

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ДЕКАГИДРОХИНОЛИНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ

В. В. Гончарук — УО «Гродненский ГМУ», магистрант кафедры фармакологии им. проф. М. В. Кораблева; **А. Л. Бубен** — УО «Гродненский ГМУ», доцент кафедры общей и биоорганической химии, кандидат биологических наук; **В. П. Вдовиченко** — УО «Гродненский ГМУ», доцент кафедры фармакологии им. проф. М. В. Кораблева, доцент, кандидат медицинских наук.

REGIONAL ANESTHETIC ACTIVITY OF NEW DECAHYDROQUINOLINYL DERIVATIVE BY THE EXPERIMENTAL MODEL OF TERMINAL ANESTHESIA

V. V. Goncharuk — Grodno State Medical University, Department of Pharmacology n.a. M. V. Korablev; **A. L. Buben** — Grodno State Medical University, Department of General and Bioorganic Chemistry, Assistant Professor, Candidate of Biological Science; **V. P. Vdovichenko** — Grodno State Medical University, Department of Pharmacology n.a. M. V. Korablev, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 17.05.2014 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2014 г.

Гончарук В. В., Бубен А. Л., Вдовиченко В. П. Местноанестезирующая активность нового производного декагидрохинолина на экспериментальной модели терминальной анестезии. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(3): 384–389.

Цель: изучение местноанестезирующей активности производного декагидрохинолина на экспериментальной модели терминальной анестезии. **Материал и методы.** Изучалось производное декагидрохинолина под лабораторным шифром ФАВ-68, синтезированное в АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», под руководством К. Д. Пралиева. В качестве препаратов сравнения использовали бензокаин, лидокаин и тетракаин. В опыте использовали кроликов массой 2,0–3,5 кг. Порог чувствительности роговицы к тактильному воздействию (индекс Ренье) определяли по стандартной методике. Сделан компьютерный прогноз острой токсичности ФАВ-68. **Результаты.** Местноанестезирующая активность 1, 0,5 и 0,25% растворов ФАВ-68 оказалась выше активностей бензокаина и лидокаина в аналогичных концентрациях ($p < 0,05$), но уступает активности тетракаина ($p < 0,05$). ФАВ-68 не обладает местнораздражающим действием. Продолжительность анестезии 0,5% и 1% ФАВ-68 превосходит таковую для бензокаина и лидокаина в эквивалентных концентрациях ($p < 0,05$). По этому показателю ФАВ-68 уступает лишь продолжительности анестезии тетракаина ($p < 0,05$). Латентный период анестезии ФАВ-68 короче латентного периода бензокаина, лидокаина и тетракаина. На основе предикторного анализа сделан вывод о низкой токсичности ФАВ-68. **Заключение.** ФАВ-68 значительно превосходит бензокаин и лидокаин по местноанестезирующей активности и по продолжительности анестезии и уступает лишь тетракаину. Латентный период анестезии ФАВ-68 короче, чем латентные периоды бензокаина, лидокаина и тетракаина соответственно.

Ключевые слова: производное декагидрохинолина, местноанестезирующая активность, терминальная анестезия, индекс Ренье.

Goncharuk VV, Buben AL, Vdovichenko VP. Regional anesthetic activity of new decahydroquinolinyl derivative by the experimental model of terminal anesthesia. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10(3): 384–389.

