяє порівнювати ефективність класичних препаратів

та оригінальних речовин за ознаками пробуджуючого ефекту та впливу на ДЦ і може рекомендуватися як стандарт для цілеспрямованого пошуку аналептиків.

2. Встановлено, що на моделі ПН у мишей сполуки Гетерозид-21 та Гетерозид-31 майже не поступаються за аналептичною активністю СКК, але мають значну перевагу в дозі.

3. Похідні сірко- та азотвмісних гетероциклів є перспективними для пошуку оригінальних аналептиків.

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства Т. 1 / М. Д. Машковский. – Москва, 2000.
2. Харкевич Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. – Москва, 2001.
3. Дроговоз С. М. Фармакология в помощь студенту, провизору и врачу: учебник-справочник / С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, Е. Г. Щекина. – Харьков : Титул, 2013. – 900 с.
4. Слабкий Г. О. Аналіз взаємозв'язку анестезіологічних факторів і летальності у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії обласних лікарень України / Г. О. Слабкий, Р. М. Федосюк, О. М. Ковальова // Світ медицини та біології. – 2009. – № 3. – С. 35–43.
5. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/info/13424/sulfokamfokain-darnitsa/>
6. Шабанов А. Н. Справочник фельдшера / А. Н. Шабанов. – Москва : «Медицина» 1976. – 678 с.
7. 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.
8. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
9. Режим доступа: <https://compendium.com.ua/akt/80/2110/propofolum/>
10. Jibran Y Khokhar Drug Metabolism within the Brain Changes Drug Response: Selective Manipulation of Brain CYP2B Alters Propofol Effects / Jibran Y Khokhar, Rachel F Tyndale // Neuropsychopharmacology. – 2011. V. 36 (3). – P. 692–700, PMID: PMC3055692, PMID: 21107310. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3055692/>
11. Кабачная И. В. Пробуждающее действие Гетерозида-321 на модели пропофолового наркоза / И. В. Кабачная, Н. Ю. Палагина, О. М. Стороженко // Тезисы XII Межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Роль молодежи в развитии медицинской науки», 28 апреля 2017. – Душанбе, 2017. – С. 302.
12. Патент UA 121609 на корисну модель, МПКG09B 23/00 (2017.01) / Заявка № и 2017 06266 від 19.06.17 / Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю на моделі кетамінового наркозу / І. В. Кабачна, С. М. Дроговоз, В. І. Кабачний – № и 2017 06212; заявл. 27.06.2017 №256; опубл. 11.12.2017. – Бюл. №23, 2017. – 13 с.
13. Патент UA 122200 на корисну модель, МПК 2017.01, G01N 33/15 (2006/01), A61D 7/00, A61B 5/11 (2006.01), A61B 5/113 (2006.01) / Заявка № и 2017 07292 від 11.07.2017 / Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю

на моделі алкогольного наркозу / І. В. Кабачна, С. М. Дрогвоз, В. І. Кабачний – № 11.07.2017 №283; опубл. 26.12.2017. – Бюл. №24, 2017. – 13 с.

14. Tanja Karen. Effect of Propofol in the Immature Rat Brain on Short- and Long-Term Neurodevelopmental Outcome / Gerald W. Schlager, Ivo Bendix, Marco Siffringer, Ralf Herrmann, Christos Pantazis, David Enot, Matthias Keller, Thoralf Kerner, Ursula Felderhoff-Mueser // PLoS One. – 2013. – V. 8 (5): e64480, PMID: PMC3667818, PMID: 23737984. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667818/>
15. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідах // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.
16. Deacon R. M. Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments / R. M. Deacon // Nature Protocols. – 2006. – V. 1, № 2. – P. 936–946.
17. Прозоровский В. Б. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В. Б. Прозоровский // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Москва : Ремедиум, 2005. – С. 763–827.

