



А.Ю. Гришина   
У.В. Шаркова   
Ю.И. Сысов   
Д.Ю. Ивкин   
И.А. Никитина   
Н.А. Анисимова   
В.П. Ильницкий   
Е.И. Елецкая   
С.В. Оковитый 

## Влияние антагонистов $\alpha_2$ -адренорецепторов на характеристики электроэнцефалограмм кроликов при введении дексмедетомидина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Профессора Попова, 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

✉ Ивкин Дмитрий Юрьевич; [dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com)

### РЕЗЮМЕ

Неотъемлемой частью надлежащей лабораторной практики является гуманное отношение к лабораторным животным. Актуальными остаются исследования по изучению анестезирующего действия различных препаратов, позволяющих снизить болевой синдром и дистресс у лабораторных животных.

**Цель работы:** оценка влияния  $\alpha_2$ -адреноблокаторов пророксана и атипамезола на изменение отношения индексов ритмов волн электроэнцефалограмм при введении дексмедетомидина.

**Материалы и методы:** в исследовании были использованы кролики-самцы линии Советская шиншилла массой  $3,0 \pm 0,3$  кг ( $n=12$ ). Дексмедетомидин вводили однократно подкожно в дозе 100 мкг/кг, атипамезол – 50 мкг/кг внутримышечно, пророксан – 170 мкг/кг внутривенно (дозы эквивалентны дозе дексмедетомидина). Действие препарата оценивали методом фармакоэлектроэнцефалографии. Запись электроэнцефалограмм животных осуществляли с помощью чашечковых электродов с использованием 8-канального энцефалографа «Нейрон-Спектр-1» с полосой пропускания 0,5–35 Гц и частотой квантования 500 Гц. Осуществляли проверку распределения количественных признаков с использованием *W*-критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественных признаков значимость различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с *post-hoc*-тестом по Даннетту; при распределении, отличном от нормального, – с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса с *post-hoc*-тестом по Данну.

**Результаты:** в результате введения дексмедетомидина наблюдали достоверное увеличение  $\delta$ -ритма и снижение  $\theta$ -ритма головного мозга кроликов на протяжении 2 ч. Введение атипамезола в эквивалентных количествах возвращало соотношение индексов ритмов к исходным значениям, эквивалентное введение пророксана не влияло на соотношение индексов ритмов волн.

**Выводы:** атипамезол устраняет седативное и гипнотическое действие дексмедетомидина, что подтверждает возможность его применения в ветеринарной практике для вывода из наркоза. В свою очередь, применение пророксана с целью устранения седативного эффекта дексмедетомидина неэффективно.

**Ключевые слова:** дексмедетомидин; фармако-ЭЭГ; анестезия; седация; адренергические альфа-антагонисты; адренергические альфа-агонисты; доклинические исследования

**Для цитирования:** Гришина А.Ю., Шаркова У.В., Сысов Ю.И., Ивкин Д.Ю., Никитина И.А., Анисимова Н.А., Ильницкий В.П., Елецкая Е.И., Оковитый С.В. Влияние антагонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов на характеристики электроэнцефалограмм кроликов при введении дексмедетомидина. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(1):51–59. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-1-51-59>

A.Yu. Grishina   
U.V. Sharkova   
Yu.I. Sysoev   
D.Yu. Ivkin   
I.A. Nikitina   
N.A. Anisimova   
V.P. Ilnitskiy   
E.I. Eletskaia   
S.V. Okovityi 

## Influence of $\alpha_2$ -Adrenoreceptor Antagonists on Electroencephalogram Characteristics after Dexmedetomidine Administration in Rabbits

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,  
14A Professor Popov St., St Petersburg 197376, Russian Federation

✉ Dmitry Yu. Ivkin; [dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com)

### ABSTRACT

The humane treatment of laboratory animals is an integral part of good laboratory practice. It remains relevant to study the anaesthetic effects of various medicinal products helping to reduce pain and distress in laboratory animals.

**The aim of the study** was to compare the effects of the  $\alpha_2$  blockers proroخان and atipamezole on changes in electroencephalogram rhythm index ratios after dexmedetomidine administration.

**Materials and methods.** The study used male Soviet chinchilla rabbits weighing  $3.0 \pm 0.3$  kg ( $n=12$ ). Study animals received single injections of 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dexmedetomidine subcutaneously, 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  atipamezole intramuscularly, and 170  $\mu\text{g}/\text{kg}$  proroخان intravenously (equimolar to the dose of dexmedetomidine). The effects of these medicinal products were evaluated by pharmacoelectroencephalography. The authors recorded electroencephalograms using cup electrodes and a Neuro-Spectrum-1 8-channel encephalograph (Neurosoft, Russia) with a bandwidth of 0.5–35 Hz and a sampling frequency of 500 Hz. The distribution of quantitative characteristics was checked for normality using the Shapiro–Wilk  $W$  test. The authors used one-way ANOVA with Dunnett's *post hoc* test to evaluate the significance of differences for the normal distribution of quantitative characteristics; they used the nonparametric Kruskal–Wallis test with Dunn's *post hoc* test for the non-normal one.

