

На правах рукописи

**АОУЕНДО АБУА МАТИАС**  
**ФАРМАКО–ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УЛЬТРАКАИНА И ЕГО**  
**ПРИМЕНЕНИЕ В ВЕТЕРИНАРИИ**

06.02.03-Ветеринарная фармакология с токсикологией

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Казань -2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

**Научный руководитель:** доктор ветеринарных наук, профессор  
**Гарипов Талгат Валирахманович**

**Официальные оппоненты:** **Уразаев Дмитрий Николаевич** – доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий отделом фармако-токсикологических исследований ООО "МНИЦ охраны здоровья человека, животных и окружающей среды"

**Кадиков Ильнур Равилевич** – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией тяжелых металлов и синтетических ядов ФГБНУ "ФЦТРБ-ВНИВИ"

**Ведущая научная организация:** ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина»

Защита состоится «22» мая 2018 года в «12<sup>00</sup>» часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.02 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по адресу: 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и на сайтах <http://www.vak.ed.gov.ru> и [www.ksavm.senet.ru](http://www.ksavm.senet.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

Учёный секретарь  
диссертационного совета

Р. А. Асрутдинова

## 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В настоящее время, создано множество препаратов предназначенных для общей и местной анестезии. Они обеспечивают проведение без болевых ощущений у пациента даже самых длительных и обширных операций (Топузов, М.Э. Местная анестезия артикаином при оперативных вмешательствах в урологии / М.Э. Топузов, В.А. Зубарев // Местная анестезия в урологии. – 2011. – Т.170(5).- С.72-75). Несмотря на доступность разнообразных местных анестетиков, большая часть из них редко используется специалистами из-за недостаточности информации об их эффективности (Kämmerer P.W., Palarie V., Daubländer M. et al. Comparison of 4% articaine with epinephrine (1:100,000) and without epinephrine in inferior alveolar block for tooth extraction: double-blind randomized clinical trial of anesthetic efficacy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011; 113 (4): 495 – 499). Такое осторожное отношение к выбору местных анестетиков связано с тем, что не все доступные на сегодняшний день местные анестетики отвечают современным требованиям. По данным ряда авторов, местные анестетики должны обладать малой токсичностью, достаточной обезболивающей силой и продолжительностью действия, обеспечивать безболезненное проведение хирургических операций. Кроме того действие местных анестетиков не должно сопровождаться повреждением нервных волокон и окружающих тканей. Способность местных анестетиков к сужению кровеносных сосудов, а также возможность их совместного применения с другими препаратами, безусловно, являются немало важными положительными качествами (Maxime Birague. Anesthésies nerveuses locorégionales du membre thoracique du cheval: Bases anatomiques et pharmacologiques / Thèse pour obtenir le grade de Docteur vétérinaire. Ecole vétérinaire de Toulouse- 2006 - P.106 -158). В настоящее время трудно предполагать существование такого местно-анестезирующего препарата, который отвечал бы всем этим требованиям. Исходя из этого, научное сообщество не перестает разрабатывать новые более эффективные средства, а также искать пути и способы усовершенствования уже имеющихся препаратов. Кроме того, сходство в механизме передачи боли, наблюдаемое у большинства животных, дает основание предполагать, что стандартные способы анестезии, применяемые в медицине, могут быть применены и в ветеринарной практике. Есть мнение, что большинство местных анестетиков, анальгетиков, некоторые противовоспалительные препараты, используемые в медицине, обладают такой же эффективностью при их применении в ветеринарной практике (Livingston A. Pain and analgesia in domestic animals / Handbook of experimental pharmacology. 2010; (199):159-189). В современной стоматологической практике широко применяются артикаинсодержащие препараты из группы амидов. Один из препаратов этой группы – ультракаин Д-С форте, является предметом наших исследований.

**Степень разработанности проблемы.** В современной стоматологической практике широко применяются артикаинсодержащие препараты из группы амидов. Особенности этих препаратов являются: высокая скорость

всасывания, хорошая диффузионная способность, низкая токсичность, высокая активность, большая скорость элиминации (С.А. Рабинович, 2013; Jakobs W., Rahn R., Richter K. et al., 2013).

Проблемами изучения эффективности этих препаратов в стоматологической практике занимались А.И. Марахова и соавторы (2015); Т.Ю. Ширяк (2009); С.А. Рабиновича, 2015; Е.С. Иощенко и соавторы (2014); J.G. Meechan (2011), L. Pabst and al. (2009); Marc Snoeck (2012); Malamed S.F. and al. (2001); Suma Prahlad and al. (2016); S. Yadav (2015); A. Livingston, (2010); J. Kung, (2015); W. Jakobs (2007); P.A. Moore (2006); A.C. Bhuyan (2014); M.N. Alam (2011); M. Daubländer (2011); P. Mikesell (2015); J. Berlin (2005); J.G. Meechan (2011); L. Pabst (2009); A. Cowan (1977); Suma Prahlad Saraf (2016); Marc Snoeck (2012); A. Hintze (2006); C. Fritzsche et al. (2000); E. Lasemi (2015); Daubländer (2011); Sareh Said Yekta-Michael et al. (2015); P.H. Rosenberg, (2004); G. Evans (2008); R.G. Brandt et al. (2011); M.N. Alam (2011) и др.

Однако, несмотря на многочисленные положительные качества артикаинсодержащих препаратов, их применение в ветеринарной практике пока малоизвестно.

**Цель и задачи исследований.** Целью нашей работы явилось изучение фармако-токсикологических свойств ультракаина Д-С форте и разработка возможных вариантов его применения в ветеринарии.

Исходя из этого, перед нами были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить острую и хроническую токсичности, кумуляцию, а также эмбриотоксичность ультракаина Д-С форте при внутримышечном введении и при введении в брюшную полость.
2. Изучить возможности его применения для выполнения двухсторонней надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов и установить её эффективность.
3. Оценить возможность и целесообразность применения ультракаина Д-С форте при косметических или вынужденных операциях у собак и у кошек.

**Научная новизна работы.** Научная новизна заключается в том, что впервые представляются результаты изучения фармако-токсикологических свойств ультракаина Д-С форте при внутримышечном и внутрибрюшном введениях в организм животных.

Впервые сообщаются результаты действия препарата при двухсторонней надплевральной блокаде чревных нервов и пограничных симпатических стволов на язвенные поражения слизистой желудка и патологии других внутренних органов.

Впервые обоснована возможность его применения в ветеринарии.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Обоснованность применения ультракаина Д-С форте в ветеринарной практике – одно из главных достижений нашей работы. Ультракаин Д-С форте рекомендуется в качестве надежного средства для выполнения надплевральной блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов, а также для сакральной эпидуральной анестезии и в виде циркулярной инфильтрационной анестезии при различных

оперативных вмешательствах. Доказана эффективность интратестикулярного применения ультракаина Д-С форте при кастрации котов. С целью облегчения состояния животных при язвенных поражениях слизистой оболочки желудка, ультракаин Д-С форте рекомендуется применять для блокады надплевральной чревных нервов и пограничных симпатических стволов. Проведенные исследования о влияниях ультракаина Д-С форте на организм животных могут послужить основой для более детального изучения данного препарата и его широкого применения в ветеринарии.