Purpose: to study regional anesthetic activity of decahydroquinoline derivative in the experimental model of terminal anesthesia. **Material and Methods.** Decahydroquinolinyl derivative under laboratory code PAS-68 synthesized in the A. B. Bekturov Institute of Chemical Sciences under the guidance of K. D. Praliev has been studied. Benzocaine, lidocaine and tetracaine were used as the comparison drugs. Male rabbits of 2,0–3,5 kg weight were used as experimental animals. A threshold of corneal sensitivity to tactile effects (Rainier index) was determined by the standard method. Computer prognosis of PAS-68 acute toxicity also was made. **Results.** The local anesthetic activity of 1%, 0,5% and 0,25% solutions of PAS-68 were identified as higher than that for lidocaine and benzocaine in similar concentrations ($p < 0,05$) but lower than that for tetracaine ($p < 0,05$). PAS-68 has no local irritating action. The duration of anesthesia, 0,5% and 1% PAS 68 exceeds that for benzocaine and lidocaine at equivalent concentrations ($p < 0,05$). By this kind of activity PAS-68 is a second to the duration of anesthesia by tetracaine ($p < 0,05$). The latent period of anesthesia induced by PAS-68 is shorter than the latent periods induced by benzocaine, lidocaine and tetracaine. On the base of predictive analysis it was concluded that PAS-68 is of low toxicity. **Conclusion.** PAS-68 exceeds benzocaine and lidocaine by the local anesthetic activity and duration of anesthesia and is second only to tetracaine. The latent period of anesthesia PAC-68 is shorter than the latent period of benzocaine, lidocaine and tetracaine respectively.

Key words: decahydroquinoline derivative, local anesthetic activity, terminal anesthesia, Rainier index.

Введение. Средства для местной анестезии являются неотъемлемой частью современного обезболивания. Нередко в медицинской практике (в офтальмологии, стоматологии, гинекологии, урологии) возникает необходимость обезболивания слизистых оболочек при проведении хирургических или диагностических операций. Местное обезболивание было и остается высокоэффективным и надежным способом борьбы с болевым синдромом. Оно является принципиальным методом устранения боли и представляет неотъемлемую часть современной клинической практики. Несмотря на то, что постоянно ведется поиск новых средств и методов общего обезболивания в анестезиологии, роль и значение местного обезболивания не уменьшаются. Местная анестезия позволяет оказать скорую помощь и уменьшить время пребывания больного в стационаре. Значение местного обезболивания приобретает еще большую значимость в связи с увеличением объема оказываемой медицинской помощи в амбулаторной практике.

Используемые клинической практикой (офтальмология, стоматология, гинекология, урология) местные анестетики для поверхностной анестезии (бензокаин, лидокаин, тетракаин) обладают рядом общих недостатков, таких, как высокая токсичность, способность вызывать реакции непереносимости, а нередко и низкой активностью [1–3].

Целью поиска новых препаратов является снижение местного раздражающего и повреждающего действия на ткани, уменьшение общей токсичности, более быстрое начало и большая продолжительность анестезии, что позволяет снизить терапевтическую дозу применяемого препарата [4].

Таким образом, в последнее время все большее значение приобретает изыскание новых высокоэффективных и малотоксичных местноанестезирующих средств и их лекарственных форм пролонгированного действия [5].

В настоящее время самый популярный в мире препарат этой группы — лидокаин синтезирован Лефгреном в 1943 г. и считается эталоном местных анестетиков [3, 6]. Следует отметить, что лидокаин, по литературным данным, оказывает слабо выраженное местнораздражающее действие [6]. Известно, что токсичность лидокаина возрастает с увеличением концентрации (при использовании в низких концентрациях токсичность не отличается от прокаина, в то время как токсичность 2% раствора в 2 раза выше) [6]. Поскольку лидокаин быстро абсорбируется из места введения, а для терминальной анестезии используются в т.ч. растворы лидокаина с высокой концентрацией (4, 10%), следует учитывать риск развития токсических реакций [6]. Так, максимальная доза лидокаина — 200 мг [6], что составляет ~ 2 мл при использовании 10% раствора.

Тетракаин, безусловно, является самым сильным, длительно действующим и вместе с этим самым токсичным анестетиком из группы эфиров парааминобензойной кислоты [7], что является его существенным недостатком.

Существенным недостатком бензокаина является его слабая анестезирующая активность [7].

Таким образом, ни один из применяемых сегодня местных анестетиков не идеален, поиск новых препаратов продолжается. Однако, в то время как син-

тезировать химическое соединение со свойствами местного анестетика достаточно легко, крайне трудно добиться значительного снижения токсичности по сравнению с уже существующими препаратами. Основная причина этой сложности состоит в том, что самое серьезное токсическое действие местных анестетиков связано с распространением их локальных терапевтических эффектов на мозг и сосудистую систему [8].

