

**ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ  
ОРИГИНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА**

**М.К. Амиркулова, У.М. Тилекеева**

Кыргызская Государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
кафедра базисной и клинической фармакологии,  
г. Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения острой токсичности и фармакологической активности новых производных пиперидина в сравнении с традиционными местноанестезирующими препаратами. Для проведения доклинических исследований использованы общепринятые методы. В результате было установлено, что все испытанные соединения оказали низкую токсичность и в разной степени проявили активность при инфильтрационной и проводниковой анестезии.

**Ключевые слова:** пиперидин, токсичность, отравление, местная анестезия

**ОРИГИНАЛДУУ ПИПЕРИДИНДЕРДИН КОШУЛМАЛАРЫНЫН  
КУРЧ ТОКСИКОЛОГИЯСЫ ЖАНА ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК ПОТЕНЦИАЛЫ**

**М.К. Амиркулова, У.М. Тилекеева**

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,  
базистик жана клиникалык фармакология кафедрасы,  
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

**Корутунду.** Жергиликтүү анестезиялоо оригиналдуу дары-дармектер чыгарылган – пиперидердин активдүүлүгүн жана оор токсикологиясын изилдөө – жыйыктыктарын ушул статьяда көрсөтүлгөн. Жалпы кабыл алынган методдор клиникага чейинки изилдөөлөр боюнча иштетилген. Натыйжада баардык сыноодон өткөн кошулмалар инфильтрациялык жана өткөрүүчү анестезия ар кандай деңгээлде өзүнүн активдүүлүгүн жана аз токсикологиясы аныкталган.

**Негизги сөздөр:** пиперидендер, ууктуруучулук, уулану, жергиликтүү анестезиялоо.

**ACUTE TOXICITY AND PHARMACOLOGICAL POTENTIAL  
OF ORIGINAL PIPERIDINE DERIVATIVES**

**M.K. Amirkulova, U.M. Tilekeeva**

Kyrgyz State Medical Academy n.a. I.K. Akhunbaev,  
Department of basic and clinical pharmacology  
Bishkek, the Kyrgyz Republic

**Abstract.** The article presents the results of a study of acute toxicity and pharmacological activity of new piperidine derivatives compared to conventional local anesthetics. For preclinical studies used conventional methods. As a result, it was found that all tested compounds have low toxicity and showed varying degrees of activity with conduction anesthesia and infiltration.

**Keywords:** piperidines, toxicity, poisoning, local anesthesia

Перед современной медицинской наукой поставлена задача по созданию местноанестезирующих средств, с достаточной глубиной местной анестезии в течение сравнительно длительного времени. Во многих областях хирургии, где эндотрахеальный наркоз не является облигатным и единственно возможным способом обезболивания, остаются методы инфильтрационной и проводниковой анестезии, как наиболее простые и безопасные. Успешное внедрение в клиническую практику новых местных анестетиков расширило показания к применению местных анестетиков –

использование для терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных, в послеоперационном периоде и в травматологии на этапе транспортировки больных. Синтез новых безопасных препаратов, является актуальной проблемой современной экспериментальной фармакологии. Среди перспективных органических соединений, которые можно использовать для синтеза местных анестетиков, большой интерес представляют производные пиперидина [1,6]. Принципиальными преимуществами производных пиперидина являются, идентифицируемая

структура, возможность химической модификации, низкая токсичность и высокая фармакологическая активность [4, 5, 6].

**Цель исследования.** Выявить среди оригинальных производных пиперидина вещества, обладающие низкой токсичностью и выраженными местноанестезирующими свойствами в сравнении с эталонными препаратами.

**Материал и методы исследования**

Для проведения оценки фармакологически параметров в эксперименте были отобраны новые производные пиперидина под лабораторными шифрами МАВ-135, МАВ-136, МАВ-137, МАВ-138, МАВ-139, синтезированные в Институте химических наук им. А.Б. Бектурова Министерства образования и науки Республики Казахстан (РК). Для проведения скрининговых исследований использованы общепринятые методы, рекомендованные Фармакологическим комитетом РК и руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [1,2].