**Методология и методы исследований.** Методологическим подходом к решению поставленных задач явилось системное изучение объектов исследования, анализ и обобщение полученных результатов. Объектом исследования является ответная реакция организма крыс ( $n = 181$ ), мышей ( $n = 106$ ), кошек ( $n = 12$ ), собак ( $n = 18$ ) и кроликов ( $n = 12$ ) на введение ультракаина Д-С форте различными путями. Предметом исследования – ультракаин Д-С Форте 1:100 000, выпускаемый Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия в ампулах по 2мл. Исследования проведены с использованием следующих методов:

1. Клинических – визуальный осмотр кожи, волосяного покрова, слизистых оболочек, определение ответной реакции организма животных на введение ультракаина Д-С форте.
2. Фармако-токсикологических – определение острой и хронической токсичности, кумуляции ультракаина и др.
3. Патоморфологических – вскрытие павших животных
4. Статистических – статистические анализы полученных результатов и др.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту.**

➤ ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>100</sub> ультракаина при внутримышечном введении для мышей составляют  $255 \pm 21,71$  мг/кг и 400 мг/кг соответственно. ЛД<sub>16</sub> составляет 203,55 мг/кг, а ЛД<sub>84</sub> – 346,46 мг/кг. Максимально переносимая доза ультракаина Д-С Форте для мышей при однократном внутрибрюшинном введении составляет 240 мг/кг, ЛД<sub>16</sub> = 253,24 мг/кг; ЛД<sub>50</sub> =  $266,67 \pm 2,76$  мг/кг, а абсолютно-летальная доза – 290 мг/кг

➤ ЛД<sub>50</sub> при многократном внутрибрюшинном введении ультракаина Д-С Форте для мышей составляет 1464,95 мг/кг, коэффициент кумуляции (К<sub>к</sub>) – 5,48.

➤ Ультракаин Д-С форте в дозе 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону) примененный для блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов не подавляет половые рефлекс у крыс и не обладает эмбриотоксичностью.

➤ Надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов (в дозе по 10 мг/кг в каждую сторону) терапевтически эффективна при искусственно вызванных язвах слизистой оболочки желудка у крыс.

- Ультракаин Д-С форте в дозе 0,5 мл при введении в ткани каждого семенника на фоне премедикации ксилаветом обеспечивает эффективное обезболивание при кастрации котов.
- Применение ультракаина Д-С форте в дозе 8-10 мг/кг для выполнения сакральной эпидуральной анестезии обеспечивает надежное обезболивание и спокойное выполнение ампутации хвоста у собак.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Работа представлена в компьютерном варианте с использованием программы “Microsoft office Word”. Статическую обработку результатов исследования провели методом биометрической обработки с программным обеспечением Excel и определением достоверности полученных результатов с помощью критерия Стьюдента.

Основные положения работы обсуждены и одобрены на ежегодных итоговых аттестациях аспирантов Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. Работа также представлена на международной научной конференции «Современные проблемы ветеринарной и аграрной науки и образования», посвященной 150-летию образования Государственной ветеринарной службы России (2016) и получила положительную оценку участников. Основные результаты обсуждены и одобрены на защите научно-квалификационной работы на соискание квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь» и получили оценку «отлично».

**Публикация.** По материалам диссертации опубликованы 5 статей, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 109 стр. компьютерного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 6 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, практических предложений, списка условных сокращений, списка литературы, списка иллюстрированного материала и приложения. Список использованной литературы включает 119 источников, в том числе 105 на иностранных языках.

## **2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **2.1 Материалы и методы исследований**

Основная часть работы проведена в лаборатории кафедры физиологии и патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» с 2014 по 2017 годы и представляет собой часть научных исследований кафедры.

Исследования проведены с использованием ультракаина Д-С Форте 1:100 000 (выпускается Санофи-Авентис Дойчланд гмбх, Германия в ампулах по 2 мл). В 1 мл раствора содержатся активные вещества: артикаин гидрохлорид-40мг, эпинефрин гидрохлорид -0,012 мг. Кроме перечисленных веществ, в составе ультракаина Д-С Форте содержатся натрия дисульфит (натрия метабисульфит)- 0,5 мг, натрия хлорид -1 мг, вода для инъекций - до 1

мл. При выполнении работ, дозу препарата определяли в расчете на содержание действующего вещества (артикаина гидрохлорида).

**Острая токсичность ультракаина Д-С форте при внутримышечном введении** изучена на 30 белых беспородных мышах обоего пола массой тела 22,0 -26,0 г разделенных на 6 групп по 5 особей в каждой. Животным каждой группы, начиная с первой по шестой, однократно вводили ультракаин Д-С форте внутримышечно в дозах от 150 до 400 мг/кг из расчета на артикаин. Разница между вводимыми дозами в группах составляла 50 мг/кг. За животными наблюдали в течение 14 дней. При этом обращали внимание на общее состояние и клиническую картину интоксикации, учитывали количество павших и выживших мышей.

**Острая токсичность ультракаина Д-С форте при внутрибрюшинном введении** изучена на 36 белых беспородных мышах массой тела 22,0 -26,0 г, разделенных на 6 групп по 6 особей в каждой. Животным каждой группы, начиная с первой по шестой, однократно вводили ультракаин Д-С форте в дозах от 240 до 290 мг/кг соответственно. Интервал между дозами-10 мг/кг. Вычисление МПД, ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50</sub>, ЛД<sub>84</sub> и ЛД<sub>100</sub> произведено по Керберу (1931). Наблюдение за животным осуществляли аналогично предыдущему эксперименту.

**Кумулятивные свойства ультракаина Д-С форте при внутрибрюшинном введении** изучены на 20 клинически здоровых белых беспородных мышах со средней массой тела 22,0 г по методу Лим и соавт. (1961). Наблюдение за подопытными животными вели ежедневно в течение всего периода эксперимента, обращая при этом внимание на общее состояние, прием корма и клиническую картину интоксикации, учитывали количество павших мышей и ряд других показателей. Коэффициент кумуляции определен по отношению ЛД<sub>50</sub> при многократном введении (ЛД<sub>50n</sub>) к ЛД<sub>50</sub> при однократном внутрибрюшинном введении.

**Местно-раздражающие свойства ультракаина** изучены на 12-ти белых кроликах обоего пола массой тела 2,5-3,0 кг общее принятыми методами конъюнктивной пробы (n = 6) и кожных аппликаций (n = 6).

**Эмбриотоксичность ультракаина Д-С форте при однократном применении для надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов**

Эксперимент проведен на 56 (40 самок и 16 самцов) половозрелых белых беспородных крысах массой тела. Эксперимент состоял из 2 частей.

