

Редакционный совет

Р.М. Абдуллабекова (Казахстан)
Виталис Бриедис (Литва)
А.И. Гризодуб (Украина)
Н.Т. Джайнакбаев (Казахстан)
В.Л. Дорофеев (Россия)
А.Э. Зурдинов (Кыргызстан)
Милан Земличка (Чешская Республика)
М.К. Мамедов (Азербайджан)
Е.В. Матвеева (Украина)
Б.К. Махатов (Казахстан)
И.А. Наркевич (Россия)
Т.М. Нургожин (Казахстан)
Д.А. Рождественский (Беларусь)
А.Б. Шукирбекова (Казахстан)
А.Н. Юнусходжаев (Узбекистан)

Редакционная коллегия

Н.И. Гунько
У.М. Датхаев
М.И. Дурманова
П.Н. Дерябин
Н.А. Жуманазаров
И.Р. Кулмагамбетов
Р.С. Кузденбаева
В.Н. Локшин
А.И. Нуртаев
А.У. Тулегенова
Ж.А. Сатыбалдиева

Координатор

Ф.Э. Сулеева

Специалист

А.Ж. Манатова

Дизайн и верстка

А.В. Беккер



Адрес редакции:

050004, РК, г. Алматы,
пр. Абылай хана, 63, оф. 215,
тел.: +7 (727) 273 03 73,
+7 (747) 373 16 17 (whatsApp).
E-mail: pharmkaz@dari.kz;
www.pharmkaz.kz

Отпечатано в типографии

ОО «Казахское общество слепых».
РК, г. Алматы, ул. Айша-биби, 259.
Телефоны: 8 (727) 290 82 13, 290 83 82
Дата издания: 27.11.2019 г.
Тираж: 600 экз. Заказ №120
Периодичность: 1 раз в месяц.

Территория распространения

Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,
Кыргызстан, Беларусь, Азербайджан

Журнал зарегистрирован Министерством
культуры, информации и общественного согласия
Республики Казахстан.
Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж
от 19.03.2003 г.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕСМИ БӨЛІМ	4
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	11
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ	
АШИРБЕКОВ Г.К., АШИРБЕКОВА К.Ж. Социальное и медицинское решение вопросов реабилитологии инвалидов с рассеянным склерозом	21
ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ	
КОЗЫКЕЕВА Р.А., ДАТХАЕВ У.М., ПАТСАЕВ А.Қ. Микробиологиялық тазалық азиялық бүрметікеннің <i>Agrimona asiatica Juz.</i> жер үсті бөлігінен алынған құрғақ сығындының сапа көрсеткіші ретінде	25
ӘБДІМӘЛІК Н.Ж., ЖУМАГАЛИЕВА Ш.Н., АБИЛОВ Ж.А., СУЛТАНОВА Н.А. Свойства фитопленок на основе поливинилового спирта и бентонитовой глины	29
ФАРМАКОГНОЗИЯ	
ТЛЕУБАЕВА М.И., ИШМУРАТОВА М.Ю., ДАТХАЕВ У.М., ГЕМЕДЖИЕВА Н.Г., ФЛИСЮК Е.В., АБДУЛЛАБЕКОВА Р.М. Фармакогностическое изучение сырья <i>Portulaca oleracea L</i>	33
ФАРМАКОЭКОНОМИКА	
СЕРИКБАЕВА Э.А., ЕЛШИБЕКОВА К.М., ДАТХАЕВ У.М., УМУРЗАХОВА Г.Ж., ЖАКИПБЕКОВ К.С. Қазақстан Республикасында фармацевтикалық кластерді құрудың қазіргі жағдайы мен даму ерекшеліктері	38
СЕРИКБАЕВА Э.А., УМУРЗАХОВА Г.Ж., ДАТХАЕВ У.М., ЖАКИПБЕКОВ К.С., ЕЛШИБЕКОВА К.М., ЕГИЗБАЕВА А.А. Анализ процессов кластеризации в фармацевтической отрасли (на примере Алматинской области)	42
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
АМИРКУЛОВА М.К., УТЕЛЬБАЕВА З., АНАНЬЕВА Л.В., САТБАЕВА Э.М. Местноанестезирующая активность модифицированных производных пиперидина на модели инфльтрационной анестезии	45