**Results.** Dexmedetomidine administration resulted in significant two-hour changes in the rabbit brain, and the authors observed an increase in the delta rhythm and a decrease in the theta rhythm. At equimolar doses, atipamezole returned the ratios of the wave rhythm indices to the baseline values, whereas proroخان had no effect on the ratios.

**Conclusions.** As demonstrated by the neutralisation of dexmedetomidine sedative and hypnotic effects, atipamezole can be used in veterinary for recovery from anaesthesia. Proroخان, on the contrary, is not effective in reversing the sedative effect of dexmedetomidine.

**Key words:** dexmedetomidine; pharmaco-EEG; anaesthesia; sedation; alpha-adrenoreceptor antagonists; alpha-adrenoreceptor agonists; non-clinical studies

**For citation:** Grishina A.Yu., Sharkova U.V., Sysoev Yu.I., Ivkin D.Yu., Nikitina I.A., Anisimova N.A., Ilnitskiy V.P., Eletskaia E.I., Okovityi S.V. Influence of  $\alpha_2$ -adrenoreceptor antagonists on electroencephalogram characteristics after dexmedetomidine administration in rabbits. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(1):51–59. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-1-51-59>

### Введение

В настоящее время невозможно представить полноценный фармакологический или токсикологический эксперимент без использования лабораторных животных. При этом большое количество манипуляций возможно только под общей анестезией. Во избежание преждевременного пробуждения животного во время манипуляций применяют постоянный контроль их состояния. Воздействие анестезирующих препаратов

во время операции возможно оценить методом электроэнцефалографии (ЭЭГ) с системой фронтальных отведений [1]. Применение ЭЭГ в качестве метода мониторинга основывается на наблюдении, что все анестезирующие препараты изменяют синаптическую функцию [2].

Оценка глубины наркоза осуществляется тремя методами: биспектральный анализ, спектральная энтропия, анализ слуховых вызванных потенциалов. В состоянии седации на ЭЭГ

наблюдается преобладание низкочастотных колебаний, относящихся к  $\delta$ -активности, что позволяет отследить состояние анестезии с использованием показателя SEF 95 (95% spectral edge frequency, частота края спектра). Необходимо отметить, что для оценки степени глубины наркоза такого показателя недостаточно [3], поэтому в настоящем исследовании для оценки глубины анестезии и седации были использованы специальные индексы ритма ЭЭГ ( $K_{\delta/\theta}$  и  $I_{\text{восст}}$ ).  $K_{\delta/\theta}$  – показатель, описывающий отношение  $\delta$ - и  $\theta$ -ритма и характеризующий степень бодрствования животных после введения седативного препарата;  $I_{\text{восст}}$  – показатель степени восстановления состояния бодрствования после введения антагониста дексмететомидина (антипамезол, пророксан).

Дексмететомидин широко используется в качестве средства для седации пациентов в интенсивной терапии или в послеоперационном периоде. Являясь высокоселективным агонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов, дексмететомидин оказывает выраженный седативный эффект, сочетающийся с анальгетическим и симпатолитическим действием при отсутствии влияния на дыхание [4, 5], стабилизирует гемодинамику при эндотрахеальной интубации и при хирургическом воздействии, снижая потребность в анестетиках и опиоидах [6]. Антиишемическое и антигипоксическое действия данного препарата в сочетании с ограниченным профилем его побочных эффектов позволяют широко применять его в качестве вспомогательного средства для общей и регионарной анестезии [7, 8].

Применение  $\alpha_2$ -адреноагонистов в качестве анестезирующих средств может быть связано с рядом побочных эффектов, например с временной гипертензией, выраженной гипотонией и брадикардией. Для устранения гипнотического, седативного и побочного действия дексмететомидина на дыхательную и сердечно-сосудистую системы в ветеринарной практике применяют синтетический  $\alpha_2$ -адреноблокатор атипамезол [6]. Комбинация атипамезола с ксилазином [9], медетомидином [10], дексмететомидином [11] или кетамином [12] способствует выходу из глубокого наркоза и сокращает время восстановления после него.

Отмечено, что седации, вызываемой дексмететомидином, может препятствовать введение  $\alpha_{1,2}$ -адреноблокатора пророксана. Так, например, известно, что внутримышечная инъекция пророксана блокировала седативный эффект клофелина у кроликов и кошек [13].

Цель работы – оценка влияния  $\alpha_2$ -адреноблокаторов пророксана и атипамезола на изменение отношения индексов ритмов волн электроэнцефалограмм при введении дексмететомидина.

### Материалы и методы

Исследование было проведено на кроликах-самцах линии Советская шиншилла массой  $3,0 \pm 0,3$  кг ( $n=12$ ), полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), методическими указаниями по содержанию и использованию лабораторных животных<sup>1</sup>, Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях, и в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14. Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, протокол заседания № Rabbits-01-2019 от 20.11.2019. Все животные были взяты из одной партии и прошли период адаптации в течение 5 сут, затем разделены на 4 группы в зависимости от получаемых препаратов (табл. 1).

