

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАЗАНСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ
ИМЕНИ Н.Э. БАУМАНА»

На правах рукописи

АОУЕНДО АБУА МАТИАС

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УЛЬТРАКАИНА И
ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ВЕТЕРИНАРИИ**

06.02.03-Ветеринарная фармакология с токсикологией

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель -
Гарипов Талгат Валирахманович,
доктор ветеринарных наук, профессор

Казань - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ		Страница
	ВВЕДЕНИЕ	5
1	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1	Общие сведения о применении артикаин-содержащих анестетиков	13
1.2	Побочные эффекты, фармакодинамика и фармакокинетика местных анестетиков	12
1.3	Общая характеристика ультракаина Д-С форте	21
2	ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ	23
2.1	Материалы и методы исследований	23
2.2	Результаты собственных исследований	37
2.2.1	Фармако-токсикологические свойства ультракаина Д-С форте	37
2.2.1.1	Определение острой токсичности ультракаина Д-С форте при разных путях введения	37
2.2.1.1.1	Острая токсичность ультракаина Д-С форте при внутримышечном введении	37
2.2.1.1.2.	Острая токсичность ультракаина Д-С форте при введении в брюшную полость	38
2.2.1.2	Кумулятивные свойства ультракаина Д-С форте	40
2.2.1.3	Хроническая токсичность ультракаина Д-С форте при введении в брюшную полость	42

2.2.1.4	Местно-раздражающие и алергизирующие свойства ультракаина Д-С форте	44
2.2.1.5	Эмбриотоксичность и тератогенность ультракаина Д-С форте при однократном применении для надплевральной блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов	45
2.2.1.6	Изучение тератогенного действия надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов на развитие крысят в постнатальном периоде развития при многократной блокаде родителей	52
2.2.2	Влияние ультракаина Д-С форте на массу тела мышей	57
2.2.3	Влияние ультракаина Д-С форте на температуру тела	57
2.2.4	Изучение поведенческой активности крыс методом «открытое поле» на фоне ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов	59
2.2.5	Разработка доз ультракаина Д-С форте для применения разным видам животных	61
2.2.6	Терапевтическая эффективность надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов	62
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	62

2.2.6.2	Влияние ультракаиновой блокады при экспериментальных патологических процессах в печени, почках, сердце и селезенке, вызванных многократным введением четыреххлористого углерода	65
2.2.6.3	Эффективность применения ультракаина Д-С форте при оперативных вмешательствах на собаках и кошках	68
2.2.6.3.1	Применение сакральной эпидуральной ультракаиновой блокады и циркулярной инфльтрационной анестезии при ампутации хвоста у собак	68
2.2.6.3.2	Эффективность применения ультракаина Д-С форте при кастрации котов	77
2.2.7	Сравнительный анализ эффективности ультракаина (артикаина) с другими местными анестетиками	80
3	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
	ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ	89
	СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	90
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91
	СПИСОК ИЛЛЮСТРИРОВАННОГО МАТЕРИАЛА	103
	ПРИЛОЖЕНИЯ	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы Боль считается биологическим защитным феноменом. Организм за счёт мобилизации необходимых функциональных систем, обеспечивающих поддержание организма, ускоряет процесс преодоления причины её возникновения. Около 90% всех заболеваний сопровождаются с болью. Одной из первостепенных задач современной хирургии, безусловно, является устранение болевых ощущений при различных хирургических вмешательствах [12]. По данным Р. Saxena и соавторы (2013) боль является одним из наиболее часто встречающихся симптомов и вызывает серьезную озабоченность у больного и специалиста. Боль, во многих случаях, рассматривается как сигнал предостережения. Одним из наиболее важных моментов практикующих врачей является контроль или устранение боли. Авторы подтверждают значимость устранения болевых ощущений при различных вмешательствах как важный фактор комфорта пациента и критический элемент оздоровительного процесса [73; 81]. С такой же необходимостью устранения болевых ощущений встречаются ветеринарные специалисты. По мнению А. Livingston (2010), наиболее сложной задачей при использовании анальгетиков является оценка их эффективности, так как отсутствие вербальной коммуникации у животных не только затрудняет диагноз и устранение болевых ощущений, но и ставит под вопросом оценку анальгетической терапии. В современной медицине, доступно множество препаратов предназначенных для общей и местной анестезии. Они обеспечивают проведение без болевых ощущений у пациента даже самые длительные и обширные операции [12]. S. Yadav (2015) в одной из своих научных работ также подтверждает факт снижения страха и беспокойства, связанные со стоматологическими вмешательствами при эффективном обезболивании. [116]. Однако, выбор того или иного местного анестетика основывается на его эффективности, безопасности, низкой токсичности, а также на индивидуальные особенности пациента, личные предпочтения и опыт каждого практикующего врача [119; 94].

Несмотря на доступность разнообразных местных анестетиков, большая часть из них редко используется специалистами из-за недостаточности информации об их эффективности [31]. 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 [11; 76; 68; 49]. 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 (А. Livingston, 2010). В современной стоматологической практике широко применяются артикаинсодержащие препараты из группы амидов. Один из этой группы препаратов – ультракаин Д-С форте, является предметом наших исследований.

Степень разработанности Местные анестетики являются наиболее используемыми препаратами в медицинской стоматологии [45]. Артикаин был синтезирован в 1969 году. Впервые был представлен на европейском рынке в 1976 году и вышел на американский рынок в 2000 году [61]. Особенности артикаина

являются: высокая скорость всасывания препарата, хорошая диффузионная способность, низкая токсичность, высокая активность, большая скорость элиминации [9; 54]. Он является уникальным среди амидных местных анестетиков, так как содержит группу тиопентона вместо бензольного кольца, обнаруженного в лидокаине и других амидных местных анестетиках [61]. Такая химическая структура способствует быстрой диффузии, следовательно, быстрому действию препарата [89;24]. Наши многочисленные поиски в различных открытых источниках, в надежде получить объективные данные об острой, хронической токсичности, а также о кумулятивных и других свойствах ультракаина Д-С форте не увенчались успехом. Кроме того, несмотря на многочисленные положительные качества ультракаина Д-С форте, его применение в ветеринарной практике остается незаметным. Большинство обнаруженных нами информации связано с его применением в медицинской, особенно стоматологической практике. В связи с этим мы решили провести изучение фармако-токсикологических свойств ультракаина Д-С форте и возможности его применения в ветеринарии.

Цель и задачи исследований Изучение новых анестезирующих препаратов, раскрытие их ранее неизвестных свойств, а также их внедрение в ветеринарию представляет не только теоретическую значимость, но и вызывает большой интерес со стороны практикующих специалистов. Этим объясняются наши усилия, направленные на изучение фармако-токсикологических свойств ультракаина Д-С форте, на установление изменений различных (физиологических и биохимических) процессов организма сопровождающихся с его применением, а также на разработку возможных вариантов его применения в ветеринарии.

Исходя из этого, перед нами были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить острую и хроническую токсичность, кумуляцию, местно-раздражающие свойства, а также эмбриотоксичность и тератогенность ультракаина Д-С форте.
2. Определить влияние ультракаина Д-С форте на температуру тела у крыс при внутримышечном введении.

3. Установить влияние ультракаина Д-С форте на массу тела мышей при многократном введении в брюшную полость.
4. Изучить возможности его применения для выполнения двухсторонней надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов и установить её эффективность:
 - а) – на модели искусственно вызванных язвенных поражений слизистой оболочки желудка,
 - б) – при поражениях печени, почек, сердца и селезенки у крыс, вызванных многократным введением четыреххлористого углерода;
 - в) – на развитие крысят (в анте - и постнатальных периодах развития) родителям, которых была выполнена надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов
 - г) – на поведенческие реакции крыс
5. Изучить влияние ультракаина Д-С форте на морфологический и биохимический состав крови у собак.
6. Оценить возможность и целесообразность применения ультракаина Д-С форте при косметических операциях у собак и у кошек.

Научная новизна работы Научная новизна данной работы заключается в предоставлении на общее обозрение новых достоверных сведений о фармако-токсикологических свойствах ультракаина Д-С форте: 1/100 000. Впервые представлены на открытом доступе результаты изучения острой токсичности этого препарата при внутримышечном введении, а также при введении в брюшную полость. Установлено, что максимально переносимая доза ультракаина Д-С Форте для мышей при введении в брюшную полость 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. 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. LD_{50} при многократном введении ультракаина Д-С Форте в брюшную полость для мышей составляет 1464,95 мг/кг, коэффициент кумуляции (Кк) – 5,48. Впервые сообщаются результаты действия препарата при

двухсторонней надплевральной блокаде чревных нервов и пограничных симпатических стволов на язвенные поражения слизистой желудка и других внутренних органов и его влияние на температуру тела. Впервые доказано, что ультракаин Д-С форте в расчете 20 мг/кг масса тела (по 10 мг/кг в каждую сторону) можно применять для осуществления двухсторонней ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов, и он не обладает эмбриотоксическими и тератогенными действиями. Впервые представлены возможные варианты практического применения ультракаина Д-С форте в ветеринарной практике. Впервые доказано, что его можно успешно применять для проведения сакральной эпидуральной и местной инфильтрационной анестезии при проведении вынужденной ампутации хвоста у собак и кастрации котов.

Теоретическая и практическая значимость работы Обоснованность применения ультракаина Д-С форте в ветеринарной практике представляет собой одно из главных достижений данной 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 и 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 может послужить альтернативным препаратом для блокады надплевральной блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов.

Данный препарат не обладает явными эмбриотоксическими эффектами.

Помимо практической значимости проведенных экспериментов, данная работа представляет собой особенную теоретическую особенность, так как раскрывает, ранее неизвестные свойства препарата. Кроме того, она расширяет диапазон знаний о действиях местных анестетиков и таким образом дополняет список уже известных местных анестезирующих препаратов, применяемых в ветеринарной

практике. Проведенные исследования о возможных влияниях ультракаина Д-С форте на организм животных могут послужить основой для более детального изучения данного препарата и его более широкого применения в ветеринарии.

Методология и методы исследования Многочисленные работы, посвященные изучению местных анестетиков, различные доступные сведения о положительных действиях медикаментозных блокад, положительные результаты и успешное применение ультракаина Д-С в медицинской стоматологической практике послужили основанием для данной работы. В качестве предмета наших исследований был использован ультракаин Д-С Форте 1:100 000, выпускаемый “Санofi-Авентис дойчланд гмбх, (Германия)” в ампулах по 2мл.

Несмотря на положительные качества препарата, его применение в ветеринарной практике остается малоизвестным. Экспериментальная часть работы проведена в основном на белых мышах, крысах и кроликах, а практические испытания на собаках и кошках.

Методологическим подходом к решению поставленных задач явилось системное изучение объектов исследования, анализ и обобщение полученных результатов. Предметом 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. 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 – острая и хроническая токсичность, кумуляция, местно-раздражающие свойства, эмбриотоксичность ультракаина Д-С форте и др.
3. Морфобиологических - оценка различных параметров экспериментальных животных.
4. Патоморфологических- вскрытие павших животных.
5. Статистических - статистические анализы полученных результатов.

Изучены фармако-токсикологические свойства ультракаина Д-С форте и его эффективность при различных патологиях. В ходе изучения фармако-токсикологических свойств препарата, определяли его острую токсичность при разных путях введения, хроническую токсичность, кумулятивные свойства, местно-раздражающие свойства, эмбриотоксичность и тератогенность на фоне надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов и др.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀ ультракаина Д-С форте при внутримышечном введении для мышей составляют $255 \pm 21,71$ мг/кг и 400 мг/кг соответственно. ЛД₁₆ составляет 203,55 мг/кг, а ЛД₈₄ – 346,46 мг/кг. Максимально переносимая доза ультракаина Д-С Форте для мышей при однократном внутрибрюшинном введении составляет 240 мг/кг, ЛД₁₆ = 253,24 мг/кг; ЛД₅₀ = $266,67 \pm 2,76$ мг/кг, а абсолютно-летальная доза – 290 мг/кг. ЛД₅₀ при многократном внутрибрюшинном введении ультракаина Д-С Форте для мышей составляет 1464,95 мг/кг, коэффициент кумуляции (К_к) – 5,48.
2. Ультракаин Д-С форте в дозе 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону) применяемый для блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов не подавляет половые рефлексы у крыс и не обладает эмбриотоксичностью и тератогенностью.
3. Надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов с применением ультракаина Д-С форте в дозе 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону) облегчает состояние организма у крыс при поражениях внутренних органов, вызванных многократном внутримышечном введении СС14.
4. Надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов (по 10 мг/кг в каждую сторону) терапевтически эффективна при искусственно вызванных язвах слизистой желудка.

5. Ультракаин Д-С форте в дозе 0,5 мл при введении в ткани каждого семенника на фоне премедикации ксилаветом обеспечивает эффективное обезболивание при кастрации котом.
6. Применение ультракаина Д-С форте в дозе 8-10 мг/кг для выполнения сакральной эпидуральной или инфильтрационной 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 имени Н.Э. Баумана. Работа была представлена на международную научную конференцию «Современные проблемы ветеринарной и аграрной науки и образования», посвященную 150-летию образования Государственной ветеринарной службы России (2016) и получила положительную оценку участников. Основные результаты исследований обсуждены и одобрены на защите научно-квалификационной работы на соискание квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь» и оценены на «отлично». По теме работы опубликованы 5 статей, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения о применении артикаинсодержащих анестетиков

Тема изучения эффективности применения артикаинсодержащих препаратов затронута разными исследователями по всему миру. Артикаин-содержащие препараты в основном применяются при различных стоматологических вмешательствах. Артикаин – широко используемый анестетик в развитых странах. Он имеет более глубокую степень анестезии и большую способность диффундировать через ткани [15;31]. Сравнением анестезирующей эффективности 4% артикаина с адреналином 1: 100 000 и без адреналина при анестезии нижних альвеолярных нервов было выявлено что, для минимизации побочных эффектов, вызванных адреналином, целесообразно применять 4% артикаина без адреналина [31]. Эффект 4% артикаина с адреналином равносителен действию 2% лидокаина при их применении для блокады нижних альвеолярных нервов [87; 23]. Предпочтительным решением для инфильтрационной анестезии нижней челюсти является четырёх процентный артикаин с адреналином [85]. Повторная инфильтрация 4% артикаина с адреналином 1: 100 000, назначаемая через 25 минут после первоначальной инфильтрации, значительно увеличивает продолжительность анестезии [92].

Т.Ю. Ширяк и соавторы доказали эффективность интрасептальной анестезии на нижней челюсти ($70,73 \pm 5,02\%$). При пульпотомии в молярах нижней челюсти отмечали высокую эффективность местного обезболивания артикаиновым анестетиком в 96,29% случаев, а проводниковая анестезия была успешна, проведена в 77,77% случаев у детей до 7 лет [14]. По данным S.F. Malamed, артикаин хорошо переносится при проведении клинических испытаний и имеет низкий профиль токсичности. Многолетний опыт применения ультракаина при стоматологических вмешательствах подтверждает предположение о том, что он имеет низкий риск системной токсичности. Как утверждает ряд авторов,

артикаин 4% с содержанием адреналина 1: 100 000 является безопасным местным анестетиком и может эффективно применяться как у взрослых, так и у детей [72].

Применение артикаина для местной анестезии в практике детской стоматологии возможно с четырех лет [16; 63]. При очередном его применении было установлено, что продолжительность действия препарата при пульпитной анестезии составляет приблизительно 1 час. Анестезия мягких тканей при этом составляет 2,25 ч для верхнечелюстных инфильтратов. Артикаин в 1,5 раза эффективнее лидокаина [29].

По сообщению Е.С. Иощенко и соавторы (2014), оптимальным препаратом для проведения большинства стоматологических вмешательств без необходимости длительного пролонгированного эффекта местного обезболивания для детей старше 5 лет является Ультракаин® Д-С с содержанием эпинефрина 1:200 000. При этом подчеркивают, что применение Ультракаина® Д-С форте, с содержанием эпинефрина 1:100000, рационально при длительном вмешательстве. Таким образом, клиническое применение ультракаина® Д-С форте демонстрирует высокую эффективность в детской стоматологии: дает возможность качественно, безболезненно и безопасно осуществлять санацию стоматологических заболеваний у детей [2]. При сравнительной оценке эффективности применения ультракаина и лидокаина, статистических значимых различий не выявлено. Несмотря на это артикаин все-таки, обладает быстрым обезболивающим действием. Артикаин 4% эффективен при анестезии верхнечелюстных передних зубов и премоляров [108]. Артикаин - амидный местный анестетик с быстрым метаболизмом. Эффективен при локальной инфильтрации и применяется для блокады периферических нервов в стоматологии. В сравнительных исследованиях его клинические эффекты обычно не отличались от клинических эффектов других локальных анестетиков короткого действия, таких как лидокаина, прилокаина и хлорпрокаина, и нет убедительных доказательств, свидетельствующих о его повышенной нейротоксичности. Артикаин оказался подходящим и безопасным препаратом для выполнения процедур, требующих короткой продолжительности действия [74].

Оценкой эффективности местной анестезии при удалении зубов методом подбородочной анестезии по С. Маламеду и при анестезии внутрикостной части подбородочного нерва, было установлено что, продолжительность обезболивающего действия 4% артикаин содержащего местного анестетика с вазоконстриктором 1:200000 составила в среднем 240 ± 10 сек., а при использовании метода С. Маламеда - 230 ± 10 сек. [9].

В настоящее время артикаин доступен в виде 4% раствора, содержащего адреналин 1: 100 000 или 1: 200 000. Клинические испытания, сравнивающие эффективность 4%-го с 2% растворами, не показали существенного клинического преимущества 4% над 2% раствором [52; 39; 62;79]. Артикаин является безопасным и эффективным местным анестезирующим средством и может быть применен во всех аспектах клинической стоматологии для пациентов всех возрастов [118].

