

УДК 617.7-092.9:615.211
ББК 56.7:54.5
К-44

Киселев Александр Владимирович, аспирант кафедры фармакология Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-офтальмолог Краснодарского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, т.: (918)1360009, e-mail: alexxxkiselev@gmail.com;

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, член-кор. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: (861)2623499, т. 79284292122, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

Сахнов Сергей Николаевич, директор Краснодарского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, кандидат экономических наук, заведующий кафедрой офтальмологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, т.: (861)2220443, e-mail: okocentr@mail.kuban.ru.

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЯ ИНОКАИНА С ВИЗИТОНОМ-ПЭГ В УСЛОВИЯХ ПЕРЕДНЕКАМЕРНОЙ АНЕСТЕЗИИ ГЛАЗА (рецензирована)

Проведены сравнительные исследования местноанестезирующей активности сочетания инокаин + визитон-ПЭГ, при их экспозиции 1 и 24 часа в условиях переднекамерной анестезии глаза кролика.

Выявлено, что сочетание инокаин+ визитон-ПЭГ при 1-и, особенно, 24-часовой экспозиции по местноанестезирующей активности, глубине и продолжительности действия существенно превосходит инокаин, приготовленный на физиологическом растворе.

Ключевые слова: местная анестезия, инокаин, визитон-ПЭГ, переднекамерная анестезия глаза.

Kiselev Alexander Vladimirovich, postgraduate student of the Department of Pharmacology of the State Budget Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, an ophthalmologist of the Krasnodar branch of the Federal State Budget Institution "Intersectional Research and Technology Complex" Eye Microsurgery named after acad. S.N. Fedorov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: (918) 1360009, e-mail: alexxxkiselev@gmail.com;

Galenko-Yaroshevsky Pavel Alexandrovich, corresponding member of RAMS, Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Pharmacology of the SBEI HPE "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel.: (861) 2623499, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

Sakhnov Sergey Nicholaevich, director of the Krasnodar branch of the Federal State Budget Institution "Intersectional Research and Technology Complex "Eye Microsurgery" named after acad. S.N. Fedorov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Candidate of Medicine, Candidate of Economics, head of the Department of Ophthalmology of State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, honored doctor of the Russian Federation, tel.: (861) 2220443, e-mail: okocentr@mail.kuban.ru.

LOCAL ANAESTHETIC EFFECT OF COMBINATIONS OF INOCAINE AND VISITONE –PEG UNDER VENTRAL CHAMBER EYE ANESTHESIA (Reviewed)

Comparative studies of the local anaesthetic activity of the combination of inocaïne + visitone-PEG at 1 and 24 hour exposure under ventral chamber anesthesia of a rabbit eye have been conducted.

It has been revealed that the combination inocaïne + visitone - PEG at 1 - and especially 24-hour

exposure exceeds in cocaine prepared with the use of saline in local anaesthetic effect, depth and duration of the effect.

Keywords: local anesthesia, cocaine, visitone-PEG, anterior eye anesthesia.

Все чаще хирурги – офтальмологи при проведении операции на переднем отрезке глаза прибегают к переднекамерной анестезии, которая уменьшает нежелательные реакции со стороны радужки и цилиарного тела, а так же обладает гораздо меньшей вероятностью развития осложнений, чем при ретробульбарном и парабульбарном методе обезболивания [1, 2, 3]. Традиционно с этой целью использовался лидокаин в 1% концентрации, но он не дает достаточно длительного обезболивания и при вымывании его раствора из передней камеры анестезия быстро уменьшается [4, 5].

Согласно исследованиям Галенко-Ярошевского П.А. и соавт. 2009 [6] и Галенко-Ярошевского А.П. и соавт., 2011 [7], местные анестетики (МА) при растворении в визитоне-ПЭГ (В-ПЭГ) способны образовывать комплексные соединения, химическая устойчивость и обезболивающий эффект которых зависит от времени экспозиции их ингредиентов.