В первой части опыта на 28 крысах было изучено влияние ультракаина Д-С форте на их половое поведение и плоды в эмбриональной стадии развития. Во второй части опыта изучали последствия влияния надплевральной ультракаиновой блокады родителей на плоды в постнатальном периоде развития. В первой части опыта, животных разделяли поровну на 4 группы из 7 особей (5 самок +2 самца). Первая группа - контрольная (5 интактных самок и 2 интактных самцов). Во второй группе самкам проводили надплевральную ультракаиновую блокаду чревных нервов и пограничных симпатических

стволов и подсаживали вместе с интактными самцами. В третьей группе интактных самок помещали в клетку вместе с самцами с предварительно выполненной надплевральной ультракаиновой блокадой. Животным (самцам и самкам) четвертой группы предварительно осуществляли надплевральную ультракаиновую блокаду и подсаживали их вместе. Для выполнения надплевральной блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов использовали раствор ультракаина Д-С форте из расчета на действующее вещество (артикаина) – 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону). На следующий день утром у самок исследовали вагинальные мазки. Обнаружение спермиев в мазках считали показателем успешного оплодотворения. Животных содержали в виварии при одинаковых условиях. Следили за животными, обращая при этом внимание, на общее состояние, прием корма и воды. На 20-е сутки беременности самок умерщвляли с соблюдением этических норм и вскрывали. Учитывали количество живых и мертвых плодов в матке, а также количество желтых тел в яичниках. Определяли предимплантационную и постимплантационную смертность плодов. Наличие отклонений развития у плодов считали показателем тератогенности ультракаина.

Вторая часть экспериментов проведена, аналогичным образом на 28 половозрелых крысах, но в отличие от первой, самок не подвергали умерщвлению, их оставили с целью получения приплода. Общие наблюдения за физическим развитием потомства изучали со дня рождения и обращали внимание на ряд показателей: среднее количество крысят на одну самку, наличие или отсутствие явных признаков патологии, время отлипания ушной раковины, время появления первичного волосяного покрова, время прорезывания резцов, открытие глаз, опускание семенников (у самцов), открытие влагалища (у самок). Были определены также процент живых и мертвых новорожденных, средняя масса тела при рождении, средняя масса за неделю, а также за 1 месяц.

**Эффективность ультракаиновой блокады при язвенных поражениях слизистой желудка, вызванных внутрижелудочным введением диклофенака натрия в дозе 30мг/кг в виде 2,5% раствора** изучена на 24 белых беспородных крысах обоего пола массой тела  $183,0 \pm 10,0$  г. За 24 часа до введения диклофенака натрия животные были лишены корма и воды. Все крысы были разделены на 4 группы, равные по числу животных. Крысы 4-й группы – интактные. Первой группе животных вводили внутрижелудочно только диклофенак, второй группе - за 30 мин до введения диклофенака натрия выполняли двухстороннюю надплевральную ультракаиновую блокаду чревных нервов и пограничных симпатических стволов, крысам третьей группы - такую же блокаду выполняли через 30 мин после внутрижелудочного введения диклофенака натрия. Блокаду осуществляли ультракаином Д-С форте в дозе 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону). Через 5 часов после введения препаратов животных усыпляли диэтиловым эфиром и вскрывали. Желудок извлекали из тела, вскрывали и тщательно промывали теплым физиологическим раствором

натрия хлорида и оценивали состояние слизистой оболочки. Эффективность ультракаиновой блокады оценивали по количеству, размеру и общей площадью язвенных поражений слизистой оболочки желудка.

**Эффект надплевральной ультракаиновой блокады при экспериментальных патологических процессах в печени, почках, сердце и селезенке** изучен на 15 половозрелых белых беспородных крысах. Патологические изменения во внутренних органах вызывали путем внутримышечного введения четыреххлористого углерода в дозе 2,0 мл/кг массы тела в течение 6 дней. Эксперимент проведен на крысах обоего пола средней живой массой  $220,0 \pm 8,0$  г. Животные были разделены на 3 группы по 5 в каждой: первая группа – интактная, вторая – контрольная, а третья – экспериментальная. Животным контрольной группы ежедневно в течение 6 суток внутримышечно вводили только четыреххлористый углерод, а животным третьей группы аналогично вводили четыреххлористый углерод с предварительным выполнением надплевральной блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов с использованием ультракаина Д-С Форте 1:100000. Ультракаин Д-С форте применяли в дозе по 10 мг/кг в каждую сторону. За животными вели наблюдение в течение всего периода эксперимента. Внимание обращали на их общее состояние, прием корма и воды, а также на картину интоксикации. На 7-е сутки опыта животных усыпляли (с соблюдением этических норм), вскрывали и производили морфологическую оценку сердца, печени, селезенки и почек.

**Применение сакральной эпидуральной ультракаиновой блокады и циркулярной инфльтрационной анестезии при ампутации хвоста у собак**

С целью подтверждения эффективности ультракаиновой блокады при различных оперативных вмешательствах (клинические испытания) провели ампутацию хвоста у здоровых собак и кастрацию котов. Ампутация хвоста проведена у 12-ти собак 7-8 месячного возраста средней массой  $10 \pm 0,5$  кг, разделенных на 2 группы по 6 животных. Первой группе собак перед ампутацией выполняли циркулярную инфльтрационную анестезию, а животным второй группе – сакральную эпидуральную анестезию с применением ультракаина Д-С форте в объеме 2мл. Перед оперативным вмешательством у животных произведено взятие крови для морфологического и биохимического анализов, а также определяли температуру тела, частоту пульса и дыхания.

Морфологический и биохимический анализы крови изучены у тех же собак с использованием автоматического биохимического анализатора Chem Well® 2902 (Chemistry). Кровь у животных брали до начала операции и после неё через 1, 3, 5 и 7 суток. Определяли морфологический состав и биохимические показатели (АЛТ, АСТ, Фосфор и др.) крови у собак.

## **Эффективность применения ультракаина при кастрации котов**

Оперативные вмешательства по изучению эффективности применения ультракаина при кастрации котов ( $n = 6$ ) проведены в операционной комнате кафедры физиологии и патофизиологии. Животных со средней массой тела 3,7 кг кастрировали по просьбе владельцев. Перед операцией животных с утра не кормили. После определения температуры, частоты пульса и дыхания провели премедикацию с применением ксилавета в дозе 0,2 мл/кг массы животного. Затем животных фиксировали, операционное поле обрабатывали общепринятым методом и провели интратестикулярное введение ультракаина Д-С форте в дозе 0,5 мл в каждый семенник (всего 1 мл). Кастрацию проводили закрытым способом. Культю обрабатывали 5% спиртовым раствором йода.