Для исследования использовали физиологический раствор (Натрия хлорид-СОЛОфарм 0,9%, ООО «Гротекс»), дексмететомидин (Дексдор, концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мкг / 1 мл, «Орион Корпорейшн»),  $\alpha_2$ -адреноблокатор атипамезол (Антиседан, раствор для инъекций 0,5%, «Орион Фарма»), пророксан (субстанция пророксана гидрохлорид, ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России).

Запись электроэнцефалограмм животных осуществляли с помощью чашечковых электродов с использованием 8-канального энцефалографа «Нейрон-Спектр-1» (ООО «Нейрософт») с полосой пропускания 0,5–35 Гц и частотой дискретизации 500 Гц. Непосредственно перед регистрацией поверхность головы животных тщательно выбривали и обрабатывали 70% спиртовым раствором. Крепление электродов осуществляли с помощью контактной адгезивной электродной пасты «Унипаста» (ООО «Гельтек-Медиа»). Электроды FP1 и FP2 (лобные полюса) располагали над лобно-теменными областями коры головного мозга, электроды

<sup>1</sup> Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, DC: National Academy Press; 1996.

Таблица 1. Порядок введения веществ в группах экспериментальных животных

Table 1. Administration schedule for the experimental animal groups

Наименование группы Group name	Иньекция 1 (в начальный момент времени эксперимента) Injection 1 (at the start of the experiment)	Иньекция 2 (через 15 мин после начала эксперимента) Injection 2 (15 min after the start of the experiment)
Группа 1 Group 1	Физиологический раствор внутривенно <i>Intravenous normal saline</i>	Физиологический раствор внутривенно <i>Intravenous normal saline</i>
Группа 2 Group 2	Дексмедетомидин, 100 мкг/кг подкожно <i>Dexmedetomidine, 100 µg/kg subcutaneously</i>	Физиологический раствор внутривенно <i>Intravenous normal saline</i>
Группа 3 Group 3	Дексмедетомидин, 100 мкг/кг подкожно <i>Dexmedetomidine, 100 µg/kg subcutaneously</i>	Атипамезол, 50 мкг/кг внутримышечно (доза, эквимоллярная дозе дексмедетомидина) <i>Atipamezole, 50 µg/kg intramuscularly (equimolar to the dose of dexmedetomidine)</i>
Группа 4 Group 4	Дексмедетомидин, 100 мкг/кг подкожно <i>Dexmedetomidine, 100 µg/kg subcutaneously</i>	Пророксан, 170 мкг/кг внутривенно (доза, эквимоллярная дозе дексмедетомидина) <i>Proroxan, 170 µg/kg intravenously (equimolar to the dose of dexmedetomidine)</i>

С3 и С4 (центральные отведения) – над теменно-затылочными. Референтный электрод устанавливали на область переносицы, заземляющий игольчатый электрод – под кожу на спине. На протяжении всего времени эксперимента (записи ЭЭГ) кролики находились в пластмассовых фиксаторах.

После подготовки животного и расположения электродов осуществляли фоновую запись ЭЭГ

в течение 10–15 мин. Далее вводили изучаемые вещества с интервалом в 15 мин и проводили последующую запись энцефалографической активности в течение 90 мин (табл. 1, рис. 1). При перекрестном дизайне исследования было сделано по 4 записи (4 особи, некоторые животные могли участвовать в 2 разных экспериментах с интервалом >2 недель). Из полученных энцефалограмм выбирали 60-секундные участки