Целью работы явилось изучение местноанестезирующей активности (МАА) сочетаний инокаина с В-ПЭГ при переднекамерной анестезии глаза и исследование влияния времени экспозиции раствора МА в В-ПЭГ (1 и 24 часа) на его МАА.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на кроликах породы «шиншилла» обоего пола массой 2,4-3,2 кг, находившихся в условиях вивария на стандартном пищевом рационе согласно принятым требованиям [8, 9].

После однократной инстилляции инокаина (0,0125%) на ФР, который давал полную поверхностную анестезию в пределах 3-5 мин., формировали парацентез роговицы и вводили исследуемый комплекс МА в переднюю камеру в количестве 0,1 мл.

Измерение степени терминальной анестезии производили на 3, 5, 10, 15, 20 мин. и т.д. (с интервалом 5 мин.) после введения в переднюю камеру испытуемого раствора МА. Величиной степени терминальной анестезии служило количество раздражений (прикосновений к роговице), вызывающих смыкание век в течение последних (начиная с 5-й мин.) 13 испытаний, причем отсутствие анестезии всегда выражается цифрой 13 (1x13), полная же анестезия в течение 60 минут – цифрой 1300,0 (13x100,0).

МАА испытуемых композиций в одной из концентраций инокаин определялась не менее чем на 8 глазах. В-ПЭГ во всех случаях использовался с 1% содержанием гидроксипропилметилцеллюлозы. Цифровые величины (индексы анестезии), полученные в каждом из 8-ми опытов, суммировались, и вычислялось среднее арифметическое значение – величина, выражающая силу анестезирующего действия МА в испытуемой концентрации и фигурирующая под названием "индекс Ренье". Сравнивая активность композиции инокаин + В-ПЭГ в любой из избранных концентраций, мы исходили из указаний Валета, 1926 [10]. Вычисляли индексы Валета, характеризующие относительную МАА.

Кроме того, для сравнительной характеристики активности и безопасности исследованных композиций – инокаин + В-ПЭГ и инокаин + физиологический раствор (ФР), взятой в качестве референтной, рассчитывали (по анестетику) их средние эффективные концентрации ($ЭК_{50}$) и терапевтические индексы [средняя летальная доза ($ЛД_{50}$)/ $ЭК_{50}$], или широты терапевтического действия (ШТД).

Для анализа этапов переднекамерной анестезии (ПКА) определяли время начала анестезии (НА), начало полной анестезии (НПА) и её окончание (ОПА), общую продолжительность обезболивания (ОПО).

Наряду с МА композиций исследовали влияние их на величину зрачка. При этом использовали прозрачную геометрическую линейку с отверстиями различного диаметра, размеры зрачка выражали в мм. Полученные данные подвергали обработке методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что минимальной анестезирующей концентрацией инокаина (**при экспозиции 1 час от времени приготовления раствора до момента проведения опыта**) при сочетании его как с В-ПЭГ, так и с ФР является 0,0125%. Обе композиции в отмеченной концентрации инокаина вызывают полный (100%) анестезирующий эффект. Индексы Ренье для сочетаний инокаин + В-ПЭГ, в которых анестетик использован в 0,0125, 0,025, 0,05 и 0,1% концентрациях, составляют 264,1, 512,4, 930,6 и 1300,0, тогда как для сочетаний инокаин + ФР, с концентрациями анестетика 0,0125, 0,025, 0,05, 0,1, 0,2 и 0,4% – 295,9, 377,0, 649,9, 1002,5, 1293,5 и 1300,0 соответственно. Индексы Валета для композиций

инокаин + В-ПЭГ по отношению к таковым инокаин + ФР, в которых инокаин избран для сопоставления в 0,0125, 0,025, 0,05, 0,1, 0,2 и 0,4% растворах, равны 0,89, 1,4, 1,5, 1,7, 2,0 и 4,0; ЭАК составляют 0,014, 0,018, 0,033, 0,06, 0,099 и 0,1% соответственно (табл. 1).

Расчеты ЭК₅₀ и ШТД показали, что для композиции инокаин + В-ПЭГ они равны 0,0289% и 2090,0, а для инокаин + ФР – 0,0411% и 1374,7, т. е. первое сочетание по активности и ШТД в 1,42 и 1,5 раза соответственно превосходит второе.

