

И.О. ПОХОДЕНЬКО-ЧУДАКОВА¹,
Е.В. МАКСИМОВИЧ¹, С.Ф. КУРАЛЕНЯ²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ВВЕДЕНИЯ 2% ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,

УЗ «Минский консультативно-диагностический центр»²,

Республика Беларусь

Цель. Изучить морфологические изменения паренхиматозных органов лабораторных животных при различных вариантах введения местного анестетика 2% лидокаина гидрохлорида в эксперименте при частых повторных его инъекциях.

Материал и методы. Исследование выполнено на 27 самцах белых мышей. Все животные были разделены на две серии (16 и 11 особей, соответственно), которым 5 раз через каждые 3-4 дня вводили анестетик в дозе 50 мг/кг массы тела. Животным 1 серии препарат вводили в челюстно-лицевую область (вариант проводниковой мандибулярной анестезии внепотовым способом), а животным 2-й серии – внутрибрюшинно.

Результаты. Летальность после введения 2% лидокаина гидрохлорида в первой серии составила 37,5%. Во второй серии летальных исходов не было. Выявлена значительная частота токсических проявлений со стороны центральной нервной системы у экспериментальных животных первой серии, что может быть объяснено особенностями васкуляризации и иннервации головы и шеи. Наиболее выраженные морфологические изменения паренхиматозных органов наблюдались также у животных 1 серии.

Заключение. Морфологические изменения паренхиматозных органов лабораторных животных зависят от области введения 2% лидокаина гидрохлорида, что необходимо учитывать при проведении доклинических испытаний лекарственных средств, применяемых в стоматологической практике.

Ключевые слова: морфологические изменения, токсичность, лидокаин

Objectives. To study the morphological changes of the parenchymatous organs of the laboratory animals at various variants of the local anesthetic 2% lidocaine hydrochloride solution in the experiment at its frequent repeated injections.

Methods. The research was carried out on 27 white mouse males. All animals were divided into two series (16 and 11 animals) in which the anesthetic was injected 5 times a day in every 3-4 days (in the dose 50 mg/kg of the animal weight). Anesthetic injection was made in the maxillofacial area in the animals of the first series (the variant of the conducting mandibular anesthesia outside the mouth); intraperitoneal introduction of the drugs was made in the second series animals.

Results. Lethality after 2% lidocaine hydrochloride solution injection made up 37,5%. There were no lethal outcomes in the second series. Significant incidence of toxic manifestation from the central nervous system was established in the experimental animals of the first series; it can be explained by peculiarity of the head and neck vascularization and innervation. The most evident morphological changes of the parenchymatous organs were noted in the animals of the first series.

Conclusions. Morphological changes of the parenchymatous organs of the laboratory animals depend on the region of 2% lidocaine hydrochloride solution injection; it should be taken into consideration when conducting preclinical studies of drugs, used in the dental practice.

Keywords: morphological changes, toxicity, lidocaine

Введение

Одно из основных направлений современных клинических исследований связано с изучением патологических изменений, происходящих в организме при острых и хронических токсических воздействиях тех или иных лекарственных средств и поисками путей их профилактики [1]. Существенную помощь в исследовании механизмов развития морфофункциональных осложнений острой и хронической токсичности лекарственных средств, в том числе и в стоматологии оказывают экспериментальные исследования [2, 3]. Они по-

зволяют проследить динамику патологических изменений в организме и составить представление о развитии патологических процессов на системном, органном, клеточном уровнях, что является необходимым условием для разработки эффективных методов профилактики. Моделирование токсических эффектов химических веществ наиболее часто осуществляется на грызунах. Белые лабораторные мыши, являющиеся альбиносами домашней серой мыши, как правило, используются для определения токсичности химических веществ и стандартизации фармакологических препаратов [4]. Предпочтение в токсикологических исследованиях

отдаются самцам, так как они не демонстрируют резких и значимых изменений гормонального уровня [5]. В большинстве источников подчеркивается, что при экспериментальном изучении токсически обусловленной патологии особое значение следует придавать способам моделирования концентраций токсических веществ, соответствующих реальным условиям повседневной клинической практики [6]. При исследовании абсолютного большинства лекарственных средств, в том числе и местных анестетиков, в доклинических испытаниях используется метод внутрибрюшинного введения препарата [7]. Однако следует отметить, что все стоматологические вмешательства проводятся в челюстно-лицевой области, отличающейся интенсивностью васкуляризации и иннервации, а также близостью расположения к центральной нервной системе (ЦНС) [8].

На современном этапе 2% лидокаин гидрохлорид является одним из наиболее доступных и часто используемых местных анестетиков в повседневной стоматологической практике [9]. При этом в доступной отечественной и зарубежной специальной литературе не было выявлено информации о результатах сравнительной оценки морфологических изменений при различных вариантах введения 2% лидокаина гидрохлорида в условиях эксперимента.

Все указанные факты подтверждают актуальность данной работы и определяют целесообразность проведенных исследований.

