

## ЭФФЕКТЫ ФЕНТАНИЛА В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ

*Н.Е. Лебедева<sup>1</sup>, Т.В. Головкина<sup>1</sup>, Е.Н. Горбатова<sup>2</sup>,  
О.В. Полехина<sup>2</sup>, Е.Б. Бурлакова<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Московский Государственный Университет, Москва

<sup>2</sup> Федеральное Государственное Унитарное Предприятие  
Государственный научно-исследовательский институт  
органической химии и технологии, Москва

<sup>3</sup> Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля  
РАН, Москва

Фентанил в концентрации  $1 \cdot 10^{-13}$  М изменяет двигательную активность инфузорий-спиростом. У крыс вещество в дозе  $1,7 \cdot 10^{-14}$  мг/кг увеличивает порог болевой чувствительности. Атагонист фентанила налоксон способствует появлению фентаниловой анальгезии.

It is shown in the article that fentanyl at concentration of  $1 \cdot 10^{-13}$  M modifies locomotor activity of infusoria Spirostoma. This compound in the dose of  $1,7 \cdot 10^{-14}$  mg/kg increases pain sensitivity threshold. Naloxone as the antagonist of fentanyl promotes emergence of fentanyl analgesia.

Фентанил – синтетический наркотический анальгетик. Синтезирован в 1964 г. Препарат в 100–400 раз активнее морфина. Латентный период действия зависит от пути введения и равен 2–10 мин. Продолжительность эффекта 30–45 мин. Лекарство применяется в медицине для вводного наркоза, нейролептоанальгезии. Вызывает привыкание и пристрастие [1].

Из данных литературы известно, чтобы получить анальгетический эффект, но избежать привыкания и пристрастия, морфин вводят в ультрамалых дозах в сочетании с антагонистом – налтрексоном [2].

Целью настоящего исследования явилось: во-первых, изучение влияния фентанила в сверхмалых концентрациях (СМК) на живой организм, во-вторых, распространяется ли на фентанил способность в сочетании с налоксоном в ультрамалых дозах вызывать анальгезию в ультрамалых дозах.

### Методика исследования

Опыты по определению действия фентанила в СМК изучалось на инфузориях-спиростомах по отработанной нами методике [3].

Эксперименты по оценке болевой чувствительности выполнялись на крысах-самцах путем погружения хвоста животного в горячую воду ( $+55^{\circ}\text{C}$ ) и фиксирования времени до его отдергивания [2].

### Результаты исследования

Исследования показали, что фентанил в концентрации  $1 \cdot 10^{-13}$  М изменяет двигательную активность спиростом. Через 20 мин после погружения спиростом в раствор фентанила 1/3 из них прекращает движение, 2/3 инфузорий двигаются медленно. Форма тела не изменяется. Через 60 мин эффект фентанила усугубляется. Характер движения изменяется. Инфузории двигаются назад (попятное движение). Спиростомы изгибаются. Вакуоль увеличивается и занимает 1/2 тела. Часть простейших прекращают движение, часть – двигаются медленно.

Индекс двигательной активности (ИДА) в контроле равен  $15 \pm 3,1$ , в опыте –  $5,4 \pm 3,1$ . Форма тела не изменилась.

Через 120 мин простейшие вновь приобретают способность нормально передвигаться, но движение их замедлено.

**Таблица 1.** Влияние фентанила на порог боли крыс

Доза		Время после введения фентанила, мин	
		10	30
мг/кг	М	Порог боли в % от контроля	
$1,7 \cdot 10^{-14}$	$1 \cdot 10^{-17}$	164*	140*
$1,7 \cdot 10^{-9}$	$1 \cdot 10^{-12}$	104	102
$1,7 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-11}$	125	118

\* Различия между контролем и опытом значимы.

**Таблица 2.** Действие фентанила в сочетании с налоксоном

Препараты	Дозы, мг/кг	Статистическая значимость между контролем и опытом
Фентанил + Налоксон	$1,7 \cdot 10^{-8}$ $1 \cdot 10^{-8}$	Различия значимые
Фентанил + Налоксон	$1,7 \cdot 10^{-9}$ $1 \cdot 10^{-9}$	Различия значимые

Следовательно, фентанил действует на инфузории как наркотический анальгетик. Иммуобилизация наступает поэтапно. Движение замедляется вплоть до полной остановки. Через 2 часа от начала опыта инфузории вновь «оживают». Опыт проведен на 40 особях.

Анальгетическая активность фентанила определялась на крысах-самцах, весом 180–200 г. Фентанил вводили внутривентриально в дозах:  $1 \cdot 10^{-14}$ ,  $1 \cdot 10^{-9}$  и  $1 \cdot 10^{-8}$  мг/кг. Налоксон вводили в дозах  $1,7 \cdot 10^{-9}$  и  $1,7 \cdot 10^{-8}$  мг/кг. Анальгезию устанавливали по тесту – «горячая вода». Хвост крысы опускали в воду (+55°C), регистрировали

латентный период отдергивания хвоста в ответ на термический раздражитель.

Данные по анальгетической активности фентанила приведены в табл. 1 и 2. Из табл. 1 видно, что фентанил изменяет порог болевой чувствительности полимодально. При дозах  $1,7 \cdot 10^{-9}$  и  $1,7 \cdot 10^{-8}$  мг/кг порог болевой чувствительности не изменяется. При минимальной исследуемой дозе  $1,7 \cdot 10^{-14}$  мг/кг порог болевой чувствительности повышается почти в 1,5 раза.

При комбинированном введении фентанила с налоксоном в дозах  $1,7 \cdot 10^{-8}$  и  $1,7 \cdot 10^{-9}$  мг/кг (вещества вводили одновременно) различия между контрольными и опытными группами были значимы. Через 10 мин после введения лекарств обнаруживался обезболивающий эффект. Сам налоксон обладал в указанных концентрациях очень слабым анальгетическим действием, но способствовал проявлению фентаниловой анальгезии. Результаты опытов были аналогичными, как и в случае введения морфина и налтрексона в сверхмалых дозах (СМД) [2].

### Выводы

1. Фентанил в сверхмалых дозах и концентрациях действует на простейшие и лабораторных животных.

2. Фентанил и налоксон в недействующих дозах, введенные одновременно, обладают анальгетическими эффектами.

### Литература

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 2000.
2. *Caram S.M., Shen K.F.* Brain Res. 2001. 888, No 1, p. 75–82.
3. *Лебедева Н.Е., Головкина Т.В., Горбатова Е.Н., Бурлакова Е.Б.* Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. № 5, с. 43–48.