Следует отметить, что инокаин, в сочетании как с В-ПЭГ, так и с ФР, ни в одной из исследованных концентраций не индуцирует раздражающего действия на ткани переднего отрезка глаза (роговицы, радужки, конъюнктивы и склеры); при использовании как первого, так и второго сочетания имело место дозозависимое расширение зрачка.

Таблица 1 - Активность сочетаний инокаин + В-ПЭГ и инокаин + ФР (через 1 час после приготовления сочетаний) при переднекамерной анестезии глаза кролика

Концентрация инокаина ¹ , %	Индексы Ренье ²		ЭАК, % инокаин + В-ПЭГ	Индекс Валета ¹
	инокаин + В-ПЭГ	инокаин + ФР		
0,0125	264,1 ± 9,8 (240,7 ÷ 287,6)	295,9 ± 4,4 (285,2 ÷ 306,5)	0,014	0,89
0,025	512,4 ± 15,5 (475,2 ÷ 549,5)	377,0 ± 16,5 (337,4 ÷ 416,6)	0,018	1,4
0,05	930,6 ± 19,0 (885,0 ÷ 976,3)	649,9 ± 20,8 (600,1 ÷ 699,7)	0,033	1,5
0,1	1300,0 ± 0,0	1002,5 ± 23,5 (946,0 ÷ 1059,0)	0,060	1,7
0,2	НИ	1293,5 ± 2,5 (1287,6 ÷ 1299,4)	0,099	2,0
0,4	НИ	1300,0 ± 0,0	0,1	4,0

¹По отношению к инокаин + ФР.

Примечание. 1. Представлены средние арифметические, вычисленные из 8 опытов, со стандартной ошибкой средней. 2. В скобках: круглых – доверительные границы при $p = 0,05$. 3. НИ – не исследовалась.

Анализ этапов ПКА с использованием обеих композиций выявил, что время НА при применении сочетаний инокаин + В-ПЭГ и инокаин + ФР, содержащих инокаин в пороговой концентрации (0,0125 %), составило 1,8 и 1,6 мин соответственно; НПА и ОПА наблюдалось на 3,0 и 5,0, 3,0 и 5,6 мин. соответственно, т.е. по этим показателям обе композиции были практически сопоставимы. По ОПО сочетания так же оказались сопоставимы (для первого сочетания 22,5, для второго – 23,8 мин.).

При увеличении концентрации инокаина до 0,025% как в сочетании его с В-ПЭГ так и с ФР время НА эффекта и НПА оказалось равным 1,3 и 1,6, 3,0 и 3,0 мин., окончание полного обезболивания – 17,5 и 6,9 мин., ОПО – 33,1 и 28,1 мин. соответственно. Следовательно, по первым двум показателям обе композиции сопоставимы, а по последним двум инокаин + В-ПЭГ в 2,5 и 1,2 раза превосходит инокаин + ФР.

Дальнейшее повышение концентрации инокаина как в композиции с В-ПЭГ, так и с ФР до 0,05 и 0,1% вызывало НА соответственно 1,4 и 1,4, 1,2 и 1,8 мин., т. е. по этому показателю инокаин + В-ПЭГ в первой концентрации анестетика сопоставимо с инокаин + ФР, а в последней – в 1,7 раза более значимо.

Время НПА и ОПА для сочетаний инокаин + В-ПЭГ и инокаин + ФР, в которых концентрация анестетика составляла 0,05%, было равно 3,0 и 32,5, 3,0 и 18,1 мин. соответственно, т.е. по первому показателю оба сочетания практически сопоставимо, а по второму инокаин + В-ПЭГ в 1,8 раза превосходит инокаин + ФР.

Дальнейшее повышение концентрации инокаина как в композиции с В-ПЭГ, так и с ФР до 0,05 и 0,1% индуцировало время НА, которое составило соответственно 1,4 и 1,4, 1,2 и 1,8 мин., т. е. по этому показателю инокаин + В-ПЭГ в первой концентрации анестетика сопоставимо с инокаин + ФР, а в последней – в 1,7 раза более значимо.