## **2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **2.2.1 Острая токсичность ультракаина Д-С форте при внутримышечном введении**

Внутримышечное введение ультракаина мышам в зависимости от дозы сопровождается следующими клиническими признаками – активацией движений, сопровождаемые сильными прыжками, не координированными движениями, затем животные падают на бок с тетаническими сокращениями скелетной мускулатуры и учащенным дыханием.

После внутримышечного введения препарата в дозе 150 мг/кг наблюдалось выживание всех животных, а при дозе 200 мг/кг погибли 2 мыши через 1-5 мин. Через 5 - 12 мин после введения ультракаина в дозе 250 мг/кг наступила гибель 3-х мышей. От дозы 300 мг/кг погибли три мыши в течение 3 - 30 мин. Число павших мышей при дозе 350 мг/кг составило 4. Доза 400 мг/кг оказалась летальной для всех животных этой группы. Постепенное восстановление общего состояния выживших мышей, происходит в течение 30–50 мин. Установлено, что  $LD_{50}$  и  $LD_{100}$  ультракаина Д-С форте при внутримышечном введении для мышей составляют  $255 \pm 21,71$  мг/кг и 400 мг/кг соответственно.  $LD_{16}$  составляет 203,55 мг/кг, а  $LD_{84}$  – 346,46 мг/кг.

### **2.2.2 Острая токсичность ультракаина Д-С форте при введении в брюшную полость**

Изучение острой токсичности ультракаина Д-С форте при введении в брюшную полость проведено на мышах обоего пола средней живой массой 22-26 г в дозах от 240 до 290 мг/кг.

Клиническая картина отравления у всех животных была практически одинаковой, что и после внутримышечного введения ультракаина Д-С форте.

Через 5 мин после однократного внутривнутрибрюшинного введения ультракаина в дозе 290 мг/кг наступила гибель всех животных группы. Препарат в дозах 280 и 270 мг/кг вызвал гибель 2 особей из каждой из этих групп через 5- 6 мин. От доз 260 и 250 мг/кг отмечена гибель двух и одной мыши соответственно. Препарат в дозе 240 мг/кг оказался не смертельной для всех 6-ти подопытных мышей. В условиях нашего эксперимента восстановление общего состояния у выживших мышей наблюдалось через 30 мин.

Установлено, что максимально переносимая доза ультракаина Д-С Форте для мышей при внутрибрюшинном введении составляет 240 мг/кг,  $LD_{16} = 253,24$  мг/кг;  $LD_{50} = 266,67 \pm 2,76$  мг/кг, а  $LD_{100} = 290$  мг/кг. На вскрытии обнаружено - в брюшной полости остаточный объем введенного препарата, кровенаполнение брыжеечных сосудов, легкие воздушные, у большинства животных желудочки сердца пустые.

### **2.2.3 Изучение кумуляции ультракаина Д-С форте**

проведено на 20 белых мышах средней живой массой 22-26 г. В течение всего периода исследования животные находились под наблюдением. Обращали внимание на их общее состояние, употребление воды и корма, а также учитывали число павших и выживших мышей.

Установлено, что на 26-е сутки введения ультракаина пали все мыши от общей дозы 2818,28 мг/кг массы тела. На 21-е сутки опыта наблюдали гибель 50% подопытных мышей, когда суммарная доза ультракаина составила 1600,88 мг/кг, а уже на 24-е сутки была зарегистрирована гибель 3/4 часть от общего количества животных при общей дозе 2209,64 мг/кг. Расчет средней смертельной дозы произвели по формуле  $LD_{50n} = LD_{100n} - \Sigma (Z \cdot d)/n$ ; n- количество животных, d- разница между дозами, Z-среднее арифметическое значение соседних чисел «погибших».  $LD_{50n} = 2818,28 - 1353,33 = 1464,95$ . Таким образом,  $LD_{50}$  при многократном внутрибрюшинном введении ультракаина Д-С Форте для мышей составляет 1464,95 мг/кг, коэффициент кумуляции ( $K_k$ ) - 5,48.

### **2.2.4 Местно-раздражающие свойства ультракаина Д-С форте**

Визуально установлено, что на введение ультракаина Д-С форте животные реагировали частым морганием и встряхиванием головы. За этим следовало легкое кровенаполнение капилляров слизистой глаза и кратковременное расширение зрачка. Кратковременное расширение зрачка, наблюдаемое после нанесения ультракаина, возможно является результатом действия эпинефрина, входящего в состав ультракаина Д-С форте. Других изменений не установлено. При оценке местно-раздражающего действия ультракаина Д-С форте на кожу установлено, что испытуемый препарат за период наблюдения повреждающих действий на кожу не оказывает. Животные оставались спокойными, не было никаких изменений кожного покрова на местах нанесения ультракаина Д-С форте. Следовательно, ультракаин Д-С форте не обладает местно-раздражающим действием на кожу.

### **2.2.5 Эмбриотоксичность ультракаина Д-С форте при однократном применении для надплевральной блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов**

Анализ результатов исследований показывает, что среднее значение предимплантационной смертности во второй группе, где надплевральная ультракаиновая блокада была осуществлена только самкам, составляет 2,43%. В остальных группах равно 0%. При этом в контрольной, III-й и IV-й группах, постимплантационная смертность плодов составляет 2,32%, 4,87%, 8,88% соответственно. Среднее количество плодов, полученных от одной самки, в

контрольной группе выше, чем у самок второй, третьей и четвертой групп на 4,76; 2,38 и 7,80 процентов соответственно. Ни в одной группе не установлено наличие эмбрионов с патологией. Таким образом, установлено, что надплевральная ультракаиновая Д-С форте блокада не оказывает влияния на процессы оплодотворения и на внутриутробное развитие эмбрионов у крыс. (Таблица1).

Таблица 1- Результаты изучения влияния однократной надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов родителей на развитие крысят в антенатальном периоде онтогенеза

Показатель	Группа животных			
	I Контроль (все интактные)	II Блокада самок + интактные самцы	III Блокада самцов + интактные самки	IV Блокада (самок +самцов)
Количество желтых тел	8,70 ± 0,57	8,20 ± 0,55	8,20 ± 0,42	9,00 ± 0,79
Количество мест имплантации	8,70 ± 0,57	8,00 ± 0,61	8,20 ± 0,42	9,00 ± 0,79
Количество плодов на 1 самку	8,40 ± 0,45	8,00 ± 0,61	7,80 ± 0,56	8,20 ± 0,82
Предимплантационная смертность, %	0,00	2,43	0,00	0,00
Постимплантационная смертность, %	2,32	0,00	4,87	8,88
Ср. масса плодов (г)	4,82 ± 0,27	4,78 ± 0,41	5,32 ± 0,23	5,04 ± 0,79

Анализ полученных результатов при изучении физического развития крысят, родившихся от крыс, которым была выполнена однократная надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов (таблица № 2), показывает незначительное колебание продолжительности беременности в группах животных. Так, продолжительность беременности у крыс четвертой группы с предварительно выполненной надплевральной блокадой самкам и самцам превышает показатели контрольной группы на 0,87% (4,8 часов). В тоже время при предварительном проведении надплевральной ультракаиновой блокады самок снижается срок беременности на 1,08% (5,9 часов). Мертворожденных крысят ни в одной группе не было. Однако количество крысят полученных от контрольной группы на 12,5%; 7% и 11% было больше, чем в II, III и IV группах соответственно. Самая низкая живая масса тела (5,09 ± 0,9 г) отмечена у новорожденных крысят 4-й группы, а самая высокая - у второй группы (5,61±0,39 г).