Начало систематического изучения декагидрохинолиновых производных положено учеными бывшего СССР. Активно изучалась местноанестезирующая активность веществ данного химического класса и её зависимость от химической и пространственной структуры соединений [9–14].

Так, диссертационная работа В.В. Аракеловой [9] посвящена изучению местноанестезирующей активности и других сторон фармакологического действия пяти стереоизомеров 1-амил-2-метил-4-оксидекагидрохинолина и пяти стереоизомеров 1-аллил-2-метил-4-оксидекагидрохинолина в связи с их пространственным строением. Докторская диссертация Г.И. Самариной [12] содержит результаты фармакологического исследования 30 соединений: 15 стереоизомеров бензойных эфиров 2-метил-4-оксидекагидрохинолина с метильным, амилным и непредельным аллильным радикалам при атоме азота, а также 15 сложных эфиров 1-алкенил-2,5-диметил-пиперидола-4. В.В. Аракеловой и Г.И. Самариной была изучена зависимость фармакологической активности производных декагидрохинолина, а последней — пиперидина от их химического и стереохимического строения, а также выявлены среди них новые высокоактивные и малотоксичные средства для местной анестезии.

Результаты исследований В.В. Аракеловой и Г.И. Самариной позволили выявить вещества с высокой местноанестезирующей активностью — алмакаин и ринокаин. По решению фармакологического комитета МЗ СССР алмакаин и ринокаин, после длительного и тщательного испытания в клиниках Москвы, Ленинграда, Алма-Аты и других городов, были разрешены для широкого клинического применения.

Исходя из литературных данных, подтверждающих наличие местноанестезирующих свойств у некоторых производных декагидрохинолина [9–14], было сделано предположение о наличии таких свойств и у изучаемого нами производного.

Целью настоящего исследования было изучение местноанестезирующей активности производного декагидрохинолина ФАВ-68 (ФАВ — фармакологически активное вещество) на экспериментальной модели терминальной анестезии.

Материал и методы. Изучалось производное декагидрохинолина, синтезированное под руководством академика К.Д. Пралиева в АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова» (г. Алматы). Данному соединению присвоен лабораторный шифр ФАВ-68. По химическому строению ФАВ-68 представляет собой 2-(3,4-диметоксифенил) — 4-этинил-4-оксидекагидрохинолин гидрохлорид.

С целью установления вероятности обнаружения у ФАВ-68 местноанестезирующей активности проведен предикторный анализ возможной фармакологической активности данного соединения при помощи программного комплекса PASS v. 10.2, разработанного сотрудниками Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича. Данный программный комплекс рассчитывает вероятность наличия (Pa) и

Ответственный автор — Гончарук Виктор Владимирович
Тел.: +375-29-7823379
E-mail: goncharuk103@gmail.com

вероятность отсутствия (P_i) того или иного вида активности, которые имеют значения от 0 до 1. Данные P_a и P_i каждого вида фармакологической активности рассчитываются независимо. Чем выше P_a и чем больше разница между P_a и P_i , тем больше вероятность обнаружить данную активность в эксперименте [15, 16].

Сделан прогноз острой токсичности исследуемого соединения с использованием программного продукта GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) [17, 18]. Острую токсичность оценивали при моделировании внутрибрюшинного, внутрижелудочного, подкожного и внутривенного путей введения.

Организация экспериментальной части исследования соответствует международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, а также требованиям GLP. Все эксперименты выполнялись с разрешения комиссии по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет» (2013 г.).

В опыте использовали ненаркотизированных кроликов-самцов массой 2,0–3,5 кг [5].

В качестве препаратов сравнения (эталонов) использовали бензокаин, лидокаин и тетракаин. Кролика помещали в специальный ящик с отверстием, фиксирующим голову. Поскольку ФАВ-68 и бензокаин малорастворимы в воде, их растворяли в смеси универсального поверхностно активного вещества TWIN-80 и воды для инъекций в пропорции 1:10, для чистоты эксперимента водорастворимые лидокаин и тетракаин растворяли аналогичным образом. Растворы ФАВ-68 (1, 0,5, 0,25%), лидокаина и бензокаина (2, 1, 0,5%), тетракаина (1, 0,5, 0,25%) вводили в конъюнктивальный мешок глаза кролика в объеме 0,15 мл.