В экспериментах использовались: белые мыши весом 18,0-22,0, белые крысы весом 180,0-250,0 и морские свинки весом 200,0-250,0 одного пола, возраста, разделенные на серии по 6 животных в каждой, находившиеся на стандартной диете в условиях вивария НИИ ФПН им. Б. Атчабарова, после предварительного карантина, в течение 14 дней. Каждая группа животных содержалась в отдельных клетках.

LD<sub>50</sub> определялась при однократном подкожном введении водных растворов исследуемых соединений и препаратов сравнения белым беспородным мышам. Расчет доз проводили в зависимости от массы тела [1, 2, 3].

Фиксировался характер внешних симптомов, скорость и выраженность их наступления, факт наступления смерти животного. За животными, не павшими в течение 24 часа после введения, проводилось наблюдение до полного их восстановления. После введения исследуемых соединений в токсических дозах у животных наблюдалось снижение двигательной активности, переходящее в заторможенность, учащенное дыхание, взъерошенность шерстного покрова. Летальному исходу предшествовали судорожные мышечные сокращения по всему телу, переходящие в тонико-клонические судороги, патологическое дыхание по типу Кусс-Мауля.

Степень токсичности препарата определялась по показателю LD<sub>50</sub> [3].

Инфильтрационная анестезия проводилась по методу Бюлбринг-Уэйда на морских свинках-самцах [2, 4, 6]. Для этого волосяной покров животного предварительного удалялся в области 2-х симметричных участков спины размером 3х3 см. 0,25 % растворы исследуемых соединений вводились внутрикожно по 0,25 мл в 4 точки (общий объем 1 мл) в один из выстриженных участков. Для контроля во второй симметрично выстриженный участок кожи вводилось такое же количество изотонического раствора натрия хлорида. Чувствительность в месте инъекции определялась прикосновением притупленной инъекционной иглы в центр образовавшегося волдыря [2, 5, 6].

Проводниковая анестезия исследована в модифицированном методе отдергивания хвоста «tail flick». Опыты проводились на беспородных крысах-самцах. Определялся порог болевой чувствительности. Затем равномерно с 4-х сторон производилось обкалывание корня хвоста раствором испытуемых соединений и эталонных препаратов в соответствующем объеме. Регистрировался латентный период отдергивания хвоста при термическом воздействии сфокусированного пучком света от оптоэлектронного анальгезиметра до и после анестезии [2, 6].

**Обсуждение и результаты**

Во время изучения острой токсичности реакции были однотипными и отличались лишь быстротой нарастания токсических проявлений с увеличением дозы. Признаки отравления начинали развиваться почти сразу после введения в высоких дозах. Клиника отравления проявлялась заторможенностью, отсутствием реакции на внешние раздражители. Одновременно развивалась одышка. После кратковременного двигательного возбуждения, у животных появлялись мышечные подергивания затем тонико-клонические судороги. Мыши принимали боковое положение, дыхание становилось редким, аритмичным. Смерть наступала от первичной остановки дыхания. Выжившие мыши к концу дня выходили из заторможенного состояния, принимали обычное положение. На следующее утро они вели себя активно и не отличались от интактных животных. Показатель средней смертельной дозы – LD<sub>50</sub> (мг/кг), приводивший, соответственно 50%, к гибели животных вычислялся по методу Беренса [3].

Таблица 1

Острая токсичность соединений и эталонных препаратов при подкожном введении

| Соединение, препарат | ЛД <sub>50</sub> (мг/кг) | P              |
|----------------------|--------------------------|----------------|
| МAB-135              | 950±7,8                  |                |
| МAB-136              | 910±19,4                 |                |
| МAB-137              | 826±24,8                 |                |
| МAB-138              | 636±14,78                |                |
| МAB-139              | 524±18,7                 |                |
| Новокаин             | 486,0 ± 8,8              | P <sub>1</sub> |
| Лидокаин             | 249,5 ± 18,4             | P <sub>2</sub> |
| Тримекаин            | 378,2 ± 17,4             | P <sub>3</sub> |

**Примечание:** показатели соединений по отношению к эталонным препаратам статистически достоверны (P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub><0,01; P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub><0,001)