І. В. Кабачна, С. М. Дрогвоз, В. І. Кабачний

Дослідження аналептичної активності похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на моделі пропофолового наркозу

Обмежений арсенал аналептиків, що не поповнювався понад 50 років, не спроможний задовільнити потреби реаніматології екстремальних станів, які пов'язані з пригніченням функцій ЦНС. Певною мірою це зумовлено відсутністю стандартизованих моделей фармакологічного скринінгу.

Мета дослідження – цілеспрямований пошук перспективних субстанцій з аналептичною дією серед похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на розробленій моделі пропофолового наркозу (ПН).

Дослідження проводили на самцях білих нелінійних мишей шляхом внутрішньоочеревинного введення досліджуваних речовин на піку наркозного сну. Як засіб, що пригнічує дихальний і судиноруховий центри мозку, використовували пропофол. Оцінку аналептичного (пробуджуючого) ефекту гетерозидів проводили порівняно з класичним комбінованим аналептиком сульфокамфокаїном (СКК). Оптимальні дози пропофолу (120 мг/кг), СКК (20 мг/кг), Гетерозидів-21 та -31 (2 мг/кг) були встановлені експериментально шляхом титрування доз.

Ефективність досліджуваних речовин оцінювали за тривалістю ПН. Вплив на дихальний центр визначали за частотою дихальних рухів за хвилину (ЧДР/хв) у різних фазах наркозу до та після введення пробуджуючих препаратів.

Встановлено, що СКК прискорював пробудження тварин на 36 %. Гетерозиди -21, -31 у дозі, у 10 разів меншій, ніж СКК поступалися йому відповідно на 9,8 і 11,2 % ($p > 0,05$). Під впливом досліджуваних речовин уже протягом 10 хв ЧДР вірогідно ($p < 0,05$) збільшилася порівняно з контрольною групою, досягаючи максимуму (85 ДР/хв) у групі СКК, що свідчить про певну ($p > 0,05$) перевагу СКК за швидкістю стимуляції дихального центру перед обома Гетерозидами (на 17 і 16 % відповідно).

Апробована модель ПН дозволяє порівнювати ефективність класичних препаратів й оригінальних речовин за ознаками пробуджуючого ефекту та впливу на дихальний центр ЦНС, що дозволяє рекомендувати її як стандарт для цілеспрямованого пошуку аналептиків. Результати досліджень Гетерозидів підтверджують відтворюваність запропонованої моделі скринінгу та перспективність пошуку ефективних аналептиків серед похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів.

Ключові слова: наркоз, пропофол, аналептики, гетерозид, реанімація, пробуджуючий ефект, дихальний центр, частота дихання

І. В. Кабачная, С. М. Дрогвоз, В. И. Кабачный

Исследование аналептической активности производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на модели пропофолового наркоза

Ограниченный арсенал аналептиков, который не пополнялся более 50 лет, не способен удовлетворить потребности реаниматологии экстремальных состояний, связанных с угнетением функций ЦНС. В определенной степени это обусловлено отсутствием стандартизированных моделей фармакологического скрининга.

Цель исследования – целенаправленный поиск перспективных субстанций с аналептическим действием среди производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на разработанной модели пропофолового наркоза (ПН).

Исследования проводили на самцах белых нелинейных мышей путем внутрибрюшинного введения исследуемых веществ на пике наркозного сна. В качестве средства, угнетающего дыхательный и сосудодвигательный центры мозга, использовали пропофол. Оценку аналептического (пробуждающего) эффекта Гетерозидов проводили по сравнению с классическим комбинированным аналептиком Сульфокамфокаином (СКК). Оптимальные дозы пропофолу (120 мг/кг), СКК (20 мг/кг), Гетерозидов-21 и -31 (2 мг/кг) были установлены экспериментально путем титрования доз.

Эффективность исследуемых веществ оценивали по продолжительности ПН. Влияние на дыхательный центр определяли по частоте дыхательных движений в минуту (ЧДД/мин) в разных фазах наркоза до и после введения пробуждающих препаратов.