Артикаин гидрохлорид 4% с адреналином 1:100000 эффективен для инфильтрационной анестезии при различных операциях [104]. Время начала действия препарата составляет 1-3 минут, а средняя продолжительность анестезии составляет 71 мин. Артикаин не оказывает отрицательного влияния на заживление ран [33]. Клиническое применение анестезирующего раствора, не содержащего адреналин, может быть предложено как возможный вариант при коротких зубных процедурах [102]. Как анестетик амидного типа он чаще используется в сочетании с сосудосуживающими средствами [114]. При сравнительных оценках времени начала и продолжительности действия лидокаина 1: 80000 и артикаина 1: 200000, существенных различий не наблюдалось [58]. Артикаин был представлен как эквивалент прилокаина для инфильтрационной анестезии [115]. Рекомендации относительно максимальных доз артикаина не имеют научного обоснования. Как следствие, максимальная рекомендуемая доза артикаина для людей, составляет 4-7 мг/кг [100]. G. Evans и соавторы в ходе изучения проводимости сенсорных нервов крыс, обнаружили превосходство 4% артикаина над 2% лидокаина при блокировке нервной проводимости [36]. Имеются сообщения, что артикаин в 3,81 раза более эффективен при использовании

инфильтрационным методом [27]. Артикаин 4% без вазоконстриктора может быть применен при обезболивании мягких тканей, например при парадонтите. Концентрация адреналина 1:40 000 в препаратах артикаина дает возможность безболезненно проводить все вмешательства, длительность которых не превышает 10–15 минут. Использование 4 % раствора артикаина с адреналином в концентрации 1:200000 позволяет практически безболезненно проводить все стоматологические вмешательства длительностью до 40 минут. Повышение концентрации адреналина в 4 % растворе артикаина до 1:100 000 не приводило к достоверному повышению эффективности обезболивания, а стойкий эффект ишемии тканей слизистой оболочки альвеолярного отростка, пародонта, пульпы лишь пролонгирует анестезию. Поэтому использование концентрации вазоконстриктора 1:100 000 в 4 % растворе артикаина является необязательным. Анализами гемодинамических показателей подтверждена безопасность проведения местного обезболивания с использованием артикаин-содержащих препаратов. При всех стоматологических вмешательствах, оптимальной концентрации адреналина считается разведение 1:200000 [9]. Сравнительное изучение основных физико-химических показателей качества некоторых артикаин-содержащих анестетиков, таких как содержание активного вещества и примесей, определение оптических изомеров (энантиомеров) и pH раствора препарата показывают, что ультракаин® Д-С форте обладает высоким значением pH среди исследуемых препаратов, что способствует более комфортному проведению вмешательств, чем при использовании анестетиков с более низким pH. Кроме того, более высокое значение pH раствора анестетика благоприятствует более быстрому переходу молекулы артикаина в липидо-растворимую форму, что приводит к ускорению проявления фармакологического эффекта [3].

1.2 Побочные эффекты, фармакодинамика и фармакокинетика местных анестетиков

Местные анестезирующие средства приобрели свою популярность в стоматологии, офтальмологии, малой хирургии и акушерстве с конца 19-го века [69]. Применение местной анестезии позволяет безопасно осуществлять хирургические вмешательства у более хрупкой популяции, которой противопоказано применение общей анестезии, а благодаря быстрому восстановлению общего состояния пациента сокращается продолжительности времени пребывания в больнице [17]. Имеющиеся в настоящее время местные анестетики способны обеспечить высококачественную блокаду нервов в самых разных клинических условиях [80; 78; 82]. Из большого количества рекомендуемых местных анестетиков в настоящее время, только некоторые из них, эффективно применяются в стоматологической практике. Эти соединения в основном содержат вазоконстриктор, например адреналин [55]. Во избежание системных побочных эффектов, концентрация адреналина в растворах местных анестетиков должна быть минимальной [31]. Однако существуют также клинические ситуации (гипертиреоз, сахарный диабет и др.), при которых противопоказано применение препаратов содержащих сосудосуживающие средства, в основном адреналин [50]. В число препаратов проявляющих сосудосуживающие свойства можно также отнести мепивакаин [114]. При проведении сравнительной оценки непереносимости местных анестетиков среди населения Ставропольского края выяснено, что она достаточно высока и составляет у женщин 9,3 %, у мужчин 5,8 %. Установлено, что масштабы непереносимости местных анестетиков не соответствуют данным, отраженным в амбулаторных картах, что свидетельствует о недостаточно полном сборе анамнеза и создает высокую степень риска развития аллергических проявлений, опасных в условиях поликлиники. Наиболее безопасными местными анестетиками, являются препараты, содержащие артикаин и мепивакаин [7]. Учеными разных стран были проведены клинические исследования по

определению концентрации в сыворотке крови и скорости ликвидации артикаина в организме взрослого человека [59; 96]. По мнению ряда авторов, максимальная рекомендуемая доза местных анестетиков для детей должна быть меньше, чем для взрослых и она будет зависеть от системной токсичности препарата. Системная токсичность, в свою очередь, зависит от ряда факторов, таких как абсорбция, распределение, ликвидация и связывания местных анестетиков с белками плазмы крови [26]. Различными исследованиями показано, что число смертельных случаев вызванным местным анестетиком колеблется в диапазоне от 1: 1500000 до 1: 4000000 [67]. Основные побочные эффекты местных анестетиков - аллергические и токсические реакции [67; 48; 117] в виде анафилаксии с тахикардией, гипотонии, слабости, или головокружения [97]. Однако, аллергические реакции, а также случаи передозировки, вызванные местными анестетиками, встречаются очень редко [34; 99; 43; 22; 40; 106; 42]. Несмотря на это, побочные реакции на местные анестетики реально существуют [40; 21; 53; 90] и представляют собой главную проблему для некоторых пациентов [28]. Пропущенный или неправильный диагноз аллергии может иметь серьезные последствия [88].

Метабисульфит натрия, сосудосуживающий элемент, а также консервант, содержащийся в ультракаине и лидокаине, могут вызвать аллергические реакции у пациентов с чувствительностью к сульфиту [30]. В результате проведения локорегионарной анестезии на 100000 человек, было выявлено 15 случаев, из 21278 проведенных периферических блокад сопровождались судорожным явлением (Encyclopédie Médicale, 2009). Локальное применение ропивакаина не обеспечивает снижение боли в течение первой послеоперационной недели. Однако, серьезных побочных эффектов не наблюдалось [110]. При правильном применении артикаин и ропивакаин не оказывают кардиодепрессантного эффекта [109]. Продолжительность действия местного анестетика также является важным фактором при развитии нейротоксичности. Клинические признаки - парестезия языка и слизистой ротовой полости, металлический привкус и головокружение, переходящие в невнятную речь, диплопию, шум в ушах, спутанность сознания,

беспокойство и подергивание мышц, прогрессирующее до нейронной депрессии и приводящее к судорогам и коме. Тяжесть токсического воздействия на сердечнососудистую и центральную нервную систему напрямую связана с местной анестезирующей активностью, дозой и скоростью введения. В этом контексте следует различать острую токсичность, вызванную случайным внутрисосудистым введением, от токсичности, вызванной системно всасываемым местным анестетиком [75]. У новых лекарственных средств, местных анестетиков, в относительно экспериментальных условиях проверены различные свойства, в том числе на их способность индуцировать апоптоз опухолевых клеток человека (клетки нейробластомы SHEP) [113]. Нередко когда нейротоксичность местного анестетика коррелирует с липофильностью и, следовательно, с его потенцией [32; 91]. Некоторые возрастные физиологические изменения, касающиеся периферической нервной системы, по всей видимости, могут оказывать прямое влияние на клиническую длительность блоков периферических нервов и могут быть причиной прямой местной анестезирующей нейротоксичности [47; 111]. Наиболее безопасными местными анестетиками, как, оказалось, являются препараты, содержащие артикаин и мепивакаин [7]. Имеются сообщения, что инъекция различных препаратов, таких как местные анестетики для блока периферических нервов вызывает их повреждение [86].

Установлено, что продолжительность действия местных анестетиков при блокаде седалищного нерва значительно выше у крыс диабетиков по сравнению с крысами, не страдающими диабетом. Статистически достоверное увеличение повреждения нервов наблюдалось у крыс с диабетом после блокады нерва с использованием только ропивакаина. Эти результаты могут иметь значение для дозировки местных анестетиков у пациентов с диабетом, которому проводится региональная анальгезия [60]. При проведении недлительных лечебных манипуляций, а также у детей младше 5 лет использование вазоконстриктора в составе местного анестетика не рекомендуется из-за риска осложнений. В данном случае может быть рекомендован Ультракаин® Д-С форте (без содержания эpineфрина), продолжительность анестезии при этом составляет примерно 20 минут.

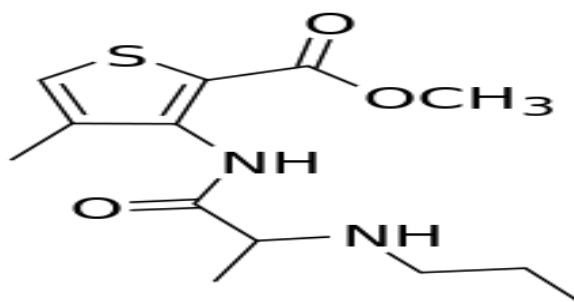
В то же время стоит с осторожностью применять анестетики без вазоконстриктора, так как их быстрая системная абсорбция может способствовать передозировке [70]. Ariane Clairoux (2016), в своей работе резюмирует следующим образом токсические воздействия местных анестетиков. По её данным токсические действия местных анестетиков на нервы выражаются снижением или блокировкой нервной проводимости, на сосудистую систему - вазодилатацией и гипотонией, а на сердце - снижением возбудимости. Со стороны ЦНС, может наблюдаться повышенная возбудимость с последующей общей депрессией [18]. Вопросы отрицательного действия ультракаина на организм животных в доступной литературе практически не раскрыты.

Скорость всасывания местно-анестезирующих препаратов зависит от степени кровоснабжения участка. Большинство местных анестетиков, выводимые из организма через легкие и печень в определенных процедурах применяют без вазоконстриктора (адреналина). Диффузия местных анестетиков происходит во всех тканях организма, особенно, в наиболее кровоснабженных органах [38]. Объем, степень распределения и уровень диффузии препаратов зависит от физико-химических особенностей каждого препарата [46]. Большинство препаратов, используемых, в анестезиологии имеют асимметричный углерод и чаще применяются в виде рацемических смесей (смесь энантиомеров R и S: 1: 1). Среди них, S-энантиомеры в значительной степени обладают благоприятными биологическими свойствами [35; 25]. Несмотря на способность местных анестетиков распространяться во всех тканях организма, их концентрация варьирует от одной структуры к другой. Метаболизм анестетиков амидного ряда в основном происходит в печени [77]. Поэтому желательно иметь данные о состоянии животных перед назначением аминоамидов. Риск токсичности местных анестетиков стремительно повышается при нарушении функции печени [64]. Эффект местноанестезирующих препаратов, их распределение и степень диффузии зависит от концентрации используемого препарата. На их всасываемость влияют: физико-химические особенности добавленного вазоконстрикторов, состояние организма, концентрация и доза применяемого

вещества [19]. С целью снижения риска токсичность препаратов к ним добавляют сосудосуживающие средства, за счет чего происходит снижение местного кровотока. Таким образом, снижается степень всасывания.

1.3 Общая характеристика ультракаина Д-С форте

Амидные местные анестетики представляют собой наиболее используемые препараты в стоматологии (P. Singh, 2012). Ультракаин, лекарственное средство, обладающее высокой анестезирующей активностью. Его в стоматологической практике стали применять с 1978 года. Действующее вещество – артикаина гидрохлорид (Метиловый эфир 4-метил-3[2-пропиламинопропионамидо]-2-тиофенкарбоновой кислоты) + адреналина гидротартрат (эпинефрин). Ниже представлена его химическая формула:



Ультракаин–местный анестетик применяемый для проводниковой и инфильтрационной анестезии. Он обладает высоким обезболивающим эффектом, в 2 раза эффективнее лидокаина и в 6 раз прокаина. Анестетик проникает внутрь нервного волокна, высвобождая при этом основание с липофильными свойствами в результате гидролиза в слабощелочной среде тканей организма (в кислой среде эффект препарата снижается). Таким образом, препарат взаимодействует с нервными рецепторами, блокирует вход Na⁺ в клетку в фазу деполяризации и блокирует проведение импульсов по нервному волокну. Анестезия наступает сразу после введения и длится от 1 до 5 ч. (<https://ru.wikipedia.org/wiki/Ультракаин>). Артикаин встречается под наименованиями: ультракаин, артикаин ИНИБСА, убистезин, септонест,

альфакаин. Ультракаин выпускается в виде 1 и 2% раствор для инъекций в ампулах по 20 мл (в 1 мл -10 и 20 мг артикаина и 0,006 мг адреналина). «Ультракаин D-S»– раствор для инъекций в ампулах по 2 мл, карпулы по 1,7 мл (1 мл содержит 40 мг артикаина гидрохлорида и 6 мкг адреналина гидрохлорида, т.е. 1:200000). «Ультракаин D-S форте»– раствор для инъекций в ампулах по 2 мл, карпулы по 1,7 мл в упаковке по 100 и 1000 шт. (в 1 мл содержится 40 мг артикаина гидрохлорида и 12 мкг адреналина гидрохлорида, т.е.1:100000) (<http://www.lechenieboli.ru/lekarstvenniepreparati/225247.html>).

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 является частью научных исследований кафедры.

Исследования проведены с использованием ультракаина Д-С Форте 1:100 000, выпускаемый Санофи-Авентис Дойчланд гмбх, Германия в ампулах по 2 мл. В 1мл раствора содержатся активные вещества: артикаин гидрохлорид-40мг, эпинефрин гидрохлорид – 0,012 мг. Кроме вышеперечисленных веществ в составе ультракаина Д-С Форте содержится натрия дисульфит (натрия метабисульфит) -0,5 мг, натрия хлорид -1мг, вода для инъекций - до 1 мл. При выполнении работ, дозу препарата определяли в расчете на содержание действующего вещества (артикаина гидрохлорида).

Всего в качестве подопытных животных были использованы 181 белых беспородных крыс, 106 мышей, 12 кроликов, 18 собак и 12 котов.

Основные фармакологические и токсикологические исследования ультракаина Д-С форте проведены в соответствии с Методическими указаниями по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве (1991), «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005) (Хабриев Р.У. и др./Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М, 2005), «Гацура В.В./Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ» (1974), «И.В. Саноцкий / Методы определения токсичности и опасности химических веществ» (1970).

Острая токсичность ультракаина Д-С форте установлена с учетом клинических признаков интоксикации и по числу погибших мышей после внутрибрюшинного ($n = 36$) и внутримышечного ($n = 30$) введений. Вычисление средней смертельной дозы (LD_{50}), максимально переносимой дозы (МПД), LD_{16} и LD_{100} произведены по Керберу (1931). Кумулятивные свойства ультракаина Д-С форте изучены на 20 мышах по методу Лима и соавторов (1968), класс токсичности установлен согласно классификации Л.И.Медведи «Классификация химических веществ по кумуляции в организме (по Л.И.Медведю, 1964)».

Хроническая токсичность препарата изучена на 20 здоровых белых беспородных крысах массой тела 160-180 г. Препарат вводили животным внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг в течение 14 суток.

Местно-раздражающие и аллергизирующие свойства ультракаина Д-С форте изучены на 6-и белых кроликах обоего пола массой тела 2,5-3 кг методами конъюнктивальной пробы и кожной аппликации (Хабриев Р.У. и др./Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М, 2005).

Эмбриотоксическое и тератогенное действие ультракаина Д-С форте изучено на крысах ($n=84$) массой тела 180 г в соответствии с «Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию» (1986).

Действие ультракаина Д-С форте на массу тела мышей ($n = 20$) определяли путем ежедневного взвешивания при внутрибрюшинном введении препарата в дозе 20 мг/кг в течение 20 суток.

Влияние ультракаина Д-С форте на регуляцию температуры тела крыс изучено на 6-ти крысах при внутримышечном введении в дозе 20 мг/кг.

Поведенческие реакции животных определяли с использованием методов приподнятого крестообразного лабиринта (10 крыс) и «открытого поля» (10 крыс).

Эффект надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов при язвенных поражениях слизистой

оболочки желудка крыс ($n = 24$) изучен с применением ультракаина Д-С форте в дозе 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону), а язвенные поражения смоделировали путем внутрижелудочного введения диклофенака натрия в дозе 30мг/кг.

Эффективность надплевральной ультракаиновой блокады при экспериментальных поражениях печени, сердца, почек и селезенки изучено на 15 крысах путем внутримышечного введения четыреххлористого углерода в дозе 2мл на кг массы животного в течение 6 суток.

Эффективность применения ультракаина Д-С форте при оперативных вмешательствах изучена на 12-ти беспородных собаках массой тела 8-10 кг и 6-ти кошках в лечебно-консультационном центре и в лаборатории кафедры физиологии и патофизиологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана.

Морфологический и биохимический анализы крови собак проводили 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 сутки. Определяли морфологический состав и биохимические показатели (АЛТ, АСТ, Фосфор и др.) крови у собак.

Острая токсичность ультракаина Д-С форте при внутримышечном введении изучена на 30 белых беспородных мышях обоего пола массой тела 22,0-26,0г, разделенных на 6 групп по 5 особей в каждой. Животным каждой группы, начиная с первой по шестой, однократно вводили ультракаин 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 суток. 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 мышях 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 в дозах от 240 до 290 мг/кг соответственно. Интервал между дозами-10мг/кг. Вычисление МПД, ЛД₁₆, ЛД₅₀, ЛД₈₄ и ЛД₁₀₀ произведено по методу Кербера (1931). Наблюдение за животными осуществляли аналогично предыдущему эксперименту.

Кумулятивные свойства ультракаина Д-С форте при внутрибрюшинном введении изучены на 20 клинически здоровых белых беспородных мышах обоего пола со средней массой тела 22,0 г по методу Лим и соавт. (1968). Наблюдение за подопытными животными вели ежедневно в течение всего 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 ЛД₅₀ при многократном введении (ЛД_{50n}) к ЛД₅₀ при однократном внутрибрюшинном введении.