Порог чувствительности роговицы глаза к тактильному воздействию определяли по стандартной методике при помощи манипуляции с конским волосом. Первое определение уровня поверхностной анестезии проводили на 8-й минуте опыта и повторяли на 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60-й минутах (13 определений). В каждой пробе отмечают минимальное число прикосновений одинаковой силы и ритма, вызывающих смыкание век. Каждую концентрацию вещества проверяли 8 раз, используя роговицу глаз разных экспериментальных животных [5].

За индекс Ренье, характеризующий степень анестезии, принимали среднюю величину, вычисленную из суммы величин, полученных при испытании исследуемого вещества в течение 60 мин. Отсутствие мигательного рефлекса в течение 1 мин (100 прикосновений) расценивали как показатель полной анестезии. Максимальный индекс Ренье для высокоактивных веществ равен 1300, минимальный (для неактивных соединений) — 13. Исходную чувствительность роговицы глаза кролика определяют дважды с интервалом в 5 мин (ресницы перед опытом состригали). В качестве контроля определяли индекс Ренье для универсального поверхностно активного вещества TWIN-80 и воды для инъекций в пропорции 1:10 [5].

Исходя из полученных данных, отражающих изменения чувствительности роговицы под воздействием местноанестезирующего соединения, определяют начало (для активных веществ с 1-й минуты после введения) или латентный период и общую длительность анестезии [5].

Одновременно с выявлением местноанестезирующей активности определяли местнораздражающее

действие исследуемого вещества на ткани глаза кролика [5].

Для оценки этого действия используется следующая шкала: 0 баллов — нет видимых изменений; 1 балл — гиперемия конъюнктивы и края век, мигательной перепонки в пределах 30 мин, смыкание век не более чем на 5–10 мин после введения вещества; 2 балла — гиперемия конъюнктивы век, мигательной перепонки края век, склеры и инфильтрация (уплотнение) тканей в течение 30–300 мин; 3 балла — гиперемия конъюнктивы век, мигательной перепонки края век, склеры и инфильтрация, длящиеся более 300 мин [5].

Обнаружение местнораздражающего действия у изучаемого вещества (2 балла и более в соответствии с представленными шкалами) свидетельствует о малой перспективности этого вещества [5].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Поскольку распределение в большинстве групп данных отличалось от нормального, результаты выражались как медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й процентиль — 75-й процентиль). Сравнение данных с контролем проводилось с помощью непараметрических методов с использованием U-критерия Манна — Уитни для несвязанных групп. Статистически достоверным различие между оцениваемыми группами считалось при $p < 0,05$ [19, 20].

Результаты. По результатам проведенного при помощи программного комплекса PASS v. 10.2 предикторного анализа спрогнозированы вероятные виды фармакологической активности ФАВ-68 на основе его структурной формулы. Вероятность наличия местноанестезирующей активности у ФАВ-68 (P_a) составляет 0,563, вероятность отсутствия данного вида активности (P_i) составляет 0,025 [16]. Следовательно, полученные результаты анализа подтверждают гипотезу наличия у ФАВ-68 способности вызывать местную анестезию.

По результатам компьютерного моделирования получены следующие показатели острой токсичности ФАВ-68: при внутрибрюшинном введении $LD_{50} = 846,3$ мг/кг, при внутривенном введении $LD_{50} = 29,8$ мг/кг [17]. В соответствии с классификацией острой токсичности веществ по К.К. Сидорову, при внутрибрюшинном введении ФАВ-68 относится к 4-му классу токсичности ($LD_{50} = 101–1000$ мг/кг), т.е. является малотоксичным [21].

Результаты экспериментов в виде рассчитанного индекса Ренье (степень анестезии), латентного периода и продолжительности анестезии для разных концентраций исследуемого вещества, а также для препаратов сравнения представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что местноанестезирующая активность 1% раствора ФАВ-68 достоверно ($p < 0,05$) выше активности 1% и 2% растворов бензокаина в 5,98 и 3,9 раза соответственно, а также достоверно ($p < 0,05$) выше активности 1% и 2% растворов лидокаина в 4,76 и 2,43 раза соответственно. Местноанестезирующая активность 1% раствора ФАВ-68 уступает активности 1% раствора тетракаина наполовину.