Таблица 2

Активность при инфильтрационной анестезии в сравнении с эталонными препаратами

| Соединение, препарат | 0,25%                   |  |  |   |                                     |   |
|----------------------|-------------------------|--|--|---|-------------------------------------|---|
|                      | Индекс анестезии<br>M±m |  | Длительность полной<br>анестезии, мин. |   | Продолжительность<br>действия, мин. |   |
| МAB-135              | 36,0±0                  | p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 | 34,16±1,34                             | p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 | 59,16±1,80                          | p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 |
| МAB-136              | 36,0±0                  | p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 | 45,83±1,54                             | p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 | 69,16±1,08                          | p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 |
| МAB-137              | 25,16±0,74              | p <sub>1</sub> <0,002<br>p <sub>2</sub> >0,05<br>p <sub>3</sub> >0,05  | 8,33±1,054                             | p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,002<br>p <sub>3</sub> <0,05  | 36,66±1,66                          | p <sub>1</sub> >0,05<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001  |
| МAB-138              | 35,33±0,272             | p <sub>1</sub> >0,05<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 | 26,66±1,2                              | p <sub>1</sub> <0,01<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001  | 50,83 ±0,83                         | p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 |
| МAB-139              | 33,66±0,33              | p <sub>1</sub> >0,05<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 | 20,83±2,07                             | p <sub>1</sub> >0,05<br>p <sub>2</sub> <0,01<br>p <sub>3</sub> <0,001   | 52,5±1,2                            | p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 |
| Тримекаин            | 33,6±0,33               |  | 20,0±1,7                               |   | 38,3±1,05                           |   |
| Лидокаин             | 23,1±0,9                |  | 14,2±0,8                               |   | 30,8±0,8                            |   |
| Новокаин             | 25,0±1,0                |  | 10,0±1,2                               |   | 29,1±1,5                            |   |

**Примечание:** p<sub>1</sub> – коэффициент корреляции по сравнению с тримекаином; p<sub>2</sub> – по сравнению с лидокаином; p<sub>3</sub> – по сравнению с новокаином

Анализ экспериментальных данных этой серий опытов свидетельствуют о том, что все испытанные соединения в разной степени активны при инфильтрационной и проводниковой анестезии. При инфильтрационной анестезии наиболее активными оказались вещества под лабораторными шифрами МAB-135, МAB-136 и МAB-138. Соединения вызывают максимально глубокую анестезию (индекс анестезии 36). В 0,25% растворах они статистически достоверно превышают силу действия всех препаратов сравнения: тримекаина – в 1,6 раза, лидокаина – в 1,55 и новокаина – в 1,44 раза. При сравнении длительности полной

анестезии и общей продолжительности отмечено также, что все соединения превосходят препараты сравнения по этому параметру.

Продолжительность полной анестезии МAB-135 и МAB-136 составляет 56,66 мин., длительность ее выше, чем у тримекаина, лидокаина и новокаина в 2,83, 3,9 и 5,66 раз соответственно. Полная анестезия МAB-138 составляет 45,83 минуты, что превышает соответствующие параметры тримекаина в 2,3 раза, лидокаина и новокаина в 3,25 и 4,5 раз соответственно. Активность МAB-137 приближается к соответствующему по-

казателю новокаина, несколько уступает тримекаину и 0,8 раза превосходит лидокаин. Общая продолжительность действия МАВ-135 и МАВ-136 составляет 59,16 мин. и 60,16 мин. По этому показателю эти соединения активнее тримекаина в 1,5 раза, лидокаина в 1,9 и новокаина в 2 раза. МАВ-138 действует дольше тримекаина в 1,3; лидокаина в 1,5 и новокаина в 2,3 раза. Общая продолжительность эффекта МАВ-139 составляет 53,36 минут. У препаратов сравнения

длительность, общей анестезии короче по сравнению с: тримекаином в 33,3 раза; лидокаином в 22,8 раза, с новокаином в 25,1 раза. Умеренную активность, при инфильтрационной анестезии, проявил МАВ-137, уступая тримекаину по силе действия в 2,4 раза, лидокаину в 1,7 раза и приблизительно равна новокаину. Общая продолжительность анестезии МАВ-137 соответствует тримекаину.