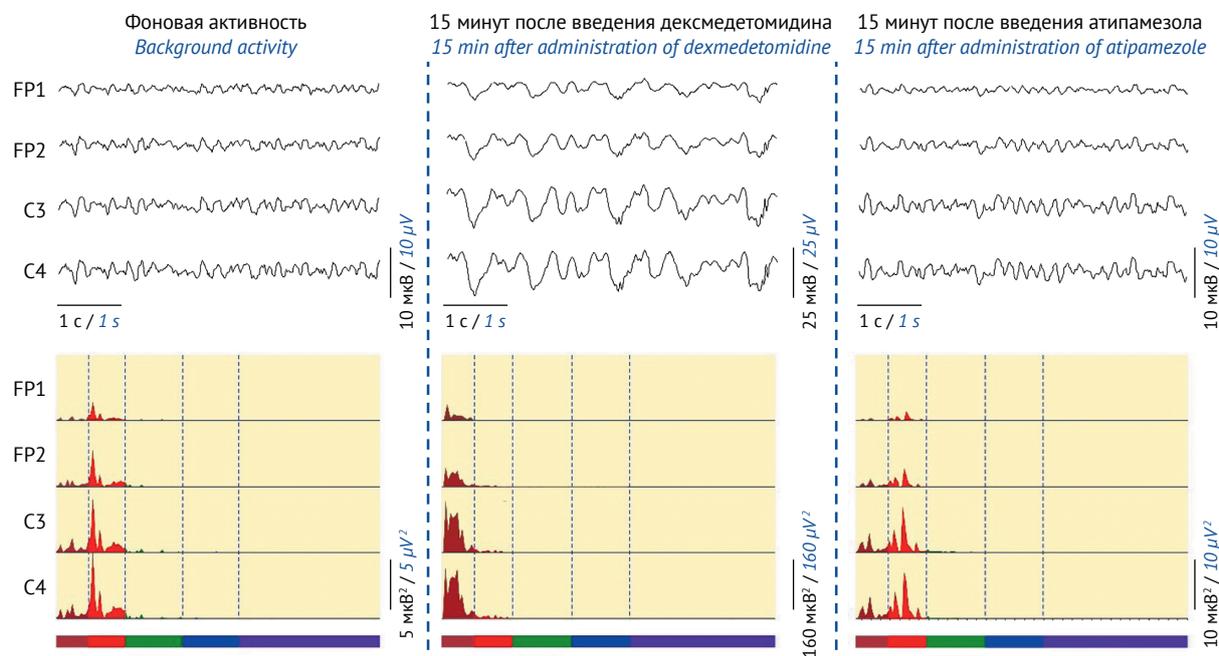


Рис. 1. Примеры 5-секундных фрагментов электроэнцефалограмм кролика (группа 3) и соответствующие им зависимости спектральной мощности. Бордовым, красным, зеленым, синим и фиолетовым цветами представлены  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ -, низкочастотные  $\beta$ - и высокочастотные  $\beta$ -ритмы соответственно. FP1, FP2 – лобные полюса; C3, C4 – центральные отведения.

Fig. 1. Exemplar 5-second fragments of electroencephalograms of rabbits (group 3) and the corresponding spectral power values. Bordeaux, red, green, blue, and purple colours represent  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ -, low- and high-frequency  $\beta$ -rhythms, respectively; FP1 and FP2, frontal poles; C3 and C4, central leads.

записи в различные периоды эксперимента: фоновая запись перед первой инъекцией, 5 и 15 мин после первой инъекции, 15, 45 и 75 мин – после второй.

На выбранных участках записи проводили анализ, включавший расчет индексов  $\delta$ - (0,5–4,0 Гц),  $\theta$ - (4,0–8,0 Гц),  $\alpha$ - (8,0–14,0 Гц) и  $\beta$ -ритмов (низкочастотных 14,0–20,0 и высокочастотных 20,0–35,0 Гц). Индекс ритма вычисляли как долю интенсивности сигналов энцефалограммы, принадлежащих определенному частотному диапазону, от интенсивности сигналов всех частотных диапазонов, зарегистрированных за заданное время.

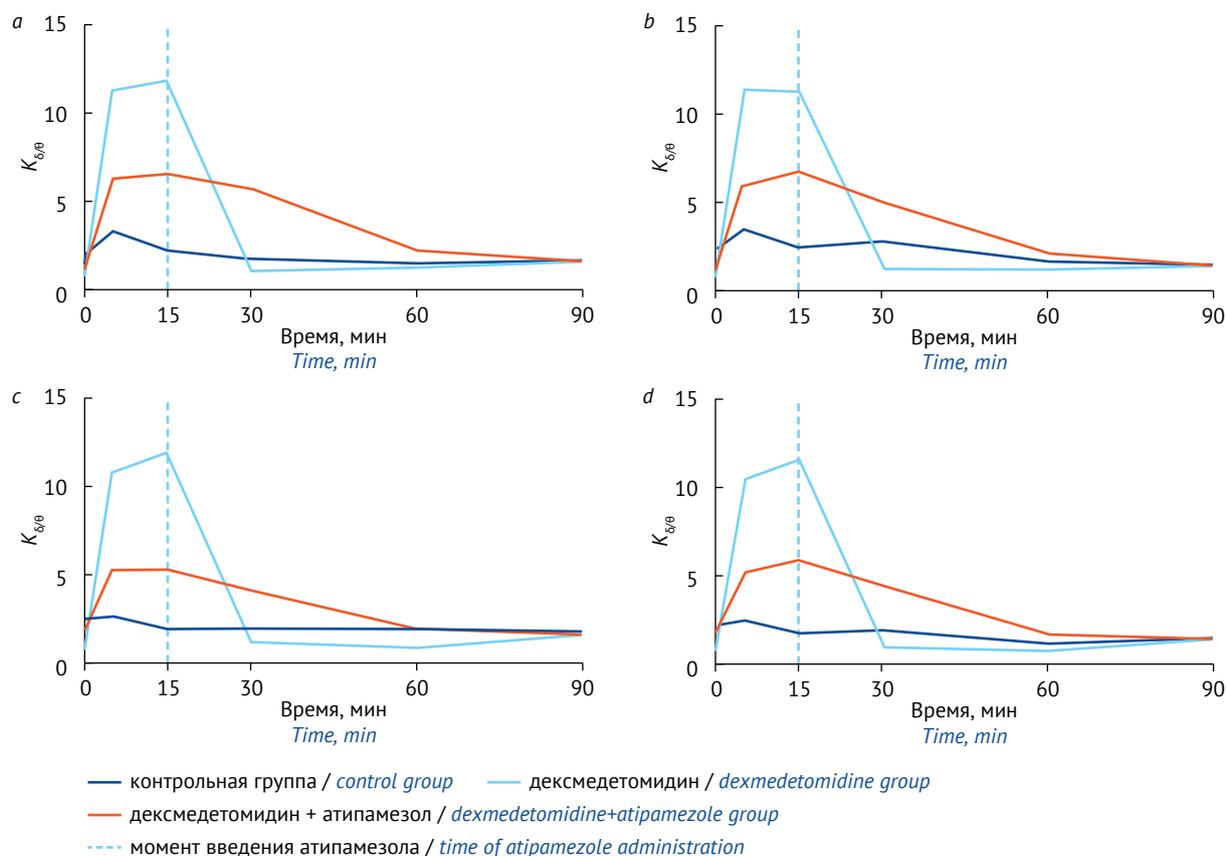
В наших пилотных исследованиях было отмечено, что седация, вызываемая у кроликов введением дексмедетомидина, характеризуется выраженным увеличением индекса  $\delta$ -ритма и одновременным снижением индекса  $\theta$ -ритма, поэтому в качестве показателя, характеризующего уровень бодрствования испытуемых животных, нами было выбрано отношение индексов  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмов ( $K_{\delta/\theta}$ ) (табл. 2, рис. 2). Для фоновой записи были характерны высокие значения индекса  $\theta$ -ритма и низкие –  $\delta$ -ритма.