Местно-раздражающее действие ультракаина Д-С форте методом накожных аппликации изучено на 6 кроликах– самцах 8 месячного возраста массой тела 2,5-3,0 кг. Ультракаин Д-С форте нанесли на выстриженный участок кожи боковой поверхности туловища животных по 3 капли. На противоположный участок в таком же объеме нанесли изотонический раствор натрия хлорида. Исследование сенсibiliзирующего действия вещества проводили путем 20 повторных накожных аппликаций на участок боковой поверхности туловища размером 2x2 по 5 раз в неделю. За животными наблюдали каждый день в течение всего периода эксперимента. Реакцию оценивали по шкале кожных проб: 1- бледно-розовая кожа по всему участку или его периферии; 2-ярко-розовая эритема по всему участку; 3- красная эритема по всему участку; 4-инфильтрация или отек кожи при наличии или отсутствии эритемы; 5-эритема, выраженная инфильтрация, образование корочки.

Действие ультракаина Д-С форте на слизистые оболочки глаз изучено на 6-ти кроликах массой тела 2,5-3,0 кг методом конъюнктивальной пробы. При этом с помощью глазной пипетки животным вводили 1 каплю раствора ультракаина Д-С форте на конъюнктиву правого глаза, во второй глаз (контрольный) вводили одну

каплю стерильного физиологического раствора натрия хлорида. Учитывали реакцию слизистой оболочки глаза на действие ультракаина Д-С форте, капиллярное кровенаполнение, на состояние (сужение или расширение) зрачка и на поведение животного.

Эффективность ультракаиновой блокады при язвенных поражениях слизистой желудка, вызванных внутрижелудочным введением диклофенака натрия в дозе 30 мг/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. Крысам 4-й (интактной) группы ничего не вводили. 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 площади язвенных поражений слизистой оболочки желудка.

Влияние ультракаина Д-С форте на температуру тела при внутримышечном введении определяли на 6 белых беспородных крысах массой тела $180,0 \pm 5,0$ г при помощи электротермометра с ректальным датчиком (термометр медицинский цифровой AVDT-10) до и после введения препарата через 30, 60, 90 и 120 мин.

Влияние многократного введения ультракаина Д-С форте на массу тела мышей изучали на фоне ежедневного введения в брюшную полость ультракаина Д-С форте в дозе 20 мг/кг в течение 20 суток. При этом среднее арифметическое

значение живой массы животных определяли ежедневно перед введением препарата в течение всего периода опыта.

Эффект надплевральной ультракаиновой блокады при экспериментальных патологических процессах в печени, почках, сердце и селезенке изучен на 15 половозрелых белых беспородных крысах. Патологические изменения в печени и в других внутренних органах вызывали путем внутримышечного введения четыреххлористого углерода в виде 2,0 мл/кг массы тела в течение 6 суток. Эксперимент проведен на крысах обоего пола средней массой тела $220,0 \pm 8,0$ 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 20 мг/кг (по 10мг/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, вскрывали и произвели морфологическую оценку внутренних органов (сердца, печени, селезенка, почек).

Поведенческие реакции животных определяли с использованием метода «открытого поля». При этом за 24 часа до тестирования были проведены формирование групп и метка животных. За 2 часа до начала эксперимента животные были помещены в тихое, слабо освещенное помещение. Избегали при этом активные манипуляции (кормление, взятие в руки и др.). Четырех минутное тестирование осуществлено путем помещения животного в центр арены и регистрации необходимых параметров (количество актов дефекации, мочеиспускания, груминг, заглядывание отверстия, опирание на край поля, изменение поведения и другие). Груминг у животных оценивали по совершению животными быстрых круговых движений лапами вокруг носа и небольшой

области вокруг него, умывания области глаз, заведения лап за уши и перехода на умывание всей головы, лап, боков, туловища, аногенитальной области, хвоста. Обследование отверстий на площадке совершается животными путем заглядывания или засовывания головы в отверстие. Количество мочеиспускания, а также актов дефекации фиксировали в каждый момент их осуществления.

Поведенческие реакции крыс с использованием приподнятого крестообразного лабиринта изучали путем оценки времени, потраченного животным на закрытых и открытых дорожках. За 8 часов до тестирования, всех животных лишали корма и воды, а также минимизировали любые манипуляции способствующие их раздражению. В качестве подопытных животных использованы 10 белых беспородных крыс разделенных на 2 группы. Одна группа- контрольная, а вторая опытная. Животным опытной группы за 30мин до начала эксперимента осуществляли надплевральную ультракаиновую блокаду чревных нервов и пограничных симпатических стволов с применением ультракаина Д-С форте в дозе (по 10 мг/кг в каждую сторону). Животные контрольной группы были освобождены от наших воздействий (кроме помещения их на площадь) «открытое поле».

Эмбриотоксичность и тератогенность ультракаина Д-С форте при однократном применении для надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов изучена на 56 (40 самок и 16 самцов) половозрелых белых беспородных крысах массой тела 180-200 г. Эксперимент состоял из 2 частей.

В первой части опыта на 28 крысах было изучено влияние ультракаина Д-С форте на половое поведение и эмбрионы 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 самцов). 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 ультракаин Д-С форте из расчета на действующее вещество (артикаина) – 20мг/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 умертвляли 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 Д-С форте.

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.

Скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания изучена со вторых суток наблюдений. С этой целью, были

использованы различные методы: избегание обрыва, избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом), переворачивание на плоскости, отрицательный геотаксис и другие. Большинство этих показателей изучали однократно в предполагаемый день созревания того или иного рефлекса у контрольных крыс.

Переворачивание на плоскости изучено путем перевода крысят в спинное положение на плоской поверхности и определения времени их возвращения в естественное положение. Эксперимент повторялся до полного формирования рефлекса, переворачивания на плоскости.

Отрицательный геотаксис – одноминутный эксперимент проведен раз в сутки путем помещения крысят на наклонную плоскость (25°) головой вниз. Последующее поворачивание животного на 180° свидетельствовало о полном формировании рефлекса.

Для определения сроков созревания рефлекса избегания обрыва – крысят ставили на возвышающуюся платформу (1,30 м над уровнем пола) таким образом, чтобы передние лапы касались края стола. Отползание крысят от края в последующие 10сек. считали признаком завершения формирования рефлекса избегания обрыва.

Избегание обрыва (вызванным визуальным стимулом)- данный эксперимент проводился однократно после открытия глаз у крысят путем помещения их на площадку, поднятую на высоту 45см над поверхностью. Избегание падения оценивалось как положительное решение.

Исследование эмоционально-двигательного поведения и способности к тонкой координации движений провели с применением способа «переворачивание в свободном падении» (Хабриев Р.У. и др./Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ М, 2005).

Изучение эмбриотоксичности и тератогенности при многократной ультракаиновой блокаде проведено на половозрелых белых крысах средней массой тела 180-200 г. Группы животных были созданы аналогично предыдущему эксперименту по изучению эмбриотоксичности и тератогенности

на фоне однократной ультракаиновой блокады. Блокада производилась самцам за исключением, интактных, трехкратно с интервалом 7суток. Самкам в отличие от самцов ультракаиновую блокаду проводили с учетом их физиологического состояния: первый раз за 1 час до их подсаживания к самцам, а далее на 5й 15й, и 20-й дни беременности. После рождения крысят, обращали внимание на ряд показателей: среднее количество крысят на одну самку, наличие или отсутствие у них явных признаков патологии, время отлипания ушной раковины, время появления первичного волосяного покрова, время прорезывания резцов, открытие глаз, опускание семенников, открытие влагалища. Были определены также процент живых и мертвых новорожденных, средняя масса тела при рождении, средняя масса за неделю, а также за 1 месяц.

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 тела $10 \pm 0,5$ кг, разделенных на 2 группы по 6 животных. Первой группе собак перед ампутацией выполняли циркулярную инфльтрационную анестезию хвоста, а животным второй группе - сакральную эпидуральную анестезию. Операция, с нашим участием, проведена в лечебно-консультационном центре Казанской государственной академии ветеринарной медицины им Н.Э. Баумана. За 12 часов до операции животные были лишены корма, но имели свободный доступ к воде. Перед оперативным вмешательством у животных произведено взятие крови для морфологического и биохимического анализов, а также определяли температуру, пульс и дыхание. Животных фиксировали на операционном столе с последующим выстриганием и обработкой оперативного поля. При выполнении сакральной эпидуральной анестезии точку введения между 1 и 2-ым хвостовым позвонками определяли пальпацией и перпендикулярно вводили иглу под кожу. Далее иглу продвигали в сторону корня хвоста под углом 60° на глубину 2 см и, убедившись в правильном положении иглы, присоединяли к ней шприц и вводили 2мл ультракаина Д-С форте. Через 15-20 минут на месте операции сдвигали кожу к

основанию хвоста и накладывали на него кровоостанавливающий жгут. Затем скальпелем производили циркулярный разрез кожи и отсекание хвоста, между позвонками, предварительно завязав крупные кровеносные сосуды. Рану ушивали и накладывали бинтовую повязку.

Аналогичным образом произведена ампутация хвоста с применением циркулярной инфильтрационной анестезии. С этой целью, ультракаин Д-С форте в объеме 2 мл вводили по линии предстоящего разреза в толщу кожи и в подкожную жировую клетчатку, охватив окружающие ткани.

Оперативные вмешательства по изучению эффективности применения ультракаина Д-С форте при кастрации котов ($n = 6$) проведены в операционной комнате кафедры физиологии и патофизиологии. Животных с 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 1мл). Техника операции: кастрацию проводили закрытым способом путем рассечения кожи мошонки, подкожной клетчатки, фасции. После наложения лигатуры вокруг семенного канатика, отсекали последний ниже лигатуры. Культю обрабатывали 5% спиртовым раствором йода.

Общая схема фармако-токсикологических и других исследований показана на рисунке 1, а в таблице 1 указан перечень проведенных исследований.

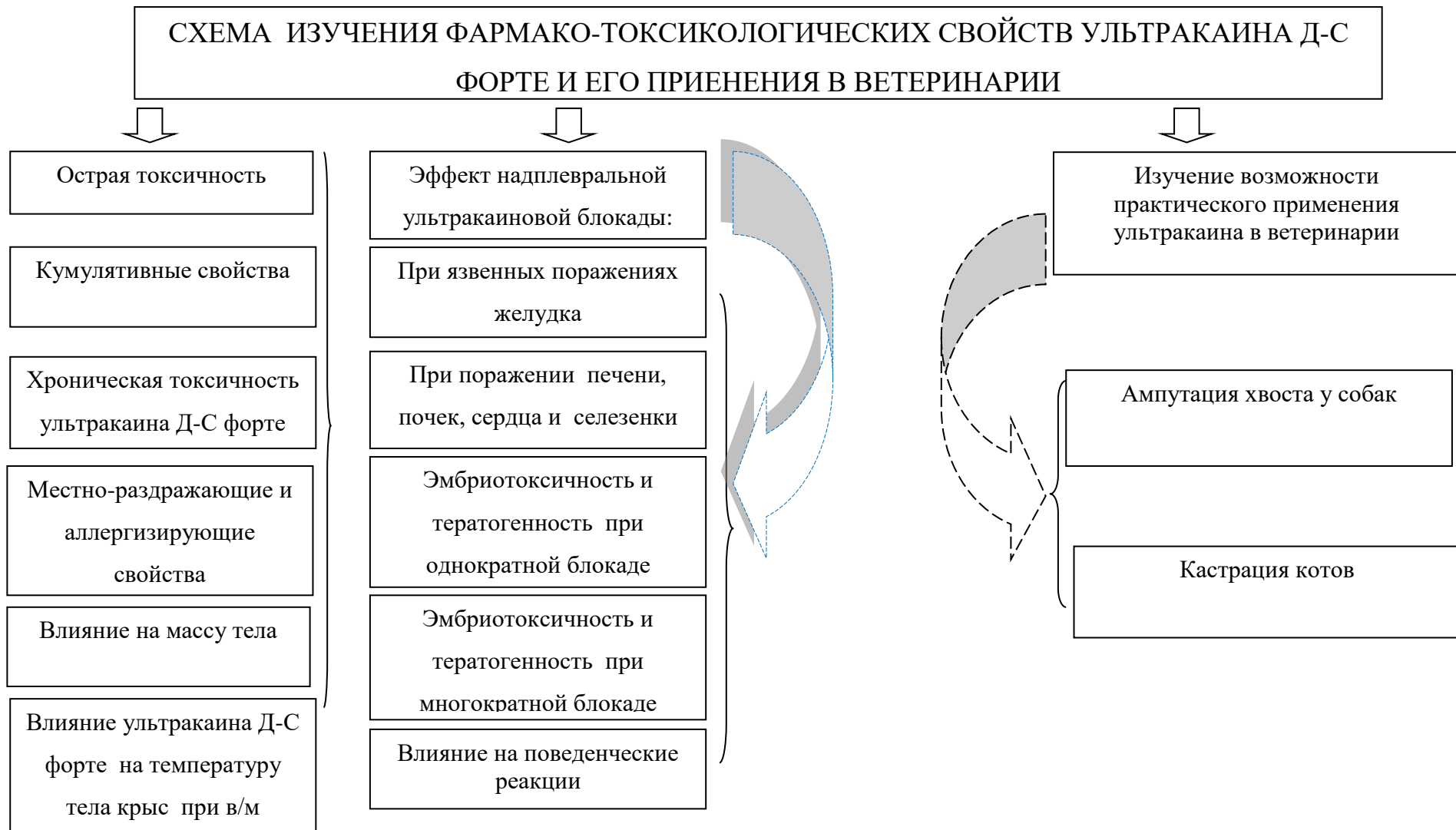


Рисунок 1- Общая схема проведения экспериментов

Таблица 1- Перечень проведенных экспериментов и количество использованных животных

№	Наименование эксперимента	Вид животных	Количество
1	Определение острой токсичности при внутрибрюшинном введении	Мышь	36
2	Определение острой токсичности при внутримышечном введении	Мышь	30
3	Изучение кумулятивных свойств	Мышь	20
4	Хроническая токсичность ультракаина Д-С форте при введении в брюшную полость	крыса	20
5	Определение местно-раздражающего действия	Кролик	12
6	Эффект надплевральной ультракаиновой блокады при язвенных поражениях желудка	Крыса	24
7	Эффект надплевральной ультракаиновой блокады при поражении печени, сердца, почек и селезенки	Крыса	15
8	Эмбриотоксическое и тератогенное действие на фоне однократной надплевральной ультракаиновой блокады	Крыса	56
9	Эмбриотоксическое и тератогенное действие на фоне многократной ультракаиновой блокады	Крыса	28

№	Наименование эксперимента	Вид животных	Количество (n=)
10	Влияние ультракаина Д-С форте на температуру тела	Крыса	06
11	Влияние ультракаина Д-С форте на массу тела мышей	Мышь	20
12	Изучение поведенческой активности крыс методом «открытое поле» на фоне ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов	Крыса	20
13	Разработка доз ультракаина Д-С форте для применения разным видам животных	Крыса	12
		Собака	6
		Кошка	6
14	Ампутация хвоста на фоне циркулярной инфильтрационной ультракаиновой анестезии	Собака	6
15	Ампутация хвоста на фоне сакральной эпидуральной ультракаиновой анестезии	Собака	6
16	Кастрация (интратестикулярное введение ультракаина Д-С форте)	Кот	6
17	Сравнительный анализ эффективности ультракаина (артикаина) с другими местными анестетиками	-	-

2.2 Результаты собственных исследований

2.2.1 Фармако-токсикологические свойства ультракаина Д-С форте

2.2.1.1 Определение острой токсичности ультракаина Д-С форте при разных путях введения

2.2.1.1.1 Острая токсичность ультракаина Д-С форте при внутримышечном введении

Внутримышечное введение ультракаина Д-С форте мышам в зависимости от дозы сопровождается следующими клиническими признаками: активация движений, сопровождаемые сильными прыжками, не координированными движениями, затем животные падают на бок с тетаническими сокращениями скелетной мускулатуры, дыхание учащенное. 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 Д-С форте 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.

Цифровой материал опыта приведен в таблице 2

Таблица 2- Количество павших и выживших мышей после внутримышечного введения ультракаина Д-С форте.

Доза (мг/кг)	150	200	250	300	350	400
Выжило	05	03	02	02	01	00
Пало	00	02	03	03	04	05
Z	00	01	2,5	3	3,5	4,5
D	50	50	50	50	50	50
Z.D	0	50	125	150	175	225
$\Sigma(Z.D)$	725					
$LD_{50}=LD_{100} - \Sigma(Z.D)/n = 255 \pm 21,71$						

Z- Среднее число животных павших от двух смежных доз соседних чисел «павших».

D- Интервал между дозами, n= число животных

2.2.1.1.2 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 тела 22-26 г в дозах от 240 до 290 мг/кг (таблица 3). Клиническая картина отравления у всех животных была практически одинаковой, что и после внутримышечного введения ультракаина Д-С форте.

Через 5 мин после однократного внутрибрюшинного введения ультракаина Д-С форте 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 смертельным 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 объём введенного препарата, кровенаполнение брыжеечных сосудов, легкие воздушные, у большинства животных желудочки сердца пустые. Результаты опыта приведены в таблице 3.

Таблица 3– Число погибших и выживших мышей после введения ультракаина Д-С форте в брюшную полость.