Время НПА и ОПА для сочетаний инокаин + В-ПЭГ и инокаин + ФР, в которых концентрация анестетика составляла 0,05%, было равно 3,0 и 32,5, 3,0 и 18,1 мин. соответственно, т.е. по первому показателю оба сочетания практически сопоставимо, а по второму инокаин + В-ПЭГ в 1,8 раза превосходит инокаин + ФР.

В случае увеличения в исследованных композициях инокаина до 0,1% концентрации, время НПА и ОПА составило 3,0 и 60,0, 3,0 и 44,4 мин.; ОПО для инокаин + В-ПЭГ и инокаин + ФР оказалась равной 79,6 и 59,4 мин. соответственно. Следовательно по первому показателю инокаин + В-ПЭГ сопоставимо с инокаин + ФР, а по второму и третьему – в 1,4 и 1,3 раза более значимо.

Сочетания инокаина с ФР в 0,2 и 0,4% концентрациях индуцировали время НПА и ОПА

которой для первой концентрации составило 3,0 и 66,3 мин., для второй – 3,0 и 93,8 мин.; ОПО оказалась равной 91,5 и 113,8 мин. соответственно.

Композиция инокаин + В-ПЭГ в 0,2 и 0,4% концентрации не подвергалась исследованию, из-за не возможности приготовления раствора с необходимой концентрацией В-ПЭГ(1%) из официального (0,4%) раствора инокаина.

Минимальной анестезирующей концентрацией инокаина для композиции его с В-ПЭГ (**при экспозиции 24 часа от времени приготовления раствора до момента проведения опыта**) является 0,001562%, а при сочетании его с ФР – 0,0125%. Концентрацией инокаина, вызывающей полный (100%) обезболивающий эффект, для сочетания инокаин+В-ПЭГ оказалось 0,003125%, тогда как для сочетания инокаин+ФР – 0,0125%. Индексы Ренье для композиции инокаин+В-ПЭГ, исследованной в 0,001562, 0,003125, 0,00625, 0,0125, 0,025, 0,05 и 0,1% растворах, составляют 22,9, 216,0, 418,7, 547,1, 604,1, 1181,6 и 785,9, тогда как для инокаин+ФР, взятого в 0,0125, 0,025, 0,05, 0,1 и 0,2% растворах – 294,0, 374,6, 649,7, 964,7 и 1191,2 соответственно. Индексы Валета для сочетания инокаин+В-ПЭГ по отношению к композиции инокаин+ФР, в которых инокаин взят для сопоставления в 0,0125, 0,025, 0,05, 0,1 и 0,2% растворах, равны 2,9, 4,5, 1,9, 3,1 и 3,9; ЭАК составляют 0,0043, 0,0056, 0,027, 0,032 и 0,051% соответственно (табл. 2).

Таблица 2 - Активность сочетаний инокаин + В-ПЭГ и инокаин + ФР (экспозиция 24 ч.) при переднекамерной анестезии глаза кролика

Концентрация инокаина ¹ , %	Индексы Ренье ²		ЭАК, % инокаин + В-ПЭГ	Индекс Валета
	инокаин + В-ПЭГ	инокаин + ФР		
0,001562	22,9 ± 4,3 (12,6 ÷ 33,1)	НА		
0,003125	216,0 ± 33,1 (136,6 ÷ 295,4)	НА		
0,00625	418,7 ± 17,4 (377,1 ÷ 460,4)	НА		
0,0125	547,1 ± 18,6 (502,5 ÷ 591,7)	294,0 ± 4,6 (282,9 ÷ 305,1)	0,0043	2,9
0,025	604,1 ± 12,3 (574,7 ÷ 633,6)	374,6 ± 15,9 (336,5 ÷ 412,8)	0,0056	4,5
0,05	1181,6 ± 44,3 (1075,2 ÷ 1288,0)	649,7 ± 18,7 (604,9 ÷ 694,6)	0,027	1,9
0,1	785,9 ± 21,5 (734,2 ÷ 837,6)	964,7 ± 15,9 (926,5 ÷ 1003,0)	0,032	3,1
0,2	НИ	1191,2 ± 33,8 (1110,1 ÷ 1272,4)	0,051	3,9

¹ По отношению к инокаин + ФР.