Для оценки степени восстановления состояния бодрствования был использован индекс восстановления ( $I_{\text{восст}}$ ) – отношение  $K_{\delta/\theta}$ , полученное через 15 мин после введения антагониста (атипамезол, пророксан), к значению фоновой записи перед первой инъекцией (рис. 3).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программного обеспечения GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Software). Осуществляли проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием  $W$ -критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественных признаков значимость различий независимых выборок оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с post-hoc-тестом по Даннетту; при распределении, отличном от нормального, – с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса с post-hoc-тестом по Данну. Определяли медианное значение (Me) и перцентили [25–75%].

## Результаты и обсуждение

У кроликов в состоянии бодрствования наблюдали преобладание  $\theta$ -активности, отмечалась



**Рис. 2.** Динамика значений показателя  $K_{\delta/\theta}$  у кроликов в отведениях: а – FP1, б – FP2 (лобные полюса); с – C3, d – C4 (центральные отведения).

**Fig. 2.** Time course of  $K_{\delta/\theta}$  values observed in rabbits in frontal (a, FP1; b, FP2) and central (c, C3; d, C4) leads.

Таблица 2. Отношение индексов  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмов ( $K_{\delta/\theta}$ ) до и после введения препаратов кроликам

Table 2.  $\delta$ - to  $\theta$ -rhythm index ratios ( $K_{\delta/\theta}$ ) in rabbits before and after dosing

Время фиксации показаний Time of recording	Группа 1 Group 1				Группа 2 Group 2				Группа 3 Group 3				Группа 4 Group 4			
	FP1	FP2	C3	C4	FP1	FP2	C3	C4	FP1	FP2	C3	C4	FP1	FP2	C3	C4
Фоновое значение Background value	2,12	2,48	2,52	2,38	1,33	1,38	1,79	1,73	0,88	0,94	0,67	0,68	0,46	0,53	0,50	0,54
5 мин после введения 5 min after administration	3,36	3,45	2,60	2,59	6,38	5,93	5,26	5,31	11,36	11,37	10,81	10,63	11,20	9,92	11,21	10,42
15 мин после введения 15 min after administration	2,38	2,44	1,99	1,91	6,63	6,75	5,25	6,00	11,83	11,34	11,98	11,59	9,49	9,39	9,08	8,95
30 мин после введения 30 min after administration	1,84	2,90	1,94	2,00	5,77	5,11	4,15	4,55	1,19	1,33	1,14	1,18	10,00	8,65	10,14	9,86
60 мин после введения 60 min after administration	1,58	1,75	1,89	1,34	2,39	2,16	1,93	1,80	1,35	1,27	0,92	0,92	2,20	2,64	1,93	1,51
90 мин после введения 90 min after administration	1,79	1,45	1,81	1,35	1,75	1,56	1,61	1,61	1,64	1,52	1,47	1,52	1,05	1,30	1,12	1,21

Примечание. FP1, FP2 – лобные полюса; C3, C4 – центральные отведения.

Note. FP1 and FP2, frontal poles; C3 and C4, central leads.