Цель работы – проведение сравнительной оценки морфологических изменений органов лабораторных животных при различных вариантах введения одного из наиболее часто используемых в стоматологии местных анестетиков – 2% лидокаина гидрохлорида.

Материал и методы

Изучение токсических свойств местного анестетика – 2% лидокаина гидрохлорида в условиях эксперимента осуществлялось для установления степени его повреждающего действия при многократных введениях, определения уровня вызываемых повреждений, а также выявления наиболее чувствительных к токсическому действию органов и систем организма лабораторных животных.

Экспериментальное исследование выполнено на 27 половозрелых самцах лабораторных белых мышей массой 22-35 г. Животные были получены из питомника Центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Белорусский государственный медицинский университет». Перед экспериментом животные

прошли двухнедельный карантин и содержались на стандартном рационе вивария. Исследования осуществляли в строгом соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными [10]. Терапевтическая доза лидокаина рассчитывалась на единицу массы тела экспериментального объекта, исходя из данных клинической фармакологии [11].

Все экспериментальные животные были разделены на две серии, которым 5 раз через каждые 3-4 дня вводили 2% раствор лидокаина гидрохлорида в дозе 50 мг/кг массы тела. Первой серии лабораторных животных (16 особей) 2% лидокаин гидрохлорид вводили в челюстно-лицевую область (в подчелюстную область, моделируя вариант мандибулярной анестезии вноротовым доступом). Второй серии (11 особей) 2% лидокаин гидрохлорид вводили в той же дозировке внутрибрюшенно в соответствии с утвержденной методикой [12].

В ходе эксперимента изучались поведенческие реакции животных на введение анестетика, отмечались токсические влияния на ЦНС (судорожные явления, вялость, явления гемипареза или парапареза, гиперактивность). Регистрировали наличие одышки. Фиксировали факты летальности.

У погибших и выведенных из эксперимента особей осуществляли забор паренхиматозных органов на патоморфологическое исследование на каждом из этапов выполнения эксперимента. Животные выводились из эксперимента через 10 минут после пятого введения 2% лидокаина гидрохлорида путем декапитации.

Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили по стандартной схеме через спирты восходящей крепости и заключали в гистомикс. Изготовленные серийные гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином с последующим заключением в бальзам [7]. Гистологические препараты подверглись тщательному изучению с использованием световой микроскопии.

Результаты и обсуждение

Летальность после введения 2% лидокаина гидрохлорида в первой серии составила 37,5%. Летальные исходы у большинства указанных животных (25%) констатировались в течение 5 минут после введения препарата с выраженным явлением гемипареза на стороне введения, парапарезом, с судорожным синдромом. В отдельных наблюдениях (12,5% данной серии) летальный исход констатировался «на игле». У всех особей первой серии отмечалась одышка с участием в акте дыхания вспомогательной

мускулатуры. Во второй серии летальных исходов не было. У животных этой серии отсутствовали токсические побочные эффекты со стороны ЦНС.

По результатам патоморфологических исследований в первой серии после 5 введений местного анестетика в препаратах печени отмечался слабо выраженный ядерный полиморфизм, мелкие немногочисленные очаги некроза гепатоцитов с перифокальной воспалительной реакцией. В инфильтрате визуализировалось большое число эозинофилов. Отмечалась незначительная воспалительная инфильтрация в отдельных портальных трактах, констатировался нерезко выраженный, преимущественно внутрипротоковый, холестаз. В отдельных препаратах выявлялась более выраженная воспалительная реакция во всех портальных трактах. Визуализировалась воспалительная инфильтрация вокруг центральных вен. Воспалительный инфильтрат был представлен преимущественно лимфоцитами с примесью небольшого числа эозинофилов и единичных нейтрофилов. Констатировались многочисленные мелкие очаги некроза гепатоцитов. В отдельных ядрах определялись эозинофильные внутриядерные включения (рис. 1 а, см. цв. вкладыш).

При патоморфологическом изучении почек в части препаратов отмечалось нерезко выраженное полнокровие с единичными диапедезными кровоизлияниями, неравномерное полнокровие клубочков, дистрофические изменения канальцевого эпителия и мелкие немногочисленные круглоклеточные инфильтраты в интерстиции. В отдельных препаратах отмечалось большее число инфильтратов и увеличение их размеров. В единичных клубочках выявлялись сосудистые нарушения (мукоидное и фибринOIDное набухание) (рис. 2 а, см. цв. вкладыш).

Патоморфологическое исследование печени препаратов второй серии выявило единичные (2-3 в срезе) мелкие очажки некроза гепатоцитов с перифокальной воспалительной реакцией и скучную, мелкоочаговую воспалительную инфильтрацию единичных портальных трактов (рис. 1 б, см. цв. вкладыш).

Результаты изучения препаратов почек у особей данной серии констатировали обычное гистологическое строение без патологических изменений (рис. 2 б, см. цв. вкладыш).