Примечание. 1. Представлены средние арифметические, вычисленные из 8 опытов, со стандартной ошибкой средней. 2. В скобках: круглых – доверительные границы при $p = 0,05$. 3. НА – не активно, НИ – не исследовалось.

Расчеты ЭК₅₀ и ШТД показали, что для сочетания инокаин + В-ПЭГ они равны 0,0149% и 4053,7, а для инокаин + ФР – 0,0439% и 1287,0, т. е. первое сочетание по активности и ШТД в 2,0 и 3,0 раза соответственно превосходит второе.

Анализ периодов анестезии выявил, что время НА при применении инокаин + В-ПЭГ, содержащей инокаин в пороговой концентрации (0,001562%) составило 2,0 мин.; полной анестезии не наблюдалось; ОПО составила 5,0 мин.

При увеличении концентрации инокаина до 0,003125% и 0,00625% в сочетании его с В-ПЭГ время НА и НПА для обоих концентраций оказалось равным 2,0 и 3,0 мин., ОПА – 6,2 и 10,0 мин., ОПО была равной 12,0 и 23,8 мин. соответственно.

Последующее повышение концентрации инокаина до 0,0125% в композиции с В-ПЭГ индуцировало НА на 2,0 мин., НПА и ОПА наблюдалось на 3,0 и 16,9 мин., ОПО достигала 31,3 мин. Для сочетания инокаина + ФР в пороговой концентрации инокаина равной 0,0125% время НА было равно 1,0 мин., НПА и ОПА равнялось 3,0 и 5,0 мин., ОПО была равной 18,4 мин. Следовательно по первому показателю композиция инокаин+ В-ПЭГ уступает инокаин + ФР в 2,0 раза, по второму – сопоставимо с ним, а по двум последним превосходит инокаин + ФР в 3,4 и 1,7 раза соответственно.

Время НА, НПА и ОПА, а так же ОПО действия для сочетаний инокаин + В-ПЭГ и инокаин + ФР, в которых концентрация анестетика составляла 0,025%, было равно 1,3 и 1,6, 3,0 и 3,0, 18,1 и 6,9, 35,0 и 28,1 мин. соответственно, т.е. по первому показателю инокаин + В-ПЭГ превосходит инокаин + ФР в 1,2 раза, по второму оба сочетания сопоставимы, а по последним двум в 2,6 и 1,3 раза превосходит инокаин + ФР (табл. 12, рис. 33). При увеличении концентрации инокаина в исследованных композициях до 0,05%, время НА, НПА и ОПА, а так же ОПО составило 1,4 и 1,8, 3,0 и 3,0, 52,5 и 17,9, 67,8 и 34,6 мин. соответственно. Следовательно по первому показателю инокаин + В-ПЭГ превосходит инокаин + ФР в 1,3 раза, по второму – сопоставимо, по третьему и четвертому – в 2,9 и 2,0 раза более значимо.

Последующее увеличение концентрации инокаина до 0,1% в композициях как с В-ПЭГ, так и с ФР индуцировало время НА, НПА и ОПА, а так же ОПО составила 1,0 и 1,5, 2,0 и 3,0, 34,4 и 44,4, 50,8 и 62,4 мин. соответственно; т.е. по первому и второму показателю инокаин + В-ПЭГ превосходит

инокаин + ФР в 1,5 раза, по третьему и четвертому – в 1,3 и 1,2 раза менее значимо.

Сочетание инокаин + ФР в 0,2% концентрациях индуцировали НА на 1,0 мин., время НПА и ОПА составило 3,0 и 66,3 мин.; ОПО оказалась равной 91,5 мин. соответственно.

Таким образом, в условиях переднекамерной анестезии глаза кролика сочетание инокаин+В-ПЭГ при **1- и, особенно, 24-часовой** экспозиции по активности, глубине и продолжительности обезболивающего эффекта значительно превосходит инокаин + ФР; обе композиции в принятых условиях эксперимента не оказывают раздражающего действия на ткани переднего отрезка глаза, вызывают дозозависимое расширение зрачка.