пограничная активность между  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмами. При подкожном введении дексмететомидина мощность  $\delta$ -ритмов постепенно увеличивалась, мощность  $\theta$ -ритмов снижалась. Данная тенденция достигала своего максимума через 10 мин и длилась дольше 2 ч, о чем свидетельствовало сохранение индекса  $K_{\delta/\theta}$ , достигнутого через 15 мин после введения дексмететомидина.

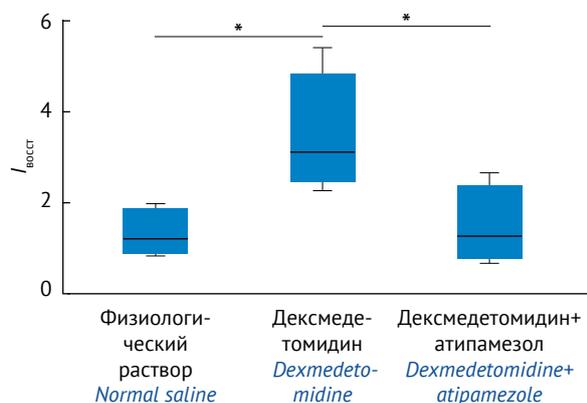


Рис. 3. Усредненные значения  $I_{восст}$  всех регистрируемых отведений у животных экспериментальных групп.

Fig. 3. Averaged recovery values ( $I_{восст}$ ) from all recorded leads in the experimental animal groups.

\* – уровень статистической значимости различий  $p < 0,05$  как для групп, получавших физиологический раствор и дексмететомидин, так и для групп, получавших дексмететомидин и дексмететомидин+атипамезол

\* The level of significance,  $p < 0,05$ , is the same for the differences between the groups receiving normal saline or dexmedetomidine and between the groups receiving dexmedetomidine or dexmedetomidine+atipamezole

Можно сделать вывод, что при подкожном введении дексмететомидина в дозе 100 мг/кг седация у кроликов длится более 1,5 ч.

После внутримышечного введения атипамезола соотношение индексов ритмов постепенно возвращалось к исходным значениям. При этом на ~60 мин эксперимента отмечался кратковременный подъем мощности  $\delta$ -ритмов (табл. 3). Введение пророксана после дексмететомидина не оказало влияния на соотношение индексов ритмов волн, визуально седация наблюдалась в течение 1,5 ч записи (табл. 4).

При введении атипамезола возникала стимуляция  $\alpha_{2A}$ -адренорецепторов, расположенных в области голубого пятна ствола мозга, что вызывало снижение мощности  $\delta$ -ритмов и увеличение мощности  $\theta$ -ритмов. Такое воздействие нарушает адренергическую передачу по восходящим нервным волокнам в вентролатеральном преоптическом ядре таламуса, что, в свою очередь, приводит к активации исходящего из этого ядра ГАМК-ергического торможения туберомаммилярного ядра [14].

Введение пророксана не оказывало влияния на отношения индексов ритмов волн после введения дексмететомидина, мощности  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмов оставались на значениях, достигнутых введением дексмететомидина. Возможными причинами отрицательного результата в отношении эффектов пророксана являются видоспецифические особенности его фармакологии, а также необходимость применения большей дозы для прерывания действия дексмететомидина.

**Таблица 3.** Мощность ритмов головного мозга кроликов (группа 3) в зависимости от введения препаратов

**Table 3.** Rabbit brain rhythm power as a function of medicinal product administration (group 3)

Индекс ритма, % <i>Rhythm index, %</i>						
Отведение <i>Lead</i>	Весь диапазон <i>Full range</i>	$\delta$ -ритм <i><math>\delta</math>-rhythm</i>	$\theta$ -ритм <i><math>\theta</math>-rhythm</i>	$\alpha$ -ритм <i><math>\alpha</math>-rhythm</i>	$\beta$ -НЧ-ритм <i><math>\beta</math>-LF-rhythm</i>	$\beta$ -ВЧ-ритм <i><math>\beta</math>-HF-rhythm</i>
Через 15 мин после введения дексмететомидина <i>15 min after dexmedetomidine administration</i>						
FP1	100	93,7	4,3	1,2	0,4	0,4
FP2	100	93	4,5	1,3	0,5	0,6
C3	100	93,9	4,2	1,2	0,4	0,4
C4	100	93,3	4,4	1,2	0,5	0,5
Через 15 мин после введения атипамезола <i>15 min after atipamezole administration</i>						
FP1	100	4,7	84,3	8,5	1,3	1,2
FP2	100	5,1	80,7	10,2	1,8	2,1
C3	100	4,7	84,3	8,5	1,3	1,2
C4	100	4,6	83,2	9,1	1,5	1,5

**Примечание.** Отведения FP1, FP2 – лобные полюса; C3, C4 – центральные отведения; НЧ – низкочастотный ритм; ВЧ – высокочастотный ритм.