Становится очевидным, что область введения исследуемого местного анестетика существенно отражается на его токсических проявлениях со стороны органов и систем организма экспериментального животного. Частые повторные введения 2% раствора лидокаина гидрохлорида в челюстно-лицевую область не

всегда безопасны. Значительная частота токсических проявлений со стороны центральной нервной системы у экспериментальных животных первой серии может быть объяснена особенностями вакуляризации и иннервации головы и шеи.

Гепатотокическое действие 2% лидокаина гидрохлорида может объясняться фармакокинетикой и фармакодинамикой данного лекарственного средства, так как известно, что 70% введенного препарата подвергается биотрансформации при первом прохождении через печень. При этом, 90-95% дозы лидокаина метаболизируется в печени микросомальными оксидазами путем окислительного М-дезалкилирования аминогруппы, гидроксилирования кольца, расщепления амидной связи и конъюгации. Образующиеся метаболиты (моноэтилглицинсилидин и глицинсилидин) частично сохраняют активность и могут оказывать токсическое действие. Моноэтилглицинсилидин оказывается способным вызывать судороги, а глицинсилидин – угнетать ЦНС [11]. Кроме того, указанные соединения обладают ганглиоблокирующим эффектом, влияют на кровяное давление и сердечную деятельность [13, 14]. Известно, что при введении без вазоконстриктора 2% лидокаин гидрохлорид быстро всасывается, расширяет сосуды, что усугубляет ситуацию, в значительной мере увеличивает риск побочных эффектов и сокращает период действия анестетика.

Изложенное выше дает основание заключить, что доклинические исследования лекарственных средств используемых в стоматологии, в том числе и анестетиков, следует проводить именно в челюстно-лицевой области, так как именно этот вариант введения наиболее полно моделирует реальную клиническую ситуацию с учетом интенсивности вакуляризации, иннервации и близости расположения ЦНС.

Заключение

Морфологические изменения паренхиматозных органов лабораторных животных зависят от области введения 2% лидокаина гидрохлорида, что необходимо учитывать при проведении доклинических испытаний лекарственных средств, применяемых в стоматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кржечковская, В.В. Лекарственные средства в анестезиологии. Местные анестетики / В. В. Кржечковская, Р. Ш. Вахтангишвили. – Ростов н/Д: Феникс, 2006. – 192 с.

2. Выявление повышенной чувствительности организма к стоматологическим препаратам *in vitro* / И. Д. Понякина [и др.] // Стоматология для всех. – 2004. – № 3. – С. 44-50.
3. Виолин, Б. В. Изучение токсичности лекарственной формы флорфеникола для перорального применения в опытах на лабораторных животных / Б. В. Виолин, И. Д. Игнатова, А. Д. Игнатова // Сб. науч. тр. ВГНКИ. – 2006. – Т. 67. – С. 175-181.
4. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous lidocaine with tolerance to articaine: confirmation by *in vivo* and *in vitro* tests / A. J. Bircher [et al.] // Contact Dermatitis. – 1996. – Vol. 34, N 6. – Р. 387-389.
5. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / Е. А. Астакшин [и др.]; под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачва. – М.: Стандартинформ, 2010. – 344 с.
6. Куценко, С. А. Основы токсикологии: учеб. пособие / С. А. Куценко. – СПб.: Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова, 2002. – 395 с.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хибриева. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
8. Клиническая анатомия и оперативная хирургия головы и шеи / А. Л. Воробьев [и др.]. – СПб.: Элби-СПб., 2008. – 256 с.
9. Столяренко, П. Ю. История создания лидокаина / П. Ю. Столяренко. – Самара: СамГМУ, 2001. – 36 с.
10. Денисов, С. Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С. Д. Денисов, Т. С. Морозкина // Здравоохранение. – 2001. – № 4. – С. 40-42.
11. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. – М.: Литтерра, 2005. – Спец. вып.: Сер. Рациональная фармакотерапия. – 288 с.
12. Требования к постановке экспериментальных исследований для первично-токсической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция / А. В. Половинкин [и др.]. – Введ. 01.11.2004. – Минск, 2004. – 43 с.
13. Маламед, С. Ф. Аллергические и токсические реакции на местные анестетики / С. Ф. Маламед // Клин. стоматология. – 2004. – № 4. – С. 26-30.
14. Гажва, С. И. Методы обезболивания в стоматологии при сердечно-сосудистых заболеваниях / С. И. Гажва, В. В. Пичугин, В. В. Соколов. – Н. Новгород: НГМА, 2008. – 124 с.

Адрес для корреспонденции

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83,
Белорусский государственный
медицинский университет,
кафедра хирургической стоматологии,
тел. раб. +375 17 254-32-44,
тел. моб. +375 29 644-07-20,
e-mail: ip-c@yandex.ru,
Походенько-Чудакова Ирина Олеговна

Сведения об авторах

Походенько-Чудакова И.О., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».
Максимович Е.В., ассистент кафедры хирургической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».
Кураленя С.Ф., заведующая лабораторией клинической патогистологии УЗ «Минский консультативно-диагностический центр».

Поступила 14.10.2011 г.