Доза (мг/кг)	240	250	260	270	280	290
Выжило	06	05	04	02	02	00
Пало	00	01	02	04	04	06
Z	00	0,5	1,5	03	04	05
D	10	10	10	10	10	10
Z.D	00	05	15	30	40	50
$\Sigma(Z.D)$						140
$LD_{50} = LD_{100} - \Sigma(Z.D)/n = 266,67$						

Z- Среднее число животных павших от двух смежных доз соседних чисел

D- Интервал между дозами, n= число животных

2.2.1.2 Кумулятивные свойства ультракаина Д-С форте при введении в брюшную полость

Изучение кумуляции ультракаина Д-С форте проведено на 20 белых мышах средней массой тела 22-26 г. Животных фиксировали в положении вниз головой и инъекционной иглой вводили в брюшную полость расчетный объем препарата. Первоначальная доза, вводимая, в течение первых 4 суток составляла 0,1 часть от ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении. В последующие каждые 4 дня вводимую дозу увеличивали в 1,5 раза. В течение всего периода исследования животные находились под наблюдением. Обращали внимание на их общее состояние, на клиническую картину интоксикации, употребление воды и корма, а также учитывали число павших и выживших мышей. Коэффициент кумуляции определяли по отношению ЛД₅₀ при многократном введении (ЛД_{50n}) к ЛД₅₀ при однократном внутрибрюшном введении. Результаты исследований представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4– Продолжительность и вводимые дозы ультракаина Д-С форте в организм мышей

Вводимая доза	Сроки введения (сутки)						
	1-4	5-8	9-12	13-16	17-20	21-24	25-26
Ежедневная доза, в частях от ЛД ₅₀ острого	0,1	0,15	0,225	0,33	0,50	0,75	1,14
Вводимая доза (мг/кг)	27	40	58,74	90,25	133,5	202,92	304,32
Суммарная доза за 4 сутки, и 2 последние дни мг/кг	108	160	234,96	361	534	811,68	608,64
Суммарная доза по периодам введения (мг/кг)	108	268	502,96	863,96	1397,96	2209,64	2818,28

Таблица 5 – Расчет суммарной летальной дозы ультракаина Д-С Форте при введении в брюшную полость мышей

Срок опыта (сутки)	Суммарная доза мг/кг	Количество животных		Z	d	Z.d
		Живых	павших			
1-е	27,00	20	0	-	-	-
2-е	54,00	20	1	0,5	27,00	13,50
3-е	81,00	19	2	1,5	27,00	40,50
10-е	385,48	17	3	2,5	304,48	761,20
12-е	502,96	16	4	3,5	117,48	411,18
13-е	593,21	15	5	4,5	90,25	406,13
18-е	1130,96	14	6	5,5	537,75	2957,63
21-е	1600,88	10	10	8,0	469,92	3759,36
22-е	1803,80	9	11	10,5	202,92	2130,66
23-е	2006,72	6	14	12,5	202,92	2536,50
24-е	2209,64	5	15	14,5	202,92	2942,34
25-е	2513,96	1	19	17,0	304,32	5173,44
26-е	2818,28	00	20	19,5	304,32	5934,24
$\Sigma(Z \cdot d) =$					27066,67	

Z- Среднее число животных павших от двух смежных доз соседних чисел,

d- Летальная доза ультракаина Д-С Форте при введении в брюшную полость (мг/кг).

Установлено, что на 26-е сутки введения ультракаина Д-С форте 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 Д-С форте 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 «павших». $LD_{50n} = 2818,28 - (27066,67 \div 20) = 1464,95$. 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. Согласно классификации химических веществ по степени кумуляции в организм по Л.И. Медведю (1964) ультракаин Д-С форте относится к веществам со слабовыраженной кумуляцией.

2.2.1.3 Хроническая токсичность ультракаина Д-С форте при введении в брюшную полость

Хроническая токсичность препарата изучена на 20 клинически здоровых белых беспородных крысах массой тела 160-180 г. Препарат вводили животным внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг в течение 14 суток. За животными наблюдали в течение 30 суток с момента начала эксперимента. Обращали внимание на их общее состояние, поведенческую активность, на прием корма и воды, а также на клиническую картину интоксикации. В последний день наблюдения произвели декапитацию 10 животных из общего количества использованных в опыте и производили взятие крови для определения гематологических показателей (количества эритроцитов, общего количества лейкоцитов, концентрации гемоглобина и др.). В таблице 6 представлены цифровые материалы данного исследования.

При изучении хронической токсичности препарата не было выявлено случаев гибели крыс. На 10-е сутки после введения препарата отмечалось снижение общего состояния животных, они становились малоподвижными, забиваются в угол клетки. Аппетит у животных сохранен в течение всего периода наблюдения. При анализе результатов морфологических исследований крови было установлено незначительное снижение содержания количества эритроцитов на

7,96% по сравнению с контрольными значениями, а процентное содержание гемоглобина снижено на 6,53%. Незначительное увеличение содержания нейтрофилов (от $19,59 \pm 0,16\%$ до $20,17 \pm 0,16\%$), лимфоцитов (от $69,25 \pm 5,39\%$ до $71,09 \pm 5,63\%$) зафиксировано после многократного внутрибрюшинного введения препарата по сравнению с контрольными данными. При этом установлено резкое снижение процентного содержания моноцитов, эозинофилов и базофилов на 40,76; 37,39; и 52,38% соответственно.

Таблица 6 – Морфологический состав крови крыс (n=10) при внутрибрюшинном введении ультракаина Д-С форте

Показатель	Средняя величина	
	До введения препарата	после введения препарата
Эритроциты (RBC), $10^{12}/л$	$7,66 \pm 0,12$	$7,05 \pm 0,10^{**}$
Гемоглобины (HGB), г /%	$12,55 \pm 0,15$	$11,73 \pm 0,16^{**}$
Лейкоциты (WBC), $10^9/л$	$10,85 \pm 0,29$	$11,11 \pm 0,15$
Нейтрофилы, %	$19,59 \pm 0,16$	$20,17 \pm 0,16$
Лимфоциты (LYM), %	$69,25 \pm 5,39$	$71,09 \pm 5,63^*$
Моноциты, %	$2,6 \pm 0,23$	$1,54 \pm 0,17^*$
Эозинофилы, %	$1,23 \pm 0,16$	$1,69 \pm 0,14^*$
Базофилы, %	$0,21 \pm 0,06$	$0,10 \pm 0,04^*$

– * p < 0,05, ** – p < 0,001

2.2.1.4 Местнораздражающие и алергизирующие свойства ультракаина Д-С форте

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.

Местно-раздражающее действие ультракаина Д-С форте на слизистую оболочку глаз изучено на 6-и белых беспородных кроликах массой тела 2,5 – 3,0 кг. Животных фиксировали и с помощью глазной пипетки каждому кролику наносили по 1 капле ультракаина Д-С форте на конъюнктиву правого глаза, во второй глаз (контрольный) вводили 1 каплю стерильного физиологического раствора натрия хлорида. Реакцию учитывали через 15 мин, и 24 - 48 ч. Результаты оценивали по шкале: 1- легкое покраснение слезного протока, 2- покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице, 3- покраснение всей конъюнктивы и склеры. Визуально установлено, что на введение ультракаина Д-С форте животные реагировали частым морганием и движением головы из стороны в сторону. За этим следовало легкое кровенаполнение капилляров и кратковременное расширение зрачка. В данном случае движение головы и моргание у животных можно объяснить как проявление естественной защитной реакции организма на действие внешнего фактора. Помимо этого кратковременное расширение зрачка, наблюдаемое после нанесения ультракаина Д-С форте, возможно является результатом действия эпинефрина гидрохлорида входящего в состав ультракаина Д-С форте. В ходе эксперимента было установлено, что ультракаин Д-С форте не вызывает воспаления слизистой оболочки глаз и не нарушает целостности кожи. Следовательно, ультракаин Д-С форте не обладает выраженным местным раздражающим действием.

2.2.1.5 Эмбриотоксичность и тератогенность ультракаина Д-С форте при однократном применении для надплевральной блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов.

Эксперимент проведен на 56 (40 самок и 16 самцов) половозрелых белых беспородных крысах массой тела 180-200 г. Он состоял из 2 частей.

В первой части опыта, на 28 крысах, разделенных на 4 группы из 7 особей (5 самок + 2 самцов) было изучено влияние ультракаина Д-С форте на половое поведение и эмбрионы в эмбриональной стадии развития. Первая группа животных - контрольная (5 интактных самок и 2 интактных самцов). Во второй группе самкам проводили надплевральную ультракаиновую блокаду чревных нервов и пограничных симпатических стволов и помещали в клетку 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 оставляли вместе в клетке. Для выполнения надплевральной блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов использовали ультракаин Д-С форте из расчета на действующее вещество (артикаина) – 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону). Обращали внимание, на общее состояние животных, прием корма и воды. На 20-е сутки беременности самок умертвляли 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 (Таблица № 7).

Клинически, на введение ультракаина Д-С форте животные отвечали беспокойством, затем угнетением общего состояния. Животные забываются в угол. У них наблюдается кратковременное нарушение двигательной активности тазовыми конечностями. К норме приходили через 30 – 40 мин.

Таблица 7- 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 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 существенное влияние на процессы оплодотворения и на внутриутробное развитие эмбрионов. Цифровой материал исследований представлен в таблице № 7.

Вторая часть опыта проведена, аналогичным образом предыдущему 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 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.

В таблице № 8 представлены результаты изучения физического развития крысят, родившихся от крыс, которым была выполнена однократная надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов.

Таблица 8- 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	10,00±1,25	8,75±1,19	9,30±0,70	8,90±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	3-4
Появление первичного волосяного покрова (сутки)	7-8	8	7-8	8-9
Прорезывание резцов (сутки)	8-9	8-9	9,00	7-9
Открытие глаз (сутки)	16-17	15-16	16-17	17,00
Опускание семенников (сутки)	24-25	25	25-26	25-26
Открытие влагалища (сутки)	30-31	30-31	31	31
Средняя масса тела за неделю	9,65±0,34	9,90 ± 0,78	10,01±0,13	10,98±0,40

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 № 8), 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 ($5,09 \pm 0,9$ г) отмечена у новорожденных крысят 4-й группы, а самая высокая - у второй группы ($5,61 \pm 0,39$ 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.

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 (таблица № 9). Формирование рефлекса «отрицательный геотаксис» у крысят контрольной и четвертой групп полностью сформировалась в среднем на 7-8-е сутки постнатального развития, а у крысят остальных групп на 8-9-е сутки. Формирование рефлекса переворачивания крысят в свободном падении завершилось во всех группах на 20-е сутки после рождения. Срок формирования рефлекса переворачивания на плоскости у животных интактной и III-й групп составляет 7-8 суток, у животных II-й и IV-й групп - 8-9 суток. Формирование рефлекса избегания обрыва у животных всех групп завершилось на 8-9-е сутки постнатального развития. Особых отличий между полученными данными не наблюдалось. Следовательно, надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов родителей не оказывает отрицательного влияния на постнатальное развитие крысят.

Таблица 9 – Скорость 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
Отрицательный геотаксис	7-8	9	8-9	7-8
Избегание обрыва	8-9	8	8-9	9
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

2.2.1.6 Изучение тератогенного действия многократной надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов родителей на развитие крысят в постнатальном периоде развития при многократной блокаде

Группы животных были созданы аналогично предыдущему эксперименту по изучению эмбриотоксичности и тератогенности на фоне однократной ультракаиновой блокады. Блокада производилась самцам за исключением, интактных, трехкратно с интервалом 7суток. Самкам в отличие от самцов ультракаиновую блокаду проводили с учетом их физиологической особенности: первый раз препарат ввели до их подсаживания вместе с самцами, а далее на 5-й, 15-й, и 20-й дни беременности.

Анализ результатов физического развития крысят, родившихся от крыс, которым выполнена многократная надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов (таблица № 10) позволяет делать следующие выводы:

Во всех группах за исключением III-й группы, продолжительность беременности у самок находится в пределах 23 суток. У самок III-й группы животных, то есть группа животных, где блокада осуществлена только самцам, средняя продолжительность беременности составила $22,75 \pm 0,41$ суток. У животных первой и четвертой групп – $23,0 \pm 0,47$ и $23,03 \pm 0,7$ суток соответственно, а у животных второй группы- $23,25 \pm 0,29$ суток. Среднее количество крысят полученных от крыс контрольной группы составляет $10,0 \pm 1,25$, у животных второй и четвертой групп- $8,50 \pm 0,75$ и $8,20 \pm 0,7$ соответственно. Самое низкое значение получено у животных третьей группы, где блокада осуществлена только самцам ($7,0 \pm 1,25$). Мертворожденных крысят не было во всех группах.

Средняя живая масса новорожденных от крыс II-й и IV-й групп находилась на уровне 5,02 и 4,99 г соответственно. Самое высокое значение средней живой

массы зафиксировано у крысят, родившихся от родителей III-й группы (5,88 г). Данное значение выше среднего от контрольной группы (5,52 г).

Существенных различий не наблюдалось при изучении срока появления первичного волосяного покрова, а также во времени отлипания ушной раковины у крысят всех групп. У крысят I-й, II-й и IV-й групп, процесс открытия глаз завершен на 16-17-е сутки после рождения, а у крысят III-й на одни сутки раньше.

Сроки отпускания семенников и открытия влагалища находится в пределах нормы практически у всех крысят.

Средняя живая масса тела (за первую неделю) у крысят, полученных от первой и четвертой группы животных, находится практически на одном уровне ($9,65 \pm 0,34$ и $9,7 \pm 0,5$) соответственно. У второй и третьей групп наблюдался наибольший рост $10,53 \pm 0,2$ и $10,72 \pm 0,54$ соответственно.

Следовательно, блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов у самок до наступления беременности и на 5-й, 15-й и 20-й дни беременности не оказывает отрицательного действия на наступление беременности и на внутриутробное развитие потомства (таблица №10).

В результате многократного проведения надплевральной блокады с применением ультракаина Д-С форте в дозе 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону) было выявлено незначительное колебание величины показателей, исследуемых при изучении скорости созревания плодов. Быстрее формирование рефлекса избегания обрыва, вызванное визуальным стимулом зафиксировано у животных контрольной группы (14-16 суток). Самый поздний срок у животных III -й группы (18-19 суток). У всех полученных крысят на 9-е сутки полностью был сформирован рефлекс «избегание обрыва». Рефлекс переворачивания в свободном падении полностью сформирован у животных первой и четвертой групп на 20-е сутки постнатального развития, у животных второй и третьей групп на 22-е сутки.

Результаты внесены в таблицу №11.

Таблица 10 – Физическое развитие крысят, родившихся от крыс, которым выполнена многократная надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов

Показатель	Группа животных			
	Контроль (интактные самцы + интактные самки) (I)	Надплевральная блокада самок + интактные самцы (II)	Надплевральная блокада самцов + интактные самки (III)	Надплевральная Блокада самцов и самок (IV)
Продолжительность беременности (сутки)	23,00±0,47	23,25±0,29	22,75±0,41	23,03±0,70
Количество крысят	10,00±1,25	8,50±0,75	7,00±1,25	8,20±0,70
Процент живых / мертвых новорожденных	100/00	100/0	100/0	100/00
Средняя масса тела крысят при рождении (г)	5,52±0,20	5,02±0,03	5,88±0,16	4,99 ± 0.30
Отлипание ушной раковины (сутки)	3-4	3-4	4	4
Появление первичного волосяного покрова (сутки)	4-5	4-5	4-5	4-5

Продолжение таблицы №10				
Прорезывание резцов (сутки)	8-9	8	7-8	8-
Открытие глаз (сутки)	16-17	16-17	15-16	16-17
Опускание семенников (сутки)	24-25	26	25-26	25-26
Открытие влагалища (сутки)	30-31	31-32	31-32	30-31
Средняя масса тела за неделю	9,65±0,34	10,53±0,20	10,72±0,54	9,7±0,50
Средняя масса за 1 месяц	25,14±1,20	23,25±1,46	32,12±1,70	27,50±0,80

Таблица 11- Сроки созревания крысят родившихся от крыс, которым выполнена многократная надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов

Рефлекс	Группа и срок формирования рефлексов (сутки)			
	I (интактные самцы + интактные самки)	II Блокада самцов + Интактные самки	III Блокада самок + интактные самцы	IV Блокада (самцов + самок)
Переворачивание на плоскости	7-8	8-9	7-8	8
Отрицательный геотаксис	7-8	9	8-9	7-8
Избегание обрыва	8-9	8-9	8-9	9
Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом)	14-16	15-18	18-19	16-17
Переворачивание в свободном падении	18-20	21-23	20-22	19-20

2.2.2 Влияние ультракаина Д-С форте на массу тела мышей

Влияние многократного введения ультракаина Д-С форте на массу тела изучали на мышах (n=20) на фоне ежедневного введения в брюшную полость ультракаина Д-С форте в дозе 20 мг/кг в течение 20 суток. При этом среднее арифметическое значение живой массы животных определяли ежедневно путем взвешивания перед введением препарата в течение всего периода опыта (таблица 12).

Таблица 12– Средняя масса тела мышей при многократном введении ультракаина Д-С форте

Срок введения	Средняя живая масса (г)
До введения ультракаина Д-С форте	22,0
После введения ультракаина Д-С форте	
5-е сутки опыта	22,88
10-е сутки опыта	23,47
15-е сутки опыта	22,63
20-е сутки опыта	23,64

После 20-ти суточного введения ультракаина Д-С форте было установлено, что исследуемый препарат негативно не влияет на массу тела мышей, так как средняя масса животных в начале опыта составила 22,0 г а на 20-е сутки– 23,64 г.

2.2.3 Влияние ультракаина Д-С форте на температуру тела

Эксперимент по выявлению возможных влияний ультракаина Д-С форте на температуру тела животных проведен на 6 клинически здоровых беспородных

крысах. Препарат вводили внутримышечно в дозе 20 мг/кг массы тела в течение 20 суток.

Ректальную температуру тела у животных измеряли термометром медицинским цифровым AVDT-10 до и через- 30, 60, 90 и 120 мин после введения ультракаина Д-С форте. Датчик термометра вводили в прямую кишку на глубину 2,5см. Результаты данного эксперимента приведены в таблице №13.