Установлено, что СКК ускорял пробуждения животных на 36 %. Гетерозиды -21, -31 в дозе, в 10 раз меньше, чем СКК уступали ему соответственно на 9,8 и 11,2 % ($p > 0,05$). Под влиянием исследуемых веществ уже в течение 10 минут ЧДД достоверно ($p < 0,05$) увеличилась по сравнению с контрольной группой, достигая максимума (85 ДД/мин) в группе СКК, что свидетельствует о некотором преимуществе СКК по скорости стимуляции дыхательного центра по сравнению с обоими Гетерозидами (на 17 и 16 % ($p > 0,05$) соответственно).

Апробированная модель ПН позволяет сравнивать эффективность классических препаратов и оригинальных веществ по признакам пробуждающего эффекта и влияния на дыхательный центр ЦНС, что позволяет рекомендовать ее в качестве стандарта для целенаправленного поиска аналептиков. Результаты исследований Гетерозидов подтверждают воспроизводимость предлагаемой модели скрининга и перспективность поиска эффективных аналептиков среди производных серо- и азотсодержащих гетероциклов.

Ключевые слова: наркоз, пропофол, аналептики, гетерозид, реанимация, пробуждающий эффект, дыхательный центр, частота дыхания

I. V. Kabachna, S. M. Drogovoz, V. I. Kabachnyy **Investigation of analeptic activity of sulfur- and nitrogen- containing heterocycles derivatives on the model of propofol anesthesia**

The limited arsenal of analeptics, which has not replenished for more than 50 years, is not able to meet the needs of resuscitation of extreme conditions associated with depression of CNS functions. To a certain extent, this is due to the lack of standardized models for pharmacological screening.

The purpose of the study was to test the developed model of propofol anesthesia for the purposeful search for promising substances with an analeptic effect among the derivatives of sulfur and nitrogen containing heterocycles.

Studies were conducted on males of white nonlinear mice by intraperitoneal administration of the test substances at the peak of anesthetic sleep. Propofol was used as a means of suppressing the respiratory and vascular motor centers of the brain. The estimation of the analeptic (awakening) effect of Heterocides was carried out in comparison with the classical combined analeptic Sulfocamphocaine (SCC). Optimal doses of propofol (120 mg/kg), SCC (20 mg/kg), Heterocide-21 and -31 (2 mg/kg) were determined experimentally by titration of doses.

The efficacy of the test substances was evaluated by the duration of propofol anesthesia. Influence on the respiratory center was determined by the frequency of respiratory movements per minute (FRM/min) in different phases of anesthesia before and after the administration of the awakening drugs.

It was found that SCC accelerated animal awaking by 36 %. Heterocides -21, -31 in a dose 10 times less than that of SCC, concede to it, respectively, by 9,8 and 11,2 % ($p > 0,05$). Under the influence of the substances which are studied, within 10 min, the FRM was significantly ($p < 0,05$) higher in comparison with the control group, reaching a maximum (85 RM/min) in the SCC group, indicating a statistically unreliable ($p > 0,05$) advantage SCC on the rate of stimulation of respiratory center in comparison with both Heterocides (by 17 and 16 %, respectively).

The tested model of propofol anesthesia allows to compare the effectiveness of classical drugs and original substances on the basis of the signs of awakening effect and influence on the respiratory center of the central nervous system, which allows it to be recommended as a standard for the purposeful search for analeptics. The results of the Heterocide studies confirm the reproducibility of the proposed screening model and the prospect of new effective analeptics among the derivatives of the sulfur and nitrogen containing heterocycles.

Key words: anesthesia, propofol, analeptics, Heterocide, resuscitation, awakening effect, respiratory center, respiratory rate

ORCID співавторів:

Кабачна І. В. ORCID № 0000-0002-5668-4216
Дроговоз С. М. ORCID № 0000-0002-9997-2197
Кабачний В. І. ORCID № 0000-0001-8620-2225

Надійшла: 16 квітня 2018 р.

Контактна особа: Кабачна Ірина Володимирівна, аспірант, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 63, вул. Пушкінська, м. Харків, 61000. Тел.: + 38 067 998 88 11.
Електронна пошта: dr.kabachnaya@gmail.com