Местноанестезирующая активность 0,5% раствора ФАВ-68 достоверно ($p < 0,05$) выше активности 0,5% и 1% растворов бензокаина в 5,29 и 2,45 раза соответственно, а также достоверно ($p < 0,05$) выше активности 0,5% и 1% растворов лидокаина в 3,62 и 1,95 раза соответственно. Местноанестезирующая активность 0,5% раствора ФАВ-68 уступает активности 0,25% и 0,5% растворов тетракаина.

Местноанестезирующая активность 0,25% раствора ФАВ-68 достоверно ($p < 0,05$) выше активности 0,5% раствора бензокаина в 2,21 раза, а также достоверно ($p < 0,05$) выше активности 0,5% раствора лидокаина в 1,51 раза. Местноанестезирующая активность 0,25% раствора ФАВ-68 уступает активности 0,25% раствора тетракаина.

Латентный период анестезии (время наступления анестезии) 0,25–1% раствора ФАВ-68 короче, чем латентный период всех препаратов сравнения в разных концентрациях (достоверно ($p < 0,05$) для 0,5% раствора бензокаина, 0,5% и 1% растворов лидокаина, 0,25% и 0,5% растворов тетракаина).

Продолжительность анестезии 0,5% и 1% растворов ФАВ-68 статистически значимо ($p < 0,05$) превосходит таковую 0,5% и 1% растворов бензокаина соответственно. Продолжительность анестезии 0,5% раствора ФАВ-68 статистически значимо ($p < 0,05$) превосходит таковую 0,5% раствора лидокаина. Продолжительность анестезии растворов ФАВ-68 статистически значимо ($p < 0,05$) уступает продолжительности анестезии растворов тетракаина в эквивалентных концентрациях.

Из табл. 2 видно, что ФАВ-68 не вызывает видимых изменений тканей глаза кролика, т.е. не обладает местнораздражающим действием, что является

Таблица 1

Эффективность производного декагидрохинолина ФАВ-68 и эталонных лекарственных средств при терминальной анестезии (конъюнктив глаза кроликов, n=8)

Вещество (лабораторный шифр)	Концентрация (%)	Индекс Ренье	Латентный период анестезии (мин)	Продолжительность анестезии (мин)
ФАВ-68	1,0	490,0 (313,0; 631,0)	1,0 (1,0; 1,0)	47,5 (42,5; 55,0)
	0,5	201,0 (131,0; 225,5)	1,0 (1,0; 1,0)	35,0 (27,5; 42,5)
	0,25	84,0 (76,0; 99,0)	1,0 (1,0; 1,0)	20,0 (20,0; 30,0)
Бензокаин	2,0	125,5 (111,5; 133,5)	1,0 (1,0; 2,0)	45,0 (42,5; 45,0)
	1,0	82,0 (76,0; 87,0)	1,5 (1,0; 2,0)	40,0 (35,0; 40,0)
	0,5	38,0 (33,5; 45,5)	2,0 (2,0; 2,0)	22,5 (20,0; 25,0)
Лидокаин	2,0	201,5 (195,0; 209,5)	1,0 (1,0; 2,0)	50,0 (45,0; 50,0)
	1,0	103,0 (51,0; 126,5)	2,0 (1,0; 3,0)	45,0 (42,5; 47,5)
	0,5	55,5 (48,5; 59,0)	4,5 (3,5; 5,0)	25,0 (25,0; 27,5)
Тетракаин	1,0	946,0 (892,0; 976,5)	1,0 (1,0; 2,0)	60,0 (60,0; 60,0)
	0,5	745,5 (710,5; 781,5)	2,0 (1,5; 2,0)	57,5 (55,0; 60,0)
	0,25	501,5 (477,0; 537,5)	2,0 (2,0; 3,0)	37,5 (30,0; 40,0)
Контроль (TWIN 80 / вода для инъекций в соотношении 1:10)		13 (13; 13)	-	-