**Note.** FP1 and FP2, frontal poles; C3 and C4, central leads; LF, low frequency rhythm; HF, high frequency rhythm.

**Таблица 4.** Мощность ритмов головного мозга кроликов (группа 4) в зависимости от введения препаратов

**Table 4.** Rabbit brain rhythm power as a function of medicinal product administration (group 4)

Индекс ритма, % <i>Rhythm index, %</i>						
Отведение <i>Lead</i>	Весь диапазон <i>Full range</i>	$\delta$ -ритм <i><math>\delta</math>-rhythm</i>	$\theta$ -ритм <i><math>\theta</math>-rhythm</i>	$\alpha$ -ритм <i><math>\alpha</math>-rhythm</i>	$\beta$ -НЧ-ритм <i><math>\beta</math>-LF-rhythm</i>	$\beta$ -ВЧ-ритм <i><math>\beta</math>-HF-rhythm</i>
Через 15 мин после введения дексмететомидина <i>15 min after dexmedetomidine administration</i>						
FP1	100	86,7	9,4	1,9	1,3	0,7
FP2	100	84,8	9,8	2,6	1,8	0,9
C3	100	86,3	10,3	1,7	1,2	0,5
C4	100	84,2	11,1	2,2	1,9	0,6
Через 15 мин после введения пророксана <i>15 min after proroxan administration</i>						
FP1	100	87,2	7,9	2,8	1,3	0,8
FP2	100	86	8	3,1	1,6	1,1
C3	100	88,1	7,7	2,5	1,1	0,6
C4	100	88,5	7,6	2,2	1,2	0,4

**Примечание.** Отведения FP1, FP2 – лобные полюса; C3, C4 – центральные отведения; НЧ – низкочастотный ритм; ВЧ – высокочастотный ритм.

**Note.** FP1 and FP2, frontal poles; C3 and C4, central leads; LF, low frequency rhythm; HF, high frequency rhythm.

## Заключение

Введение кроликам дексмететомидина приводит к увеличению мощности  $\delta$ -ритмов

и снижению мощности  $\theta$ -ритмов. Применение атипамезола способствует возвращению отношения индексов ритмов волн к изначальным.

Внутривенное введение пророксана при седации дексмететомидином не оказало влияния на восстановление паттерна ЭЭГ.

Атипамезол устраняет седативное и гипнотическое действие дексмететомидина, что подтвер-

ждает возможность его применения в ветеринарной практике для вывода из наркоза. В свою очередь, применение пророксана с целью устранения седативного эффекта дексмететомидина неэффективно.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vachon P, Dupras J, Prout R, Blais D. EEG recordings in anesthetized rabbits: comparison of ketamine-midazolam and telazol with or without xylazine. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 1999;38(3):57–61.
2. Jameson LC, Sloan TB. Using EEG to monitor anesthesia drug effects during surgery. *J Clin Monit Comput.* 2006;20(6):445–72.  
<https://doi.org/10.1007/s10877-006-9044-x>
3. Tong S, Thakor NV. *Quantitative EEG analysis methods and clinical applications.* Norwood: Artech House; 2009.
4. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(8):893–913.  
<https://doi.org/10.1007/s40262-017-0507-7>
5. Ramadhyani U, Park JL, Carollo DS, Waterman RS, Nossaman BD. Dexmedetomidine: clinical application as an adjunct for intravenous regional anesthesia. *Anesthesiol Clin.* 2010;28(4):709–22.  
<https://doi.org/10.1016/j.anclin.2010.08.008>
6. Tonner PH. Alpha 2-adrenoreceptor agonists in anaesthesia. In: *Euroanaesthesia: Refresher course lectures.* Glasgow; 2003. P. 43–9.
7. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(4):323–30.  
<https://doi.org/10.4097/kja.19259>
8. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(1):118–33.  
[https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(12\)70110-1](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(12)70110-1)
9. Kirihara Y, Takechi M, Kurosaki K, Matsuo H, Kajitani N, Saito Y. Effects of an anesthetic mixture of medetomidine, midazolam, and butorphanol and antagonism by atipamezole in rabbits. *Exp Anim.* 2019;68(4):443–52.  
<https://doi.org/10.1538/expanim.18-0183>
10. Рощина ЛФ. Влияние клофелина на биоэлектрическую активность головного мозга. *Фармакология и токсикология.* 1980;(3):306–10.  
Roshchina LF. Effect of clopheline on bioelectrical activity of the brain. *Pharmacology and Toxicology.* 1980;(3):306–10 (In Russ.).
11. Siegenthaler J, Pleyers T, Raillard M, Spadavecchia C, Levionnois OL. Effect of medetomidine, dexmedetomidine, and their reversal with atipamezole on the nociceptive withdrawal reflex in beagles. *Animals (Basel).* 2020;10(7):1240.  
<https://doi.org/10.3390/ani10071240>
12. Bruniges N, Yates D. Effects of atipamezole dosage and timing of administration on recovery time and quality in cats following injectable anaesthesia incorporating ketamine. *J Feline Med Surg.* 2020;22(6):589–97.  
<https://doi.org/10.1177/1098612X19868547>
13. Jang HS, Choi HS, Lee SH, Jang KH, Lee MG. Evaluation of the anaesthetic effects of medetomidine and ketamine in rats and their reversal with atipamezole. *Vet Anaesth Analg.* 2009;36(4):319–27.  
<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00463.x>
14. Козлов ИА. Дексмететомидин при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств. Часть 1. Общие сведения об агонистах  $\alpha_2$ -адренорецепторов и их фармакодинамике. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014;7(3):63–73.  
Kozlov IA. Dexmedetomidine in anesthetic and resuscitative care during cardiac surgery. Part 1. Overview of  $\alpha_2$ -adrenoreceptors agonists and its pharmacodynamics. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2014;7(3):63–73 (In Russ.).