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА НА МОДЕЛИ ИНФИЛЬТРАЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ

Местное обезболивание – безопасный, безвредный и простой метод, которому отдают предпочтение при проведении значительной части оперативных вмешательств и манипуляций в клиниках хирургического профиля. В экстремальных условиях (техногенных ситуациях, авариях и прочем) такого рода обезболивающие лекарственные средства незаменимы, поэтому идет постоянный поиск и изучение новых, более эффективных и безопасных веществ.



АННОТАЦИЯ

Изучены острая токсичность и местное анестезирующее действие новых веществ под шифром МАВ-224, МАВ-225 и МАВ-230, являющихся модифицированными производными пиперидина на модели инфильтрационной анестезии. Нами определено, что все изученные соединения обладают низкой токсичностью по сравнению с эталонными препаратами и обладают разной степенью местного анестезирующего действия. Наибольшую активность показало соединение МАВ-230, имеющее имидазольный радикал при гетероатоме азота в пиперидиновом кольце.

Ключевые слова: токсичность, инфильтрационная анестезия, пиперидин, производные пиперидина, доклинические исследования, хирургия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Основным методом предупреждения болевых ощущений при оперативных вмешательствах, травмах,

болезненных манипуляциях является применение местноанестезирующих средств. Благодаря высоким темпам развития фармакологии практическая медицина обогатилась высокоэффективными препаратами, предназначенными для местной анестезии, которые успешно применяются для проведения терминальной, инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой (субарахноидальной и эпидуральной) анестезии [3]. Однако, как традиционные, так и современные местноанестезирующие средства не всегда обладают достаточной продолжительностью обезболивания, нередко при этом проявляется системную токсичность, вызывающая побочные эффекты.

Кроме того, замечено, что с увеличением местноанестезирующей активности новых синтезированных веществ увеличивается их острая токсичность. Поэтому поиск новых соединений, обладающих в достаточной степени потенциалом местноанестезирующей активности, является весьма актуальным. [3,7]

Как известно, обязательными этапами разработки нового лекарственного средства является не только определение его фармакологической активности, но и изучение безопасности для организма экспериментальных животных. В данной работе представлены результаты изучения острой токсичности и местноанестезирующей активности при инфльтрационной анестезии новых модифицированных производных пиперазина.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение острой токсичности и местного анестезирующего действия на модели инфльтрационной анестезии новых модифицированных производных пиперидина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Институте химических наук имени А.Б. Бектурова были синтезированы новые соединения, а именно производные пиперидина под лабораторным шифром МАВ-224, МАВ-225 и МАВ-230 (местное анестезирующее вещество) с фенилметилловым, фенилэтиловым и имидазолпропиловым радикалами при атоме азота.

Изучение острой токсичности лекарственных средств проводилось на беспородных мышах одного вида, пола, возраста, весом в 18,0-22,0 г, распределенных на серии: по 6 животных в каждой, находившихся на стандартной диете в условиях вивария университета (предварительный карантин составил 14 дней). Контрольные и опытные группы животных содержались в идентичных условиях.

Острая токсичность определялась путем однократного подкожного введения водных растворов исследуемых соединений и препаратов сравнения [2,4]. За поведением животных наблюдение велось непрерывно в течение нескольких часов и далее, то есть 6 дней после введения МАВ. Фиксировали общее состояние животных:

- особенности поведения;
- интенсивность и характер двигательной активности;
- наличие и характер судорог;
- координацию движений;
- тонус скелетных мышц;
- реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители.