Таблица 13–Температура тела крыс (n=6) до и после введения ультракаина Д-С форте

№ крыс	Время (t) измерения температуры тела (°с) до и после введения ультракаина Д-С форте (мин)				
	До	t=30	t=60	t=90	t=120
1	38,3	38,5	38,4	38,1	38,0
2	38,2	38,9	38,5	38,6	38,6
3	37,8	38,2	37,8	37,8	37,8
4	38,0	38,5	38,6	38,6	38,5
5	38,2	38,4	38,3	38,2	38
6	38,0	38,53	38,2	38,3	38.2
Ср.знач.	38,08±0,08	38,51±0,10**	38,35±0,15*	38,27±0,14*	38,18±0,14**

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Анализ полученных результатов показывает, что внутримышечное введение ультракаина Д-С форте у крыс сопровождается в первые 30 мин незначительным повышением среднего значения температуры тела на 0,5 °С. Данное значение постепенно снижается во времени, и уже через 2 часа после введения препарата наблюдалось его стремление к исходному значению. Наблюдаемая кратковременная гипертермия может свидетельствовать о защитной реакции организма животных на поступивший в него внешний раздражитель (ультракаин Д-С форте).

2.2.4 Изучение поведенческой активности крыс методом «открытое поле» на фоне ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов

Эксперимент по изучению поведенческой активности крыс проводили на белых половозрелых крысах, разделенных на 2 группы: контрольную ($n = 5$) и опытную ($n = 5$). Надплевральную ультракаиновую блокаду осуществляли с применением ультракаина Д-С форте 1:100000 в дозе 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону). В ходе эксперимента визуально регистрировали активность животных: частоту актов дефекации и мочеиспускания, общее количество совершенных опираний на край площади (climbing), заглядываний в отверстия и количество груминга.

При анализе полученных результатов, было установлено, что все контрольные животные активно передвигались во всех секторах на 4-х конечностях. Перемещение животных в основном завершилось паузой (1мин) либо в II-й, либо в III-й секторах. Груминг у животных - короткий и характеризовался одним - двумя быстрыми круговыми движениями лап вокруг носа и небольшой области около него. Практически все животные контрольной группы в ходе эксперимента совершали акт дефекаций (от 1-3 акта), а у животных опытной группы данный показатель не зафиксирован. В течение эксперимента также не зафиксировано ни одного акта мочеиспускания, ни у контрольной, ни у опытной групп.

Отмечается достоверное увеличение частоты актов груминга у крыс контрольной группы ($3,20 \pm 0,42$) по сравнению с опытной группой ($1,40 \pm 0,27$) ($p < 0,01$). Недостоверное увеличение числа климинга зафиксировано у животных опытной группы ($6,20 \pm 1,43$) по сравнению с контрольной ($4,6 \pm 0,45$) ($p < 0,5$).

В среднем животными контрольной группы совершено меньшее число актов обнюхивания отверстий ($6,00 \pm 0,5$), чем животными опытной группы ($9,80 \pm 1,92$) ($p < 0,1$). В таблице 14 представлены результаты, полученные от контрольных и опытных групп животных при определении влияния надплевральную ультракаиновой блокады на поведение крыс.

Таблица 14- Поведенческие реакции половозрелых крыс (А - контрольная; Б - надплевральная ультракаиновая блокада)

Показатель № животных	Дефекация (кратность)		Мочеиспускание		Заглядывание в отверстия		Операние на край (climbing)		Груминг	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
1	1	-	-	-	07	15	04	06	02	02
2	-	-	-	-	05	12	04	02	04	01
3	3	-	-	-	05	05	06	10	03	02
4	2	-	-	-	06	08	05	07	03	01
5	-	-	-	-	07	09	04	06	04	01
Ср.значение	1,2±0,65	-	-	-	6,0±0,5	9,8±1,92*	6,2±1,43	4,6±0,45	3,2±0,42	1,4±0,27**

**p < 0,01 *p < 0,1

2.2.5 Разработка доз ультракаина Д-С форте для применения разным видам животных

В связи с отсутствием в доступной литературе сведений о применении ультракаина Д-С форте для надлеваральной блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов в ветеринарной практике, нами были установлены терапевтические дозы для некоторых видов животных.

На основании полученных результатов при изучении острой токсичности было установлено, что максимально переносимая доза (МПД) ультракаина Д-С Форте для мышей при внутривентральном введении составляет 240 мг/кг.

С помощью коэффициентов пересчета доз « коэффициенты пересчета доз (в мг/кг на мг/м²) для мыши, крысы, обезьяны, собаки и человека в зависимости от массы тела [Freireich E.J.,1966]» определены максимально переносимая доза для крыс, собак, и кошек. При отсутствии коэффициента пересчета для кошки, было использован коэффициент пересчета для кролика массой тела 3,0 кг. Согласно нашему расчету максимально переносимая доза ультракаина Д-С форте для крыс составляет:

$$\text{МПД (крысы)} = \frac{\text{МПД (мыши)} \times 3(\text{коэффициент для мыши})}{6,5 (\text{коэффициент для крыс})} = 110,76 \text{ мг/кг}$$

$$\text{МПД (собаки)} = \frac{\text{МПД (мыши)} \times 3(\text{коэффициент для мыши})}{20,6 (\text{коэффициент для собаки})} = 34,95 \text{ мг/кг}$$

$$\text{МПД (кошки)} = \frac{\text{МПД (мыши)} \times 3 (\text{коэффициент для мыши})}{16,6} = 43,37 \text{ мг/кг}$$

С целью установления терапевтических доз, нами были проведены дополнительные исследования с учетом полученных при расчетах максимально переносимых доз. Отдельные эксперименты проведены на 12 крысах, 6 собаках и 6 котах. Диапазон испытуемых доз составляет 1/4 – 1/5 часть максимально переносимой дозы (для каждого вида животных). Животных разделены на 3 группы поровну по количеству. Первой группе животных вводили 1/5 часть МПД, второй группе – 1/4, а животным третьей группы – промежуточную дозу. Крысам

была выполнена двухсторонняя надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов, котам – кастрация, а собакам выполняли сакральную эпидуральную анестезию. При этом, в каждом эксперименте оценивали глубину, быстроту наступления анестезирующего эффекта для определения наиболее эффективной дозы препарата.

Установлено, что эффективная доза ультракаина при кастрации котов составляет 8-10 мг/кг. Препарат в такой же дозе эффективен при ампутации хвоста у собак на фоне инфильтрационной или сакральной эпидуральной анестезии. Для крыс эффективная терапевтическая доза равна 20 мг/кг.

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 30мин 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 ультракаина Д-С форте 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 15.

Таблица 15– 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 ²)	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 №15 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 $0,09 \pm 0,03$ см² и $14,83 \pm 2,61$, 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. 15, рис. 2 и 3).

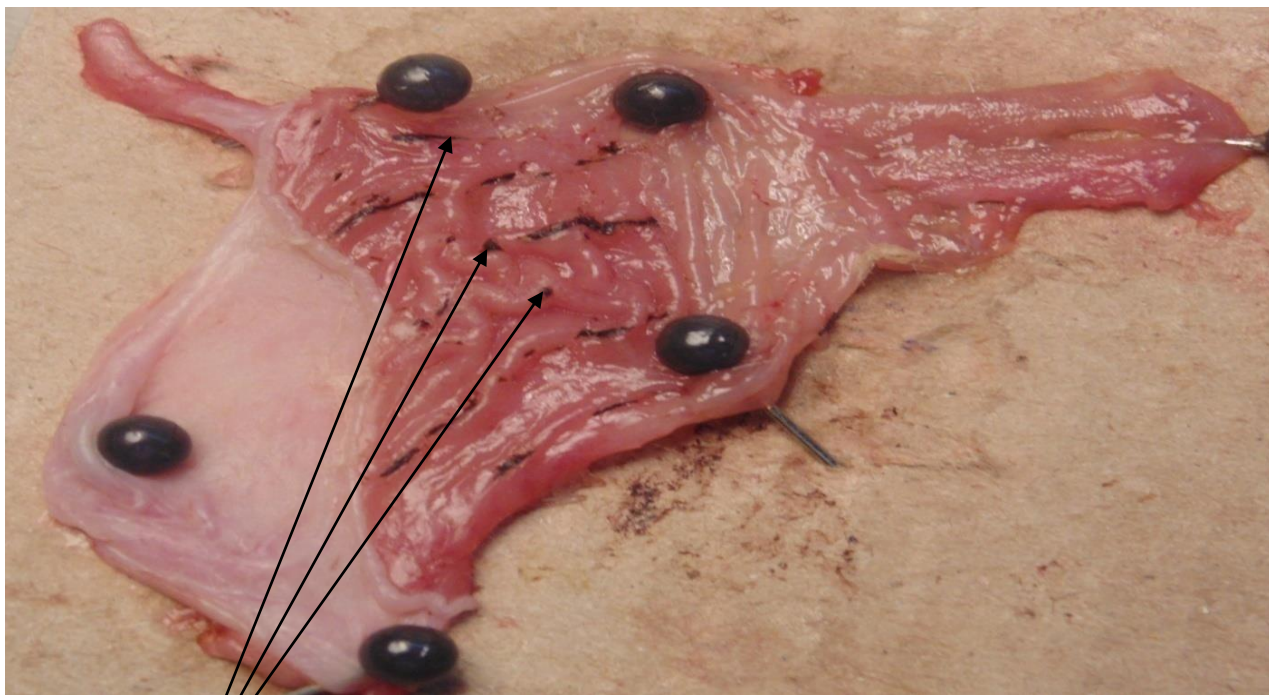


Рисунок 2 – Язвенные поражения слизистой оболочки желудка крысы через 5ч после введения диклофенака натрия

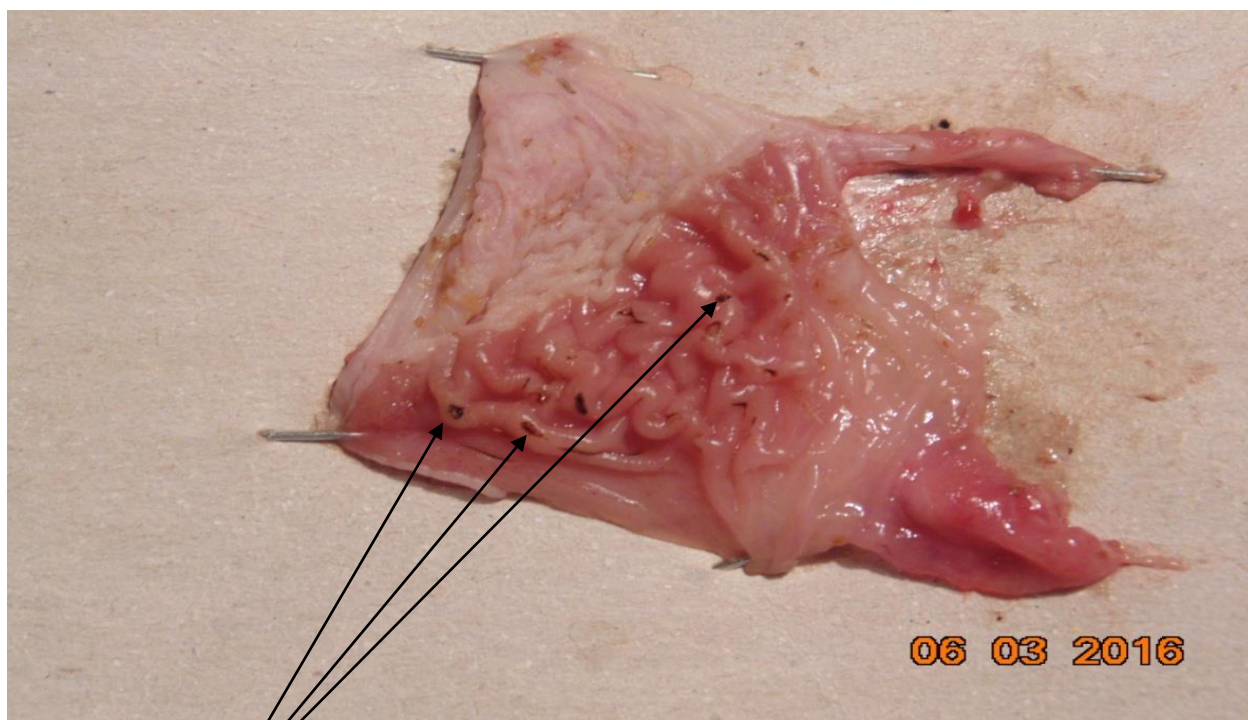


Рисунок 3 – Язвенные поражения слизистой оболочки желудка крысы через 5ч после введения диклофенака натрия на фоне ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов

2.2.6.2 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, селезенки, почек).

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 следующий день после последнего введения препаратов (ультракаина Д-С форте, CCl_4) животных умертвляли с соблюдением этических норм (табл.16, рис.4,5,6). 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 крыс 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 16 –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(CCl4)	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%↑	56,52%↑
Контрольная и экспериментальная	10,82 %↓	7,45%↓	21,74%↓	6,66%↓

↑- увеличение, ↓ - снижение

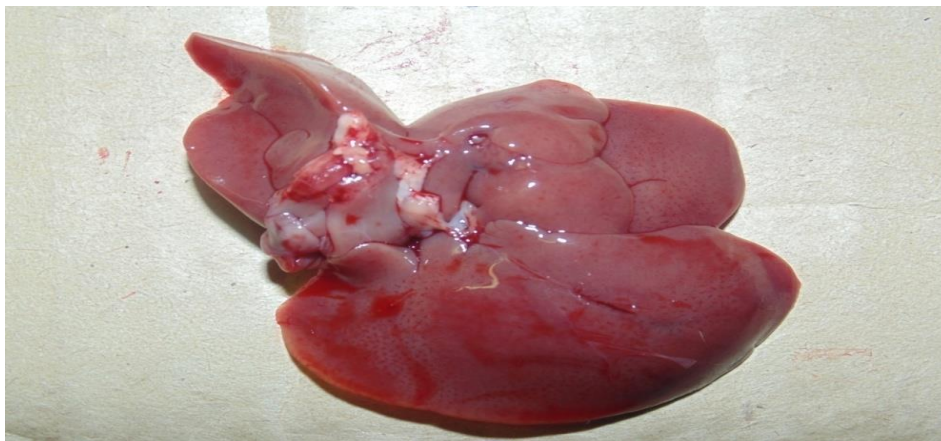


Рисунок 4 – Общий вид печени интактной крысы

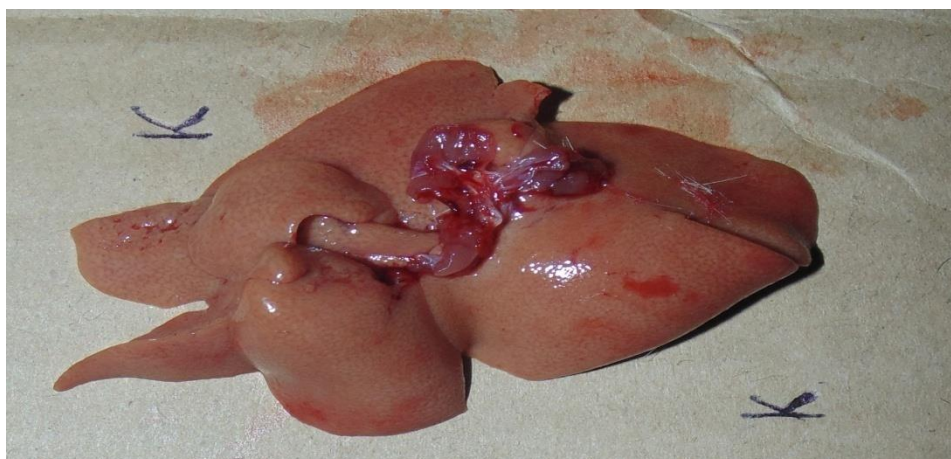


Рисунок 5 – Печень крысы после многократного внутримышечного введения CCl4



Рисунок 6 – Печень крысы после многократного внутримышечного введения CCl4 на фоне ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических СТВОЛОВ

2.2.6.3 Эффективность применения ультракаина Д-С форте при оперативных вмешательствах на собаках и кошках

2.2.6.3.1 Применение сакральной эпидуральной ультракаиновой блокады и циркулярной инфильтрационной анестезии при ампутации хвоста у собак

С целью подтверждения эффективности ультракаиновой блокады при различных оперативных вмешательствах была проведена операция купирования хвоста у здоровых собак. Собаки ($n = 12$) 7-8 месячного возраста средней массой тела $10 \pm 0,5$ кг были разделены на 2 группы по 6 животных. Первой и второй группам собак перед ампутацией выполняли сакральную эпидуральную анестезию и циркулярную инфильтрационную анестезию соответственно. Операция проведена в лечебно-консультационном центре казанской государственной академии ветеринарной медицины. В качестве анестезирующего препарата пользовались исключительно ультракаином Д-С форте. За 12 часов до операции животных лишили корма, но при этом они имели свободный доступ к воде. Перед оперативным вмешательством у животных произведено взятие крови для морфологического и биохимического анализов (фотография №3 в приложении), а также определяли температуру, пульс и дыхание. Животных фиксировали на операционном столе с последующим выстриганием и обработкой оперативного поля.

Для выполнения сакральной эпидуральной анестезии ввели ультракаин в дозе 8-10 мг/кг (2мл) между I и II хвостовыми позвонками. Точку введения определяли пальпацией и перпендикулярно к поверхности кожи ввели иглу подкожно. Далее иглу продвигали вперед под углом 60° на глубину 2 см. Убедившись в правильном положении иглы, присоединили к ней шприц и ввели ультракаин Д-С форте. На месте ампутации до рассечения позвонков сдвинули кожу к основанию хвоста и накладывали на него кровоостанавливающий жгут. Далее скальпелем произвели циркулярный разрез кожи (фотография №4 в приложении) и отсекание хвоста между позвонками предварительно лигировав крупные

кровеносные сосуды. Рану ушивали и накладывали бинтовую повязку. Температура тела, частота дыхательных движений и пульс животных приведены в табл. 17.