Примечание: значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Таблица 2

Интенсивность местнораздражающего действия (в баллах) производного декагидрохинолина ФАВ-68 и эталонных лекарственных средств на ткани глаза кролика (n=8)

Вещество (лабораторный шифр)	Концентрация (%)	Местнораздражающее действие (в баллах)
ФАВ-68	1,0	0
	0,5	0
	0,25	0
Бензокаин	2,0	2,0 (2,0; 2,5)
	1,0	2,0 (1,5; 2,0)
	0,5	2,0 (1,0; 2,0)
Лидокаин	2,0	0
	1,0	0
	0,5	0
Тетракаин	1,0	1,0 (1,0; 2,0)
	0,5	1,0 (1,0; 1,5)
	0,25	1,0 (1,0; 1,0)
Контроль (TWIN 80 / вода для инъекций в соотношении 1:10)		0

Примечание: 0 баллов — нет видимых изменений; 1 балл — гиперемия конъюнктивы и края век, мигательной перепонки в пределах 30 мин, смыкание век не более чем на 5–10 мин после введения вещества; 2 балла — гиперемия конъюнктивы век, мигательной перепонки, края век, склеры и инфильтрация (уплотнение) тканей век в течение 30–300 мин; 3 балла — гиперемия конъюнктивы век, мигательной перепонки края век, склеры и инфильтрация, длящиеся более 300 мин. Значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль).

его существенным преимуществом перед бензокаином и тетракаином.

Обсуждение. Результаты проведенных исследований демонстрируют и доказывают наличие у производного декагидрохинолина ФАВ-68 способности вызывать терминальную анестезию.

ФАВ-68 значительно превосходит по своей местноанестезирующей активности и по продолжительности анестезии бензокаин и лидокаин — самый популярный в мире местный анестетик — и уступает лишь одному из самых сильных и вместе с этим одному из самых токсичных местных анестетиков — тетракаину [7].

Наиболее близким к исследуемому веществу из местных анестетиков для терминальной анестезии, применяемых сегодня в клинике, является бензокаин (анестезин). Бензокаин малорастворим в воде, т.е. липофилен (как и исследуемое вещество). Известно, что чем липофильнее молекулы местного анестетика, тем быстрее они взаимодействуют с рецептором натриевого канала. Эффект также находится в прямой связи с растворимостью в жирах, если при этом гидрофильность препарата достаточна, чтобы диффундировать в место действия. Менее гидрофильные местные анестетики, действуют сильнее и дольше, чем более гидрофильные [8].

Существенным преимуществом ФАВ-68 перед тетракаином и бензокаином является отсутствие местнораздражающего действия. Кроме того, латентный период анестезии (время наступления анестезии) ФАВ-68 короче, чем латентный период всех препаратов сравнения в разных концентрациях.

Немаловажно, что ФАВ-68 обладает низкой токсичностью по результатам компьютерного моделирования, что удовлетворяет одному из требований, предъявляемых к лекарственному средству — обладать, по возможности, низкой токсичностью.

В ходе проведенных ранее экспериментов нами было установлено наличие у ФАВ-68 противоритмических свойств, т.к. данное соединение показало высокую активность при его тестировании на хлороформной и хлоридкальциевой экспериментальных моделях аритмии, в связи с чем сделано предположение о принадлежности ФАВ-68 к I классу антиаритмиков [22].

Антиаритмики I класса снижают проницаемость клеточной мембраны для ионов натрия, аналогичный механизм действия присущ местным анестетикам: они, так же как и антиаритмики I класса (преимущественно Ib), изменяют функцию клеточной мембраны, блокируя натриевые каналы. Некоторые местные анестетики в концентрациях ниже требуемых для блокады нервного проведения являются отличными противоритмическими препаратами. Влияя на мембраны клеток миокарда, местные анестетики повышают порог возбудимости и увеличивают рефрактерный период. Это свойство определяет применение некоторых препаратов в качестве антиаритмических средств [8].