Также фиксировали частоту и глубину дыхательных движений, состояние волосяного и кожного покрова, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания и окраску мочи. Определялась переносимая доза. В итоге, нами высчитаны стандартные показатели: LD_{50} , LD_{16} и LD_{84} . Однако сравнительная оценка с эталонными препаратами проводилась по LD_{50} . Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью метода Литчфилда и Уилкоксона. [1,5]

Исследования инфльтрационной анестезии проводились на морских свинках-самцах, массой 200,0-

250,0 г. Предварительно с области спины каждого животного удаляли волосяной покров, затем подкожно вводили изотонические растворы изучаемых соединений и эталонных препаратов в объеме 0,2 мл. Чувствительность в месте введения исследуемого ЛП определялась прикосновением притупленной инъекционной иглы сериями – по 6 прикосновений с промежутками через каждые 5 мин (в течение 30 мин). Определены следующие параметры инфльтрационной анестезии:

глубина анестезии, выраженная в индексах анестезии (средний из 6 опытов, максимальный индекс равен 36);

длительность полной анестезии и общая продолжительность анестезирующего эффекта. [2,4,5,6,7]

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что, после однократного подкожного введения мышам исследуемых веществ в дозах от 450 до 700 мг, в группах экспериментальных животных отмечалась гибель мышей. Пик смертности пришелся на 1,2,3 часы после инъекций исследуемыми соединениями. Через 2-3 мин после введения указанных доз ЛП животные становились вялыми, малоподвижными, отказывались от пищи и воды, отмечалось учащение дыхания. Через 15-20 мин у мышей начинались тонические и клонические судороги.

Интоксикационный синдром длился до 6 часов, в последующем животное или погибало, или возвращалось к активной жизнедеятельности. Полное восстановление поведенческих реакций животных отмечалось в течение 24 часов после выхода из состояния отравления.

Таблица 1 – Показатели LD_{50} исследованных местноанестезирующих веществ и препаратов сравнения, введенных белым мышам подкожно

Соединение, препарат	LD_{50} (мг/кг)	P (коэффициент корреляции)
МАВ-224	608±18,4	$P_1 < 0,001$
		$P_2 < 0,001$
		$P_3 < 0,001$
МАВ-225	519±16,6	$P_1 < 0,02$
		$P_2 < 0,001$
		$P_3 > 0,05$
МАВ-230	575±19,6	$P_1 < 0,001$
		$P_2 < 0,001$
		$P_3 > 0,05$
Тримекаин	375±3,1	$P_1 < 0,001$
		$P_2 < 0,001$
		$P_3 < 0,001$
Лидокаин	230±35,7	$P_1 < 0,001$
		$P_2 < 0,001$
		$P_3 < 0,001$
Новокаин	480±1,0	$P_1 < 0,001$
		$P_2 < 0,001$
		$P_3 < 0,001$

Таблица 2 – Сила и длительность действия соединений МАВ при применении инфльтрационной анестезии

Соединение	Индекс анестезии ($M \pm m$)	Длительность полной анестезии ($M \pm m$, в мин)	Продолжительность действия ($M \pm m$, в мин)
МАВ-224	21,0±4,69	5,0±2,8	33,0±6,05
	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,02$	$P_1 > 0,05$
	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
	$P_3 > 0,05$	$P_3 > 0,05$	$P_3 > 0,05$
МАВ-225	24,66±3,8	11,66±2,21	34,16±3,27
	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,02$	$P_1 > 0,05$
	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
	$P_3 > 0,05$	$P_3 > 0,05$	$P_3 > 0,05$
МАВ-230	25,33±6,45	33,33±7,79	65,83±14,97
	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$
	$P_2 > 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_2 < 0,05$
	$P_3 > 0,05$	$P_3 < 0,02$	$P_3 < 0,05$

Анализ экспериментальных данных, приведенных в таблице 1, свидетельствует о том, что все вещества обладали низкой токсичностью по сравнению с эталонными МАВ. Токсичность соединений МАВ-224, МАВ-225, МАВ-230, соответственно, в 1,6, 1,4 и 1,5 раза ниже, чем тримекаина. То есть они менее токсичны (в 2,6, 2,3 и 2,5 раза), чем лидокаин.

Токсичность соединения МАВ-230 в сравнении с эталонными препаратами оказалось меньше в 1,5-2,5 и 1,2 раза.