Таблица 17 – Общее состояние собак (n = 6) до и после ампутации хвоста на фоне сакральной ультракаиновой анестезии в дозе 8-10 мг/кг массы тела

Срок исследования (сутки)	Показатели		
	Температура (°C)	Частота дыхания (уд./мин)	Частота пульса (уд./мин)
До операции	39,00±0,07	32,00±1,41	116±1,41
После операции			
1	39,77±0,04*	34,67±2,16*	119,33±0,82
2	39,20±0,07*	32,07±0,82*	119,37±1,63
3	39,13±0,04*	33,33±1,63	118,87±2,16
4	38,93±0,04*	34,33±1,16	118,00±1,41
5	38,77±0,04*	33,33±2,16	117,00±1,63
6	38,87±0,04	32,67±0,62	116,67±1,63
7	38,73±0,11	30,67±2,16	116,00±0,82

P<0,001

В первые часы после введения ультракаина Д-С форте, наблюдалось, повышение температуры тела у собак в среднем на 0,77°C. Однако, такая гипертермия сохранялась недолго, и уже со вторых суток наступал спад температуры. Частота дыхательных движений увеличилась на 15% и держалась на протяжении 2-3 суток. Пульс в течение 1-4 сутки 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.

В таблице 18 представлены результаты, полученные при определении влияния ультракаиновой сакральной анестезии на некоторые биохимические показатели крови у собак до и после ампутации хвоста

Таблица 18- 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 30 мин
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	6,90±0,07	6,30±0,7
Триглицериды	Мг/дл	58,30±5,05	63,17±3,74
Холестерин	Мг/дл	226,40±9,19	236,6±3,08

Статистический анализ биохимического состава крови собак до и после операции на фоне ультракаиновой сакральной анестезии (таблица 18) 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% , 4,50% и 18,48 соответственно . Содержимое при этом количество фосфора снизилось на 8,69%.

Таблица 19 – Морфологический состав крови собак до и после ампутации хвоста на фоне сакральной ультракаиновой анестезии (в дозе 2 мл)

Показатель	Средняя величина	
	До операции	После операции (через 30 мин)
Лейкоциты (WBC) $10^9/\text{л}$	6,00±0,68	6,58±0,45
Лимфоциты (LYM) $10^9/\text{л}$	2,84±0,31	2,78±0,22
Моноциты +Эозинофилы +базофилы +незрелые клетки(MID) $10^9/\text{л}$	0,56±0,10	0,56±0,15
Гранулоциты (GRA) $10^9/\text{л}$	2,59±0,45	3,97±0,19*
LY%	47,47±2,29	40,17±3,93
MI%	7,60±0,07	11,93±0,23
GR%	42,87±2,56	53,97±7,45
Эритроциты (RBC) $10^{12}/\text{л}$	5,71±0,05	5,38±0,12
Гемоглобины (HGB) g/l	114,67±0,41	110,67±1,08*
Гематокрит (HCT)%	39,14±0,74	36,73±0,66*

Продолжение таблицы – 19		
Средний объём эритроцитов (MCV) fl	69,0±0,00	68,33±0,41
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH) pg	20,93±0,29	20,63±0,29
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHc) g/l	293,33±5,31	302,33±3,56
Ширина распределения эритроцитов (RDWc) %	15,63±0,11	15,47±0,11
Тромбоциты (PLT)%	87±5,34	209,67±16,44*
Тромбокрит (PCT)%	0,07±0,01	0,20±0,03*
Средний объём тромбоцитов(MPV) fl	8,83±0,62	10,07±0,82
Ширина распределения тромбоцитов (PDWc) %	37,57±1,20	39,33±0,7

*p<0,05

Как видно из таблицы 19, 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 пост операционный период резко увеличилось до 209,67.

Второй группе животных аналогичным образом произведена ампутация хвоста с применением циркулярной инфльтрационной анестезии. С этой целью, ультракаин Д-С форте в объеме 2 мл вводили по линии предстоящего разреза в толщу кожи и в подкожную жировую клетчатку, охватив при этом ткани вокруг операционного поля.

Состояние морфологического и биохимического состава крови изучено у тех же 6-ти собак, которым производили ампутацию хвоста. Пробы крови для анализа брали до операции и после неё через 1, 3, 5 и 7 суток. Полученные результаты представлены в таблицах 20 и 21. 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 (7 суток). Концентрация гемоглобина (HGB) в первые дни после операции была увеличена на 20,53% по сравнению с исходными результатами, затем резко снижена начиная с 3-е по 7-е сутки. Возможно, такое изменение связано с физиологическим состоянием организма животных. Содержание холестерина в ходе исследования существенно не менялось. На первые сутки после операции содержание щелочной фосфатазы было незначительно повышенным ($238,97$ ЕД /Л) при норме $232,2$ ЕД/Л, а на последние сутки исследований этот показатель снизился до $159,03 \pm 10,78$ (ЕД/Л). Величина аланинаминотрансферазы была увеличена от 16 до 26 ЕД /Л на первые 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 трех суток после операции (от $43,3 \pm 0,58$ до $40,27 \pm 2,99$ МГ/ДЛ), а на седьмые сутки заметно повысился выше исходного до $58,3 \pm 5,05$. Следовательно, ампутация хвоста собак на фоне ультракаиновой инфльтрационной анестезии не вызывает существенных изменений в морфологическом и биохимическом составе крови (табл.20 и 21).

Таблица 20 – Морфологический состав крови собак (n = 6) до и после ампутации хвоста на фоне ультракаиновой инфильтрационной анестезии

Показатель	До операции	Сроки исследования после операции (сутки)			
		1	3	5	7
Лейкоциты (WBC) $10^9/\text{л}$	3,74±0,09	8,20±0,49*	6,00±0,68*	4,78±0,22*	4,60±0,61*
Лимфоциты (LYM) $10^9/\text{л}$	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) $10^9/\text{л}$	0,36±0,04	0,06±0,00*	0,56±0,1	0,21±0,03*	0,12±0,05*
Гранулоциты (GRA) $10^9/\text{л}$	1,39±0,06	3,15±0,21*	2,73±0,61*	2,55±0,31	2,38±0,22*
LY%	55,37±4,71	60,57±4,03*	47,47±2,29	42,33±3,38*	41,57±1,6*
MI%	9,4±1,55	0,7±0,00*	9,67±2,59	2,90±1,24*	9,67±2,59*
GR%	37,4±2,12	38,73±4,03*	42,87±2,56	53,17±4,07*	55,5±2,65*
Эритроциты (RBC) $10^{12}/\text{л}$	5,95±0,01	5,46±0,05*	5,68±0,09	4,47±0,18*	5,43±0,48*

Продолжение таблицы 20

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	27,50±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*	7,80±0,35*	7,20±0,00*
Ширина распределения тромбоцитов (PDWc) %	30,07±0,00	42,37±1,71*	37,57±1,89*	34,83±2,91*	32,50±1,89*

P<0,05

Таблица 21– Биохимические показатели сыворотки крови собак (n = 6) до и после ампутации хвоста на фоне инфильтрационной 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	26,00±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)	5,60±0,25	4,73±0,22	7,83±0,29	8,37±0,11	6,90±0,07
Триглицериды (МГ/ДЛ)	43,30 ± 0,58	43,60±0,89	40,27±2,99	37,40±0,82	58,30±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

2.2.6.3.2 Эффективность применения ультракаина Д-С форте при кастрации котов

Оперативные вмешательства в организм животных проведены на кафедре физиологии и патофизиологии с участием ветеринарного хирурга. Котов ($n = 6$) в возрасте 6-8 месяцев и со средней массой тела 3,7 кг кастрировали по просьбе владельцев. За 8 часов до операции животных лишали корма. После определения основных показателей (температуры, пульса, дыхания) провели премедикацию с применением ксилавета в дозе 0,2 мл/кг массы животного. Затем животных фиксировали, выстригали и обработали операционное поле общепринятым методом и провели интратестикулярное введение ультракаина Д-С форте (фотография №1 в приложении) в дозе 8 мг/кг (0,5 мл в каждый семенник). Через 14 мин после введения препарата проводили кастрацию закрытым способом путем рассечения кожи мошонки, подкожной клетчатки, фасции. После наложения лигатуры вокруг семенного канатика, отсекали последний ниже лигатуры (фотография №2 в приложении). Края раны обработали 5% спиртовым раствором йода. Температура тела, частота дыхания и пульса животных представлены в таблице 22.

Установлено, что применение ксилавета для премедикации сопровождается рвотным рефлексом. В первые сутки после операции у животных наступает незначительное повышение температуры тела ($+0,2^{\circ}\text{C}$), частоты дыхания (+2) и пульса. Пик гипертермии отмечен на 2-е сутки после операции ($38,7^{\circ}\text{C}$, при исходном значении $38,03^{\circ}\text{C}$). 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 ксилавета использованного для премедикации. На вторые сутки они все охотно принимали корм. В постоперационный период все животные адекватно реагировали на внешние

раздражители. Через 12 суток после оперативных вмешательств, наблюдалось 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 котом полностью обосновано.

Таблица 22– Общее состояние котом (n=6) до и после кастрации

Срок исследования	Показатели		
	Температура (°C)	Дыхание (уд./мин)	Пульс (уд./мин)
До операции	38,03±0,11	28,00±2,83	118,00±1,41
После операции через (сутки):			
1	38,23±0,11	30,00±1,41	122,67±0,82
2	38,70±0,14	28,67±2,16	120,00±2,83
3	38,63±0,08	26,67±3,56	123,33±1,63
4	38,40±0,07	29,33±4,55	118,00±5,66
5	38,17±0,11	28,67±6,68	120,00±3,56
6	38,03±0,25	30,67±3,27	120,00±3,56
7	38,07±0,22	27,33±3,27	120,00±2,83

$p < 0,05$

В таблице 23 представлены обобщенные данные, полученные при оперативных вмешательствах на собаках и кошках.

Таблица 23– Дозы и продолжительность операций

Использованный препарат: Ультракаин Д-С форте: 1/100 000	Доза
При ампутации хвоста (собаки)	
Общий объём введенного препарата на 1 животного при ампутации хвоста	2 мл (1 ампула)
Общая доза действующего вещества на 1 животного	80 мг
Доза действующего вещества на кг массы тела животного	8-10 мг
Ср. продолжительность операций	15 мин
При кастрации (коты)	
Общий объём введенного ультракаина Д-С форте на 1 животного	1 мл
Общая доза действующего вещества на 1 животного	40 мг
Доза действующего вещества на кг массы тела животного	8 мг
Реакция животных	Животные в ходе оперативных вмешательств вели себя спокойно.

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

2.2.7 Сравнительный анализ эффективности ультракаина (артикаина) с другими местными анестетиками

Эффективность местных анестетиков существенно зависит не только от их физико-химических свойств (величины рН, растворимости, значения р_{ка}, периода полураспада, конфигурации молекул, способности к адсорбции, связывания с белками плазмы крови, способности проникать через клеточную мембрану) но и от вида анестезии, а также от общего состояния животного. В таблице 24, составленной на основании литературных данных, представлен анализ сравнительной эффективности ультракаина (артикаин) с другими местными анестетиками.

Анализ полученных данных позволяет прийти к следующим выводам:

- 1) Артикаин по сравнению с другими местными анестетиками амидного ряда, обладает более быстрым периодом полураспада (20 мин).
- 2) Относительная активность артикаина в 5 раз выше, чем у новокаина, а соотношение эффективности / токсичности составляет 3,3 и 1 соответственно. Это свидетельствует о низкой системной токсичностью артикаина по сравнению с другими анестетиками.
- 3) Высокая степень связывания артикаина с белком плазмы крови отражает его повышенную эффективность и пониженную системную токсичность.
- 4) Высокая липидорастворимость артикаина, содержащегося в составе ультракаина благоприятно влияет на проницаемость нервной мембраны, что способствует быстрому началу действия и обеспечивает высокую обезболивающую активность препарата.

Таким образом, ультракаин Д-С форте представляет собой один из надежных местноанестезирующих препаратов применяемых в современной медицине [4]. Следовательно, выбор ультракаина в качестве предмета наших исследований вполне обоснован.

Таблица 24 – Сравнительная эффективность ультракаина (артикаина) с другими широко применяемыми местными анестетиками

Показатель	Артикаин	Лидокаин	Мепивакаин	Бупивакаин	Прилокаин	Новокаин
РКа	7,8	7,9	7,6	8,1	7,8	8,9-9,1
Период полураспада (мин)	20	90-120	114-192	210	96	40-84 с
Липидная растворимость	высокая	Средняя	средняя	высокая	-	низкая
Степень связывания с белком	94%	77%	78%	95,6%	55%	5,8%
Относительная эффективность	5	4	4	8	4	1
Относительная токсичность	1,5	2	2	8	1,7	1
Эффективность/токсичность	3,3	2	2	1	2,35	1
Быстрота действия	Очень быстрая	быстрая	быстрая	медленная	относительно быстрая	медленная

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ветеринарной практике специалисты нередко сталкиваются с различными видами хирургических операций. Все эти вмешательства в основном требуют не только хорошую подготовку со стороны практикующего врача, но и, безусловно, эффективные средства обезболивания которые, несмотря на их разнообразность, не всегда отвечают всем необходимым требованиям. Исходя из этого, поиск более эффективного препарата становится необходимой задачей. В последнее время в медицинской практике большую популярность завоевал артикаин содержащий препарат - ультракаин. Различными исследованиями были подтверждены превосходство данного препарата над другими, а также целесообразность его применения при внутрикостной анестезии. Кроме того, значение рН раствора благоприятствует более быстрому проявлению фармакологического эффекта ультракаина Д-С форте. Клинические применения ультракаина Д-С форте отражают его высокую эффективность в стоматологии, так как позволяет качественно, безболезненно и безопасно устранить стоматологические заболевания у пациентов. Однако в научной литературе практически отсутствуют информации о его применении в ветеринарии. Все выше перечисленные качества препарата заслуживают большое внимание и являются толчком для разработки возможных вариантов его внедрения в ветеринарию.

В работе представлены результаты изучения фармако-токсикологических свойств ультракаина Д-С форте 1/100000. Ультракаин Д-С форте представляет собой местно-анестезирующий препарат, часто применяемый в медицинской практике, главным образом при выполнении стоматологических вмешательств. Имеются сообщения, что по местно-обезболивающим свойствам ультракаин в 2 раза сильнее лидокаина и в 6 раз прокаина. Препарат доступен в аптеках под названиями убистезин, артикаин ИНИБСА, альфакаин, септонест. Ультракаин Д-С форте — раствор для инъекций в ампулах по 2 мл, карпулы по 1,7 мл в

упаковке по 100 и 1000 шт. (в 1 мл содержится 40 мг артикаина гидрохлорида и 12 мкг адреналина гидрохлорида). Однако в доступной литературе сведений о токсических и кумулятивных свойствах ультракаина Д-С форте очень мало и информации о применении ультракаина Д-С форте в ветеринарной практике мы не смогли найти.

В результате проведенных исследований установлено, что ЛД₅₀ ультракаина Д-С Форте при введении в брюшную полость составляет для мышей ЛД₅₀ = 266,67 ± 2,76 мг/кг, ЛД₁₆ = 253,24 мг/кг; абсолютно летальная доза – 290 мг/кг, а коэффициент кумуляции (К_к) – 5,48.

При внутримышечном введении установили, что ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀ составляют 255±21,71 мг/кг и 400мг/кг соответственно. Значение ЛД₁₆ составляет при этом 203,55 мг/кг, а ЛД₈₄–346,46 мг/кг.

Ультракаин Д-С Форте при нанесении на слизистую оболочку глаза кроликов не оказывает выраженное местно-раздражающее действие.

Ежедневное внутрибрюшинное введение ультракаина Д-С форте в дозе 20 мг/кг в течение 20суток не влияет негативно на массу тела мышей. Средняя масса животных в начале опыта составила 22,0 г а на 20-е сутки -23,64г.

Внутримышечное введение ультракаина Д-С форте в дозе 20 мг/кг у крыс сопровождается в первые 30 мин повышением среднего значения температуры тела на 0,5° С, с последующим возвращением к исходному уровню через 2 часа.

Дополнительные исследования были проведены с целью установления терапевтических доз. Установлено, что эффективная доза ультракаина при кастрации котом составляет 8-10 мг/кг. Препарат в такой же дозе эффективен при ампутации хвоста у собак на фоне инфльтрационной или сакральной эпидуральной анестезии. У крыс эффективная терапевтическая доза равна 20 мг/кг.

Однократная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов (по 10 мг/кг в каждую сторону) эффективна при

язвенных поражениях слизистой желудка у крыс, вызванных внутрижелудочным введением диклофенака в дозе 30 мг/кг. Выявлено снижение количества и размеров пораженных участков слизистой оболочки желудка.

Однократная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов (по 10 мг/кг в каждую сторону) эффективна при экспериментальных патологических процессах в печени, почек, сердца и селезенки, вызванных многократным (6 суток подряд) внутримышечным введением четыреххлористого углерода в дозе 2 мл/кг.

Однократная надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов в дозе 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону) у крыс не оказывает отрицательного действия на развитие крысят в антенатальном и постнатальном периодах развития.

Установлено незначительное колебание продолжительности беременности в группах животных. 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. Сроки открытия глаз у новорожденных крысят всех групп составляли 15 – 17 суток. Сроки отлипания ушной раковины, появления первичного волосяного покрова, прорезывания резцов, опускания семенников и открытия влагалища во всех группах не имели существенных отличий от контроля.

Сроки становления спинномозговых рефлексов (переворачивания на плоскости с положения на спине на живот, избегания обрыва, переворачивания на конечности в свободном падении и отрицательный геотаксис) у крысят всех групп не имел существенных отличий. Формирование рефлекса «отрицательный геотаксис» у крысят контрольной и четвертой групп полностью сформировалась в среднем на 7-8-е сутки, а у крысят остальных групп на 8-9-е сутки. Формирование рефлекса переворачивания крысят в свободном падении завершилось во всех группах на 20-е сутки после рождения.