Исходя из изложенного, экспериментально подтвержденное наличие местноанестезирующих свойств у ФАВ-68, а также наличие у него противоритмической активности позволяют предположить механизм действия данного соединения — блокаду натриевых каналов. Очевидно, перспективным будет исследование влияния ФАВ-68 на трансмембранные ионные токи в эксперименте, для конкретизации представлений о его механизме действия.

Таким образом, гидрохлорид 2-(3,4-диметоксифенил) — 4-этинил-4-оксидагидрохинолин является весьма перспективным соединением для его дальнейшего изучения в рамках углубленных доклинических и клинических испытаний с целью внедрения в клиническую практику в качестве лекарственного средства.

Выводы:

1. Гидрохлорид 2-(3,4-диметоксифенил) — 4-этинил-4-оксидагидрохинолина (ФАВ-68) обладает способностью вызывать терминальную анестезию.

2. ФАВ-68 значительно превосходит по местноанестезирующей активности и по продолжительности анестезии бензокаин и лидокаин и уступает тетракаину.

3. Существенным преимуществом ФАВ-68 перед тетракаином и бензокаином является отсутствие у него местнораздражающего действия.

4. Латентный период анестезии (время наступления анестезии) ФАВ-68 короче, чем латентный период бензокаина, лидокаина и тетракаина в разных концентрациях.

5. ФАВ-68 обладает низкой токсичностью по результатам компьютерного моделирования.

6. Сделано предположение о наличии у ФАВ-68 способности блокировать натриевые каналы.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Rabinovich SA, Zoryan EV, Sokhov ST, et al. From Novocaine to Articaine (to 100-th anniversary of novocaine synthesis). Moscow: OOO Med inform agentstvo, 2005; 248 p. Russian (Рабинович С. А., Зорян Е. В., Сохов С. Т. и др. От новокаина к артикаину (к 100-летию синтеза новокаина). М.: ООО Мед. информ. агентство, 2005; 248 с.)
2. Kalvi TN, Uil'yams NE. Pharmacology for an anesthesiologist. Moscow: Binom, 2007; 176 p. Russian (Калви Т.Н., Уильямс Н.Е. Фармакология для анестезиолога. М.: Бином, 2007; 176 с.)
3. Malroy M. Local anesthesia: illustrated practical guide. Moscow: Binom, 2003; 301 p. Russian (Малрой М. Местная анестезия: иллюстр. практ. рук-во. М.: Бином, 2003; 301 с.)
4. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 12th ed. McGraw-Hill, 2012; p. 449–460.
5. Khabriev RU. Manual of experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. M.: Medicina, 2005; p. 364–370. Russian (Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005; с. 364–370.)
6. Zuzova AP, Kozlov SN, Vdovichenko VP. Local anesthetics. Smolensk: SGMA, 2002; p. 29–34. Russian (Зузова А.П., Козлов С. Н., Вдовиченко В.П. Местные анестетики. Смоленск: СГМА, 2002; с. 29–34.)
7. Vdovichenko VP. Pharmacology and Pharmacotherapy: Guide for Doctors. Minsk: Donarit, 2014; p. 38–40. Russian (Вдовиченко В.П. Фармакология и фармакотерапия: пособие для врачей. Минск: Донарит, 2014; с. 38–40.)
8. Kukes VG. Clinical pharmacology and pharmacotherapy. Moscow: Geotar-med., 2006; 944 p. Russian (Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Гэотар-мед., 2006; 944 с.)
9. Arakelova VV. Comparative pharmacological characteristics of new local anesthetic drugs — oxydecahydroquinoline derivatives due to their spatial structure: PhD abstract. Frunze, 1966. 22 p. Russian (Аракелова В.В. Сравнительная фармакологическая характеристика ряда новых местноанестезирующих препаратов — производных оксидагидрохинолина в связи с их пространственным строением: автореф. дис.... канд. мед. наук. Фрунзе, 1966; 22 с.)
10. Arakelova VV. About the dependency of local anesthetic activity of some decahydroquinolinyl derivatives with their chemical structure. In: Data of the 1-st Kazakhstan pharmacists Congress. Alma-Ata, 1975; p. 223–224. Russian (Аракелова В.В. О связи местноанестезирующей активно-

сти ряда производных декагидрохинолина с их химической структурой. В сб.: Материалы 1-го съезда фармацевтов Казахстана. Алма-Ата, 1975; с. 223–224.)