Как видно из результатов таблицы 2, все соединения, подвергшиеся испытаниям, обладали в разной степени выраженной силой и длительностью анестезии. Наибольшую активность по анестезирующим свойствам (глубине проникновения) проявило соединение МАВ-230. Умеренный эффект в порядке убывающей активности отмечен у МАВ-225. Самое слабое воздействие демонстрировало соединение под шифром МАВ-224. Установлено, что по силе анестезии наиболее активное вещество МАВ-230 из анализируемой нами группы было несколько слабее тримекаина. Соединение с умеренной активностью МАВ-225 приближалось по этому параметру к новокаину, при этом несколько превышало соответствующий показатель у лидокаина. МАВ-224 по этому показателю уступало тримекаину (в 1,6 раза) и было несколько слабее лидокаина и новокаина.

На фоне введенного МАВ-230 отмечено достоверное увеличение длительности полной анестезии. Полная анестезия, вызывая МАВ-230, в 1,66 раз длительнее, чем у тримекаина, в 2,4 – у лидокаина и в 3,3 – у новокаина. Полный блок проводимости, вызываемый МАВ-225, в 1,7 раза короче, чем у тримекаина, и, приблизительно, в 1,2 раза, чем у лидокаина. МАВ-225 в этой серии опытов действовало несколько длительнее, чем новокаин ($p > 0,05$). Полную анестезию наименьшей продолжительности показало соединение МАВ-224. По этому показателю последнее уступало тримекаину в 4, лидокаину – в 3 и новокаину – в 2 раза. Общая продолжительность анестезии, вызываемая МАВ-230, превышала таковую у тримекаина, приблизительно, в 2 раза, лидокаина и новокаина – в 2,13 и 2,3 раза соответственно.

Показатель общей продолжительности действие МАВ-225 сопоставим с таковым у тримекаина, однако несколько выше, чем у лидокаина (в 1,1 раза) и новокаина (в 1,7 раза). Общая продолжительность действия МАВ-224 практически совпала с соответствующим показателем у МАВ-225.

Обобщая полученные нами данные, можно заключить, что все представленные соединения в разной степени проявили местную анестезирующую активность при инфльтрационной анестезии, продемонстрировав тем самым преимущества перед препаратами сравнения в плане общей продолжительности анестезии и токсичности.

В порядке убывающей активности все изученные соединения можно расположить следующим образом: МАВ-230, МАВ-225, МАВ-224.

В ходе анализа нами установлено, что активность соединений зависит от их химической структуры. Так, наибольшая активность отмечена у соединения МАВ-230, имеющего имидазольный радикал при гетероатоме азота в пиперидиновом кольце.

Промежуточное положение занимало вещество МАВ-225 с фенилэтильным радикалом у атома азота.

Самым слабым соединением этой группы оказалось вещество МАВ-224 с фенилметильным радикалом у атома азота.

ВЫВОД

На основании вышеизложенного можно утверждать, новые модифицированные производные пиперидина следует отнести к классу химических веществ, перспективных для поиска новых эффективных и малотоксичных местных анестетиков.

ТҮЙІНДЕМЕ

АМИРКУЛОВА М.К.¹, УТЕЛЬБАЕВА З.Т.¹,
АНАНЬЕВА Л.В.¹, САТБАЕВА Э.М.¹,

¹С.Ж. Асфендияров атындағы ұлттық медицина университеті, Алматы қ.

**ИНФИЛЬТРАЦИЯЛЫҚ АНЕСТЕЗИЯ
ҮЛГІСІНДЕГІ ЖАҢАДАН СИНТЕЗДЕЛІП
МОДИФИЦИРЛЕНГЕН ПИПЕРИДИН**

ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ ЖЕРГІЛІКТІ ЖАНСЫЗДАНДЫРҒЫШ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Инфильтрациялық анестезия үлгісінде ЖЖЗ-224, ЖЖЗ-225 және ЖЖЗ-230 шифрымен белгіленген, жаңадан синтезделіп модифицирленген пиперидин туындыларының жедел уыттылығы және жергілікті жансыздандырғыш белсенділігі зерттелген. Зерттеу барысында барлық қосындылардың уыттылығы төмен және әртүрлі деңгейде жергілікті жансыздандырғыш әсерге болғандығы дәлелденді. Пиперидин сақинасында азоттың гетероатомындағы имидазолдік радикалы бар ЖЖЗ-230 қосындысының жергілікті жансыздандырғыш белсенділігі жоғары болды.