Литература:

1. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Кояндер Ю.П. Эффективность эпibuльбарной анестезии в амбулаторной хирургии катаракты и глаукомы // *Современные технологии хирургии катаракты: сб. науч. тр. М., 2002. С. 21-28*
2. Бакунина Н.А., Иванов И.Л. Рациональный метод местной анестезии в офтальмологии // VIII Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием «Федоровские чтения - 2009»: сб. науч. ст. М., 2009. С. 322-323.
3. Преимущества без инъекционной анестезии в амбулаторной офтальмохирургии / Л.О. Карданова [и др.] // *Современные технологии хирургии катаракты: сб. науч. тр. М., 2002. С. 155-161.*
4. Canavan K.S., Dark A., Garrioch M.A. Sub-Tenon's administration of local anaesthetic: a review of the technique // *Br. J. Anaesth. 2003. Vol. 17. P. 1003-1107.*
5. Topical anaesthesia for cataract surgery with photoemulsification: lidocain 2% versus ropivacaine 1%: preliminary results / Lo Martire N. [etc.] // *Minerva Anaesthesiol. 2002. Vol. 68. P. 529-535.*
6. Галенко-Ярошевский П.А., Лисицына Н.П., Тахчиди Х.П. Активность сочетаний инокаина с визитоном-ПЭГ в условиях анестезии поверхностным методом // *Кубанский научный медицинский вестник. 2009. №2. С. 66-69.*
7. Мембранотропная активность соединения РУ-1275 с анестезирующими свойствами и его смеси с визитоном-ПЭГ / А.П. Галенко-Ярошевский [и др.] // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2011. Т. 9, №2. С. 42-50.*
8. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк [и др.]. Киев: Вища школа, 1983, – 381 с.
9. Каркищенко Н.Н. Лабораторные животные (положение и руководство). М., 2003. 138 с.
10. Valette G. Sur quelquesbenzhydrylaminesalcoxyeesetnalogenees // *Etude chimiqeetpharmacodynamique. Paris, 1926.*

References:

1. Anisimova S.Y., Anisimov S.I., Koyander.Y.P. Efficiency of epibulbary anesthesia in outpatient cataract and glaucoma surgery // *Modern technologies of cataract surgery: coll. scientific. works. M., 2002. P. 21-28*
2. Bakunina N.A., Ivanov I.L. Efficient method of local anesthesia in ophthalmology // VIII All-Russian Scientific and practical conference with Int. participation "Fyodorov's Readings-2009": coll. scientific articles. M., 2009. P. 322-323.
3. Benefits of non-injection anesthesia in an outpatient eye surgery / Cardanova L.O. // *Modern technologies of cataract surgery: coll. scientific. works. M., 2002. P.155-161.*
4. Canavan K.S., Dark A., Garrioch M.A. Sub-Tenon's administration of local anaesthetic: a review of the technique // *Br. J. Anaesth. 2003. Vol. 17. P. 1003-1107.*
5. Topical anaesthesia for cataract surgery with photoemulsification: lidocain 2% versus ropivacaine 1%: preliminary results / Lo Martire N. // *Minerva Anaesthesiol. 2002. Vol. 68. P. 529-535.*
6. Galenko-Yaroshevsky P.A., Lisitsyna N.P., Takhchidi H.P. Activity of inoacaine combination with visitone -PEG under surface anesthesia method // *Kuban Scientific Medical Journal. 2009. № 2. P. 66-69.*
7. Membranotropic activity of the compound RU-1275 with anesthetic properties and its mixture with visitone- PEG / Galenko- Yaroshevsky A.P. // *Reviews on clin. farmacol. and remedy therapy. 2011. V. 9, № 2. P. 42-50.*
8. Laboratory animals. Breeding, keeping, use in the experiments/ Zapadnyuk I.P. Kiev: Vishcha School, 1983. 381 p.
9. Karkishchenko N.N. Laboratory animals (Guidance). M., 2003. 138 p.
10. Valette G. Sur quelquesbenzhydrylaminesalcoxyeesetnalogenees. // *Etude chimiqeetpharmacodynamique. Paris, 1926.*