В сроках отлипания ушной раковины, появления первичного волосяного покрова, прорезывания резцов, существенных отклонений от контроля не обнаружено. Сроки открытия глаз у новорожденных всех групп варьирует в пределах от 15-ти до 17 суток. Самый короткий срок открытия глаз зафиксирован у крысят второй группы (15-16 суток). Сроки отлипания

ушной раковины, появления первичного волосяного покрова, прорезывания резцов, опускания семенников и открытия влагалища у новорожденных крысят во всех группах не имели существенных отличий от контроля. Следовательно, применение ультракаина Д.-С. форте в дозе 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону) для однократного выполнения надплевральной блокады не оказывает существенных негативных влияний на взрослых крыс и на их потомство.

Таблица 2- Физическое развитие крысят, родившихся от крыс, которым была выполнена однократная надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов.

Показатель	Группа животных			
	I	II	III	IV
Продолжительность беременности (сутки)	23,00±0,47	22,75±0,29	22,90±0,62	23,20± 0,90
Количество крысят	10,0±1,25	8,75±1,19	9,3±0,70	8,9±0,40
Процент живых/ мертвых новорожденных	100/00	100/00	100/00	100/00
Средняя масса тела крысят при рождении (г)	5,52 ± 0,20	5,61±0,39	5,39±0,43	5,09±0,90
Отлипание ушной раковины (сутки)	3-4	3-4	4,0	3-4
Появление первичного волосяного покрова (сутки)	7-8	8,0	7-8	8-9
Прорезывание резцов (сутки)	8-9	8-9	9,0	7-9 (8)
Открытие глаз (сутки)	16-17	15-16	16-17	17,0
Опускание семенников (сутки)	24-25	25	25-26	25-26
Открытие влагалища (сутки)	30-31	30-31	31,0	31,0
Средняя масса тела за неделю	9,65±0,34	9,90 ± 0,78	10,01±0,13	10,98±0,40

Сроки становления безусловных рефлексов крысят, полученных от крыс, которым была осуществлена блокада, представлены в таблице 3

Сроки становления безусловных рефлексов крысят, родившихся от крыс, которым была выполнена однократная надплевральная ультракаиновая блокада, изучена в появлении рефлексов переворачивания крысят на плоскости с положения на спине на живот, избегания обрыва, переворачивания на конечности в свободном падении и отрицательный геотаксис.

Установлено, что сроки становления указанных рефлексов у крысят всех групп не имел существенных отличий.

Следовательно, надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов родителей не оказывает отрицательного влияния на постнатальное развитие крысят.

Таблица 3 – Сроки созревания крысят, родившихся от крыс, которым была выполнена однократная надплевральная ультракаиновая блокада

Рефлекс	Группа животных и срок формирования рефлексов, суток			
	I Интактные самцы + интактные самки	II Блокада самок + интактные самцы	III Блокада самцов + интактные самки	IV Блокада (самцов + самок)
Переворачивание на плоскости	7-8	8-9	7-8	8,0
Отрицательный геотаксис	7-8	9	8-9	7-8
Избегание обрыва	8-9	8	8-9	9,0
Избегание обрыва, вызванное визуальным стимулом	14-16	16-17	15-17	16-17
Переворачивание в свободном падении	17-20	20-21	18-20	19-20

## **2.2.6 Терапевтическая эффективность надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов**

### **2.2.6.1 Эффективность надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов при язвенных поражениях слизистой желудка у крыс, вызванных внутрижелудочным введением диклофенака**

Эксперимент проведен на 24 белых беспородных крысах обоего пола массой тела  $183,0 \pm 10,0$  г. Язву слизистой оболочки желудка спровоцировали у крыс путем введения диклофенака натрия внутрижелудочно. Крысы были разделены на 4 группы. В желудок животных 1-3 групп вводили диклофенак натрия в дозе 30 мг/кг в виде 2,5% раствора. Крысам 4-й (интактной) группы при этом ничего не вводили. Первой группе крыс вводили внутрижелудочно только диклофенак натрия в дозе 30 мг/кг, второй группе - за 30 мин до введения диклофенака натрия выполняли надплевральную ультракаиновую блокаду чревных нервов и пограничных симпатических стволов, крысам третьей группы - такую же блокаду выполняли через 30 мин после внутрижелудочного введения диклофенака натрия, а четвертая группа - интактная. Блокаду осуществляли с применением 4%-го раствора ультракаиона в дозе 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону). Эффективность блокады оценена путем подсчета общего количества, измерения размеров и вычисления общей площади язвенных поражений слизистой оболочки желудка. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4– Количество, размер и общая площадь язвенных поражений слизистой оболочки желудка крыс при надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов

Язвенные поражения	Группа животных			
	I Контрольная: (диклофенак натрия)	II Блокада за 30 мин до введения диклофенака	III Блокада через 30 мин после введения диклофенака	IV интактная
Количество	14,83±2,61**	8,50±2,35	9,50±0,03**	00
Общая площадь (См <sup>2</sup> )	0,09±0,03*	0,04±0,01*	0,07±0,03*	00

\*\*p<0,01 \*p<0,05

При оценке представленных данных в таблице №4 о количестве, размере и общей площади язвенных поражений слизистой оболочки желудка, установлено, что блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов ощутимо снижает их число и общую площадь пораженных участков слизистой оболочки желудка. Общая площадь и количество точечных пораженных участков слизистой оболочки желудка у крыс контрольной группы соответственно равны 0,09±0,03 см<sup>2</sup> и 14,83±2,61, а в группах с блокадой чревных нервов и пограничных симпатических стволов их число меньше. Это свидетельствует о терапевтической эффективности ультракаиновой блокады при искусственно вызванных язвах желудка. Следовательно, ультракаин Д-С форте может быть использован при поражениях слизистой желудка животных с однокамерным желудком (табл. 4, рис. 1 и 2).