Түйін сөздер: уыттылық, инфильтрациялық анестезия, пиперидин, пиперидин туындылары, клиникаға дейінгі зерттеулер, хирургия.

SUMMARY

AMIRKULOVA M.K.¹, UTELBAYEVA Z.T.¹,
ANANYEVA L.V.¹, SATBAYEVA E.M.¹,

Литература:

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы, 1963, 146 с.
2. Игнатов Ю.Д., Червякова И.В., Галенко-Ярошевский А.В. Методические рекомендации по изучению местноанестезирующей активности лекарственных средств в книге «Руководство по проведению доклинических лекарственных средств», часть первая. Москва: Гриф и К, 2012, с 334-362. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-9-30-32>.
3. Каде М.А. Поиск и изучение новых медикаментозных композиций для местной анестезии. / Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.03.03, 14.03.06. – Краснодар: Ростовский гос. мед. ун-т, 2010, 23 с. [Электронный ресурс]: <https://search.rsl.ru/ru/record/O1004606259>.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. // Под редакцией Миронова А.Н. – Москва: Гриф и К, 2012, 46 с. [Электронный ресурс]: <https://farmbioline.ru/upload/>.
5. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. // Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Хабриева Р.У., 2-изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, 2005, 832 с. [Электронный ресурс]: <https://www.studmed.ru>.
6. Amirkulova M., Seitliyeva A., Satbayeva E., Ananyeva L. The use of LD₅₀ index for the study of acute toxicity of newly synthesized derivatives of piperidine. – Фармация Казахстана. – 2017. – №8. – С. 17-19.
7. Kadyrova D., Smagulova G., Kim I., Satbayeva E., Amirkulova M., Nekoliczak A., Myrzabek B. Local anesthetic activities of new piperidine derivatives on the infiltration anesthesia model. – Value in Health. – 2017. – №5. – С. 231-236.

¹National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

LOCAL ANESTHETIC ACTIVITY OF MODIFIED PIPERIDINE DERIVATIVES ON THE MODEL OF INFILTRATION ANESTHESIA

Studied the acute toxicity and local anesthetic effect of new substances under the code MAB-224, MAB-225 and MUB-230, which are modified derivatives of piperidine on the model of infiltration anesthesia. It turned out that all the studied compounds have low toxicity compared to reference drugs and have different degree of local anesthetic effect.

The highest activity was shown by the compound MAB-230 having an imidazole radical at the nitrogen heteroatom in the piperidine ring.

Keywords: toxicity, infiltration anesthesia, piperidine, piperidine derivatives, preclinical studies, surgery.

ҚҰРМЕТТІ ЖУРНАЛҒА ЖАЗЫЛУШЫЛАР!

«Фармация Казахстана» журналына «Қазпочта» АҚ кез келген бөлімшесінде жазылуға болады. Журнал туралы ақпаратты «Қазпочта» АҚ барлық бөлімшелерінде газеттер мен журналдарға жазылып алатын жыл сайынғы каталогынан және сайттан табуға болады (индексі 75888).

Сондай-ақ, журналға жазылуды Дәрілік заттарды және медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығының Алматы қаласындағы аумақтық филиалында (Алматы қ., телефоны: +7 (727) 273 03 73, 8 (747) 373 16 17), «Евразия Пресс» жазылу агенттігінде және «Эврика пресс» ЖШС рәсімдеуге болады.

Шетелдік оқырмандар редакцияда журналдың электронды нұсқасына жазылуды рәсімдей алады.

2020 жылға басылым бағалары Алматы мен облыс орталықтарында бірдей. Сонымен қатар, жазылымды мемлекеттік портал арқылы рәсімдеуге болады.