11. Arakelova VV. Local anesthetic activity and toxicity of 10 new decahydroquinolinyl and oktahydropyridine derivatives. In: Pharmacy questions (Voprosy farmacii). Alma-Ata, 1988; p. 83–86. Russian (Аракелова В.В. Местноанестезирующая активность и токсичность 10 новых производных декагидрохинолина и октагидропиридина. В сб.: Вопросы фармации. Алма-Ата, 1988; с. 83–86.)

12. Samarina GI. Chemical structure and stereochemistry of piperidine and decahydroquinolinyl derivatives and their pharmacological activity: PhD abstract. Alma-Ata, 1972. 32 p. Russian (Самарина Г.И. Химическое и стереохимическое строение производных пиперидина и декагидрохинолина и их фармакологическая активность: автореф. дис.... канд. мед. наук. Алма-Ата, 1972; 32 с.)

13. Samarina GI, Arakelova VV. About the new local anesthetic drugs — piperidine and decahydroquinolinyl derivatives. In: Pharmacology to healthcare: abstracts of 4-th all-Union Congress of Pharmacologists. Leningrad, 1976; p. 181. Russian (Самарина Г.И., Аракелова В.В. О новых местноанестезирующих средствах — производных пиперидина и декагидрохинолина. В сб.: Фармакология — здравоохранению: тезисы 4-го Всесоюзного съезда фармакологов. Л., 1976; с. 181.)

14. Chebekova II. Local anesthetic activity of 1-ethyl-2-methyl-4-oxydecahydroquinoline and 1-propyl-2-methyl-4-oxydecahydroquinoline benzoic esters hydrochlorides stereoisomers. In: Works of Physiology Institut of KazSSR Academy of Sciences. Alma-Ata, 1964; p. 28–33. Russian (Чебекова И.И. Местноанестезирующая активность стереоизомеров гидрохлорида бензойного эфира 1-этил-2-метил-4-оксидекагидрохинолина и 1-пропил-2-метил-4-оксидекагидрохинолина. В сб.: Труды Института физиологии АН КазССР. Алма-Ата, 1964; с. 28–33.)

15. Poroikov VV, Filimonov DA, Borodina YV, et al. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for noncongeneric sets of chemical compounds. Journal of chemical information and computer sciences 2000; 40 (6): 1349–1355.

16. PharmaExpert Predictive Services. <http://pharmaexpert.ru/passonline> (4 November 2013).

17. GUSAR online. <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html> (4 November 2013).

18. Lagunin A, Zakharov A, Filimonov D, et al. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. Molecular Informatics 2011; 30 (2-3): 241–250.

19. Интеллектуальный Портал Знаний statistica.ru: отраслевой портал — доказательная медицина. <http://www.statistica.ru/local-portals/medicine/w-kriteriy-iilkoksona/> (31 January 2014).

20. Borovikov VP. Statistica: The art of computer data analysis. St. Petersburg: Piter, 2003. 688 p. Russian (Боровиков В.П. Statistica: Искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2003; 688 с.)

21. Izmerov NF, Sanockij IV, Sidorov KK. Parameters of industrial poisons toxicometry at single exposure Moscow. Medicina, 1977; 196 p. Russian (Измеров Н.Ф., Саночкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. М.: Медицина, 1977; 196 с.)

22. Goncharuk VV, Vdovichenko VP, Bronskaja GM. Characteristics of two new decahydroquinoline derivatives antiarrhythmic activity on calcium chloride-induced arrhythmia in the experiment. In: Fundamental sciences to Medicine: Materials of International scientific Conference. Minsk, 2013; p. 178–182. Russian (Гончарук В.В., Вдовиченко В.П., Бронская Г.М. Характеристика противоаритмической активности двух новых декагидрохинолиновых производных на хлоридкальциевой модели аритмии в эксперименте. В сб.: Фундаментальные науки — медицине: материалы Междунар. науч. конф. Минск, 2013; с. 178–182.)