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.Ю. Ивкин, С.В. Оковитый – разработка дизайна эксперимента, редактирование текста рукописи; И.А. Никитина, Н.А. Анисимова, В.П. Ильницкий, Е.И. Елецкая, А.Ю. Гришина, У.В. Шаркова – регистрация ЭЭГ, введение препаратов, уход за животными; Ю.И. Сысоев – интерпретация ЭЭГ, статистическая обработка данных; А.Ю. Гришина, У.В. Шаркова – обобщение данных, написание текста рукописи.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Dmitry Yu. Ivkin and Sergey V. Okovityi designed the experiment and edited the manuscript. Inga A. Nikitina, Natalya A. Anisimova, Vasilij P. Ilnitskiy, Elizaveta I. Eletskaaya, Anna Yu. Grishina, and Ulyana V. Sharkova recorded the EEGs, administered the medicinal products, and took care of the animals. Yuriy I. Sysoev interpreted the EEGs and carried out the statistical analysis of the data. Anna Yu. Grishina and Ulyana V. Sharkova summarised the data and drafted the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России, протокол заседания № Rabbits-01-2019 от 20.11.2019.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Ethics approval.** The Bioethics Committee at the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University approved the study under meeting minutes No(s) Rabbits-01-2019 of 20.11.2019.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Гришина Анна Юрьевна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2448-513X>  
[grishina.anna@pharminnotech.com](mailto:grishina.anna@pharminnotech.com)

**Шаркова Ульяна Викторовна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1021-0338>  
[sharkova.ulana@pharminnotech.com](mailto:sharkova.ulana@pharminnotech.com)

**Сысоев Юрий Игоревич,** канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4199-5318>  
[sysoev.yurij@pharminnotech.com](mailto:sysoev.yurij@pharminnotech.com)

**Ивкин Дмитрий Юрьевич,** канд. биол. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>  
[dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com)

**Никитина Инга Алексеевна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5789-6475>  
[inga06819@gmail.com](mailto:inga06819@gmail.com)

**Анисимова Наталья Аскольдовна,** канд. биол. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4019-4255>  
[natalia.anisimova@pharminnotech.com](mailto:natalia.anisimova@pharminnotech.com)

**Ильницкий Василий Петрович.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3054-3594>  
[vasilii.ilnitski@pharminnotech.com](mailto:vasilii.ilnitski@pharminnotech.com)

**Елецкая Елизавета Игоревна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9423-7249>  
[elizaveta.eleckaya@pharminnotech.com](mailto:elizaveta.eleckaya@pharminnotech.com)

**Оковитый Сергей Владимирович,** д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>  
[Sergey.Okovity@pharminnotech.com](mailto:Sergey.Okovity@pharminnotech.com)

**Anna Yu. Grishina.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2448-513X>  
[grishina.anna@pharminnotech.com](mailto:grishina.anna@pharminnotech.com)

**Ulyana V. Sharkova.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1021-0338>  
[sharkova.ulana@pharminnotech.com](mailto:sharkova.ulana@pharminnotech.com)

**Yuriy I. Sysoev,** Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4199-5318>  
[sysoev.yurij@pharminnotech.com](mailto:sysoev.yurij@pharminnotech.com)

**Dmitry Yu. Ivkin,** Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>  
[dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com)

**Inga A. Nikitina.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5789-6475>  
[inga06819@gmail.com](mailto:inga06819@gmail.com)

**Natalya A. Anisimova,** Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4019-4255>  
[natalia.anisimova@pharminnotech.com](mailto:natalia.anisimova@pharminnotech.com)

**Vasily P. Ilnitskiy.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3054-3594>  
[vasilii.ilnitski@pharminnotech.com](mailto:vasilii.ilnitski@pharminnotech.com)

**Elizaveta I. Eletsкая.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9423-7249>  
[elizaveta.eleckaya@pharminnotech.com](mailto:elizaveta.eleckaya@pharminnotech.com)

**Sergey V. Okovityi,** Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>  
[Sergey.Okovity@pharminnotech.com](mailto:Sergey.Okovity@pharminnotech.com)

Статья поступила 16.12.2022

После доработки 30.01.2023

Принята к печати 07.03.2023

Received 16 December 2022

Revised 30 January 2023

Accepted 7 March 2023