Установлена, что многократная (четырёхкратная) надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов в дозе 20 мг/кг действующего вещества не оказывает отрицательного влияния на продолжительность беременности у самок (22,75-23,0 суток) и на среднюю живую массу новорожденных (4,99-5,02г).

Возможности практического применения ультракаиновой блокады в ветеринарии подтверждены при купировании хвоста у клинически здоровых собак (n=12), разделенных на 2 равные по числу животных, и при кастрации котов (n=6).

Установлено, что после выполнения блокад животные быстро успокаиваются и позволяют выполнение указанных операций. После операции у собак наблюдали незначительное повышение температуры тела (в среднем на $0,77^{\circ}\text{C}$) которое возвращалось к норме в последующие 1,5-2 сутки. Частота дыхательных движений увеличилась на 15% и держалась на протяжении 2-3 суток. Пульс в течение 1-4 сутки 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. На 12-е сутки наблюдения после операции сняли повязку и швы.

Кастрацию котов осуществляли путем интратестикулярного введения ультракаина Д-С форте в дозе 0,5 мл в каждый семенник (всего 1мл). Операцию проводили закрытым способом и по окончании края раны обработали 5% спиртовым раствором йода. Установлено, что в первые сутки после операции у животных наступает незначительное повышение температуры тела ($+0,2^{\circ}\text{C}$), частоты дыхания (+2) и пульса. В ходе и после операции все животные вели себя спокойно. Заживление ран проходило без осложнений. На вторые сутки они все охотно принимали корм. В постоперационный период все животные адекватно реагировали на внешние раздражители. Через 12 суток после оперативных вмешательств, наблюдалось полное заживление ран. Послеоперационное осложнение не наблюдалось. На основании проведенных

исследований мы считаем, что применение ультракаина Д-С форте в качестве местноанестезирующего препарата при ампутации хвоста собак и кастрации котов вполне обосновано. Следовательно, он является достаточно эффективным местно-обезболивающим средством для проведения операций на домашних животных и операций по показаниям.

Состояние морфологического и биохимического состава крови собак до и после ампутации хвоста на фоне инфльтрационной анестезии изучено у тех же 6-ти собак, которым производили ампутацию хвоста. Пробы крови для анализа брали до операции и после неё через 1, 3, 5 и 7 сутки. При этом было установлено, что количество лейкоцитов в 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 на 5-е сутки постоперационного периода. Установлено отсутствие существенного изменения числа эритроцитов за период нашего наблюдения (7 суток). 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-й сутки.

Содержание холестерина в ходе исследования существенно не менялось. Спустя сутки после операции содержание щелочной фосфатазы было незначительно повышенным (238,97 ЕД/Л) при норме 232,2 ЕД/Л, а на последние сутки исследований этот показатель снизился до $159,03 \pm 10,78$ (ЕД/Л). Величина аланинаминотрансферазы была увеличена от 16 до 26 ЕД /Л на первые сутки после операции. Эта величина держалось практически на том же уровне последние 2 сутки исследований.

Уровень триглицеридов в крови оперированных собак практически не подвергался изменению в течение суток после операции. Однако он был измененным на первый и третьи сутки ($40,27 \pm 2,99$ и $37,40$ МГ/ДЛ соответственно), а на седьмые сутки заметно повысился выше исходного до $58,3 \pm 5,05$ МГ/ДЛ.

Статистический анализ биохимического состава крови собак до и после операции на фоне ультракаиновой сакральной анестезии позволило выявить не существенное колебание количества аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы 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. Содержание количества фосфора снизилось на 8,69%.

При анализе морфологического состава крови собак до и после ампутации хвоста на фоне сакральной ультракаиновой анестезии (в дозе 2мл) отмечается стабильность общего количества моноцитов, эозинофилов, базофилов и незрелых клеток по сравнению с дооперационным 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.

Следовательно, ультракаин Д-С форте является достаточно эффективным местно-обезболивающим средством для проведения косметических операции на домашних животных и операций по показаниям.

Сравнительный анализ эффективности ультракаина с другими широко используемыми местными анестетиками позволяет прийти к выводу что ультракаин представляет собой один из надежных местноанестезирующих препаратов применяемых в современной медицине. Следовательно, выбор ультракаина Д-С форте в качестве предмета наших исследований вполне обоснован.

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 не только в медицине, но и в ветеринарии. В ходе экспериментов установлено:

1. Ультракаин Д-С форте относится к группе малотоксичных препаратов. ЛД₅₀ при введении в брюшную полость составляет для мышей ЛД₅₀ = 266,67 ± 2,76 мг/кг, ЛД₁₆ = 253,24 мг/кг; ЛД₁₀₀ – 290 мг/кг, а коэффициент кумуляции (К_к) – 5,48. При внутримышечном введении установили, что ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀ составляют 255±21,71 мг/кг и 400мг/кг соответственно. Значение ЛД₁₆ составляет при этом 203,55 мг/кг, а ЛД₈₄–346,46 мг/кг.
2. 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 20 мг/кг (по 10 мг/кг в каждую сторону).
3. Надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов облегчает состояние организма у крыс при многократном внутримышечном введении СС14, а также при искусственно вызванных язвах слизистой желудка.
4. Интратестикулярное применение ультракаина Д-С форте в дозе 0,5 мл на фоне премедикации ксилаветом обеспечивает эффективное обезболивание при кастрации котом. 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 котов 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

CCl₄: четыреххлористый углерод.

ЛД₅₀: Доза вещества, вызывающая гибель 50% особей получивших данного вещества.

ЛД₈₄: Доза вещества, вызывающая гибель 84% особей получивших данного вещества.

WBC: Лейкоциты.

LYM: Лимфоциты.

MPD: Моноциты +Эозинофилы +базофилы +незрелые клетки.

GRA: Гранулоциты.

RBC: Эритроциты.

HGB: Гемоглобины.

HCT: Гематокрит.

MCV: Средний объём эритроцитов

MCH: Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах.

MCHc: Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах.

RDWc: Ширина распределения эритроцитов.

PLT: Тромбоциты.

PCT: Тромбокрит.

MPV: Средний объём тромбоцитов.

PDWc: Ширина распределения тромбоцитов.

ВДА: Вертикальная двигательная активность.

ЛД₁₀₀: Доза вещества, вызывающая гибель 100% особей получивших данного вещества.

МПД: Максимально переносимая доза.

ЛД₁₆: доза токсического вещества, вызывающая гибель 100% особей получивших данного вещества.

ГДА: Горизонтальная двигательная активность.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ефимов, Ю.В. Особенности санации костной раны у больных с переломом нижней челюсти / Ю. В. Ефимов, Е. Ю. Ефимова, К. А. Алешанов и [др.] // Медицинский алфавит. – 2015.–Т.4 -№ 22.- С.30-32
2. Иощенко, Е.С. Использование 4% артикаина в сочетании с эпинефрином (1:100 000 и 1: 200 000) в практике детского стоматолога / Е.С. Иощенко, Е.В. Брусницына, Н. .В. Ожгихина и [др.] // Actual problems of stomatology. – 2014. № 6. – С. 48 – 50.
3. Марахова, А.И. Сравнение физико-химических свойств анестетиков, содержащих артикаин, применяемых в стоматологии Тонкие химические технологии / А.И. Марахова, М.А. Журавлева, С.Н. Панов и [др.] // Fine Chemical Technologies. – 2015.– Т. 10 № 5.– С. 48 - 55.
4. Машина, И.В. Сравнительная характеристика физико-химических свойств местных анестетиков и особенности применения в терапевтической стоматологии / И.В. Машкина, Н.В.Бучнева, Н.Н. Кочкина // электронный сборник материалов XXIII Студенческой международной заочной научно-практической конференции «Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки» – 2018 № 4 (22).
5. Медведев, Д.В. Клиническая стоматология / Д.В. Медведев, А. Ж. Петрикас, О. Е. Тазова. // Институт стоматологии. – 2010.– С. 78 - 79.
6. Методические указания по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве (извлечение из нормативных и методических документов, утвержденных министерством здравоохранения СССР, ВАСХНИЛ, Главным управлением ветеринарии Госагропрома СССР).1985 – С.239-287
7. Мурашко, Л.В. Фармако-эпидемиологическая оценка местноанестезирующих средств в стоматологической практике / Л.В. Мурашко,

- В.А. Батурич, Н.И. Ивенский и [др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа.– 2012 №2. – С.37-39.
8. Особенности обезболивания при лечении стоматологических заболеваний у детей / Под ред. проф. С.А.Рабиновича. – М.: МЕДпресс-информ, 2005.– 120 С.
9. Рабинович, С.А. Эффективность применения 4 % раствора артикаина с различной концентрацией вазоконстриктора / С.А. Рабинович Е.Н. Анисимова, Н.Ю. Анисимова. // Медицинский алфавит. Стоматология. – 2013. - Т. 3. – С 35- 38.
10. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). - М.: Медицина, 1970. – С. 87-115.
11. Сапожников А.Ф. и соавт, Местное обезболивание и методы новокаиновой терапии у животных. Санкт Петербург. Москва. Краснодар, 2011 – С.7.
12. 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.
13. Фисенко, В.П. и др./Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. / М: Минздрав Р.Ф: М, 2005 – С. 533
14. Ширяк, Т.Ю. Сравнение эффективности обезболивания пульпита временных моляров нижней челюсти артикаиновым анестетиком / Т.Ю. Ширяк, Р.А. Салеев, М.Г. Гилязиев, и [др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2009.- №4 . – С. 76-78.
15. Alam M.N., Chandrasekharan S.C., Mohan V., Anitha B. AMSA (anterior middle superior alveolar) injection: A boon to maxillary periodontal surgery. J Clin Diagn Res. 2011; 5:675–8.
16. American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. Guideline on appropriate use of local anesthesia for pediatric dental patients. *Pediatr Dent*. 2008-2009; 30 (7 Suppl):134-9.

17. Amoretti N. Maitriser l'anesthésie locale en radiologie interventionnelle rachidienne : pourquoi et comment//Journal de radiologie. - 2009.- V. 90. - №° 10 1406-1407.
18. Ariane Clairoux, FRCPC Pharmacologie des anesthésiques locaux février 2016 P.2–20
19. AstraZeneca^product Monograph Sensorcaine, in, Vol.Mississauga, Ontario L4Y 1M4, AstraZeneca,2008
20. Bennett R.A. Reptile anesthesia. Sem Avian Exot Pet Med .1998; 7:30–40
21. Berkun Y., Ben-Zvi A., Levy Y., Galili D., Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;91:342–345
22. Berkun Y., Ben-Zvi A., Levy Y., Galili D., Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients/ Ann Allergy Asthma Immunol. 2003; 91(4):342-5.
23. Berlin J., Nusstein J., Reader A., Beck M., Weaver J. Efficacy of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system/ Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005; 99(3):361-6.
24. Bhuyan A.C., Latha S.S., Jain S., Kataki R. Anesthetic efficacy of the supplemental X-tip intraosseous injection using 4% articaine with 1:100,000 adrenaline in patients with irreversible pulpitis: An *in vivo* study. J Conserv Dent. 2014; 17:522–5.
25. Biscopig J., Bachmann-Mennenga M.B. Local anesthetics from ester to isomer /Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2000 May; 35 (5):285-92.
26. Borchard U. Pharmakologie des Articain und der vasokonstriktorisches Zusätze. In Frenkel G (Hrsg): Zahnärztliche Lokalanästhesie heute-zwei Jahrzehnte Articain. Aktuelles. Germany, Hoechst, 1990.
27. Brandt R.G., Anderson P.F., McDonald N.J., Sohn W., Peters M.C. The pulpal anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in dentistry: A meta-analysis. J Am Dent Assoc. 2011;142: 493–504.

28. Chandler M.J., Grammer L.C., Patterson R. Provocative challenge with local anesthetics in patients with a prior history of reaction/*J. Allergy Clin Immunol.* 1987; 79 (6):883-6.
29. Cowan A. Clinical assessment of a new local anesthetic agent – articaine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977; 43:174–180.
30. Daniel Simonet. Hypersensitive reactions to local dental anesthetics and patient information: critical review of a drug leaflet/*Local and Regional Anesthesia.*2011. V.4 p 35-40.
31. Daubländer M., Kämmerer P.W., Willershausen B., Leckel M., Lauer H.C., Buff S., et al. Clinical use of an epinephrine-reduced (1/400,000) articaine solution in short-time dental routine treatments-a multicenter study. *Clin Oral Investig.* 2011; 16(4):1289–95.
32. Denson D.D., Bridenbaugh P.O., Turner P.A., Phero J.C. Comparison of neural blockade and pharmacokinetics after subarachnoid lidocaine in the rhesus monkey. II: Effects of volume, osmolality, and baricity. *Anesth Analg.* 1983; 62:995–1001.
33. Dogan N., Ucok C., Korkmaz C., Uycok O., Karasu H.A. The effects of articaine hydrochloride on wound healing: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61:1467–1470.
34. Eggleston S.T., Lush L.W. Understanding allergic reactions to local anesthetics. *Ann Pharmacother.* 1996; 30:851–857.
35. Ekatodramis G., Borgeat A. The enantiomers: revolution or evolution/*Curr Top Med Chem.* 2001 Aug; 1(3):205-6.
36. Evans G., Nusstein J., Drum M., Reader A., Beck M. A prospective, randomized, double-blind comparison of articaine and lidocaine for maxillary infiltrations. *J Endod.* 2008; 34:389–93.
37. Folayan M.O., Idehen E.E., Ufomata D. The effect of sociodemographic factors on dental anxiety in children seen in a suburban Nigerian hospital. *Int J Paed Dent.* 2003; 13:20- 26.
38. Fontaine M., Cadore J.L. *Vade-mecum du vétérinaire -16e éd. Vigo éd.-1995, Paris-p. 1675).*

39. Fritzsche C, Pässler L. Ultracain D-S und ultracain 2%-suprarenin-vergleichende untersuchungen zur lokalanästhesie in der zahnärztlichen chirurgie. *Quintessenz*. 2000; 51:507–514.
40. Gall H., Kaufmann R., Kalveram C.M. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 97: 933–937.
41. Gross R., McCartney M., Reader A., Beck M. A prospective, randomized, double-blind comparison of bupivacaine and lidocaine for maxillary infiltrations. *J Endod*. 2007; 33:1021–4.
42. Grzanka A., Misiołek H., Filipowska A., Miśkiewicz-Orczyk K., Jarzab J. Adverse effects of local anaesthetics - allergy, toxic reactions or hypersensitivity/*Anestezjol Intens Ter*. 2010; 42 (4):175-8.
43. Gunera-saad N. , Guillot I., Cousin F. , Philips K., Bessard A. , Vincent L., Nicolas J.F. Réactions d'allure immédiate aux anesthésiques locaux : démarche diagnostique et thérapeutique//*Ann Dermatol Venereol*. 2007;134:333-336
44. Haas D.A, Harper D.G., Saso M.A., Young E.R. Comparison of arficaine and prilocaine anesthesia by infiltration in maxillary and mandibular arches. *Anesth Prog* 1990; 37:230-237.
45. Haas D.A. An update on local anesthetics in dentistry//*J. Can Dent Assoc*. 2002; 68(9):546-51.
46. Hall L.W., Clarke. k.w., *Anaesthesia of the dog//Veterinare Anesthesia 10th ed. London: W.B. Saunders-2001-P.385-439*).
47. Hanks R.K., Pietrobon R., Nielsen K.C., et al. The effect of age on sciatic nerve block duration. *Anesth Analg*. 2006; 102:588–592.
48. Harboe T., Guttormsen A.B., Aarebrot S., Dybendal T., Irgens A., Florvaag E. Suspected allergy to local anaesthetics: follow-up in 135 cases/ *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54 (5):536-42.
49. Harkiins J.D. et al. Lack of local anaesthetic efficacy of fentanyl in the abaxial sesamoid block model.//*J Vet pharmacol Ther*, 1999. 22 (1)-P.52-55).
50. Heavner J.E. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007; 20(4):336–442.

51. Herskin M.S., Di Giminiani P, Thodberg K. Effects of administration of a local anaesthetic and/or an NSAID and of docking length on the behaviour of piglets during 5h after tail docking/ *Research in Veterinary Science* 2016, V 108, P. 60–67
52. Hintze A., Paessler L. Comparative investigations on the efficacy of articaine 4% (epinephrine 1:200,000) and articaine 2% (epinephrine 1:200,000) in local infiltration anaesthesia in dentistry – a randomised double-blind study. *Clin Oral Investig.* 2006; 10:145–150.
53. Jakobs W., Cichon P., Schmidt J., Leiers C., Russe VA: Ultracain 2% zur zahnärztlichen Lokalanästhesie. Ergebnisse einer klinischen Studie bei 600 Patienten. European Meeting for Sedation and Anaesthesia in Dentistry, Speicher, Germany, 1992.
54. Jakobs W., Rahn R., Richter K. et al. Pharmacokinetic parameters after repeated submucosal injection of articaine and lidocaine with epinephrine – results of a clinical study. *Anesth. Prog.* 2007; 54 (IFDAS Abstracts: 11 International Dental Congress on Modern Pain Control, 4-7 October, 2006), 133.
55. Jeske A.J., Blanton P.L. Selection of local anesthetics in dentistry: clinical impression versus scientific assessment. *J Am Coll Dent.* 2006;73(3):21–4
56. Kämmerer P.W., Palarie V., Daubländer M., Bicer C., Shabazfar N., Brüllmann D., 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.
57. Kärber G. *Arch. Exp.Path.Pharmak*,1931, CLXII,162, 480-482
58. Kimmo Vahatalo, Heikki Antila, and Risto Lehtinen. Articaine and Lidocaine for Maxillary Infiltration Anesthesia/*Anesth Prog* 40:114-116 1993.
59. Kirsch W, Kitteringham N., Lambers G., Hajdu P., Ohnhaus E.E. Die klinische Pharmakokinetik von Articain nach intraoraler und intramuskularer Applikation. *Schweiz Monatschr Zahnheil* 1983; 9:714-719.