Таблица 3

Активность соединений при инфильтрационной анестезии в сравнении с эталонными препаратами

| Соединение, препарат | Длительность полной анестезии<br>мин. |   | Продолжительность действия<br>мин. |  |
|----------------------|---------------------------------------|---|------------------------------------|--|
| МАВ-135              | 37,5±3,35                             | $p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$  | 165,0±6,7                          | $p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,01$<br>$p_3 < 0,001$ |
| МАВ-136              | 42,5±2,5                              | $p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$  | 130,0±24,49                        | $p_1 < 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 < 0,02$   |
| МАВ-137              | 19,16±4,89                            | $p_1 < 0,02$<br>$p_2 < 0,05$<br>$p_3 > 0,05$  | 120,0±10,96                        | $p_1 < 0,01$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 < 0,002$  |
| МАВ-138              | 32,5±7,16                             | $p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$  | 115,0 ±14,32                       | $p_1 < 0,02$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 < 0,01$   |
| МАВ-139              | 85,5±3,16                             | $p_1 < 0,02$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 < 0,001$ | 135,0±5,8                          | $p_1 > 0,05$<br>$p_2 < 0,001$<br>$p_3 < 0,001$ |
| Тримекаин            | 47,3±8,4                              |   | 56,9±12,8                          |  |
| Лидокаин             | 65,0±18,4                             |   | 90,8±18,4                          |  |
| Новокаин             | 35,2±7,1                              |   | 42,3±13,6                          |  |

**Примечание:**  $p_1$  – коэффициент корреляции по сравнению с тримекаином;  $p_2$  – по сравнению с лидокаином;  $p_3$  – по сравнению с новокаином.

Для активности соединения при различных видах анестезии, большое значение имеет продолжительность полной анестезии. Результаты опытов показали, что все исследуемые соединения в 1% растворах вызывали в разной степени выраженную полную анестезию. Наиболее активным по длительности действия оказалось МАВ-139. В указанной концентрации МАВ-139 превосходит таковую тримекаин в 1,8 раза, лидокаин в 1,3 и новокаин 2,4 раза. Длительность полной анестезии МАВ-136 приближается к соответствующему показателю тримекаина и несколько уступает лидокаину. МАВ-135 и МАВ-138 проявляют несколько слабее эффект чем тримекаин и лидокаин ( $p > 0,05$ ). Полная анестезия его равна 35,5 мин., в то время как тримекаин действует 47,3 мин., лидокаин – 65 мин. МАВ-137 по продолжительности полной анестезии были не эффектив-

нее новокаина, это разница статистически недостоверна. Общая продолжительность действия МАВ-139 значительно длительнее, чем у всех препаратов сравнения. МАВ-135 и МАВ-136 действуют 165 и 160 мин., соответственно, и вызывает анестезию большей длительности, чем тримекаин в 2,28 и 2,8 раза, чем лидокаин – в 1,4 и 1,8 раза и новокаин – в 3,0 и 3,8 раза. Среднее положение по активности занимает соединение под номером МАВ-138. Вызывает полную анестезию длительностью 32,5 минут, что несколько короче в сравнении с эталонными препаратами, однако эта разница статистически недостоверна. В указанной концентрации МАВ-137 по показателю общей продолжительности действия превышает соответствующий параметр тримекаина в 2 раза, новокаина – в 2,7 раза и действует несколько длительнее, чем лидокаин ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом можно заключить, что все испытанные вещества оказались малотоксичными и проявили выраженный эффект при инфильтрационной и проводниковой анестезии. Наиболее активными при инфильтрационной анестезии оказались соединения МАВ-135 и МАВ-136, которые превосходят по всем параметрам препараты сравнения. При проводниковой анестезии наибольшая активность выявлена у МАВ-139.

В связи с чем, МАВ-135, МАВ-136 и МАВ-139 могут быть рекомендованы для дальнейшего углубленного изучения.

#### **Литература**

1. Кузденбаева Р.С., Рахимов К.Д., Шин С.Н., Чуканова Г.Н. Доклиническое изучение местноанестезирующей активности новых биологически активных веществ. Методическое пособие. - Алматы, 2000. - 30 с.

2. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М., 2005.
3. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л., 1963. - 152 с.
4. Игнатов Ю.Д., Черякова И.В., Галенко-Ярошевский А.П. Методические указания по изучению местноанестезирующей активности фармакологически активных веществ. - Москва, 2012.
5. Кадырова Д.М. Изыскание и фармакологическое изучение новых местноанестезирующих средств в ряду производных пиперидина и дегидрохинолина: Автореф. дис. докт. РК, Алматы, 1999. - 49 с.
6. Миронов Н.А. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.