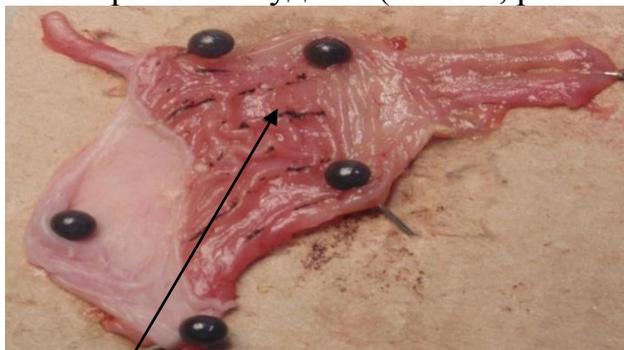


Рисунок 1 – Язвенные поражения слизистой оболочки желудка крысы через 5ч после введения диклофенака натрия

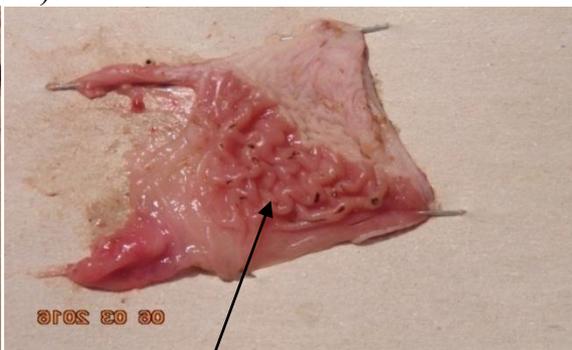


Рисунок 2 – Язвенные поражения слизистой оболочки желудка крысы через 5ч после введения диклофенака натрия на фоне ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических

### **1.2.6.2 Влияние ультракаиновой блокады при экспериментальных патологических процессах в печени, почек, сердца и селезенки, вызванных многократным введением четыреххлористого углерода**

Эксперимент проведен на 15 половозрелых крысах массой тела  $220 \pm 8,0$  г. Патологические изменения во внутренних органах смоделировали путем внутримышечного введения четыреххлористого углерода в дозе 2 мл/кг массы животного в течение 6 суток. За животными наблюдали в течение всего периода эксперимента. В ходе эксперимента обращали внимание на общее состояние животных, прием корма и воды, а также на картину интоксикации. На 7-е сутки опыта животных умертвляли с соблюдением этических норм, вскрывали и произвели морфологическую оценку внутренних органов (сердца, печени, селезенка, почек). Цифровой материал представлен в таблице 5.

Установлено, что внутримышечное введение четыреххлористого углерода сопровождается в первые минуты кратковременным нарушением двигательной активности (малая подвижность) с последующим восстановлением. Начиная с 3-х по 6-е сутки, у животных контрольной группы, получавших четыреххлористый углерод, отмечается вялость и снижение аппетита. Аналогичная картина наблюдается и у животных экспериментальной группы (блокада +  $CCl_4$ ), но по сравнению с контрольными они были более активны. На следующие сутки после последнего введения препаратов (ультракаина Д-С форте,  $CCl_4$ ) животных умерщвляли с соблюдением этических норм.

На вскрытии обнаружены следующие макроскопические изменения – увеличение массы исследуемых органов (печени, почек, селезенки и сердца). Печень при этом имеет коричневый цвет, а паренхима печени зернистый вид.

– У животных, которым вводили только  $CCl_4$ , произошло увеличение массы печени, селезенки, почек, сердца на 44,5%; 38,79%; 6% и 56,52% соответственно по сравнению с органами интактных животных.

– у животных третьей группы ( $CCl_4$ +блокада) масса печени, селезенки, почек, сердца была снижена на 10,82%, 7,45%, 21,74% и 6,66% соответственно по сравнению с органами контрольных животных. Выявлено, что внутренние органы животных, которым выполнили надплевральную ультракаиновую блокаду чревных нервов и пограничных симпатических стволов на фоне действия четыреххлористого углерода меньше подвергались дистрофическим изменениям. Это позволяет предположить, что проведенная блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов облегчает состояние организма у крыс. Однако по сравнению с интактными у экспериментальных животных масса сердца была увеличена на 46,1%, селезенки на 38,8% и печени на 30,4%, а масса почек снижена на 17,1%. Следовательно, вопрос об эффективности применения ультракаиновой блокады чревных нервов и симпатических нервных стволов при поражении внутренних органов, вызванных тетрахлорметаном требует дополнительных исследований.

Таблица 5 –Масса внутренних органов крыс

Группа животных	Средняя масса органов по группам, г			
	Печень	Селезенка	Почки (обе)	Сердце
I- Интактная	10,20±0,49	1,16±0,08	2,17±0,11	1,15±0,10
II -Контрольная(СС14)	14,74±1,27	1,61±0,27	2,30±0,26	1,80±0,17
III- Экспериментальная	13,30 ± 1,70	1,49±0,21	1,80±0,10	1,68±0,15
Сравнительная оценка полученных данных, %				
Интактная и контрольная	44,50%↑	38,79%%↑	6,00%↑	56,52%↑
Контрольная и экспериментальная	10,82 %↓	7,45%↓	21,74%↓	6,66%↓

↑- увеличение, ↓ - снижение

### **2.2.7 Эффективность применения ультракаина Д-С форте при оперативных вмешательствах.**

#### **2.2.7.1 Применение сакральной эпидуральной ультракаиновой блокады и циркулярной инфльтрационной анестезии при ампутации хвоста у собак**

С целью подтверждения эффективности ультракаиновой блокады при различных оперативных вмешательствах была проведена операция купирования хвоста у клинически здоровых собак. Собаки (n=12) 7-8 месячного возраста средней массой тела 10,0±0,5 кг были разделены на 2 группы по 6 животных. Первой группе собак перед ампутацией выполняли циркулярную инфльтрационную анестезию, а второй группе- сакральную эпидуральную анестезию. Перед и после оперативного вмешательства у животных произведено взятие крови для морфологического и биохимического анализов, а также определяли температуру тела, частота пульса и дыхания.

Установлено, что в первые часы после введения ультракаина Д-С форте, наблюдалось, повышение температуры тела у собак в среднем на 0,77°С. Однако, такая гипертермия сохранялась недолго, и уже со второго дня наступал спад температуры. Частота дыхательных движений увеличилась на 15% и держалась на протяжении 2-3 суток. Пульс в течение 1-4 суток после операции был учащенным на 2,87%. Эти изменения не отражались на общем состоянии животных. Все они охотно принимали корм и адекватно реагировали на команды. Заживление операционных ран происходило без осложнений. Швы сняли через 12 суток.

Состояние морфологического и биохимического состава крови изучено у тех же собак, которым производили ампутацию хвоста. Пробы крови для анализа брали до операции и после неё через 30 мин, а также на 3-й, 5-й и 7-е сутки. Полученные результаты представлены в таблицах 6 и 7.

В первые 30 мин после оперативного вмешательства на фоне сакральной ультракаиновой анестезии отмечается стабильность общего

количества моноцитов, эозинофилов, базофилов и незрелых клеток по сравнению с до операционным состоянием животных. Количество лейкоцитов и лимфоцитов также существенно не изменилось. количество гранулоцитов после операционных вмешательств увеличилось на 53,28%. После операции среднее значение эритроцитов, гемоглобинов, а также гематокрита незначительно снизилось на 5,78% , 4,07% и 6,15% соответственно.