60. Kroin J.S., Buvanendran A., Williams D.K., Wagenaar B., Moric M., Tuman K.J., Kerns J.M. Local anesthetic sciatic nerve block and nerve fiber damage in diabetic rats/Reg Anesth Pain Med. 2010;35(4):343-350.
61. Kung J., McDonagh M., Sedgley C.M. Does articaine provide an advantage over lidocaine in patients with symptomatic irreversible pulpitis. A systematic review and meta-analysis? J Endod. 2015; 41:1784–94.
62. Lasemi E., Sezavar M., Habibi L., Hemmat S., Sarkarat F., Nematollahi Z. Articaine (4%) with epinephrine (1:100,000 or 1:200,000) in inferior alveolar nerve block: Effects on the vital signs and onset, and duration of anesthesia/J. Dent Anesth Pain Med. 2015; 15(4):201-205.
63. Leith R., Lynch K., O’Connell A.C. Articaine use in children: a review. Eur Arch Paediatr Dent. 2012; 13(6):293-296.
64. Lemke K.A., Dawson S.D., Local and regional anesthesia// Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice-2000, Vol.30 (4)-P 839-857).
65. Lim R.K. Rink R.A., Glass H.C. et al. Arch. Int.pharmacodyn ex de therapia,1968; 130-136
66. Livingston A. Pain and analgesia in domestic animals. / Handbook of Experimental Pharmacology. 2010; (199):159-189.
67. Lu D.P. Managing patients with local anesthetic complications using alternative methods. Pa Dent J (Harrisb). 2002; 69:22–29.
68. Lumb W.V.; Jones E. V. Local anesthetics Agents//Vétérinaire anesthésia, Febiger, L.A., Editor. Chapter 15.1984:Philadelfia.-P.693
69. M. V. Bhole A. L. Manson S. L. Seneviratne S. A. Misba. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective//British Journal of Anaesthesia, 2012 V.108, P. 903–911
70. Malamed S.F. Systemic complications. In: Handbook of Local Anesthesia. 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby; 2004:311-25.
71. Malamed S.F. Handbook of Local Anesthesia. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2004. Clinical action of specific agents, techniques of maxillary anesthesia; pp. 61–71. (189-225).

72. Malamed S.F., Gagnon S., Leblanc D. Articaine hydrochloride: A study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc.* 2001; 132:177–85.
73. Malamed S.F., Sykes P., Kubota Y., Matsuura H., Lipp M. Local anesthesia: a review. *Anesth Pain Control Dent.* 1992; 1(1):11–24.
74. Marc Snoeck. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia. *Local Reg Anesth.* 2012; 5: 23–33.
75. Mather L.E., Copeland S.E., Ladd L.A. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med.* 2005; 30:553–566.
76. 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.
77. Mazoit J.X., Edouard A., Anesthésiques locaux, in *Anesthésie Réanimation Chirurgicale*, Flammarion, M.S., Chapitre 22, Editor-2003-P.213-219.,
78. McArdle B. F., “Painless palatal anesthesia,” *Journal of the American Dental Association*, vol. 128, №. 5, p. 647, 1997.
79. McEntire M., Nusstein J., Drum M., Reader A., Beck M. Anesthetic efficacy of 4% Articaine with 1:100,000 epinephrine versus 4% articaine with 1:200,000 epinephrines as a primary buccal infiltration in the mandibular first molar/J *Endod.* 2011 Apr; 37(4):450-4.
80. McLure H.A., Rubin A.P. Review of local anaesthetic agents, *Minerva Anesthesiol*, 2005, vol. 71p. 59-74
81. Medix. Local anesthetics: accidents. *Encyclopédie Médicale*. Available at: <http://www.medix.free.fr/sim/anesthesique-locaux.php>. Accessed July 26, 2009.
82. Meechan J. G., “Effective topical anesthetic agents and techniques,” *Dental Clinics of North America*, vol. 46, no. 4, pp. 759–766, 2002.
83. Meechan J. How to avoid local anaesthetic toxicity/*Br Dent J.* 1998 11; 184(7):334-335.
84. Meechan J.G. Pain control in local analgesia. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2009;10(2):71–76

85. Meechan JG. The use of the mandibular infiltration anesthetic technique in adults/*J. Am Dent Assoc.* 2011; 142 Suppl 3:19S-24S.
86. Memari E., Hosseinian M.A., Mirkheshti A., Arhami-Dolatabadi A., Mirabotalebi M., Khandaghy M., Daneshbod Y., Alizadeh L., Shirian S. Comparison of histopathological effects of perineural administration of bupivacaine and bupivacaine-dexmedetomidine in rat sciatic nerve/*Experimental and Toxicologic Pathology* November 2016 V.68, Pages 559–564
87. Mikesell P., Nusstein J., Reader A., Beck M., Weaver J. A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks/ *J. Endod.* 2005 ; 31(4):265-70
88. Mirakian R., Ewan P.W., Durham S.R., Youtlen L.J., Dugué P., Friedmann PS, English J.S., Huber P.A., Nasser S.M.; BSACI guidelines for the management of drug allergy// *Clin Exp Allergy.* 2009;39(1):43-61
89. Moore P.A., Boynes S.G., Hersh E.V., DeRossi S.S., Sollecito T.P., Goodson J.M., et al. The anesthetic efficacy of 4 percent articaine 1:200,000 epinephrine: Two controlled clinical trials. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137:1572–1581.
90. Muller WPE, Weiser P., Scholler K.L. Pharmakokinetik von Articain bei der Nervus mandibularis-Blockade. *Reg Anaesth* 1991; 14:52-55.
91. Nakamura T., Popitz-Bergez F., Birknes J., Strichartz G.R. The critical role of concentration for lidocaine block of peripheral nerve in vivo: studies of function and drug uptake in the rat. *Anesthesiology.* 2003; 99:1189–1197.
92. Pabst L., Nusstein J., Drum M., Reader A., Beck M. The efficacy of a repeated buccal infiltration of articaine in prolonging duration of pulpal anesthesia in the mandibular first molar/ *Anesth Prog.* 2009 Winter;56(4):128-34
93. Parsa H., Saravani H., Sameei-Rad F., Nasiri M., Farahaninik Z., Rahmani A. Comparing Lavage of the Peritoneal Cavity with Lidocaine, Bupivacaine and Normal Saline to Reduce the Formation of Abdominal Adhesion Bands in Rats. *Malays J Med Sci.* 2017; 24 (3):26-32.

94. Preetinder Singh An emphasis on the wide usage and important role of local anesthesia in dentistry: A strategic review/Dent Res J. (Isfahan). 2012; 9(2): 127–132.
95. Raadal M., Milgrom P., Weinstein P., Manel L., Cauce A.M. The prevalence of dental anxiety in children from low income families and its relationship to personality traits. J Dent Res 1995;87:439
96. Rahn R., Hellenbrecht D., Oliapuram C., Feller K., Oertel R., Richter K. Serum levels of articaine in adults. 7th International Dental Congress on Modern Pain Control, Trier, Germany, 1994
97. Ring J., Franz R., Brockow K. Anaphylactic reactions to local anesthetics/ Chem Immunol Allergy. 2010;95:190-200.
98. Ronaldo C. PAGLIOSA, Rafael DEROSI, Deiler S. COSTA, and Fabio J.C. FARIA. Efficacy of caudal epidural injection of lidocaine, xylazine and xylazine plus hyaluronidase in reducing discomfort produced by electroejaculation in bulls/J Vet Med Sci. 2015; 77(11): 1339–1345.
99. Rood J. P. Anaesthesia: Adverse reaction to dental local anaesthetic injection — 'allergy' is not the cause/ British Dental Journal 2000. 189, 380–384.
100. Rosenberg P.H., Veering B.T., Urmey W.F. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. Reg Anesth Pain Med. 2004; 29:564–575.
101. Sader R. Lokalanästhesie, hämorrhagische Diathesen und medikamentöse Therapie. MKG-Chirurg. 2009; 2:125–41.
102. Sareh Said Yekta-Michael, Jamal M. Stein and Ernst Marioth-Wirt. Evaluation of the anesthetic effect of epinephrine-free articaine and mepivacaine through quantitative sensory testing / HEAD & FACE MEDICINE. Said Yekta-Michael et al. // Head & Face Medicine (2015) 11:2
103. Saxena P, Gupta SK, Newaskar V, Chandra A. Advances in dental local anesthesia techniques and devices: An update. Natl J Maxillofac Surg. 2013; 4:19–24.

104. Schulze K.E., Cohen P.R., Nelson B.R. Articaine: an effective adjunctive local anesthetic for painless surgery at the depth of the muscular fascia. *Dermatol Surg.* 2006; 32:407–410.
105. Singh P. An emphasis on the wide usage and important role of local anesthesia in dentistry: A strategic review/ *Dent Res J₂ (Isfahan)*. 2012; 9 (2):127-32.
106. Speca S₂J., Boynes S₂G., Cuddy M₂A. Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Dent Clin North Am/* 2010; 54(4):655-64
107. Steffy E.P. Booth N.H. Local Anesthetics, in //Veterinary pharmacology and therapeutics, Ames, ISUP. Chapter 15, Editor.-1995, H.R. Adams. – p.1181).
108. Suma prahlad saraf, prahlad annappa saraf, Laxmikant Kamatagi, Santosh Hugar, Shridevi Tamgond, and Jayakumar Patil A comparative evaluation of anesthetic efficacy of articaine 4% and lidocaine 2% with anterior middle superior alveolar nerve block and infraorbital nerve block: An *in vivo* study *J Conserv Dent.* 2016 Nov-Dec; 19(6): 527–531.
109. Szentandrásya N., Szabób A., Almássya J., et al. Effects of articaine and ropivacaine on calcium handling and contractility in canine ventricular myocardium. *Eur J Anaesth.* 2010; 27:153–161.
110. Tolska H.K., Takala A., Blomgren K., Hamunen K., Kontinen V. Topical Ropivacaine in Prevention of Post-Tonsillectomy Pain in Adults. *Anesth Analg.* 2017 May; 124 (5):1459-1466.
111. Verdu E., Ceballos D., Vilches J.J., Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerv Syst.* 2000; 5:191–208.
112. W. Jakobs, B. Ladwig, P. Cichon, R. Ortel, W. Kirch. Serum Levels of Articaine 2% and 4% in Children/ *Anesth Prog* 1995. 42:113-115.
113. Werdehausen R., Fazeli S., Braun S., et al. Apoptosis induction by different local anaesthetics in a neuroblastoma cell line. *Br J Anaesth.* 2009; 103:711–718.
114. Willatts D.G., Reynolds F. Comparison of the vasoactivity of amide and ester local anaesthetics. An intradermal study. *Br J Anaesth.* 1985; 57(10):1006–11.
115. Winther J.E., Nathalang B. Effectivity of a new local analgesic Hoe 40 045. *Scand J Dent Res* 1972;80:272-278

116. Yadav S. Anesthetic success of supplemental infiltration in mandibular molars with irreversible pulpitis: A systematic review. *J Conserv Dent.* 2015; 18:182–186.
117. Yamaguchi T., Nakagome K., Udagawa K., Takaku Y., Sato N., Soma T., Hagiwara K., Kanazawa M., Nagata M. Clinical examination of challenge test to local anesthetics/ *Arerugi.* 2009; 58 (6):657-64.
118. Yapp K.E., Hopcraft M.S., Parashos P. Articaine: a review of the literature. *Br Dent J.* 2011; 210:323–329.
119. Yapp K.E., Hopcraft M.S., Parashos P. Dentists' perceptions of a new local anaesthetic drug – articaine. *Aust Dent J.* 2012; 57:18 –22.

СПИСОК ИЛЛЮСТРИРОВАННОГО МАТЕРИАЛА

Рисунки:

1. Общая схема проведения экспериментов (с. 34)
2. Язвенные поражения слизистой оболочки желудка крысы через 5ч после введения диклофенака натрия (с. 64)
3. Язвенные поражения слизистой оболочки желудка крысы через 5ч после введения диклофенака натрия на фоне ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов (с. 64)
4. Общий вид печени интактной крысы (с. 67)
5. Печень крысы после многократного внутримышечного введения CCl₄ (с. 67)
6. Печень крысы после многократного внутримышечного введения CCl₄ на фоне ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов (с. 67)

Таблицы:

1. Таблица 1- Перечень проведенных экспериментов и количество использованных животных (с. 35)
2. Количество павших и выживших мышей после внутримышечного введения ультракаина Д-С форте (с. 38)
3. Число погибших и выживших мышей после введения ультракаина Д-С форте в брюшную полость (с. 39)
4. Продолжительность и вводимые дозы ультракаина Д-С форте в организм мышей (с. 40)
5. Расчет суммарной летальной дозы ультракаина Д- С Форте при введении в брюшную полость мышей (с.41)
6. Морфологический состав крови крыс при внутрибрюшинном введении ультракаина Д-С форте (с.43)

7. Результаты изучения влияния однократной надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов родителей на развитие крысят в антенатальном периоде онтогенеза (с.46)
8. Физическое развитие крысят, родившихся от крыс, которым была выполнена однократная надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов (с. 48)
9. Сроки созревания крысят, родившихся от крыс, которым была выполнена однократная надплевральная ультракаиновая блокада (с. 51)
10. Физическое развитие крысят, родившихся от крыс, которым выполнена многократная надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов (с. 54-55)
11. Скорость созревания крысят родившихся от крыс, которым выполнена многократная надплевральная ультракаиновая блокада чревных нервов и пограничных симпатических стволов (с.56)
12. Средняя масса тела мышей при многократном введении ультракаина Д-С форте (с.57)
13. Температура тела крыс ($n = 6$) до и после введения ультракаина Д-С форте (с. 58)
14. Поведенческие реакции половозрелых крыс (А - контрольная; Б - надплевральная ультракаиновая блокада) (с. 60)
15. Количество, размер и общая площадь язвенных поражений слизистой оболочки желудка крыс при надплевральной ультракаиновой блокады чревных нервов и пограничных симпатических стволов (с. 63)
16. Масса внутренних органов крыс (с.66)
17. Общее состояние собак ($n = 6$) до и после ампутации хвоста на фоне сакральной ультракаиновой анестезии в дозе 8-10 мг/кг массы тела (с. 69)
18. Биохимический состав крови собак ($n = 6$) до и после ампутаций хвоста с выполнением сакральной ультракаиновой анестезии (с.78)

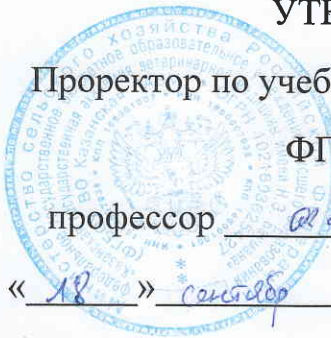
19. Морфологический состав крови собак до и после ампутации хвоста на фоне сакральной ультракаиновой анестезии (в дозе 2мл) (с.71-72)
20. Морфологический состав крови собак (n = 6) до и после ампутации хвоста на фоне ультракаиновой инфильтрационной анестезии (с.74-75)
21. Биохимические показатели сыворотки крови собак (n = 6) до и после ампутации хвоста на фоне инфильтрационной ультракаиновой анестезии (с.76)
22. Общее состояние котов (n = 6) до и после кастрации (с.78)
23. Дозы и продолжительность операций (с.79)
24. Сравнительная эффективность ультракаина (артикаина) с другими широко применяемыми местными анестетиками (с. 81)

ПРИЛОЖЕНИЯ

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной и воспитательной работе
ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ»
профессор _____ Волков А. Х.

« 18 » _____ 2017 г



Акт

о внедрении результатов научно-исследовательской работы аспиранта
Аоуендо Абуа Матиас по теме «Фармако-токсикологические свойства
ультракаина и его применение в ветеринарии»

Результаты, полученные автором, используются в практической
деятельности врачей лечебно-консультативного центра ФГБОУ ВО
«Казанская ГАВМ»

Заведующая лечебно-консультативного центра,

доцент -

[Handwritten signature]

Файзуллина Н.З.

Подпись Файзуллина Н.З.
ЗАВЕРЯЮ:
Ученый секретарь
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанская государственная академия
ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»
« 18 » _____ 2017 г.



[Handwritten signature]



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной и воспитательной работе
ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ»
профессор _____ Волков А.Х.

2017 г.

Акт

о внедрении результатов научно-исследовательской работы аспиранта Аоуендо Абуа Матиас по теме «Фармако-токсикологические свойства ультракаина и его применение в ветеринарии»

Результаты научно-исследовательской работы аспиранта Аоуендо Абуа Матиас внедрены в учебный процесс на кафедре хирургии, акушерства и патологии мелких животных. Результаты, полученные автором, используются при чтении лекций и проведении практических занятий по дисциплинам оперативная хирургия, общая и частная хирургия и патология мелких животных, а также в практической работе сотрудников кафедры.

Зав. каф. хирургии, акушерства и ПМЖ,
доцент -

И.Г. Галимзянов

Подпись *Галимзянов И.Г.*
ЗАВЕРЯЮ:
Ученый секретарь
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанская государственная академия
ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»
« 18 » сентября 2017 г.



Галимзянов И.Г.

УТВЕРЖДАЮ



Проректор по учебной и воспитательной работе
 профессор _____
 Волков А. Х.

_____ 2017 г
 сентябре

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы аспиранта Аоуендо Абуа Матиас по теме «Фармако-токсикологические свойства ультракаина и его применение в ветеринарии»

Результаты научно-исследовательской работы аспиранта Аоуендо Абуа Матиас внедрены в учебный процесс на кафедре фармакологии, токсикологии и радиобиологии. Результаты, полученные автором, используются при чтении лекции и проведении лабораторно-практических занятий по дисциплинам фармакология и токсикология.

Зав. каф. Фармакологии, токсикологии и радиобиологии,

д.б.н, проф.

Ф. А. Медетханов

Подпись	<i>Медетханов Ф.А.</i>
ЗАВЕРЯЮ:	
Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»	
« 18 »	сентябрь 2017 г.



Медетханов Ф.А.