Несущественно был сниженным средний объём эритроцитов (MCV) и среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH). Количество тромбоцитов в постоперационный период резко увеличилось до  $209,67 \pm 16,44$  fl при норме  $87 \pm 5,34$  fl (таблица 6)

Таблица 6- Морфологический состав крови собак (n = 6) до и после ампутации хвоста на фоне сакральной ультракаиновой анестезии (в дозе 2мл)

Показатель	Средняя величина	
	До операции	После операции (через 30 мин)
Лейкоциты (WBC) $10^9$ /л	$6,00 \pm 0,68$	$6,58 \pm 0,45$
Лимфоциты (LYM) $10^9$ /л	$2,84 \pm 0,31$	$2,78 \pm 0,22$
Моноциты+Эозинофилы+базофилы +незрелые клетки(MID) $10^9$ /л	$0,56 \pm 0,10$	$0,56 \pm 0,15$
Гранулоциты (GRA) $10^9$ /л	$2,59 \pm 0,45$	$3,97 \pm 0,19^*$
Эритроциты (RBC) $10^{12}$ /л	$5,71 \pm 0,05$	$5,38 \pm 0,12$
Гемоглобины (HGB) g/l	$114,67 \pm 0,41$	$110,67 \pm 1,08^*$
Гематокрит (HCT)%	$39,14 \pm 0,74$	$36,73 \pm 0,66^*$
Средний объём эритроцитов (MCV) fl	$69,0 \pm 0,00$	$68,33 \pm 0,41$
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH) pg	$20,93 \pm 0,29$	$20,63 \pm 0,29$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHc) g/l	$293,33 \pm 5,31$	$302,33 \pm 3,56$
Ширина распределения эритроцитов (RDWc) %	$15,63 \pm 0,11$	$15,47 \pm 0,11$
Тромбоциты (PLT)%	$87,00 \pm 5,34$	$209,67 \pm 16,44^*$
Тромбокрит (PCT)%	$0,07 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,03^*$
Средний объём тромбоцитов(MPV) fl	$8,83 \pm 0,62$	$10,07 \pm 0,82$
Ширина распределения тромбоцитов (PDWc) %	$37,57 \pm 1,20$	$39,33 \pm 0,7$

\* $p < 0,05$

Статистический анализ биохимического состава крови собак до и после операции на фоне ультракаиновой сакральной анестезии позволило выявить не существенное колебание количества аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и также щелочной фосфатазы по сравнению с исходными данными. в тоже время наблюдалось повышение содержания

триглицеридов, холестерина и глюкозы на 8,35% , 4,5% и 18,48 соответственно. Количество фосфора снизилось на 8,69% (таблица 7).

Таблица 7- Биохимический состав крови собак (n=6) до и после ампутаций хвоста с выполнением сакральной ультракаиновой анестезии.

Показатель	ЕД. измерения	Средняя величина	
		До операции	После операции ч/з 30мин
АЛТ	ЕД/Л	27,67±1,63	29,67±4,14
АСТ	ЕД/Л	21,57±0,84	21,07±1,10
Глюкоза	ЕД/Л	65,1±2,46	77,13±2,79
Щелочная фосфатаза	Мг/дл	159,03±10,78	160,43±5,90
Фосфор	Мг/дл	6,9±0,07	6,3±0,7
Триглицериды	Мг/дл	58,3±5,05	63,17±3,74
Холестерин	Мг/дл	226,4±9,19	236,6±3,08

Полученные результаты при изучении морфологического и биохимического состава крови собак до и после ампутации хвоста на фоне ультракаиновой инфльтрационной анестезии представлены в таблицы 8 и 9.

Установлено, что количество лимфоцитов на первые сутки после операции возрастает до  $4,09 \pm 0,22 \times 10^9$  /л при норме  $2,07 \pm 0,22 \times 10^9$  /л с последующим возвратом к норме к 5-му дню постоперационного периода. Установлено отсутствие существенного изменения числа эритроцитов за период нашего наблюдения (7суток). Концентрация гемоглобина (HGB) в первые дни после операции была увеличена на 20,53% по сравнению с исходными результатами, затем резко снижена начиная с 3-й по 7-е сутки (таблица 8). Возможно, такое изменение связано с физиологическим состоянием организма животных.

Содержание холестерина в ходе исследования существенно не менялось. В первые сутки после операции содержание щелочной фосфатазы было незначительно повышенным (238,97 ЕД /Л) при норме 232,2 ЕД/Л, а на последний сутки исследований этот показатель снизился до  $159,03 \pm 10,78$  (ЕД/Л) . Величина аланинаминотрансферазы была увеличена от 16 до 26 ЕД /Л на первый сутки после операции. Эта величина держалась практически на том же уровне последние 2 сутки исследований. Уровень триглицеридов в крови оперированных собак практически не подвергался изменению в течение первых двух суток после операции (от  $43,3 \pm 0,58$  до  $40,27 \pm 2,99$ ), а на седьмые сутки заметно повысился выше исходного до  $58,3 \pm 5,05$  (табл.9)

Таблица 8 - Морфологический состав крови собак до и после ампутации хвоста на фоне ультракаиновой инфльтрационной анестезии (n=6)

Показатель	До операции	Сроки исследования после операции (сутки)			
		1	3	5	7
Лейкоциты (WBC) 10 <sup>9</sup> /л	3,74±0,09	8,20±0,49*	6,00±0,68*	4,78±0,22*	4,60±0,61*
Лимфоциты (LYM) 10 <sup>9</sup> /л	2,07±0,22	4,09±0,22*	2,84±0,31	2,02±0,10	1,77±0,04
Моноциты+эозинофилы +базофилы + незрелые клетки (MID) 10 <sup>9</sup> /л	0,36±0,04	0,06±0,00*	0,56±0,1	0,21±0,03*	0,12±0,05*
Гранулоциты (GRA) 10 <sup>9</sup> /л	1,39±0,06	3,15±0,21*	2,73±0,61*	2,55±0,31	2,38±0,22*
Эритроциты (RBC) 10 <sup>12</sup> /л	5,95±0,01	5,46±0,05*	5,68±0,09	4,47±0,18*	5,43±0,48*
Гемоглобины (HGB) g/l	163,67±2,94	196,67±2,86	114,67±0,41	90,00±1,87*	110±8,69*
Гематокрит (HCT)%	44,33±0,11	47,48±0,59*	39,14±0,74*	30,27±1,31*	36,47±3,22*
Средний объём эритроцитов (MCV) fl	74,67±0,41	87,0±0,41*	69,00±0,00*	67,67±1,41*	67,00±0,00*
Содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH) pg	27,5±0,44	35,97±0,22*	20,23±0,29*	20,17±1,01*	20,27±0,33*
Концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHc) g/l	369±6,28	414,67±8,55	293,33±5,31	298,33±15,25	301,67±5,72*
Ширина распределения эритроцитов (RDWc) %	39,83±0,04	34,14±1,18*	14,97±0,84*	15,47±0,11*	15,87±0,08*
Тромбокрит (PCT)%	0,06±0,00	0,46±0,11*	0,07±0,01	0,02±0,00*	0,01±0,00
Средний объём тромбоцитов(MPV) fl	5,73±0,04	11,07±1,19*	8,83±0,62*	7,8±0,35*	7,2±0,00*
Ширина распределения тромбоцитов (PDWc) %	30,07±0,00	42,37±1,71*	37,57±1,89*	34,83±2,91*	32,5±1,89*

\*P<0,05

Таблица 9 – Биохимические показатели крови собак (n=6) до и после ампутации хвоста на фоне инфльтрационной ультракаиновой анестезии

Показатели	До операции	Сроки исследования после операции (сутки)			
		1	3	5	7
АЛТ (ЕД/Л)	16,07±0,41	14,00±0,71	26±0,71	26,00±2,55	27,67±1,63
АСТ (ЕД/Л)	17,87±1,81	20,97±1,21	28,23±0,29	25,33±0,20	21,57±0,84
Глюкоза (мг/дл)	70,80±1,04	67,77±1,75	67,77±6,34	58,90±4,37	65,10±2,46
Щелочная фосфатаза (ЕД/Л)	232,2±10,07	238,97±7,25	188,33±5,68	172,67±3,66	159,03±10,78
Фосфор (мг/дл)	5,6±0,25	4,73±0,22	7,83±0,29	8,37±0,11	6,9±0,07
Триглицериды (мг/дл)	43,3±0,58	43,6±0,89	40,27±2,99	37,40±0,82	58,3±5,05
Холестерин (мг/дл)	208,17±0,47	210,50±0,91	224,00±0,14	218,57±4,85	226,4±9,19

### 2.2.7.2 Эффективность применения ультракаина Д-С форте при кастрации котов

Установлено, что применение ксилета для премедикации сопровождается рвотным рефлексом. В первые сутки после операции у животных наступает незначительное повышение температуры тела (+0,2°C), частоты дыхания (+2) и пульса. Пик гипертермии отмечен на 2-й сутки после операции (38,7°C, при исходном значении 38,03°C). В последующие дни происходила нормализация указанных показателей. В ходе и после операции все животные вели себя спокойно. Заживление ран проходило без осложнений. В первые 24 часа после кастрации животные отказывались от корма. Возможно, это связано с действием ксилета использованного для премедикации. На вторые сутки они все охотно принимали корм. В постоперационный период все животные адекватно реагировали на внешние раздражители. Через 11-12 суток после оперативных вмешательств, наступило полное заживление ран. Послеоперационное осложнение не наблюдалось. Исходя из полученных результатов, мы пришли к выводу, что применение ультракаина Д-С форте в качестве местноанестезирующего препарата при кастрации котов полно обосновано.

В результате проведенных исследований, установлена эффективность применения ультракаина Д-С форте при кастрации котов, а также при ампутации хвоста у собак в виде инфльтрационной и сакральной анестезий.

## 3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований раскрывают новые стороны фармако-токсикологии ультракаина Д-С форте 1:100000 и его применения в ветеринарной практике. Они дополняют известное в теорию и практику применения ультракаина Д-С форте в медицине и в ветеринарии. В ходе экспериментов установлено:

1) Ультракаин Д-С форте относится к группе малотоксичных препаратов. ЛД<sub>50</sub> при введении в брюшную полость составляет для мышей – 266,67 ± 2,76 мг/кг,

2)  $LD_{16} = 253,24$  мг/кг; абсолютно летальная доза – 290 мг/кг, а коэффициент кумуляции (К к) – 5,48. При внутримышечном введении установили, что  $LD_{50}$  и  $LD_{100}$  составляют  $255 \pm 21,71$  мг/кг и 400 мг/кг соответственно. Значение  $LD_{16}$  составляет при этом 203,55 мг/кг, а  $LD_{84} = 346,46$  мг/кг.

3) Ультракаин Д-С форте при применении для блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов крыс не обладает эмбриотоксичностью, не вызывает нарушение процессов антенатального и постнатального развития плодов крыс в дозе по 10 мг/кг в каждую сторону.

4) Надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов облегчает состояние организма у крыс при многократном внутримышечном введении  $CCl_4$ , а также при искусственно вызванных язвах слизистой желудка.

5) Интратестикулярное применение ультракаина Д-С форте в дозе 0,5 мл обеспечивает эффективное обезболивание при кастрации котов. Применение ультракаина Д-С форте в дозе 8-10 мг/кг для выполнения сакральной эпидуральной анестезии обеспечивает надежное обезболивание и спокойное выполнение ампутации хвоста у собак.

### **Практические предложения**

1. Ультракаин Д-С форте рекомендуется применять для выполнения надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов в дозе 20 мг/кг массы тела животного (по 10 мг/кг в каждую сторону) при проведении полостных операций.

2. Ультракаин Д-С форте рекомендуется применять для выполнения эпидурального введения при необходимости ампутации хвоста у собак в дозе 8-10 мг/кг.

3. Ультракаин Д-С форте рекомендуется применять для выполнения интратестикулярного введения при кастрации самцов в дозах 8-10 мг/кг.

Дальнейшая разработка данной темы целесообразно, так как позволит расширить кругозор о действии ультракаина Д-С форте на ткани органов на ультраструктурном уровне. Кроме того, индивидуальных доз для каждого вида сельскохозяйственных животных по-прежнему остается актуальной.

**Список работ, опубликованных автором по теме диссертации**

1. Аоуендо, А. М. Фармако-токсикологические свойства ультракаина Д-С форте: острая токсичность и кумулятивные свойства / А.М. Аоуендо, Т.В. Гарипов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана.– 2016. – Т. 226 (II). – С.18-21.

2. Аоуендо, А.М. Острая токсичность и кумуляция ультракаина при разных путях введения / А.М. Аоуендо, Т.В. Гарипов // Вестник медицинский РЕАВИЗ. – 2016. – Т. 3. – С.133-136.\*

3. Аоуендо, А.М. Эффективность надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов при экспериментальных поражениях печени и желудка / А.М. Аоуендо, Т.В. Гарипов // Вестник медицинский РЕАВИЗ. – 2016. – Т. 4 (24). – С.110 - 113.\*

4. Аоуендо, А.М. Влияние надплевральной ультракаиновой блокады на воспроизводительные функции крыс / А.М. Аоуендо, Т.В. Гарипов. // Вестник медицинский РЕАВИЗ. – 2017. – Т. 4. – С. 145 -148.\*

5. Гарипов, Т.В. Возможности и целесообразность применения ультракаина Д-С форте в ветеринарии / Т.В. Гарипов, А.М. Аоуендо. // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2017. – Т. 231(III). – С.18 -22.\*

\* - Издания, рекомендованные ВАК РФ